

Traitement antihypertenseur fondé sur la mesure de la pression artérielle à domicile ou sur sa mesure au cabinet médical

Un essai contrôlé randomisé

Jan A. Staessen, MD, PhD

Elly Den Hond, PhD

Hilde Celis, MD

Robert Fagard, MD, PhD

Louis Keary, MD

Guy Vandenhoven, MD

Eoin T. O'Brien, MD, FRCP

Pour les investigateurs de l'essai

Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP)

Dans une étude publiée en 1997,¹ il a été montré que l'adaptation du traitement antihypertenseur se fondant sur la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) plutôt que sur la surveillance traditionnelle de la pression artérielle (PA) au cabinet du médecin avait conduit, après 6 mois de suivi, à une diminution de la puissance globale du traitement médicamenteux, tout en préservant le contrôle de la PA, le bien-être général et l'inhibition de l'hypertrophie ventriculaire gauche, mais que cette méthode n'avait pas abaissé les coûts du traitement antihypertenseur. Comparée à la MAPA, l'auto-évaluation de la PA à domicile est moins coûteuse. Appliquée de manière standard, l'auto-évaluation a plusieurs avantages en commun avec la MAPA dont le grand nombre de mesures de la PA, l'absence « d'effet blouse blanche » et, lorsque des appareils automatiques sont utilisés, l'absence de biais d'observateur.² En outre, l'auto-évaluation augmente l'observance thérapeutique et, par comparaison avec la prise en charge habituelle, entraîne peut-être une diminution du nombre de consultations médicales.³

Peu d'études de cohortes prospectives portant sur l'association entre l'auto-évaluation de la PA et le devenir des patients sur un plan cardio-vasculaire ont été publiées⁴⁻⁶. Des recommandations établies par consensus^{7,8} proposent des seuils diagnostiques pour pouvoir mettre en application clinique l'auto-

Contexte L'auto-évaluation de la pression artérielle est de plus en plus utilisée dans la pratique clinique. Une nouvelle étude est, cependant, nécessaire pour en connaître les conséquences sur le traitement de l'hypertension artérielle (HTA).

Objectif Comparer l'utilisation de la mesure de la pression artérielle (PA) au cabinet du médecin et celle de cette mesure à domicile dans le traitement des patients hypertendus.

Plan expérimental, cadre et participants Un essai contrôlé randomisé en aveugle a été mené entre mars 1997 et avril 2002 dans 56 cabinets de consultation de médecins généralistes et 3 services de consultations externes hospitalières en Belgique, et dans un centre médical spécialisé dans l'HTA à Dublin, Irlande. Quatre cent participants ayant une PA diastolique (PAD), mesurée au cabinet du médecin, supérieure ou égale à 95 mm Hg ont été inclus dans l'étude et suivis pendant 1 an.

Interventions Le traitement médicamenteux antihypertenseur a été adapté pas à pas en se fondant soit sur l'auto-évaluation de la PAD à domicile (moyenne de 6 mesures par jour durant 1 semaine; n = 203), soit sur la moyenne de 3 relevés de la PAD en position assise au cabinet du médecin (n = 197). Si la PAD servant de guide au traitement était supérieure aux valeurs cibles (> 89 mm Hg), égale (80 – 89 mm Hg) ou inférieure (< 80 mm Hg), un médecin tenu dans l'ignorance de la méthode attribuée par randomisation agissait respectivement en augmentant le traitement antihypertenseur, en le laissant à l'identique ou en le diminuant.

Principaux critères de jugement Niveaux de PA au cabinet et à domicile, PA ambulatoire sur 24 heures, puissance du traitement médicamenteux, masse ventriculaire gauche évaluée par électrocardiographie et échocardiographie, symptômes rapportés au moyen d'un questionnaire et coûts de traitement.

Résultats A la fin de l'étude (médiane de suivi : 350 jours; intervalle interquartile : 326 – 409 jours), plus de patients dans le groupe PA à domicile que dans le groupe PA au cabinet avaient arrêté le traitement antihypertenseur (25,6 % versus 11,3 %; $p < 0,001$), sans différence significative dans le pourcentage de patients ayant évolué vers un traitement polymédicamenteux (38,7 % versus 45,1 %; $p = 0,14$). Les mesures finales de PA relevées au cabinet, à domicile et en ambulatoire sur 24 heures ont été plus élevées ($p < 0,001$) dans le groupe PA à domicile que dans le groupe PA au cabinet. Les différences moyennes de PA systoliques/diastoliques, ajustées sur les valeurs de départ, entre le groupe PA à domicile et le groupe PA au cabinet ont été, respectivement, de 6,8/3,5 mm Hg, 4,9/2,9 mm Hg et 4,9/2,9 mm Hg. La masse ventriculaire gauche et les symptômes rapportés ont été similaires dans les 2 groupes. Les coûts, pour 100 patients suivis pendant 1 mois, n'ont été que légèrement plus faibles dans le groupe PA à domicile (3 875 € versus 3 522 €; $p = 0,04$).

Conclusions Adapter le traitement antihypertenseur en se fondant sur la PA à domicile plutôt que sur la PA au cabinet médical a conduit à avoir un traitement médicamenteux moins intensif et des coûts de traitement très légèrement inférieurs, mais également un moins bon contrôle de la PA, sans différences dans le bien-être général des patients et de la masse ventriculaire gauche. L'auto-évaluation a également permis d'identifier les patients ayant une HTA par "effet blouse blanche". Nos constatations montrent l'intérêt, pour évaluer la PA, d'une stratégie pas à pas dans laquelle l'auto-évaluation et la surveillance ambulatoire sont des méthodes complémentaires de la mesure traditionnelle de la PA au cabinet; elles mettent en lumière la nécessité pour établir un éventail des valeurs normales de la PA mesurée à domicile d'effectuer des études prospectives s'intéressant au devenir des patients.

JAMA 2004;291:955-964.

www.jama.com

Les affiliations des auteurs, leurs liens financiers et la liste complète des investigateurs de l'essai Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure Trial Investigators sont indiqués à la fin de cette étude.

Correspondance : Jan A. Staessen, MD, PhD, FAHA, Studiecoördinatiecentrum, Laboratorium Hypertensie, Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium (jan.staessen@med.kuleuven.ac.be).

évaluation de la PA, mais ces seuils sont basés sur des études d'observation⁹⁻¹⁵ et n'ont jamais été testés dans des essais cliniques randomisés à large échelle. Le principal objectif de l'essai THOP (*Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure*)¹⁶ a été de comparer 2 méthodes, l'auto-évaluation de la PA et la mesure traditionnelle de la PA au cabinet médical, utilisées en tant que guides pour l'établissement et l'adaptation d'un traitement médicamenteux antihypertenseur. L'essai THOP prolonge nos travaux précédents sur la MAPA.¹

MÉTHODES

Plan expérimental et interventions

Les comités d'éthique de l'université de Louvain, Louvain, Belgique et du *Beaumont Hospital*, Dublin, Irlande ont approuvé le protocole de l'essai THOP¹⁶ qui a été mené, en conformité avec la Déclaration d'Helsinki,¹⁷ dans 56 cabinets de consultation de médecins généralistes et 3 services de consultations externes hospitalières en Belgique, et dans un centre médical spécialisé dans l'hypertension artérielle (HTA) à Dublin, Irlande. Lors de la sélection initiale, les patients ont signé un formulaire de consentement éclairé. Les patients hypertendus, hommes et femmes, pouvaient être inclus dans l'étude s'ils étaient âgés d'au moins 18 ans et s'ils n'avaient pas de traitement antihypertenseur ou si leur traitement ne comprenait pas plus de 2 agents antihypertenseurs différents. Les candidats potentiels ont été invités à se rendre à 2 consultations complémentaires de pré-inclusion, à 2 à 4 semaines d'intervalle, leur situation vis-à-vis de la prise d'un traitement et les médicaments éventuellement pris étant maintenus à l'identique. Trois relevés consécutifs de la PA diastolique (PAD) ont été effectués, en position assise, à chacune des 2 consultations de pré-inclusion. Les patients pouvaient être randomisés si la moyenne des derniers de ces relevés se situait entre 95 et 114 mm Hg. Les patients ayant une PAD supérieure à ces valeurs étaient également acceptés dans l'étude mais ils étaient réexaminés à des intervalles plus courts. Les femmes en âge de procréer devaient utiliser une méthode contraceptive fiable. Les patients étaient exclus s'ils avaient une insuffisance cardiaque, un angor instable ou une rétinopathie hypertensive au stade III ou IV, s'ils avaient eu un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC) dans l'année précédant le recrutement, s'ils avaient une maladie sévère n'impliquant pas l'appareil cardio-vasculaire (par exemple, un cancer ou une cirrhose du foie), un taux de créatinine sérique supérieur à 177 µmol/l (20 mg/l), des troubles mentaux ou une pharmacodépen-

dance. Les patients effectuant un travail posté de nuit ne pouvaient pas non plus être inclus dans l'essai.

