HAL
open science

Détection et pronostic de l'effet blouse blanche en médecine générale

Xavier Humbert

▶ **To cite this version:**

Xavier Humbert. Détection et pronostic de l'effet blouse blanche en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC403 . tel-02613485

HAL Id: tel-02613485

https://theses.hal.science/tel-02613485

Submitted on 20 May 2020

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.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Détection et pronostic de l'effet blouse blanche en médecine générale

Présentée et soutenue par
Xavier HUMBERT

Thèse soutenue publiquement le 02/04/2020 devant le jury composé de		
Mme CLARISSE DIBAO- DINA	Professeur des universités, UNIVERSITE TOURS UFR MEDECINE	Rapporteur du jury
M. GAETAN GENTILE	Professeur des universités, Aix-Marseille Université	Rapporteur du jury
Mme THEODORA BEJAN ANGOULVANT	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Tours François Rabelais	Membre du jury
M. EMMANUEL TOUZE	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Président du jury
M. JOACHIM ALEXANDRE	Maître de conférences, praticien hosp., Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. PAOLO ÉMILIO PUDDU	Professeur, Université Sapienza Rome - Italie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par JOACHIM ALEXANDRE et PAOLO ÉMILIO PUDDU, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique (Caen)

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

EA 4650 SEILIRM

Remerciements

Je tiens à remercier les rapporteurs de ce travail, les Professeurs **Clarisses Dibao-Dina** et **Gaëtan Gentile**. Recevez toute ma gratitude pour avoir accepté de rapporter ce travail. Merci de votre investissement à relire et analyser de manière critique ce manuscrit.

Je tiens à remercier les examinateurs, les Professeurs **Théodora Bejan-Angoulvant** et **Emmanuel Touzé**. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et d'avoir examiné mon travail en cette occasion. Professeur **Béjan-Angoulvant**, merci d'avoir participé à mon CSI et plus généralement, je vous remercie de m'avoir conforté dans mes choix dans les moments de doutes. Professeur **Touzé**, merci de votre accueil et de votre soutien constant au sein de l'UFR. Pas de doute, les Domfrontais sont là !

Je remercie également le docteur **Joachim Alexandre** et le professeur **Paolo-Emilio Puddu** pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse et pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet passionnant. Merci de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail.

Merci à vous six, d'avoir pris de votre temps pour considérer et juger mon travail de thèse ainsi que de m'avoir aidé à progresser au niveau scientifique.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au docteur **Joachim Alexandre** sans qui rien n'aurait été possible. Merci de m'avoir accompagné durant ces années. Je tiens à souligner tes qualités humaines et ta disponibilité sans faille.

De même, je tiens à exprimer ma profonde gratitude au professeur **Paolo-Emilio Puddu** pour son accompagnement constant depuis le début de cette aventure. Vous m'avez ouvert les portes de l'épidémiologie et de la cardiologie en population. Sans vous, ce projet n'aurait jamais vu le jour et je ne serai pas aujourd'hui le même médecin. Merci encore pour votre accueil chaleureux à Rome – votre ville Eternelle. *Grazie mille maestro.*

Je remercie également le professeur **Alessandro Menotti** pour la mise à disposition des cohortes Gubbio et IRA. Merci de votre aide dans la gestion des données et pour les statistiques réalisées. Sans votre travail acharné depuis 50 ans concernant la cardio-épidémiologie en population, rien n'aurait été possible dans ce travail.

Je remercie chaleureusement le professeur **Alain Manrique** sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour. Merci de ton accueil au sein de l'EA 4650. Tu as cru en ce projet alors que nous nous connaissions à peine. Tu as accepté d'être un temps mon directeur de thèse pour faciliter ma progression. Je n'oublierai pas ce que tu as fait pour moi.

J'ai une pensée pour mon compagnon de galère, le docteur **Sophie Fedrizzi**, qui a vécu avec moi cette longue aventure vers le PhD. La route est longue mais la satisfaction à l'arrivée est grande, courage !

Je présente un grand **merci aux membres du service de pharmacologie du CHU de Caen et du centre régional de pharmacovigilance**. Vous avez été un soutien majeur à un moment où je ne savais pas quel serait mon avenir. De même, j'adresse un grand merci **aux membres du Département de médecine générale**, vous avez tenu la barre dans les moments de grande tempête. Avec vous tous, je n'ai pas le sentiment de venir travailler le matin mais de venir voir des amis. Merci.

Je remercie **mes parents** d'avoir toujours été présent dans les bons mais surtout dans les mauvais moments. Ce travail vous est particulièrement dédié. Soyez rassurés, j'ai bientôt fini mes études !

Je remercie également toute **ma famille** et **ma belle-famille** pour le soutien constant qu'ils m'apportent. J'ai une pensée particulière pour mon grand-père **Marcel** que je n'ai pas connu et aux côtés duquel j'aurais aimé vieillir.

Enfin, je remercie tout particulièrement **Marie** qui m'accompagne au quotidien. Tout ceci n'aurait pu être possible sans ta présence et ton soutien. J'ai une grosse pensée pour notre **Jules** qui ne doit pas toujours comprendre pourquoi papa travaille tard le soir ou le week-end (toubout toubout !). Dans la suite de l'aventure, vers l'infini et au-delà, je serai plus présent, c'est promis.

Avant-propos

L'hypertension artérielle est le premier motif de consultation en médecine générale. Initialement mesurée sur les seules prises de pression artérielle au cabinet, elle est désormais de plus en plus définie avec des mesures complémentaires de pression artérielle ambulatoire.

Dans ce contexte, l'effet blouse blanche est un phénomène bien connu des professionnels de santé. D'abord considéré comme un épiphénomène bénin, son influence en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire et totale est de plus en plus interrogée.

Ce travail de thèse s'est donc focalisé sur le développement d'un concept nouveau de repérage de l'effet blouse blanche en population (effet blouse blanche résiduel) et à ses conséquences cardio-vasculaires. Nous avons aussi étudié sa faisabilité et réaliser une étude des pratiques professionnelles en médecine générale. Avant d'exposer nos résultats, nous ferons le point 1) sur l'hypertension artérielle et ses diagnostics associés (dont l'effet blouse blanche) ; 2) sur ses conséquences cardiovasculaires et sur l'influence des traitement antihypertenseurs ; 3) sur les méthodes de mesure de la pression artérielle ; 4) sur l'effet blouse blanche en médecine générale.

Mots clés : effet blouse blanche, hypertension artérielle, risque cardio-vasculaire, médecine générale

Liste des abréviations

AHA : *American heart association*

AIT : Accident ischémique transitoire

AMT : Automesures tensionnelles

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

AVC : Accident vasculaire cérébral

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

EBB : Effet blouse blanche

EBBR : Effet blouse blanche résiduel

ECV : Evènement cardio-vasculaire

ESH : *European Society of Hypertension*

FDR CV : Facteur de risque cardio-vasculaire

HAS : Haute autorité de santé

HDUE : *Heart diseases of uncertain etiology*

HTA : Hypertension artérielle

HTA BB : Hypertension blouse blanche

HTM : Hypertension masquée

HR : *Hazard ratio*

GC : Groupe contrôle

GI : Groupe intervention

IDM : Infarctus du myocarde

IC : Insuffisance cardiaque

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion à l'angiotensine

IMC : Indice de masse corporel

IMVG : Indice de masse du ventricule gauche

IRA : *Italian Rural Area*

JNC8 : *Eight Joint National Committee*

MAPA : Mesures ambulatoires de la pression artérielle

MCV : Mortalité cardio-vasculaire

MG : Médecin généraliste

NS : Non significatif

OMG : Observatoire de médecine générale

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : *Odds ratio*

OWCET : *Office white-coat effect tail*

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

PCF : Préférence du chiffre final

ROC : *Receiver operating characteristic curve*

RCV : Risque cardio-vasculaire

RR : Risque relatif

SFHTA : Société française d'hypertension artérielle

SPRINT : *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*

SYST-EUR : *Systolic Hypertension in Europe*

Figures et tableaux

Figure 1. Contrôle tensionnel, défini à partir des mesures de pression artérielle réalisées au cabinet

Figure 2. Statut tensionnel défini à partir des mesures de pression artérielle réalisées au cabinet et en ambulatoire.

Figure 3. Relations entre effet blouse blanche (EBB), hypertension blouse blanche (HTA BB) et hypertension artérielle (HTA vraie).

Figure 4. Mesure de l'effet blouse blanche avec un cathétérisme artériel. Exemple de la pression artérielle systolique.

Figure 5. Principe de fonctionnement de la sphygmomanométrie (méthode auscultatoire) et de l'oscillométrie.

Figure 6. Risque d'évènement cardiovasculaire majeur sur 18 ans de suivi au sein de la cohorte Gubbio parmi 2 248 sujets en fonction de leur contrôle tensionnel [normo-tendu (1), hypertendus traités contrôlés (2), hypertendus traités non contrôlés (3), hypertendus non traités (4)] après ajustement sur sexe, âge, PA, tabagisme, fréquence cardiaque ; IMC, glycémie, DFG, uricémie, cholestérol total et HDL cholestérol.

Figure 7. Concept d'effet blouse blanche résiduel, défini comme la diminution de pression artérielle systolique ≥ 10 mm Hg (ligne verte) lors de trois prises de pression artérielle (flèches rouges) lors d'une consultation de médecine générale (cadre rouge).

Figure 8. Pression artérielle systolique (PAS) [*systolic blood pressure* (SBP)] et la différence entre la troisième et la première mesure de PAS (PAS3-PAS1) dans la cohorte résidentielle Gubbio en fonction de la présence ou non d'un effet blouse blanche résiduel [*office white-coat effect tail* (EBBR)].

Figure 9. Courbes de Kaplan-Meier de l'incidence brute des évènements cardio-vasculaires (partie supérieure) et de la mortalité (partie inférieure) sur un suivi approximatif de 20 ans (médiane : 185 mois) chez les hommes et les femmes de la cohorte résidentielle Gubbio en fonction de la présence (+) ou non (-) de l'effet blouse blanche résiduel [*office white-coat effect tail* (EBBR)].

Figure 10. Hazard ratios pour 4 des 6 critères de jugement sur un suivi approximatif de 20 ans au sein de la cohorte populationnelle Gubbio, ajustés sur l'âge, le genre, la pression artérielle systolique, les cholestérol total et HDL, le statut tabagique et l'IMC.

Figure 11. Courbes de Kaplan-Meier de l'incidence brute des évènements cardiovasculaires (CVD), des coronaropathies (CHD) et des accidents vasculaires cérébraux (STR) parmi les femmes (partie supérieure) et les hommes (partie inférieure) dans la cohorte résidentielle Gubbio en fonction de la présence (Groupes 1) ou non (Groupes 0) de l'effet blouse blanche résiduel [*office white coat effect tail* (EBBR)].

Figure 12. Hazard ratios [HR et intervalles de confiance (IC) à 95%] pour l'incidence de CVD (maladies cardiovasculaires), CHD (coronaropathies) et STR (AVC) dans l'étude populationnelle Gubbio (près de 20 ans de suivi) et l'étude IRA (près de 50 ans de suivi), ajustés sur l'âge, la PAS, les cholestérol total et HDL (seulement le cholestérol total pour IRA), le statut tabagique et l'IMC.

Figure 13. Profil tensionnel des patients avant (*before*), durant (*during*) et après (*after*) la visite en médecine générale (*family medicine visit*) et à domicile (*At home*) en fonction de la présence ou non d'un effet blouse blanche résiduel (*OWCET*).

Figure 14. Performances diagnostique de l'effet blouse blanche résiduel en comparaison à l'effet blouse blanche (WCE) ou à l'hypertension blouse blanche (WCH).

Figure 15. Comparaison entre MGs canadiens et européens concernant les réponses à la vignette clinique.

Tableau 1. Classification de la pression artérielle au cabinet et définitions des grades d'HTA.

Tableau 2. Sujets à l'inclusion avec ou sans effet blouse blanche résiduel (EBBR) dans l'étude populationnelle Gubbio.

Tableau 3. Hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC) des solutions des modèles de Cox forcé (méthode *Efron's ties*, alors que l'approximation de Breslow donnait les mêmes résultats), réalisés pour plusieurs variables, afin de prédire les évènements cardiovasculaires incidents (fatal ou non) ou les mortalités dans l'étude populationnelle Gubbio sur un suivi médian de 185 mois.

Tableau 4. Hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC) des solutions des modèles de Cox forcés (méthode *Efron's ties*, l'approximation de Breslow donnait les mêmes résultats), réalisés pour plusieurs variables, afin de prédire les évènements cardiovasculaires incidents (fatal ou non) chez les deux sexes dans l'étude populationnelle Gubbio durant un suivi médian de 185 mois.