Après stratification par centre, le directeur de l'étude, basé au centre de coordination, a attribué aux patients, en utilisant une fonction informatique de nombres aléatoires, soit un traitement fondé sur leur PA mesurée à domicile soit un traitement fondé sur leur PA mesurée au cabinet du médecin. Pour les mesures effectuées à domicile, les patients ont utilisé des appareils validés, utilisant la méthode oscillométrique, Omron HEM-705 CP¹⁸ (Omron Inc., Kyoto, Japon), calibrés par le fabricant avant leur utilisation dans l'essai. La PA auto-évaluée était la moyenne de tous les relevés effectués durant les 7 jours précédant chaque consultation de suivi. Les patients devaient effectuer 3 auto-évaluations consécutives de leur PA 2 fois par jour, le matin entre 6 heures et 10 heures et le soir entre 18 heures et 22 heures, après 5 minutes de repos en position assise. Ils devaient enregistrer et imprimer leurs valeurs de PA et la fréquence de leur pouls, en même temps que le jour et l'heure. La PA au cabinet était la moyenne de 3 relevés consécutifs effectués par le médecin pendant la journée, durant les heures normales d'ouverture du cabinet, après que le patient soit resté assis pendant 5 minutes. La préférence des investigateurs concernant le dernier chiffre de PA était surveillée tous les 6 mois. Quelle que soit la méthode attribuée par la randomisation, les PA au cabinet et à domicile étaient toutes 2 disponibles à chaque consultation. De plus, au moment de la randomisation, à 6 mois, et à la dernière consultation du suivi, les patients ont eu une MAPA sur 24 heures avec des appareils enregistreurs validés,¹⁸ utilisant la méthode oscillométrique, SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, Washington). Ces appareils étaient programmés pour effectuer une mesure de la PA toutes les 15 minutes entre 8 heures et 22 heures et toutes les 30 minutes en dehors de cette plage horaire. Les mesures de PA diurne et nocturne ont été calculées avec une pondération horaire, les intervalles de temps étant fixés respectivement entre 10 heures du matin et 20 heures et entre minuit et 6 heures du matin.

Après la randomisation, des consultations de suivi ont été programmées à 1 mois et à 2 mois et par la suite tous les 2 mois jusqu'à 1 an. En conformité avec les objectifs thérapeutiques utilisés dans notre précédent essai sur la MAPA,¹ l'éventail de valeurs cibles pour la PAD a été fixé entre 80 et 89 mm Hg, à la fois pour le groupe PA au cabinet et pour le groupe PA à domicile, selon l'attribution faite par la randomisation. Pour atteindre cet objectif, les médecins ont appliqué un schéma thérapeutique standardisé. Après la randomisation,

tous les patients ont débuté – ou sont passés à – une monothérapie par lisinopril, 10 mg/jour (étape 1). Lors des consultations suivantes, le traitement pouvait être intensifié pas à pas: en doublant la dose de lisinopril pour atteindre 20 mg/jour (étape 2); en associant au lisinopril soit 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide, soit 5 mg/jour d'amlodipine (étape 3); et, enfin, en ajoutant 5 mg/jour d'amlodipine chez les patients prenant une association de lisinopril et d'hydrochlorothiazide ou de la prazosine, jusqu'à 6 mg/jour, chez les autres patients (étape 4). Chez les patients ayant des contre-indications connues aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le lisinopril pouvait être remplacé par de l'aténolol à 50 mg/jour (étape 1) ou 100 mg/jour (étape 2).

Immédiatement après chaque consultation, les médecins investigateurs transféraient l'ensemble des informations pertinentes au centre coordinateur de Louvain, en particulier les valeurs de PA au cabinet et à domicile, le traitement en cours, les symptômes, les signes et les nouveaux diagnostics effectués. Un médecin du centre coordinateur, tenu dans l'ignorance des attributions faites par randomisation, prenait toutes les décisions de traitement. Il recevait soit la valeur de PA à domicile soit la valeur de PA au cabinet, selon ce qui avait été attribué au patient. Les investigateurs opérant sur le terrain mettaient ensuite en pratique ses décisions de traitement. Si la PAD servant de guide au traitement était supérieure aux valeurs cibles (> 89 mm Hg), on passait à l'étape de traitement suivante. Si la PAD se situait dans l'intervalle des valeurs cibles (80 – 89 mm Hg), le traitement médical était laissé à l'identique. Si la PAD était inférieure aux valeurs cibles (< 80 mm Hg), le traitement médical était réduit, en retournant à l'étape précédente, ce qui pour les patients à l'étape 1 signifiait l'arrêt des médicaments antihypertenseurs. Les valeurs ambulatoires de la PA n'ont été révélées qu'après la fin l'essai et n'ont jamais été prises en compte dans les décisions de traitement.

Autres mesures cliniques et techniques

Au moment du recrutement, à 2 mois, à 6 mois et à la dernière consultation, les patients ont rempli, pour rendre compte de leurs symptômes, un questionnaire utilisant une échelle à 5 points et employant les qualificatifs suivants: « jamais », « un peu », « modérément », « de façon assez importante » et « beaucoup ». Le questionnaire englobait des symptômes neuro-sensoriels, tels que des sensations vertigineuses, des anomalies de la vision, des troubles du sommeil ou des céphalées; des symptômes circulatoires, tels que des palpitations, des bouffées de chaleur ou un œdème des chevilles;

des plaintes concernant l'appareil uro-génital comprenant les dysfonctionnements sexuels, les modifications du cycle menstruel et les troubles mictionnels; des symptômes variés en relation avec le haut ou le bas appareil digestif; et les perturbations des voies aériennes hautes et basses, en particulier la toux. Les 33 questions étaient combinées pour former un score global et des scores spécifiques d'organes en faisant la moyenne des réponses aux questions individuelles.

Afin d'évaluer la puissance globale du traitement médicamenteux antihypertenseur, il a été attribué pour chaque médicament de l'étude un score proportionnel à la dose du médicament, les valeurs allant de 1 pour la dose maximale journalière (20 mg de lisinopril, 100 mg d'aténolol, 25 mg d'hydrochlorothiazide, 5 mg d'amlodipine ou 6 mg de prazosine) à 0 pour une absence de traitement. Pour chaque patient et à chaque consultation, les scores des différents médicaments étaient additionnés. L'observance thérapeutique a été évaluée par comptage des comprimés.

La masse ventriculaire gauche a été appréciée de manière non invasive au début et à la fin du suivi. L'onde R dans la dérivation aVL, l'indice de Sokolow-Lyon,¹⁹ l'indice de Cornell,²⁰ et le produit de Cornell²¹ ont été déterminés à partir des électrocardiogrammes. Quatre services de consultations externes hospitalières ont participé à la réalisation des examens radiologiques et des échocardiographies Doppler. L'épaisseur moyenne de la paroi du ventricule gauche, l'indice de masse ventriculaire gauche, la fraction de raccourcissement et le rapport des pics de vélocité des ondes de remplissage du ventricule gauche en début de diastole (E) et au moment de la contraction auriculaire (A) ont été déterminés en fonction des conventions et formules établies.^{22,23} Pour l'analyse, nous avons pris les moyennes de 3 à 5 cycles cardiaques.

Nous avons utilisé les chiffres du système d'assurance de santé belge pour estimer les coûts des traitements selon qu'ils étaient établis en fonction de la PA prise à domicile ou au cabinet. Les honoraires médicaux étaient de 30 euros par consultation. En 2002, 1 mois de traitement avec 20 mg/jour de lisinopril, 100 mg/jour d'aténolol, 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide, 5 mg/jour d'amlodipine ou 6 mg/jour de prazosine entraînait respectivement une dépense de 25 €, 15 €, 3 €, 26 € ou 6 €. L'auto-évaluation de la PA à domicile n'étant pas encore remboursée par le système de santé belge, nous avons pris en compte pour estimer son coût le taux de dépréciation des appareils Omron durant l'essai (6,60 € pour 1 semaine de mesures). Etant donné que des différences entre traitements ne pouvaient se produire qu'après la première consultation de

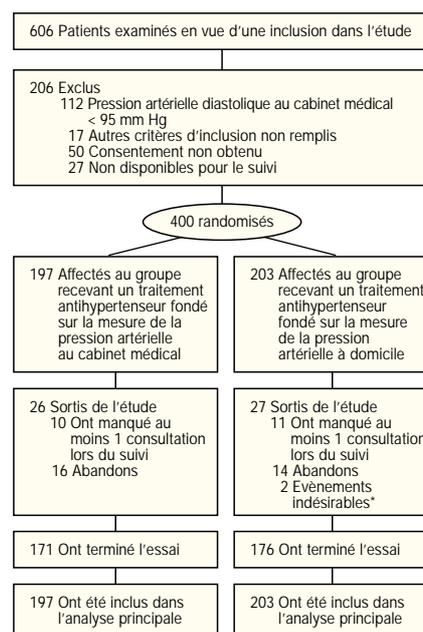
suivi, les calculs n'ont pas tenu compte des dépenses antérieures à cette consultation. Nous avons fait 2 hypothèses. Premièrement, nous avons supposé que si, entre une consultation quelconque et la consultation de fin de suivi, la PA restait bien contrôlée et le traitement inchangé, le même schéma de traitement serait maintenu, à compter de cette consultation, pendant 6 mois de plus sans aucune réévaluation. Deuxièmement, nous avons supposé que les médecins réexamineraient le patient après 2 mois si sa PA à la dernière consultation de l'étude était encore supérieure à l'éventail de valeurs cibles. Ces intervalles ont été choisis parce qu'ils correspondent à ce qui se pratique actuellement dans la plupart des centres spécialisés dans l'hypertension en Belgique.