Tableau 5. Hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC) des solutions des modèles de Cox forcé (méthode *Efron's ties*, l'approximation de Breslow donnait les mêmes résultats), réalisés pour plusieurs variables, afin de prédire les évènements cardio-vasculaires incidents (fatal ou non) chez les hommes de l'étude populationnelle IRA durant un suivi de 50 ans.

Tableau 6. Comparaison des modèles originaux avec un modèle où le coefficient multivarié de la PAS a été ajusté sur la régression vers la moyenne [regression dilution bias (RDB)].

Tableau 7. Caractéristiques générales des 205 sujets inclus.

Tableau 8. Comparaison et corrélation entre EBBR et plusieurs différences de PAS.

Tableau 9. Caractéristiques des 205 sujets concernant l'EBBR et l'HTA BB.

Tableau 10. Questionnaire électronique.

Table des matières

Remerciements 2
Avant-propos 4
Liste des abréviations 5
Figures et tableaux 7
Table des matières 9
Introduction 11
I. Classifications et définitions 11
II. Incidence et fréquence de l'hypertension artérielle et de ses diagnostics associés 17
III. Mesures de pression artérielle 18
1. Méthodes de référence actuelles 18
2. Recommandations pour la validation des appareils de mesures 19
3. Méthodes utilisées en pratique 20
IV. Evènements cardio-vasculaires associés à l'hypertension artérielle 27
V. Influence du traitement antihypertenseur sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire associée à l'hypertension artérielle 30
VI. Effet blouse blanche en médecine générale 33
Objectifs 35
Matériel, méthodes et résultats 36
I. Evaluer un nouveau concept diagnostique et pronostique en lien avec l'effet blouse blanche : l'effet blouse blanche résiduel (EBBR) 36
1. Effet blouse blanche résiduel et risque cardio-vasculaire à long terme au sein de la cohorte résidentielle Gubbio 36
2. Influence du genre sur l'effet blouse blanche résiduel : étude comparative à partir de deux cohortes résidentielles italiennes 47
II. Effet blouse blanche résiduel : un outil pertinent en soins premiers ? 55
III. Evaluer l'utilisation des recommandations de prise en charge de l'effet blouse blanche en médecine générale 62
Discussion 68
Limitations de nos travaux 75
Conclusions et perspectives 76
Bibliographie 77
Annexe – Publications originales 89
Annexe 1. Effet blouse blanche résiduel et risque cardio-vasculaire à long terme au sein de la cohorte résidentielle Gubbio (Publication 1) 90

Annexe 2. Influence du genre sur l'effet blouse blanche résiduel : étude comparative à partir de deux cohortes résidentielles italiennes (Publication 2) 98

Annexe 3. Effet blouse blanche résiduel : un outil pertinent en soins premier ? (soumis) 107

Annexe 4. Hypertension blouse blanche : prise en charge et utilisation des recommandations par les médecins généralistes européens et canadiens. Etude transversale par vignette clinique. (Publication 3) 128

Annexe 5. Hypertension et inhibiteurs de recapture de la sérotonine : analyse de deux bases de pharmacovigilance 136

Annexe 6. Thiazidiques et cancers cutanés non-mélaniques : Est-ce un effet de classe ? . 143

Introduction

I. Classifications et définitions

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par l'*European Society of Hypertension* (ESH), la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) et la Haute Autorité de Santé (HAS) comme une pression artérielle (PA) systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg, mesurée au cabinet médical et confirmée sur plusieurs consultations (1,2). Ainsi, la définition de l'HTA est basée sur des valeurs seuils arbitraires (3–5). Ces valeurs sont utilisées pour simplifier le diagnostic et le traitement éventuel d'une HTA. Au-delà de la définition de l'HTA, l'*ESH* a décrit une classification de la PA au cabinet et des grades précis d'HTA (Tableau 1).

Tableau 1. Classification de la pression artérielle au cabinet et définitions des grades d'HTA [d'après ESC/ESH 2018].

Catégorie	PAS (mm Hg)		PAD (mm Hg)
Optimale	< 120	Et	< 80
Normale	120 – 129	Et/ou	80 – 84
Normale haute	130 – 139	Et/ou	85 – 89
HTA grade 1	140 – 159	Et/ou	90 – 99
HTA grade 2	160 – 179	Et/ou	100 – 109
HTA grade 3	≥ 180	Et/ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	Et	< 90

HTA, hypertension artérielle ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAS, pression artérielle systolique.

A partir des mesures de PA, réalisées en cabinet, il est possible de classer les patients selon quatre catégories qui définissent le contrôle tensionnel (6) (Figure 1) :

- patient normo-tendu : patient non traité pour une HTA et PA normale en consultation ;

- patient hypertendu traité contrôlé : patient traité pour une HTA et PA normale en consultation ;

- patient hypertendu traité non contrôlé : patient traité pour une HTA et PA élevée en consultation ;

- patient hypertendu non traité : patient non traité pour une HTA et PA élevée en consultation.

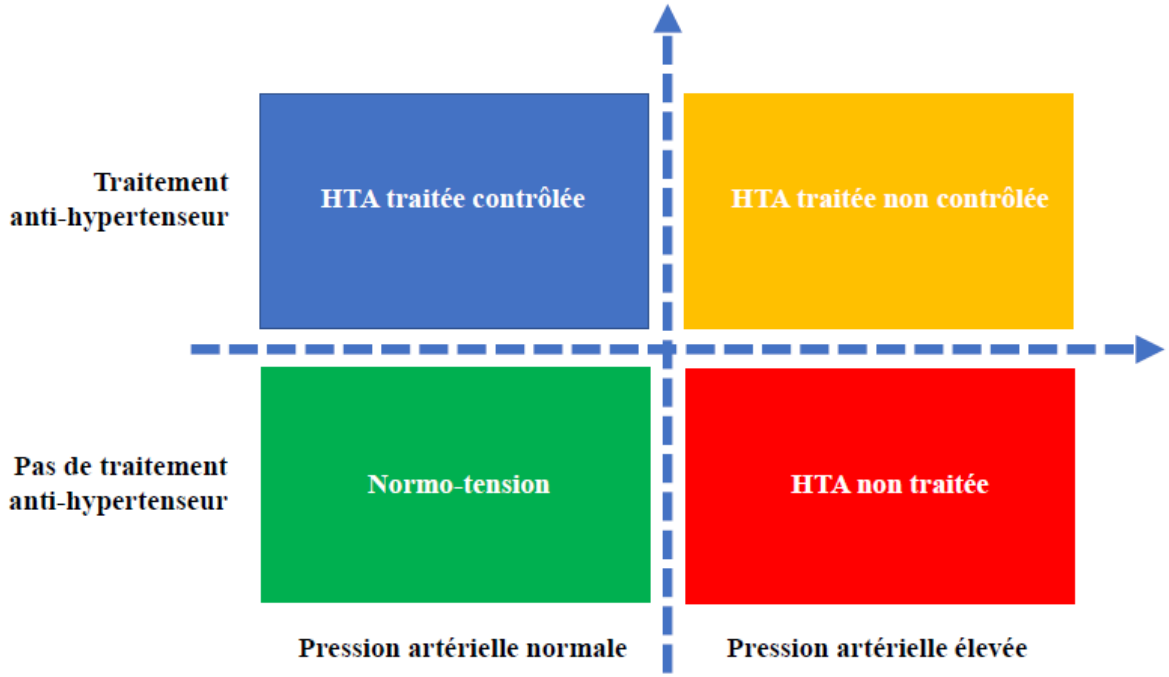


Figure 1. Contrôle tensionnel, défini à partir des mesures de pression artérielle réalisées au cabinet, [d'après Lanti *et al.* (6)].

Cette classification a une pertinence clinique puisque dans l'étude PURE, Chow *et al.* ont bien montré que sur les 57 840 hypertendus inclus dans l'étude, 23 510 étaient traités (40.6%) et seulement 7 634 était bien contrôlés (32.5% des sujets traités étaient bien contrôlés) (7). De même, l'enquête FLASH, réalisée en France en 2015, révèle qu'environ 20% des patients hypertendus ne sont pas traités et que 50% des hypertendus traités ne sont pas contrôlés (8).

Cependant, cette classification ne prend pas en compte l'apport de mesures de PA réalisées en ambulatoire. Ainsi, la complémentarité des mesures réalisées au cabinet avec les mesures de PA réalisées en ambulatoire [automesures tensionnelles (AMT) ou mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) – Holter tensionnel] permet ainsi de définir pour chaque patient un statut tensionnel à partir de ces deux types de mesures de PA (1), complémentaire du contrôle tensionnel.

Ainsi, pour chaque patient, le statut tensionnel peut être défini comme (Figure 2) :

- PA normale : PA au cabinet et en ambulatoire normales ;

- HTA vraie : PA au cabinet et en ambulatoire élevées ;

- HTA masquée (HTM) : PA au cabinet normale et PA en ambulatoire élevée ;

- hypertension blouse blanche (HTA BB) : PA élevée au cabinet et normale en ambulatoire.

Nous reviendrons sur les valeurs seuils des mesures de PA ambulatoires dans la partie 3.

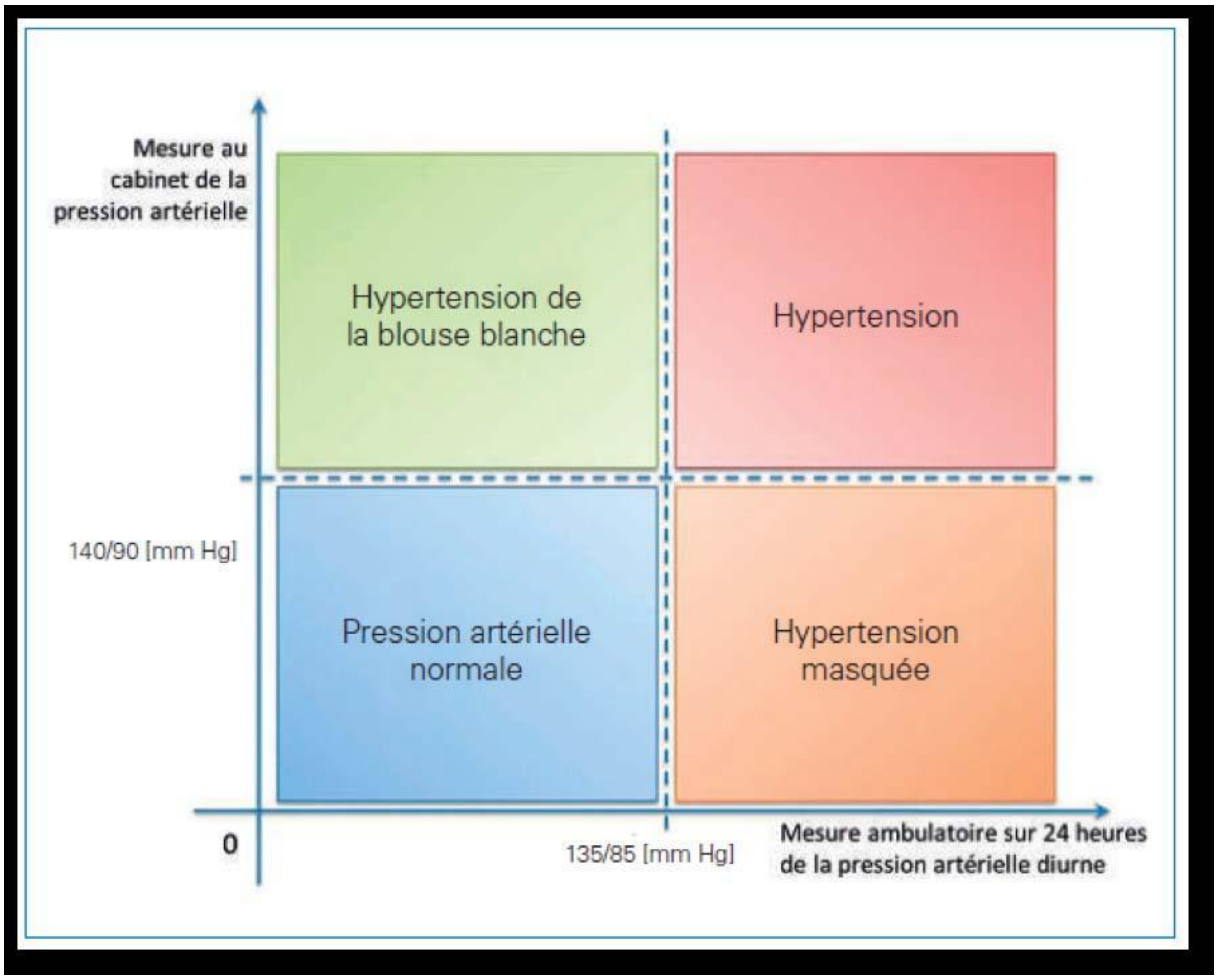


Figure 2. Statut tensionnel défini à partir des mesures de pression artérielle réalisées au cabinet et en ambulatoire (ici est donnée l'exemple de la MAPA diurne), [d'après Williams *et al.* (1)].