Analyses statistiques

La principale mesure de l'efficacité du contrôle de la PA a été le niveau tensionnel sur 24 heures. Avec un seuil de signification fixé à 5 % et une puissance à 85 %, environ 200 patients par groupe de traitement devaient être randomisés pour détecter des différences de PA de 5 mm Hg pour la PA systolique (PAS) ou de 2 mm Hg pour la PAD, en supposant des écarts-types respectivement de 15 mm Hg et 10 mm Hg.¹⁶

La gestion de la base de données et les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SAS version 8.1 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord). Les mesures en série ont été analysées en utilisant comme variable principale la différence entre la mesure à l'entrée dans l'étude et la dernière mesure disponible.²⁴ Les différences entre groupes dans les mesures continues ont été calculées en soustrayant les variations moyennes obtenues par rapport aux données de départ dans le groupe PA au cabinet de celles obtenues dans le groupe PA à domicile. Pour les comparaisons entre groupes, nous avons utilisé des tests des sommes des rangs de Mann et Whitney pour les données n'ayant pas une distribution normale et des tests *t* de Student et des analyses de covariance pour les variables ayant une distribution normale. Les pourcentages ont été comparés par des tests de χ^2 et les variations longitudinales dans la situation par rapport au traitement par des estimations de fonction de survie de Kaplan-Meier et des tests du logrank. La probabilité que le traitement puisse être arrêté a été modélisée par rapport à plusieurs variables explicatives en utilisant une régression logistique multiple. L'arrêt du traitement a été défini comme l'arrêt des médicaments avant la fin de la période d'étude à cause d'une PA au cabinet ou à domicile inférieure à 80 mm Hg et restant par la suite au niveau ou au-dessous des valeurs-cibles (80 - 89 mm Hg).

Figure 1. Distribution des participants de l'étude.



* Deux patients du groupe pression artérielle à domicile n'ont pas terminé l'essai en raison de la survenue d'un événement indésirable : un accident vasculaire cérébral non létal est survenu chez l'un et un diagnostic de tumeur maligne cérébrale a été fait chez l'autre.

RÉSULTATS

Distribution des patients

Comme on peut le voir sur la Figure 1, 400 (66,0 %) des 606 patients recrutés dans les 60 lieux de consultation ont rempli les critères d'inclusion et ont été randomisés. Parmi les patients examinés, 554 (91,4 %) étaient belges et 52 (8,6 %) irlandais et parmi les patients randomisés, 373 (93,2 %) étaient belges et 27 (6,8 %) irlandais. Au moment de la randomisation, les groupes PA au cabinet (n = 197) et PA à domicile (n = 203) avaient des caractéristiques similaires (voir Tableau 1) et des valeurs de PA similaires (voir Tableau 2). Vingt-six patients du groupe PA au cabinet (13,2 %) et 27 du groupe PA à domicile (13,3 %) n'ont pas terminé l'étude, soit parce qu'ils l'ont abandonnée (n = 30), soit parce qu'ils ont subi un événement indésirable (n = 2; voir Figure 1), soit parce qu'ils ne se sont pas rendus à 1 ou plusieurs consultations de suivi (n = 21). La médiane de suivi des 400 patients randomisés a été de 350 jours (intervalle interquartile [IIQ]: 326 - 409 jours). Cette médiane a été de 352 jours (IIQ: 323 - 411 jours) dans le groupe PA au cabinet et de 350 jours (IIQ: 327 - 406 jours) dans le groupe PA à domicile.

Puissance du traitement et contrôle de la PA Plus de patients dans le groupe PA à domicile que dans le groupe PA au cabinet ont pu arrêter définitivement le traitement antihypertenseur (voir **Figure 2**), leur PAD ayant été mesurée à moins de 80 mm Hg et s'étant par la suite stabilisée au niveau ou au-dessous des valeurs cibles (25,6 % versus 11,3 %; 2,2 versus 1,0 patient pour 100 suivis pendant 1 mois; logrank, $p < 0,001$). Une tendance inverse a été observée pour les patients poursuivant le traitement avec plusieurs médicaments (38,7 % versus 45,1 %; 3,3 versus 3,8 patients pour 100 suivis durant 1 mois; log rank, $p = 0,14$).

Des analyses complémentaires ont été effectuées afin d'étudier si le sexe, l'âge, la prise antérieure d'un traitement antihypertenseur ou la valeur de la PAD au cabinet ou à domicile au moment de la randomisation pouvaient être des facteurs prédictifs d'un arrêt définitif ultérieur des médicaments antihypertenseurs. Dans le groupe PA à domicile, la probabilité d'arrêter le traitement a augmenté de 2,1 fois à chaque diminution de 5 mm Hg de la valeur de la PAD à domicile au moment de la randomisation (intervalle de confiance [IC] à 95 %: 1,6 à 2,8; $p < 0,001$). Après ajustements sur la PAD au cabinet au moment de la randomisation ($p = 0,42$), sur le sexe ($p = 0,64$),

sur l'âge ($p = 0,86$) et sur la prise antérieure d'un traitement antihypertenseur ($p < 0,001$), l'odds ratio a été de 1,2 (IC à 95 %: 1,1 - 1,3; $p < 0,001$). Ainsi, dans le groupe PA à domicile, une PAD à domicile plus basse au départ et l'absence de prise antérieure d'un traitement antihypertenseur ont été des facteurs prédictifs indépendants d'un arrêt définitif des médicaments antihypertenseurs au cours du suivi. Dans le groupe PA au cabinet, la valeur de la PAD au cabinet au moment de la randomisation n'a pas été un facteur prédictif de l'arrêt du traitement. Les odds ratio associés à une PAD au cabinet à l'entrée dans l'étude inférieure de 5 mm Hg ont été de 1,3 (IC à 95 %: 0,8 - 2,1; $p = 0,21$) avant ajustement et de 1,1 (IC à 95 %: 0,9 - 1,2; $p = 0,23$) après ajustement sur la PAD à domicile au moment de la randomisation ($p = 0,67$), sur le sexe ($p = 0,62$), sur l'âge ($p = 0,62$), et sur la prise antérieure d'un traitement antihypertenseur ($p = 0,004$). Par conséquent, dans le groupe PA au cabinet, seule l'absence de prise antérieure d'un traitement antihypertenseur a été un facteur prédictif de l'arrêt du traitement antihypertenseur au cours du suivi.

Les PA au cabinet, à domicile et en ambulatoire ont baissé ($p < 0,001$) après la randomisation (voir **Tableau 2**). A la première consultation de suivi (voir **Figure 3**),

ces baisses ont été similaires dans les 2 groupes de traitement, atteignant en moyenne 12,0/8,2 mm Hg pour la PA au cabinet et 8,4/5,2 mm Hg pour la PA à domicile. Après la consultation de suivi à 1 mois, la puissance globale du traitement médicamenteux dans le groupe PA au cabinet est devenue plus importante que dans le groupe PA à domicile ($p < 0,001$), bien que les doses quotidiennes de médicaments prises par les patients poursuivant le traitement antihypertenseur aient été similaires (voir **Tableau 3**). Lors de la consultation à 2 mois, la PAS et la PAD ont été significativement plus élevées dans le groupe PA à domicile que dans le groupe PA au cabinet ($p = 0,02$), avec une tendance similaire pour la PAD à 4 mois ($p = 0,01$). A 6 mois (voir **Figure 3**), les baisses de PA ont été d'amplitude similaire dans les 2 groupes randomisés: 19,1/12,8 mm Hg pour la PA au cabinet, 14,3/8,6 mm Hg pour la PA à domicile et 11,6/7,5 mm Hg pour la PA ambulatoire diurne. Après cela, comme on peut le voir sur le **Tableau 2** et la **Figure 3**, les baisses de PA ont été systématiquement et significativement plus importantes dans le groupe PA au cabinet que dans le groupe PA à domicile. Après ajustement sur la PA de départ, le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle, les différences finales entre les 2 groupes de traitement se sont situées entre 4,8 à 6,8 mm Hg pour la PAS et entre 2,9 et 3,5 mm Hg pour la PAD (voir **Tableau 2**). Ces estimations n'ont pas été sensiblement modifiées par un ajustement ultérieur sur la prise antérieure d'un traitement antihypertenseur. Parmi les 51 patients du groupe PA à domicile ayant pu arrêter les médicaments, 33 (64,7 %) ont gardé une PAD à domicile inférieure à 85 mm Hg. Pour les patients du groupe PA au cabinet ($n = 159$) et du groupe PA à domicile ($n = 169$) pour lesquels on disposait d'un comptage des comprimés, les pourcentages réellement pris des quantités prescrites de médicaments de l'étude ont été similaires (89,3 % versus 90,1 %; $p = 0,90$).

Symptômes, événements indésirables et masse ventriculaire gauche

Sur la période entière de suivi, le score moyen de symptômes sur une échelle de 5 points a baissé ($p < 0,001$) de 1,52 (écart-type: 0,36) à 1,40 (écart-type: 0,32) dans le groupe PA au cabinet et de 1,60 (écart-type: 0,40) à 1,50 (écart-type: 0,41) dans le groupe PA à domicile. Les variations des scores globaux de symptômes, ajustées sur les données de départ, ont été similaires dans les 2 groupes à 6 mois (-0,07 versus - 0,10; $p = 0,39$) et à la fin de l'étude (-0,10 versus - 0,10; $p = 0,99$). Les tendances ont été similaires dans les 2 groupes de traitement pour les scores établis pour les sensations vertigineuses, les céphalées, les

Tableau 1. Caractéristiques de départ des patients randomisés pour recevoir un traitement médicamenteux antihypertenseur fondé sur la mesure de la PA au cabinet du médecin ou un traitement fondé sur la mesure à domicile*.