Concernant l'HTA BB, Kleinert *et al.* ont introduit ce terme pour la première fois en 1984 pour décrire l'augmentation de la PA en consultation alors que le patient a une PA normale à domicile (9). L'HTA BB correspond à l'anxiété engendrée par la consultation médicale. Scipione Riva-Rocci, médecin italien, inventeur du sphygmomanomètre, avait déjà décrit ce phénomène, bien connu des médecins, en 1897 (10). Cependant, ce statut d'HTA BB doit être différencié de l'effet blouse blanche (EBB) (11). L'HTA BB et l'EBB sont en effet deux entités différentes (Figure 3) : la première est une définition binaire (oui/non) imposée par la définition d'un seuil qui dépend du type de mesure de PA utilisée. A l'inverse, l'EBB est une mesure quantitative de la PA entre la mesure de PA ambulatoire et la mesure de PA prise en consultation, phénomène qui apparait chez de très nombreux patients. Ainsi, l'HTA BB est une conséquence de l'EBB mais il n'y a pas d'association automatique entre ces deux entités : des patients avec une PA élevée en consultation et un EBB marqué peuvent avoir des mesures ambulatoires de PA élevées et à l'inverse, des patients avec une HTA modérée et un faible EBB peuvent tomber dans la catégorie des HTA BB si la mesure de PA ambulatoire est normale (12). Ainsi, cette augmentation transitoire de la PA peut provoquer une surestimation importante de la PA chez de nombreux patients et amener à des surdiagnostics d'HTA vraie, en l'absence de

prises de PA ambulatoires (AMT ou MAPA). Nous différencierons par la suite ces deux notions dans notre travail.

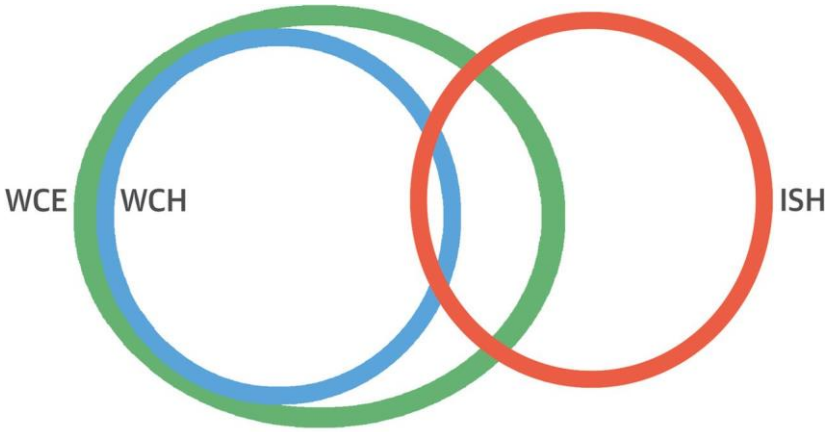


Figure 3. Relations entre effet blouse blanche (EBB) en vert, hypertension blouse blanche (HTA BB) en bleu et hypertension artérielle (HTA vraie) en rouge [d'après Franklin et al. (13)]

L'EBB a été quantifié pour la première fois par Mancia *et al.* en 1983 (Figure 4) comme l'élévation de la PA immédiatement après l'arrivée du médecin près de son patient alité. Ils ont montré sur 48 patients hospitalisés (25 hommes et 23 femmes, âgés de 17 à 67 ans), à l'aide d'un cathéter de PA, que l'arrivée du médecin au chevet du patient entraînait une hausse immédiate de la PAS et de la PA diastolique (PAD), avec un maximum dans les 4 premières minutes de la visite (augmentation moyenne de PAS : 26.7 ± 2.3 mm Hg et de PAD 14.9 ± 1.6 mm Hg). Il y avait de grandes différences entre les individus en ce qui concerne la réponse maximale (PAS extrêmes : 4 – 75 mm Hg et PAD extrêmes 1 - 36 mm Hg) non liées à l'âge, au sexe ou à la PA initiale. Après le pic de réponse initiale, la PA diminuait et à la fin de la visite, elle était légèrement supérieure au niveau observé avant la visite (augmentation de la PAS en fin de visite *versus* pré-visite de 6.3±2.6 mm Hg, augmentation de la PAD de 4.9±1.6 mm Hg). Une deuxième visite du même médecin ne modifiait pas le profil d'évolution tensionnelle des patients inclus (14).

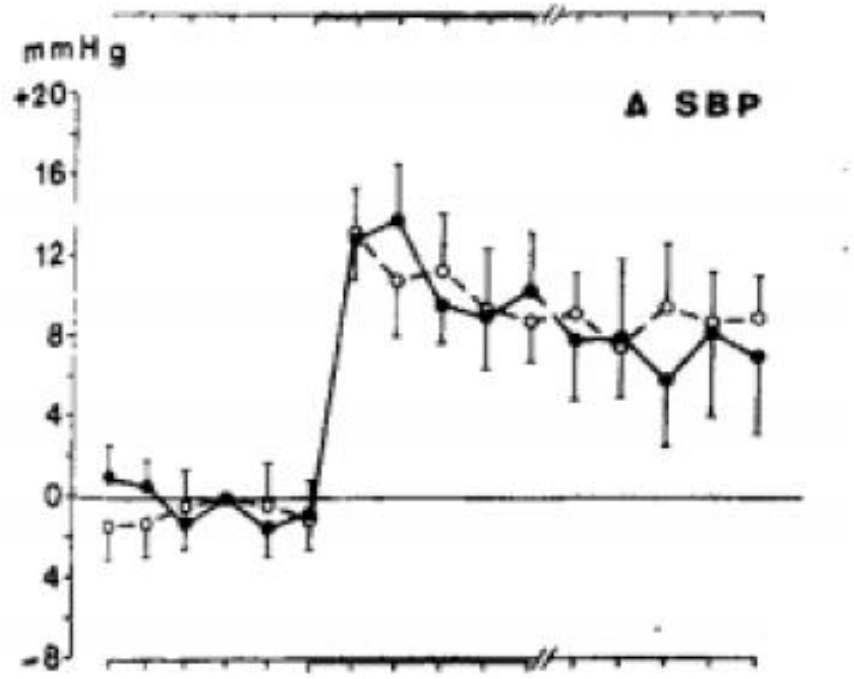


Figure 4. Mesure de l'effet blouse blanche avec un cathétérisme artériel. Exemple de la pression artérielle systolique. A noter le pic tensionnel lors de l'arrivée du médecin suivi d'une décroissance progressive [d'après Mancia *et al.* (14)]