Caractéristiques	Groupe PA au cabinet (n = 197)	Groupe PA à domicile (n = 203)
Age, moyenne (écart-type), ans	52,6 (12,0)	54,2 (12,1)
Indice de masse corporelle, moyenne (écart-type)†	27,7 (4,4)	28,5 (4,7)
Femmes	102 (51,8)	107 (52,7)
Prise de contraceptifs oraux‡	15 (14,7)	9 (8,4)
Traitement hormonal‡	17 (16,7)	19 (17,8)
Traitement antihypertenseur antérieur	85 (43,2)	97 (47,8)
Diurétiques‡	22 (25,9)	29 (29,9)
β-bloquants‡	50 (58,8)	53 (54,6)
Inhibiteurs calciques‡	16 (18,8)	19 (19,6)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine‡	20 (23,5)	26 (26,8)
Autres classes d'antihypertenseurs‡§	11 (12,9)	9 (9,3)
Traitement polymédicamenteux‡	33 (38,8)	39 (40,2)
Recrutés chez des médecins de famille	151 (76,6)	156 (76,8)
Fumeurs	45 (22,8)	42 (20,7)
Consommateurs d'alcool	124 (62,9)	125 (61,6)
Créatinine sérique, moyenne (écart-type), mg/dl	0,98 (0,26)	0,97 (0,19)
Cholestérol total sérique, moyenne (écart-type), mg/dl	225 (41)	224 (40)

Abréviation : PA = pression artérielle.
 Conversion en unités internationales : pour convertir la créatinine en µmol/l, multipliez par 88,4 ; pour convertir le cholestérol en mmol/l, multipliez par 0,0259.
 * Les données sont exprimées en nombres (pourcentages) de patients en l'absence d'autres indications. Les comparaisons entre groupes n'ont pas été statistiquement significatives ($p \geq 0,06$).
 † Poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres.
 ‡ Les pourcentages et les valeurs de p ont été calculés en considérant uniquement les patients pertinents (femmes ou patients recevant un traitement médicamenteux antihypertenseur avant leur recrutement).
 § Les autres classes d'antihypertenseurs comprennent les médicaments à action centrale, les β-bloquants, les vasodilatateurs et les antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II.

palpitations et les œdèmes des chevilles et les symptômes spécifiques d'organe. Des événements indésirables majeurs sont survenus chez 13 patients du groupe PA au cabinet et chez 10 patients du groupe PA à domicile ($p = 0,52$). Cinq patients ont eu des complications cardio-vasculaires majeures (groupe PA au cabinet versus groupe PA à domicile: 1 versus 4), impliquant la circulation coronaire (1 versus 2) ou cérébrale (0 versus 2); 16 ont eu des affections non cardio-vasculaires sévères (10 versus 6), de l'appareil digestif (2 versus 0), du système musculo-squelettique (3 versus 2) ou nécessitant une intervention chirurgicale non cardio-vasculaire (1 versus 2); 2 patients ont développé une dépression sévère (2 versus 0).

Nous avons pu obtenir des électrocardiogrammes et des échocardiogrammes répétés de qualité suffisante pour, respectivement, 355 et 54 patients (voir Tableau 4). Après ajustement sur les valeurs de départ, le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle, les différences entre groupes dans les variations de la plupart des mesures électrocardiographiques et échocardiographiques ont été faibles et statistiquement non significatives (voir Tableau 4). A la fin de l'étude, il y a eu un très léger bénéfice dans le groupe PA au cabinet par rapport au groupe PA à domicile, qui concernait uniquement le rapport E/A à l'échocardiographie ($p = 0,02$).

Coûts des médicaments et des consultations de suivi

Le coût des médicaments s'est monté à 2 120 € pour 100 patients traités durant 1 mois dans le groupe PA au cabinet et à 1 688 € ($p = 0,002$) dans le groupe PA à domicile (voir Tableau 5). Les honoraires moyens des médecins ont été respectivement de 1 759 € et de 1 510 € pour 100 patients-mois ($p < 0,001$). Cependant, les économies potentiellement réalisées dans le groupe PA à domicile en raison de la moindre puissance globale du traitement médicamenteux et de la moindre fréquence des consultations médicales ont été partiellement annulées par les coûts de la surveillance à domicile. Globalement, les dépenses ont été légèrement, mais significativement, plus élevées dans le groupe PA au cabinet, par rapport au groupe PA à domicile (voir Tableau 5).

COMMENTAIRES

Dans cet essai clinique randomisé d'une durée de 1 an, l'adaptation du traitement antihypertenseur en fonction des valeurs de la PA à domicile plutôt qu'en fonction des valeurs de la PA au cabinet a conduit à une baisse de la puissance globale du traitement médicamenteux et à une légère baisse des coûts de traitement mais également à un moins bon contrôle de la PA à long terme, sans différences

dans le bien-être général des patients et de la masse ventriculaire gauche évaluée par électrocardiographie et échocardiographie. D'autre part, par comparaison avec l'évaluation répétée de la PA au cabinet du médecin, l'auto-évaluation de la PA a permis l'arrêt des médicaments antihypertenseurs chez 2 fois plus de patients. L'auto-évaluation a, par conséquent, permis d'identifier des patients ayant une HTA par « effet blouse blanche ». Ces constatations plaident en faveur de l'utilisation d'une stratégie pas à pas pour évaluer la PA.² Conformément aux recommandations actuelles,²⁵ les patients qui ont eu une PA élevée à plusieurs reprises en consultation et qui ont soit une atteinte d'un organe-cible soit un profil de risque cardio-vasculaire élevé

devraient démarrer un traitement médicamenteux. Cependant, lorsque la seule anomalie détectable est une élévation de la PA au cabinet médical ou lorsqu'il existe une atteinte inexpliquée d'un organe-cible chez un patient qui a une PA normale au cabinet, il est nécessaire d'effectuer une auto-évaluation, une MAPA, ou les 2, afin d'exclure, respectivement, une HTA par « effet blouse blanche » (HTA clinique isolée) ou une HTA masquée (HTA en ambulatoire²⁶ ou à domicile^{5,26} isolée).²

Les différences finales de PAS et de PAD entre les groupes randomisés ont été en moyenne de 6,8 et 3,5 mm Hg pour la mesure traditionnelle au cabinet médical et de 4,9 et 2,9 mm Hg pour la MAPA sur 24 heures. Des différences de cette taille sont cliniquement

Tableau 2. Pressions artérielles au moment de la randomisation et à la fin du suivi dans les 2 groupes de traitement.

PA, mm Hg*	Groupe PA au cabinet (n = 197)	Groupe PA à domicile (n = 203)	Différence moyenne (IC à 95 %)	Valeur de p
Cabinet				
Systolique				
Randomisation	159,1 (19,3)	160,8 (18,6)	1,7 (-2,0 à 5,4)	0,37
Variation ajustée	-22,0 (1,1)	-15,3 (1,1)	6,8 (3,6 à 9,9)	< 0,001
Diastolique				
Randomisation	101,5 (6,5)	101,8 (7,4)	0,3 (-1,1 à 1,7)	0,66
Variation ajustée	-14,0 (0,6)	-10,5 (0,6)	3,5 (1,9 à 5,1)	< 0,001
Domicile				
Systolique				
Randomisation	146,4 (17,1)	146,8 (17,2)	0,4 (-3,0 à 3,7)	0,82
Variation ajustée	-16,0 (0,9)	-11,1 (0,9)	4,9 (2,5 à 7,4)	< 0,001
Diastolique				
Randomisation	92,2 (10,2)	92,0 (9,2)	-0,2 (-2,1 à 1,7)	0,85
Variation ajustée	-10,2 (0,5)	-7,3 (0,5)	2,9 (1,5 à 4,3)	< 0,001
24 heures				
Systolique				
Randomisation	141,0 (14,1)	141,9 (14,5)	0,9 (-1,9 à 3,8)	0,52
Variation ajustée	-14,8 (0,9)	-9,9 (0,9)	4,9 (2,5 à 7,4)	< 0,001
Diastolique				
Randomisation	87,9 (9,3)	88,0 (9,9)	0,1 (-1,8 à 2,0)	0,93
Variation ajustée	-10,0 (0,5)	-7,1 (0,5)	2,9 (1,4 à 4,4)	< 0,001
Journée				
Systolique				
Randomisation	148,2 (15,0)	148,9 (15,0)	0,7 (-2,3 à 3,7)	0,65
Variation ajustée	-16,5 (1,0)	-11,3 (0,9)	5,3 (2,6 à 7,9)	< 0,001
Diastolique				
Randomisation	94,1 (10,0)	94,0 (10,2)	-0,1 (-2,1 à 2,0)	0,96
Variation ajustée	-11,1 (0,6)	-7,9 (0,6)	3,2 (1,5 à 4,8)	< 0,001
Nuit				
Systolique				
Randomisation	127,9 (14,6)	129,8 (16,2)	1,9 (-1,2 à 5,0)	0,22
Variation ajustée	-13,0 (1,0)	-8,2 (1,0)	4,8 (2,1 à 7,5)	< 0,001
Diastolique				
Randomisation	77,3 (9,9)	78,1 (11,6)	0,8 (-1,4 à 3,0)	0,48
Variation ajustée	-9,1 (0,6)	-6,1 (0,6)	3,0 (1,3 à 4,7)	< 0,001

Abréviations: IC = intervalle de confiance ; PA = pression artérielle.
 * Les valeurs au moment de la randomisation sont exprimées en moyennes (écarts-types). Les variations ajustées sont les variations moyennes (écarts-types) entre le moment de la randomisation et celui de la dernière consultation au suivi, ajustées sur les valeurs de départ, le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle. Tous les variations intra-groupes ont été significatives, avec $p \leq 0,001$.

importantes pour le pronostic à long terme. Des études d'observation prospectives ont, en effet, montré qu'une diminution de 5 à 6 mm

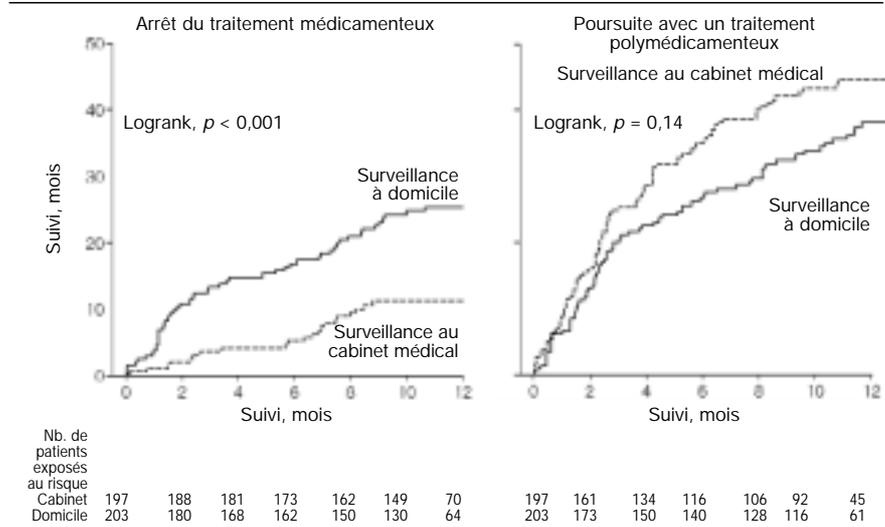
des valeurs habituelles de la PAD était associée à une baisse de 35 à 40 % des AVC et de 20 à 25 % des maladies coronaires.^{27,28} Une méta-

analyse de régression de 30 essais cliniques portants sur des patients hypertendus ou à haut-risque a montré qu'une différence de 5 mm Hg dans la PAS, sur une période de 3 à 5 ans, modifiait le risque de complications cardio-vasculaires et d'AVC de 25 à 30%.²⁹ Plus récemment, la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* a confirmé l'importance pour le pronostic cardio-vasculaire de petites différences de PA.³⁰

En outre, dans l'essai *Systolic Hypertension in Europe*,³¹ après ajustements sur le traitement antihypertenseur, le sexe, l'âge, les antécédents de complications cardio-vasculaires et le tabagisme, chaque augmentation de 5 mm Hg de la PAS sur 24 heures au moment de la randomisation a été associée de manière significative et indépendante à une augmentation de 9 % du risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire quel qu'il soit et de 18 % du risque d'AVC léta et non léta.

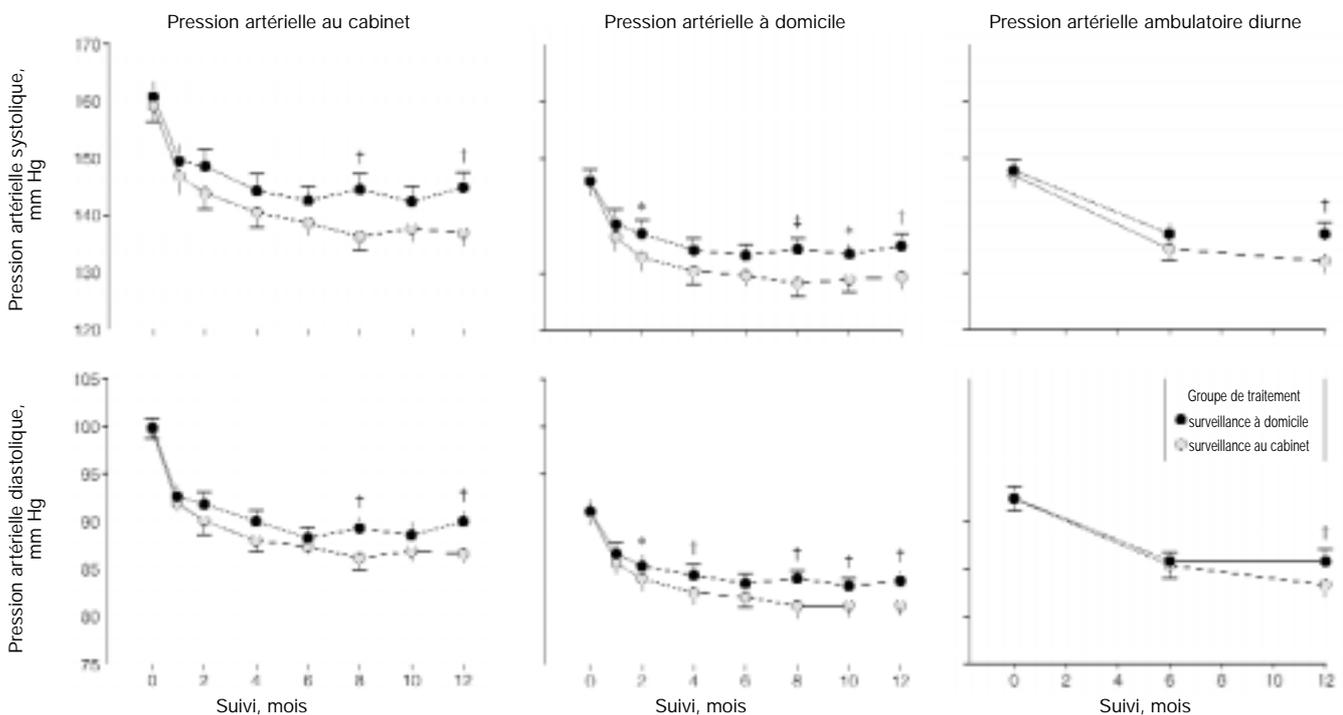
Afin d'extrapoler plus facilement nos résultats, la plupart des patients de l'essai THOP ont été recrutés par des médecins de famille et les traitements antihypertenseurs ont été débutés ou poursuivis en se fondant sur des valeurs élevées de PA confirmées par des mesures traditionnelles répétées au cabinet

Figure 2. Estimations par la méthode de Kaplan-Meier de la probabilité que, lors du suivi, les patients arrêtent définitivement leur traitement ou le poursuivent sous forme de traitement polymédicamenteux prolongé.



Les valeurs de p concernent les différences entre patients selon qu'ils ont été randomisés pour recevoir un traitement établi en fonction de la mesure de la pression artérielle au cabinet médical ou établi en fonction de la mesure à domicile.

Figure 3. Pressions artérielles systoliques et diastoliques moyennes mesurées au cabinet du médecin, au domicile du patient et par surveillance ambulatoire de jour.



Les barres d'erreur indiquent les erreurs types. Les valeurs de p concernent les différences entre patients selon qu'ils ont été randomisés pour recevoir un traitement établi en fonction de la mesure de la pression artérielle au cabinet médical ou établi en fonction de la mesure à domicile. L'astérisque indique $p \leq 0,05$; la croix, $p \leq 0,01$; et la croix double, $p \leq 0,001$.

TRAITEMENT SE BASANT SUR LA MESURE À DOMICILE DE LA PA VS LA MESURE EN CONSULTATION

Tableau 3. Médicaments antihypertenseurs dans les 2 groupes de traitement.

	Suivi							
	1 mois	Valeur de p†	2 mois	Valeur de p†	6 mois	Valeur de p†	Dernière consultation	Valeur de p†
Score de traitement, moyenne (écart-type)*								
Groupe PA au cabinet	0,70 (0,54)] 0,31	0,97 (0,67)] 0,008	1,27 (0,99)] 0,007	1,47 (1,19)] 0,001
Groupe PA à domicile	0,65 (0,46)		0,78 (0,68)		1,00 (0,92)		1,03 (1,02)	
Médicament de l'étude, % de patients (dose médiane, mg/jour)								
Lisinopril								
Groupe PA au cabinet	80,7 (10)] 0,24	77,0 (20)] 0,10	63,8 (20)] 0,48	59,8 (20)] 0,02
Groupe PA à domicile	85,2 (10)		69,5 (20)		60,2 (20)		47,8 (20)	
Aténolol								
Groupe PA au cabinet	18,3 (50)] 0,29	19,9 (50)] 0,54	26,0 (50)] 0,06	37,4 (100)] 0,002
Groupe PA à domicile	14,4 (50)		17,5 (50)		17,7 (50)		22,3 (75)	
Hydrochlorothiazide								
Groupe PA au cabinet	5,6 (25)] 0,61	17,3 (25)] 0,02	36,2 (25)] 0,15	40,8 (25)] 0,09
Groupe PA à domicile	4,5 (25)		9,0 (25)		29,0 (25)		31,5 (25)	
Amlodipine								
Groupe PA au cabinet	4,6 (5)] 0,57	5,2 (5)] 0,56	19,8 (5)] 0,07	29,9 (5)] 0,003
Groupe PA à domicile	3,5 (5)		4,0 (5)		12,4 (5)		16,8 (5)	
Prazosine								
Groupe PA au cabinet	0] 0,15	1,0 (1,5)] 0,15	2,3 (6)] 0,04	4,0 (3)] 0,08
Groupe PA à domicile	0		0		0		1,1 (2)	

Abréviation : PA = pression artérielle.

* La puissance globale du traitement antihypertenseur a été évaluée au moyen d'un score, en attribuant la même valeur à des doses quotidiennes de même efficacité des différents médicaments de l'étude.