Par la suite, Grassi *et al.* ont trouvé que cette élévation de PA à l'arrivée du médecin était due à l'activation de nerfs cutanés et à l'inhibition concomitante de l'activité sympathique musculaire. Cette situation apparentée à « une réaction de défense » est régulée par les aires cérébrales diencéphaliques qui ajuste la réponse cardio-vasculaire aux émotions dont l'anxiété (15,16). Jhalaani *et al.* ont retrouvé une association significative entre l'anxiété durant la consultation médicale et l'EBB. Les MAPA des 24 heures et les mesures de PA effectuées au cabinet avaient été obtenues chez 226 participants (hypertendus ou non). L'anxiété au cours de la consultation, mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique, était significativement associée à l'EBB (17). De même, Spruill *et al.* ont montré dans une étude observationnelle comprenant 214 sujets, âgés de 18 à 80 ans, avec une analyse de covariance que les participants qui se percevaient comme hypertendus signalaient une anxiété accrue, mesurée avec une échelle visuelle analogique ($p < 0.001$), et avaient un EBB plus important ($p < 0.01$) par rapport aux normo-tendus. L'HTA vraie, fondée sur la MAPA n'était liée à aucun résultat. L'anxiété représentait environ 19% du lien entre l'HTA perçue et l'EBB (18). Cependant, ce lien reste controversé dans la littérature. Siegel *et al.* ont montré à partir d'un échantillon de 89 patients hypertendus, âgés de 29 à 59 ans, avec une MAPA, des tests d'exercice sur tapis roulant avec mesure de la consommation d'oxygène, des tests de stress mental (comprenant des tâches de calcul mental, de prise de parole en public et de jeu vidéo) et des auto-questionnaires (échelles d'anxiété, d'hostilité Cook-Medley, de dépression et de réactivité émotionnelle), qu'il n'y avait

pas de différence statistiquement significative entre les 49 patients hypertendus et les 20 patient hypertendus ayant un EBB (19).

II. Incidence et fréquence de l'hypertension artérielle et de ses diagnostics associés

L'HTA est le premier motif de consultation en médecine générale dans le monde d'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (20). Zhou *et al.* ont montré que le nombre de personnes hypertendues dans le monde était estimé à 1,13 milliard à partir de l'analyse de 1 479 études épidémiologiques populationnelles en 2015 (21). En Europe, Chow *et al.* ont montré que le nombre de sujets atteints d'HTA serait de 150 millions, pour une prévalence moyenne de 30-45% chez l'adulte en 2013 (7). En France, le nombre d'hypertendus traités est estimé à 12 millions en 2018 (22). Ainsi, l'HTA concernerait en moyenne 12.8% des patients qui consultent en médecine générale en France (23,24).

Dans l'étude PURE, qui regroupait 142 042 sujets à travers le monde dont 57 840 hypertendus traités ou non, l'HTA était plus fréquente avec l'âge, avec une prévalence de plus 60% chez les plus de 60 ans (25). De plus, d'après les données de l'Observatoire de médecine générale (OMG), qui regroupent les résultats de consultations de 580 de médecins généralistes (MGs) français de 1993 à 2008, l'HTA représentait 52.8% des motifs de consultations en 2007 chez les 80-89 ans (23,24). A partir des prévisions réalisées par Kearney *et al.* à partir de l'ensemble des études épidémiologiques populationnelles publiées de 1980 à 2002, le nombre de patients hypertendus augmentera de 15-20% en 2025, pour atteindre 1,5 milliard d'hypertendus dans le monde (26).

Par ailleurs, il existe peu de données concernant la fréquence de survenue de l'HTA BB et de l'EBB. La prévalence de l'HTA BB est ainsi estimée à 13% en Europe (27) mais elle varie en fonction des études de 11 à 39% (13,28,29). A l'inverse, l'EBB est présent chez tous les sujets mais à des degrés divers. Verdecchia *et al.* ont montré que l'EBB était en moyenne de 14/6 mm Hg mais il était plus important chez les patients présentant une HTA BB (20/13 mm Hg) qu'une hypertension vraie (13/4 mm Hg) (11).

III. Mesures de pression artérielle

1. Méthodes de référence actuelles

La mesure de PA de référence est la mesure de la PA centrale par cathétérisme artérielle, méthode qui est invasive (30). Aussi, les tensiomètres automatiques, semi-automatiques auscultatoires ou oscillométriques sont les dispositifs privilégiés pour mesurer la PA au cabinet du médecin (1), méthodes non invasives (Figure 5). La méthode auscultatoire correspond à l'utilisation d'un brassard, relié à un manomètre mesurant la pression, qui est placé sur un bras et l'utilisation d'un stéthoscope appliqué sur le trajet de l'artère brachial. Le brassard est gonflé au-delà de la PAS, puis dégonflé progressivement pendant qu'on ausculte l'artère brachiale. Après une période de silence initiale, cinq bruits (bruits de Korotkoff) sont entendus. Le premier bruit correspond à la PAS et le cinquième bruit à la PAD (30,31). A l'inverse, la méthode oscillométrique correspond à l'utilisation d'un oscillomètre qui gonfle et dégonfle automatiquement tout en mesurant de manière continue la pression. Le gonflage progressif permet à des variations pulsatiles (oscillations) d'être transmises de l'artère brachiale au brassard. Elle permet la mesure d'une pression artérielle moyenne (PAM). Une fois la PAM mesurée, les valeurs de PAS et PAD sont extrapolées à partir d'algorithmes propres à chaque fabricant (30,32). Ainsi, ces dispositifs doivent être validés au regard des conditions standards et des protocoles en vigueur (33). En effet, la mesure appropriée de la PA est un important prérequis pour le diagnostic pertinent et la prise en charge adapté de l'HTA. Par conséquent, l'évaluation de la précision des dispositifs automatisés disponibles pour la mesure de la PA est d'une importance primordiale (33).