† Les valeurs de p concernent les comparaisons, entre les groupes PA au cabinet et PA à domicile, des scores de traitement ou des pourcentages de patients recevant un médicament spécifique. Les doses médianes quotidiennes de médicaments ont été similaires dans les 2 groupes, à l'exception de celles de prazosine à la dernière consultation (p = 0,04).

Tableau 4. Caractéristiques électrocardiographiques et échocardiographiques au moment de la randomisation et à la fin du suivi dans les 2 groupes de traitement.

Caractéristiques*	Groupe PA au cabinet	Valeur de p pour la variation intra-groupe	Groupe PA à domicile	Valeur de p pour la variation intra-groupe	Différence entre groupes, moyenne (IC à 95 %)†	Valeur de p pour la différence entre groupes
Voltages électrocardiographiques, Nb.	172		183			
R en dérivation aVL, mV						
Randomisation	0,60 (0,38)		0,59 (0,35)		-0,01 (-0,09 à 0,07)	0,80
Variation ajustée	-0,03 (0,01)	0,02	-0,03 (0,01)	0,01	0,00 (-0,04 à 0,04)	0,97
Indice de Sokolow-Lyon, mV‡						
Randomisation	2,17 (0,69)		2,26 (0,76)		0,10 (-0,06 à 0,25)	0,22
Variation ajustée	-0,12 (0,03)	< 0,001	-0,09 (0,03)	< 0,001	0,03 (-0,06 à 0,11)	0,53
Voltage de Cornell, mV§						
Randomisation	2,05 (0,75)		2,08 (0,66)		0,03 (-0,12 à 0,17)	0,73
Variation ajustée	-0,14 (0,03)	< 0,001	-0,12 (0,03)	< 0,001	0,03 (-0,05 à 0,10)	0,54
Produit de Cornell, µV × s						
Randomisation	167 (67)		173 (64)		5 (-8 à 19)	0,43
Variation ajustée	-13 (3)	< 0,001	-12 (3)	< 0,001	1 (-7 à 9)	0,84
Echocardiographie ventriculaire gauche, Nb.	27		27			
Indice de masse, g/m²						
Randomisation	101 (32)		108 (32)		8 (-10 à 25)	0,38
Variation ajustée	-8 (4)	0,04	-16 (4)	< 0,001	-8 (-3 à 20)	0,19
Épaisseur pariétale moyenne, mm						
Randomisation	10,9 (2,2)		11,1 (2,2)		0,3 (-0,9 à 1,5)	0,66
Variation ajustée	-0,7 (0,3)	0,007	-1,2 (0,3)	< 0,001	-0,5 (-1,3 à 0,2)	0,21
Diamètre interne ventriculaire gauche télédiastolique, mm						
Randomisation	46,5 (4,1)		48,5 (4,4)		2,0 (-0,3 à 4,4)	0,09
Variation ajustée	0,1 (0,6)	0,20	0,0 (0,6)	0,44	-0,1 (-1,7 à 1,6)	0,93
Rapport E/A						
Randomisation	1,14 (0,53)		1,11 (0,42)		-0,03 (-0,30 à 0,23)	0,80
Variation ajustée	0,15 (0,06)	0,04	-0,07 (0,06)	0,48	-0,22 (-0,39 à 0,05)	0,02

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; PA = pression artérielle.

* Les variations ajustées sont les variations moyennes (écarts-types) entre le moment de la randomisation et celui de la dernière consultation du suivi, ajustées sur les valeurs de départ, le sexe (pour toutes les variables sauf pour le voltage de Cornell²⁰ et le produit de Cornell²¹), l'âge et l'indice de masse corporelle (pour toutes les variables sauf pour l'indice de masse ventriculaire gauche).

† Pour la différence entre les groupes PA au cabinet et PA à domicile, il est possible que la valeur indiquée ne soit pas égale à la différence entre les valeurs des groupes en raison d'arrondis.

‡ Somme de l'onde S dans la dérivation V₁ et de la plus haute des ondes R entre la dérivation V₅ et la dérivation V₆.¹⁹

§ Somme de l'onde R dans la dérivation aVL et de l'onde S dans la dérivation V₃, avec ajustement sur le sexe par addition de 0,8 mV chez les femmes.²¹

|| Produit de la durée de QRS par le voltage de Cornell spécifique de sexe.²¹

Tableau 5. Analyse coût-efficacité de l'adaptation du traitement médicamenteux antihypertenseur en fonction de la mesure de la PA à domicile plutôt qu'en fonction de la mesure de la PA au cabinet.

	Coût pour 100 patients traités durant 1 mois, €* [Groupe PA au cabinet (n = 197) Groupe PA à domicile (n = 203) Différence moyenne (écart-type)]			Coût-avantage, % (IC à 95 %)	Valeur de p
	Groupe PA au cabinet (n = 197)	Groupe PA à domicile (n = 203)	Différence moyenne (écart-type)		
Honoraires médicaux	1 759 (347)	1 510 (493)	249 (43)	11,4 (7,1 to 15,6)	< 0,001
Médicaments					
antihypertenseurs	2 120 (1 711)	1 688 (1 520)	432 (163)	20,4 (5,9 to 31,9)	0,002
Lisinopril	1 142 (924)	1 066 (948)	75 (94)	6,6 (-10,9 to 20,5)	0,39
Aténolol	321 (527)	205 (437)	115 (49)	35,8 (7,7 to 53,3)	0,006
Hydrochlorothiazide	160 (301)	114 (254)	46 (28)	28,6 (8,1 to 49,9)	0,05
Amlodipine	476 (892)	296 (714)	179 (81)	37,7 (5,4 to 56,3)	0,003
Prazosine	22 (144)	5 (54)	17 (11)	75,8 (-19,9 to 171,5)	0,12
Surveillance à domicile		333 (108)			
Total	3 875 (1 723)	3 522 (1 747)	353 (175)	9,1 (0,2 to 16,9)	0,04

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; PA = pression artérielle.

* Les coûts absolus ont été calculés en euros moyens (écarts-types) par groupe et standardisés pour 100 patients suivis durant 1 mois. L'algorithme suppose que si la pression diastolique est bien contrôlée, les patients seront suivis à intervalles de 6 mois sans changement dans leur schéma de traitement, tandis que si leur pression diastolique est encore au-dessus des valeurs cibles à la fin de l'essai, ils seront réexaminés dans les 2 mois. Les totaux peuvent ne pas être égaux à la somme des différentes données en raison d'arrondis.

du médecin. Les choix de la composante diastolique de la PA et de l'éventail de valeurs cibles (80 – 89 mm Hg) expliquent peut-être en partie pourquoi le contrôle à long terme de la PA a été moins bon dans le groupe PA à domicile que dans le groupe PA au cabinet. Nous avons adapté le traitement uniquement en fonction de la PAD qui, comparée à la PAS, est plus difficile à mesurer par la méthode de Korotkoff et qui n'est pas mesurée, mais calculée, par les appareils utilisant la technique oscillométrique.⁵ Cependant, la plupart des essais portant sur le devenir des patients hypertendus ont utilisé cette méthode.²⁹ Chez les personnes de moins de 60 ans³² et même chez les personnes plus âgées,²⁸ la PAD détermine le risque cardio-vasculaire. Si l'on avait utilisé à la fois la PAS et la PAD, la stratégie de traitement aurait été plus complexe. En outre, en conformité avec l'essai APTH (*Ambulatory Blood Pressure and Treatment of Hypertension*),¹ le traitement a été adapté pour obtenir le même éventail de valeurs cibles de PAD (80 – 89 mm Hg) dans les groupes PA au cabinet et PA à domicile. Dans l'essai APTH,¹ l'objectif du traitement était d'obtenir soit une PAD au cabinet soit une PAD moyenne diurne entre 80 et 89 mm Hg. Cette caractéristique du plan expérimental permettait qu'un seul médecin, basé au centre coordinateur de l'étude, propose des adaptations du traitement en aveugle. Bien que les recommandations les plus récentes^{3,25} indiquent comme normes de PA à l'auto-évaluation des valeurs inférieures à 135 mm Hg pour la PAS et inférieures à 85 mm Hg pour la PAD, ce sont plutôt des études d'observation que des données scientifiques prospectives qui soutiennent ces seuils opérationnels.

Dans une méta-analyse de données résumées d'articles publiés,¹¹ la PA auto-enregistrée a été en moyenne de 115/71 mm Hg chez les personnes normotendues et de 119/74 mm Hg chez les personnes non traitées, non sélectionnées sur la base de leur PA. Dans une base de données internationales de PA auto-enregistrées,¹² le 95^{ème} percentile, chez 2 401 personnes normotendues, a été de 136/85 mm Hg pour les mesures effectuées le matin, de 139/86 mm Hg pour les relevés du soir et de 137/85 mm Hg quand on ne tenait pas compte du moment de la journée. D'autres experts^{9,10,13-15} ont proposé des seuils allant approximativement de 125¹³ à 140¹⁵ mm Hg pour la PAS et de 80¹³ à 90¹⁵ mm Hg pour la PAD. A notre connaissance, seules 2 études ayant un plan expérimental prospectif et ayant abordé la relation entre le risque cardio-vasculaire et la PA auto-enregistrée ont été publiées. Dans une étude de population effectuée à Ohasama, au Japon,⁴ la PA obtenue par auto-évaluation a été un meilleur facteur prédictif de la mortalité globale que la PA prise par une infirmière lors d'un dépistage. Une analyse rétrospective des données de départ de l'étude SHEAF (*Self-measurement of Blood Pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up*) a suggéré que, chez les patients âgés (≥ 60 ans), ceux ayant une HTA par « effet blouse blanche » (HTA clinique isolée) avaient moins de facteurs de risque cardio-vasculaires et avaient une prévalence plus faible d'antécédents de complications cardio-vasculaires que ceux ayant une HTA à domicile isolée ou une HTA non contrôlée.⁵ Ces patients ont été suivis entre février 1998 et le début de l'année 2002. Les résultats de la composante prospective de l'étude SHEAF n'ont pas encore

été entièrement publiés mais des analyses préliminaires⁶ confirment que l'auto-évaluation à domicile améliore la fiabilité pronostique de la PA au cabinet. De multiples relevés standardisés de la PA au cabinet prédisent peut-être une atteinte des organes-cibles avec une fiabilité similaire à celles des techniques automatiques d'évaluation de la PA.³³ Une des limites des études japonaise⁴ et française^{5,6} est la faiblesse du nombre de relevés de PA au cabinet (respectivement, 1 relevé lors d'une seule consultation⁴ et 2 relevés à chacune de 2 consultations⁵) effectués pour comparer la précision pronostique de cette méthode avec celle de la prise de PA à domicile.

L'essai APTH a comparé des stratégies de traitement de l'HTA fondées soit sur la PA au cabinet médical soit sur la PA ambulatoire diurne moyenne.¹ Dans l'essai présenté ici, les valeurs de la PA en ambulatoire n'ont été révélées qu'après la fin de l'étude et n'ont pas été utilisées pour adapter le traitement. Néanmoins, la similarité entre les essais APTH¹ et THOP concernant le protocole, la conduite de l'étude, le cadre d'étude et les caractéristiques de départ des patients, aussi bien que la similarité dans la décision d'adapter le traitement en fonction de valeurs cibles identiques dans les différents groupes, permet la comparaison des résultats des 2 essais. Dans l'essai APTH,¹ une stratégie guidée par la MAPA plutôt que par la mesure de la PA au cabinet a conduit, après une médiane de suivi de 6 mois, à une diminution de la puissance globale du traitement médicamenteux, tout en préservant le bien-être général et l'inhibition de l'hypertrophie du ventricule gauche, mais sans qu'une réduction des coûts soit réalisée dans le groupe MAPA. Dans l'essai APTH, les différences finales entre groupes dans la PAS et la PAD tendaient également à être en faveur du groupe PA au cabinet. Elles étaient en moyenne de 3,3 mm Hg (IC à 95 % : -0,1 à 6,7 mm Hg ; p = 0,06) et 1,4 mm Hg (IC à 95 % : -0,5 à 3,3 mm Hg ; p = 0,16) pour la mesure de PA au cabinet et de 2,8 mm Hg (IC à 95 % : 0,6 – 5,1 mm Hg ; p = 0,02) et 1,6 mm Hg (IC à 95 % : 0,2 – 3,0 mm Hg ; p = 0,03) pour la PA ambulatoire sur 24 heures. Dans l'essai présenté ici, la médiane de suivi était de 1 an au lieu de 6 mois et le contrôle de la PA à la dernière consultation chez les patients du groupe auto-évaluation était moins bon que celui observé chez les patients du groupe MAPA de l'étude APTH. On pourrait supposer que si le suivi avait été plus long dans l'essai APTH, les différences de PA entre les groupes randomisés auraient peut-être été plus importantes. Dans la conclusion de notre compte-rendu de l'essai APTH, nous indiquions que ces petites différences entre groupes dans le contrôle de la PA, bien que

statistiquement significatives, n'avaient probablement pas d'importance en terme de pronostic parce qu'il n'y avait pas de différences entre les groupes randomisés dans la masse ventriculaire gauche. Au vu des arguments récents apportés par des études de population prospectives^{27,28} et des essais évaluant le devenir des patients,^{29,30} ce point de vue n'est plus défendable. Il faut donc, si l'on utilise une technique automatique de mesure de la PA pour démarrer ou adapter un traitement antihypertenseur, rechercher des valeurs cibles de PA plus faibles, qui devraient probablement se situer au-dessous de 130 mm Hg pour la PAS et de 80 mm Hg pour la PAD. A ces niveaux, l'incidence des complications cardiovasculaires est similaire chez les patients ayant une HTA par « effet blouse blanche » diagnostiquée par MAPA sur 24 heures et chez les témoins normotendus.³⁴ L'activité physique et le stress de la vie quotidienne augmentent le niveau de PA ambulatoire diurne par comparaison avec la PA mesurée à domicile, en sorte que le seuil opérationnel proposé pour la MAPA de jour ne peut pas être extrapolé à l'auto-évaluation.³⁵

La présente étude doit être interprétée dans le contexte de ses limites. Nous n'avons pas noté l'heure de la mesure de la PA au cabinet par les investigateurs de terrain. Ce sont des médecins généralistes qui ont recruté la plupart des patients et environ la moitié des patients randomisés prenaient des médicaments antihypertenseurs. Ceci explique peut-être pourquoi les modifications électrocardiographiques et échocardiographiques de la masse ventriculaire gauche ont été faibles. Cependant, une étude de la masse ventriculaire gauche à l'intérieur de l'essai LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction*)³⁶ a montré que la prise antérieure d'un traitement n'était associée ni à une masse ventriculaire gauche plus importante à l'entrée dans l'étude ni à un degré de réduction de la masse plus faible au cours du suivi. Point plus important, les études portant sur le devenir à long terme des patients devraient établir fermement l'avantage d'intégrer plus avant l'auto-évaluation et la MAPA dans la prise en charge habituelle des patients hypertendus. Jusqu'à ce que l'on puisse disposer de telles données, le sphygmomanomètre traditionnel au cabinet du médecin, utilisé selon les recommandations publiées,⁸ reste la clé du diagnostic et du traitement de l'HTA. La MAPA et l'auto-évaluation sont utiles pour confirmer le diagnostic et pour diagnostiquer les HTA par « effet blouse blanche » et les HTA masquées.² Conformément aux conditions de réalisation de l'essai THOP et aux recommandations récentes,^{7,8} la mise en application clinique de l'auto-évaluation nécessite l'utilisation d'appareils validés et correctement calibrés (en excluant les appareils au poignet qui sont sujets aux erreurs), une éducation du patient, un protocole standardisé, au moins 3 jours d'observations,^{37,38} un compte-rendu imprimé ou électronique des mesures et une supervision médicale. Nous avons programmé l'auto-évaluation pendant la semaine précédant la consultation médicale parce que la réponse de la PA à la modification du traitement antihypertenseur n'atteint sa pleine amplitude qu'après plusieurs jours à plusieurs semaines et parce que l'on peut plus facilement comparer les mesures de la PA à domicile et de la PA au cabinet si elles sont prises avec un intervalle court car il y a probablement ainsi moins de risques d'intervention de facteurs agissant sur la variabilité de la PA à long terme.

En conclusion, l'adaptation du traitement antihypertenseur en fonction des mesures de la PA effectuées à domicile plutôt qu'en cabinet médical a conduit à un traitement médicamenteux moins intensif et des coûts de traitement très légèrement inférieurs mais également à un moins bon contrôle de la PA, sans différences dans le bien-être général des patients et de la masse ventriculaire gauche. L'auto-évaluation aide également à identifier les patients ayant une HTA par « effet blouse blanche ». Nos constatations montrent l'intérêt, pour évaluer la PA, d'adopter une stratégie pas à pas dans laquelle l'auto-évaluation et la MAPA sont des méthodes complémentaires de la mesure traditionnelle de la PA au cabinet. Elles mettent en lumière la nécessité d'effectuer des études prospectives pour établir l'éventail des valeurs normales de la PA mesurée à domicile et, en particulier, les seuils opérationnels à partir desquels le traitement doit être démarré ou peut être arrêté. Jusqu'à ce que de telles données prospectives soient disponibles, on ne peut pas recommander une prise en charge de l'HTA qui se fonderait exclusivement sur la mesure de la PA à domicile.

Affiliations des auteurs: Study Coordinating Centre, Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, Department of Molecular and Cardiovascular Research, University of Leuven, Leuven, Belgium (Drs Staessen, Den Hond, Celis, and Fagard); the Blood Pressure Unit, Beaumont Hospital et Department of Clinical Pharmacology, Royal College of Surgeons à Dublin, Irlande (Drs Keary et O'Brien); et AstraZeneca NV, Bruxelles, Belgique (Dr Vandenhoven).

Contributions des auteurs: le Dr Staessen a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et prend la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

Conception et schéma de l'étude: Staessen, O'Brien.

Recueil des données: Staessen, Celis, Keary, Vandenhoven, O'Brien.

Analyse et interprétation des données: Staessen, Den Hond, Fagard, Vandenhoven.

Rédaction du manuscrit: Staessen, Den Hond, O'Brien.

Revue critique du manuscrit: Staessen, Den Hond, Celis, Fagard, Keary, Vandenhoven, O'Brien.

Expertise statistique: Staessen, Den Hond, Vandenhoven.

Obtention du financement: Staessen, Vandenhoven, O'Brien.

Aide administrative, technique ou matérielle: Staessen, Keary, Vandenhoven, O'Brien.

Supervision: Staessen, Celis, Fagard, Vandenhoven, O'Brien.