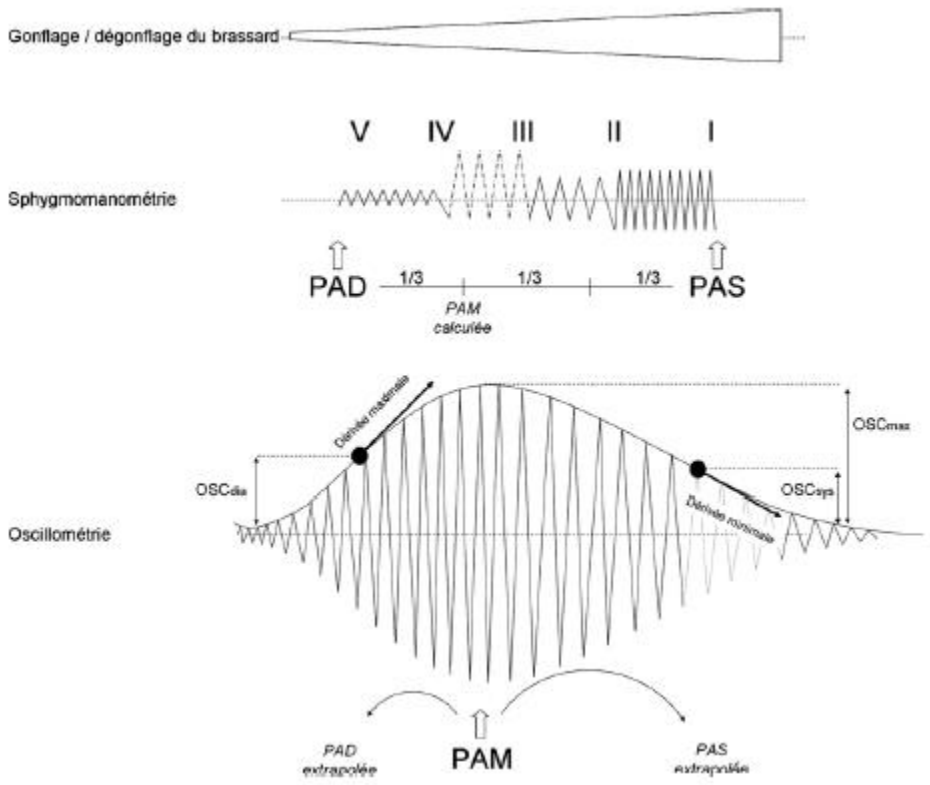


Figure 5. Principe de fonctionnement de la sphygmomanométrie (méthode auscultatoire) et de l'oscillométrie [d'après Ehrmann et al. (30)]

2. Recommandations pour la validation des appareils de mesures

Un groupe de travail international a publié des recommandations pour la validation des appareils de mesures de PA (33). Plusieurs critères doivent ainsi être réunis :

- des mesures d'efficacité doivent être réalisées lors de l'étude de validation. Un dispositif est considéré comme acceptable si sa probabilité estimée d'erreur tolérée (PA ≤ 10 mm Hg) est d'au moins 85%.
- la taille de l'échantillon testé lors de l'étude de validation doit être calculée. Au moins 85 sujets sont requis pour une étude de validation correcte.
- des sous-groupes stratifiés doivent être étudiés selon la taille des brassards les plus adaptés et utilisés. Le nombre minimum de sujets à tester par brassard dépend du nombre de brassards du dispositif de test. Les sous-groupes pour tester les brassards ne sont pas destinés à des analyses séparées. Des exigences sont définies pour l'utilisation des brassards en fonction de la taille du tour de bras des participants.
- des études sur la population générale et sur des populations spécifiques doivent être réalisées. Une étude en population générale ne devrait inclure que des sujets âgés de plus de 12 ans. Les populations spécifiques comprennent au moins : (i) l'âge < 3 ans, (ii) la grossesse, y compris la prééclampsie, (iii) le tour de bras > 42 cm, (iv) la fibrillation auriculaire. D'autres populations spéciales peuvent être ajoutées en tant que groupes spéciaux. Des études de population spécifiques comprenant au moins 35 sujets, à condition qu'une étude de population générale ait été menée à bien. Pour les

populations spécifiques, les critères de distribution de la PA diffèrent de ceux des études de population générale. Les données doivent être analysées indépendamment des données des études de population générale. Les études menées pendant la grossesse doivent inclure 45 femmes, dont 15 atteintes de prééclampsie, 15 atteintes d'hypertension gravidique, 15 normo-tendues. Le cinquième bruit de Korotkoff doit être utilisé comme référence diastolique. Pour les dispositifs destinés aux adultes et aux enfants, 35 sujets âgés de 3 à 12 ans doivent être inclus et analysés avec 50 sujets âgés de > 12 ans. La différence de PAM et l'écart-type doivent également être indiqués séparément pour les groupes d'âge de 3 à 12 ans et de > 12 ans.

- la méthode de collecte de mesures de PA doit être spécifiée. La mesure séquentielle de la PA du même bras est la méthode de référence pour la validation.
- les procédures de mesure et de validation de la PA de référence doivent être explicitées. La mesure de la PA de référence doit être effectuée avec un tensiomètre à mercure ou un appareil précis sans mercure. La précision des dispositifs sans mercure doit être évaluée au début de chaque étude. Une description détaillée des brassards utilisés pour la mesure de la PA de référence doit être fournie. Les brassards du dispositif d'essai ne doivent pas être utilisés pour la détermination de la PA de référence.
- les critères de validation et leur notification doivent être spécifiés. La différence de PAM (test par rapport à la référence) et sa déviation standard sont à appliquer pour la pression systolique et diastolique. Les différences absolues de PA entre 5, 10 et 15 mm Hg et les diagrammes de dispersion Bland-Altman standardisés seront présentés.
- une comparaison des validations d'autres dispositifs de mesures de PA doit être réalisée. Des protocoles de validation distincts seront développés pour les dispositifs de mesures de PA continus, sans manchette et centraux.
- la qualité et la fiabilité des conclusions des études de validation doivent être analysées. Des outils doivent être développés pour prévenir les écarts au protocole et les signalements incomplets et pour garantir une sélection appropriée et transparente des patients et des données. Des formulaires détaillés doivent être développés pour compléter toutes les données des études de validation qui doivent être rapportées.