Liens financiers: depuis 1997, de la planification jusqu'à la conduite et l'analyse de l'essai THOP, les auteurs suivants ont été consultants pour des compagnies privées ou gouvernementales ou des agences publiques ayant des intérêts dans le domaine cardio-vasculaire et/ou ont reçu des subventions pour des études, séminaires ou voyages: Le Dr Staessen (AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, European Union, Ministre de la Communauté Flamande, Pfizer, et SchwartzPharma); Le Dr Den Hond (Ministre de la Communauté Flamande); Le Dr Celis (AstraZeneca, Bayer, Sankyo Pharmaceuticals et Servier); Le Dr Fagard (AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, Novartis et Pfizer) et le Dr O'Brien (AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Institut de Recherches Internationales Servier, Menarini, Novartis, Pfizer, Speedel Pharma, Recordati, Sankyo Pharmaceuticals, the Department of Health and Children, the Higher Education Authority, the Health Research Board, the Irish Heart Foundation, the Charitable Infirmary Trust Fund, and the Research Committee of the Royal College of Surgeons of Ireland).

Les investigateurs de l'essai THOP: Belgique: Myriam Cramm, MD, Ivan Leunckens, MD, Hilde Stoop MD (Antwerp); Ronald Baluwé, MD, Steven De Bruyn, MD, Simonne Lens, MD, Robert Lins, MD, Bart Wollaert, MD (Research Unit, Stuivenbergziekenhuis, Antwerp); Frans Maudens, MD (Astene-Deinze); Eric Leclercq, MD (Ath); Danny Hiel, MD, Jos Michiels, MD (Balen); Nadia Arfa, MD, Anabelle Piron, MD, Jeanine Piroette, MD (Blegny); Lucas Vangeel, MD, Eric Verlinden, MD (Boechout); Bart Bouckaert, MD (Bruges); Pascale Goris, MD (Brussels); Fernand Bolly, MD (Burdinne); Stefaan Mathay, MD (Diest); Louis De Haes, Jr, MD, Jan Geurts, MD (Dilsen-Stokkem); Patrick De Voogt, MD, Elsie Florquin, MD (Edegem); Kristien Van Cleemput, MD (Epegem-Zemst); Michel Glibert, MD (Genappe); René Candreva, MD (Genk); Pierre Cybulski, MD (Ghent); Kresimir Herman, MD (Grâce-Hollogne); Guido Vereecken, MD (Halen); Marc Geeraert, MD (Ichtegem); André De Vlioger, MD (Koekelaere); Jozef Vankrunkelsven, MD, Patrick

Vankrunkelsven, MD, Caroline Vanwelden, MD (Laakdal); Michael Deruyver, MD (Leest); Marc Evrard, MD (Lessines); Hilde Celis, MD, Robert Fagard, MD, Jan A. Staessen, MD (Hypertension Unit, Gasthuisberg, Leuven); Jaak Verkinderen, MD (Lichtervelde); Alberic Van Dorpe, MD (Lommel); Staf Henderickx, MD, Jan-Harm Keijzer, MD, Daniël Kollau, MD, Huib Loeber, MD, Patricia Uitendaal, MD, Pim Van den Elzen, MD (Geneesheren voor het Volk, Lommel); Kristien Mechelmans, MD (Lummen); Frank Buntinx, MD (Maasmechelen); Jozef Dekelver, MD (Maasmechelen-Opgrimbie); Jaak Mestdagh, MD (Mariakerke); Dirk Staessen, MD (Mechelen); Pierre Brasseur, MD, Jean-Baptiste Lafontaine, MD, Isabelle Lupant, MD, Victor Reuliaux, MD, Bernard Tempels, MD (Namur); Willy Pardon, MD (Neerpelt); Etienne Philips, MD (Ostend); Ktheleen Geens, MD, Philip Libaut, MD (Opwijk); Jozef Thys, MD (Overpelt); Chan Huynh-Duc, MD (Saint-Nicolas); Guy Van Dhelsen (Seraing); An Hauwaert, MD, Hans Wauters, MD (Sint-Katelijne-Waver); Jean-Marie Gillet, MD (Sint-Lambrechts-Woluwe); Fabien Labie, MD (Soignies); Filip Van Essche, MD, Jan Vanleeuwe, MD (Tervuren); Paul De Cort, MD (Tienen-Kumtich); Katty Quadens, MD (Tremelo); Jean-Philippe Tomson, MD (Wanfercée-Baulet); Vincent Peckel, MD, André Vandenbroeck, MD (Wezembeek-Oppeem); Pierre Cleen, MD, Patrick Lorein, MD, Filip Van Onsem, MD (Zwijnaarde). *Irlande*: Louis Keary, MD, Eoin O'Brien, MD (Dublin). *Bureau scientifique*: Frank Buntinx, MD, Hilde Celis, MD, Robert Fagard, MD, Jan A. Staessen, MD (Leuven); Denis Clement, MD (Ghent); Jean-François De Plaen, MD (Brussels); Jean-Paul Degaute, MD, Marc Leeman, MD (Brussels); Robert Lins, MD (Antwerp); Georges Rorive, MD (Liège) et Eoin T. O'Brien, MD (Dublin). *Réalisation de l'essai*: Paul Drent (study coordinating center, Leuven).

Financement/soutien: l'essai THOP trial a été mené sous les auspices du Belgian Hypertension Committee. AstraZeneca NV (Brussels) a financé l'étude et a fourni gratuitement le lisinopril, l'aténolol et l'hydrochlorothiazide. Pfizer NV (Brussels) a donné l'amlodipine et ma prazosine. AstraZeneca Pharmaceuticals Ltd (Dublin) a fourni le soutien et le financement de l'étude au Beaumont Hospital, Dublin.

Rôle du sponsor: les employés d'AstraZeneca NV ont fourni un soutien logistique pour le monitoring dans les centres de consultation et l'enregistrement des données. Le Dr Vandenhoven, directeur médical d'AstraZeneca NV, Belgique, a aidé à revoir le manuscrit. Toute l'aide logistique et financière reçue d'AstraZeneca NV n'était pas

dirigée en vue de travaux de recherche liés au médicament ou au marketing. Les sponsors n'étaient pas impliqués dans le schéma de l'étude, l'analyse et l'interprétation des données ou la préparation et l'approbation du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1997; 278: 1065-1072.
2. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003; 361: 1629-1641.
3. Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, et al. Home self blood pressure measurement in general practice: the SMART study. *Am J Hypertens*. 1996; 9: 644-652.
4. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement. *J Hypertens*. 1998; 16: 971-975.
5. Bobrie G, Genès N, Vaur L, et al. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2205-2211.
6. Chatellier G, Genès N, Clerson P, et al. Home blood pressure measurement has a better prognostic value than office blood pressure results of the SHEAF study (Self Measurement of Blood Pressure at Home in the Elderly Assessment and Follow-Up) [abstract]. *J Hypertens*. 2003; 21(suppl 4): S9.
7. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2000; 18: 493-508.
8. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003; 21: 821-848.
9. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality. *J Hypertens*. 1995; 13: 1377-1390.
10. De Gaudemaris R, Chau NP, Mallion JM, for the Groupe de la Mesure-French Society of Hypertension. Home blood pressure: variability, comparison with office readings and proposal for reference values. *J Hypertens*. 1994; 12: 831-838.
11. Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. Reference values for self-recorded blood pressure: a meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 481-488.
12. Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. The international database of self-recorded blood pressures in normotensive and untreated hypertensive subjects. *Blood Press Monit*. 1999; 4: 77-86.
13. Weisser B, Mengden T, Düsing R, Vetter H, Vetter W. Normal values of blood pressure self-measurement in view of the 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines. *Am J Hypertens*. 2000; 13: 940-943.
14. Stergiou GS, Thomopoulos GC, Skeva II, Mountokalakis TD. Home blood pressure normalcy: the Didima Study. *Am J Hypertens*. 2000; 13: 678-685.
15. Mejia AD, Julius S, Jones KA, Schork NJ, Kniesley J. The Tecumseh blood pressure study: normative data on blood pressure self-determination. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1209-1213.
16. Celis H, Staessen JA, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on home or office blood pressure measurement. *Blood Press Monit*. 1998; 3 (suppl 1): S29-S35.
17. Forty-First World Medical Assembly. Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Bull Pan Am Health Organ*. 1990; 24: 606-609.
18. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG, for the European Society of Hypertension Working Group on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Blood pressure

measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*. 2001; 322: 531-536.

19. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*. 1949; 37: 161-186.
20. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987; 75: 565-572.
21. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1180-1186.
22. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. *Circulation*. 1978; 58: 1072-1083.
23. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echo-cardiographic assessment of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 450-458.
24. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ*. 1990; 300: 230-235.
25. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21: 1011-1053.
26. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension. *Circulation*. 2001; 104: 1385-1392.
27. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. I: prolonged differences in blood pressure. *Lancet*. 1990; 335: 765-774.
28. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002; 360: 1903-1913.
29. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. *J Hypertens*. 2003; 21: 1055-1076.
30. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362: 1527-1535.
31. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; 282: 539-546.
32. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? *Circulation*. 2001; 103: 1245-1249.
33. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 533-540.
34. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White-coat hypertension. *Lancet*. 1996; 348: 1444-1445.
35. Staessen JA, Bieniaszowski L, O'Brien ET, Imai Y, Fagard R. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study. *Blood Press Monit*. 1996; 1: 13-26.
36. Aurigemma GP, Devereux RB, Wachtell K, et al. Left ventricular mass regression in the LIFE study. *Am J Hypertens*. 2003; 16: 180-186.
37. Celis H, De Cort P, Fagard R, Thijs L, Staessen JA. For how many days should blood pressure be measured at home in older patients before steady levels are obtained? *J Hum Hypertens*. 1997; 11: 673-677.
38. Den Hond E, Celis H, Fagard R, et al. Self-measured versus ambulatory blood pressure in the diagnosis of hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21: 717-722.