3. Méthodes utilisées en pratique

Idéalement réalisée avec un tensiomètre à colonne de mercure, la mesure de PA est souvent réalisée aujourd'hui avec un sphygmomanomètre à membrane ou un tensiomètre placé sur l'artère brachiale (34). De même, la lecture par le médecin généraliste des chiffres de PA est plus précise avec un tensiomètre électronique que manuel. Dans une étude ancillaire, réalisée suite à un essai randomisé comprenant 1 832 patients hypertendus, 126 MGs ont utilisé un dispositif oscillométrique fourni pour les mesures de PA [groupe intervention, (GI)] et 131 médecins généralistes du groupe contrôle (GC) utilisaient soit un dispositif oscillométrique (24.6%) soit un dispositif manuel (75.4%). A l'inclusion, les patients des GI et GC étaient comparables pour toutes les caractéristiques cliniques et biologiques, à l'exception de la PA, qui était plus élevées pour le GI (146/84 versus 139/81 mm Hg, $p < 0.001$). Le but de ce travail

était de déterminer si ces différences entre les valeurs de PA étaient liées à la préférence du chiffre final (PCF). 3 629 mesures de PA sur 257 prises de PA ont été réalisées. Les fréquences du chiffre « 0 », comme chiffre final étaient de 16.7% dans le GI, 32.4% dans le GC oscillométrie et de 68.8% dans le GC manuel pour la PAS ($p < 0.001$ pour toutes les comparaisons), et respectivement de 17.7, 38.1 et 74.1% pour la PAD ($p = 0.017$ pour toutes les comparaisons). La PAS était plus élevée dans le GI que dans le GC oscillométrie (+3.65 mm Hg, $p = 0.017$). La même tendance a été observée pour le PAD, bien qu'elle n'était pas significative (+ 1.50 mm Hg, $p = 0.20$). La PCF du GC a conduit à une sous-évaluation moyenne de 2.4 mm Hg ($p < 0.0005$) de PAS et de PAD. Les différences de PA observées entre les groupes s'expliquent en partie par l'influence de la PCF. Par rapport à la mesure manuelle, la mesure oscillométrique peut ainsi améliorer la précision des mesures de PA (35). Une nouvelle analyse à deux ans de suivi a montré que la PCF de la PA est équivalente quel que soit la technique. Ainsi, la proportion de mesures de PA se terminant par un « 0 » ou un « 5 » était significativement plus élevée dans GC oscillométrique que dans le GI (50.4% contre 33.4%, $p < 0.0001$). Il n'y a pas eu de changement significatif de la PCF entre le début et la fin de l'essai dans le GC oscillométrique (65.6 – 56.7%, $p = 0.39$) et dans le GI (29.6 – 38.2%, $p = 0.07$), avec une valeur de *p* entre les groupes de 0.11. Sur 2 ans, il n'y a pas eu de changement significatif de la PCF dans le GC oscillométrique (18.8 – 20.0%, $p = 0.29$) et dans le GI (4.8 – 10.6%, $p = 0.01$). Ainsi, la PCF n'est pas supprimée par les dispositifs électroniques et tend à augmenter avec le temps pour les nouveaux utilisateurs (36). Ces dispositifs utilisés pour prendre la PA doivent cependant être validés et utilisés dans des conditions standards.

Dans ce contexte, la PA doit être mesurée aux deux bras, en utilisant un brassard adapté à la circonférence brachiale (1). Cette mesure de PA est souvent approximative en médecine générale (cmHg au lieu de mm Hg dans la lecture) (35), par inadéquation technique (prise de PA debout, mauvais positionnement ou mauvaise dimension du brassard) ou par manque de temps (absence de repos assis ou couché, prise unique) (34,37). En conséquence, les mesures de PA réalisées en soins premiers sont parfois incorrectes (alors qu'un effet Hawthorne en situation expérimentale améliore déjà probablement les résultats des études). Une étude observationnelle transversale a été menée dans cinq centres de santé uruguayens, entre juillet et août 2015. Les observations ont été réalisées lors de mesures effectuées par des professionnels de santé (infirmières ou médecins), conformément aux recommandations. Les principaux défauts de la procédure étaient liés à l'opérateur avec seulement 69% de mesures de PA valides alors qu'il s'agit d'un geste réalisé des milliers de fois par an par les professionnels de santé. Si la mesure est utilisée pour le diagnostic et / ou la gestion chronique de l'HTA, le fait de ne pas appliquer systématiquement les recommandations établies entraîne des soins potentiellement inappropriés pour un nombre très important de patients (38). De plus, la mesure seule de la PA au cabinet serait responsable d'un taux d'erreur diagnostique de 30%, en lien avec une HTA résistante, une HTA BB, une HTA masquée (39–42).

Ainsi, en plus du matériel utilisé, la prise de PA au cabinet ne doit plus être isolée. En effet, pour le diagnostic de l'HTA des mesures ambulatoires de PA doivent être réalisées afin de pourvoir connaitre le statut et l'équilibre tensionnel de chaque patient (voir partie 1. Classification et définitions).

4. Mesures ambulatoires

Les mesures ambulatoires de PA renvoient soit à la MAPA soit aux AMT. Elles permettent la réalisation de nombreuses mesures de PA ambulatoires à la différence de la prise de PA classique en cabinet de médecine générale. Ainsi, elles sont plus représentatives du niveau de PA en vie réelle (1,43,44).

a. Mesure ambulatoire de pression artérielle

La MAPA correspond à la moyenne des mesures répétées de PA réalisées sur une période définie (souvent sur 24 heures). Ce dispositif médical est souvent programmé pour mesurer la PA toutes les 15 - 20 minutes. De plus, cette technique permet de calculer la moyenne des PA diurne, nocturne et des 24 heures. Un carnet de suivi des activités et des périodes de veille/sommeil du patient peut aussi être complété de manière concomitante. Les recommandations de l'*ESH* stipule qu'un minimum de 70% de mesures de PA valides est nécessaire afin d'avoir une interprétation de qualité (1). La MAPA permet de générer des mesures de PA plus faibles qu'en consultation. Ainsi, le diagnostic d'HTA est réalisé pour une PA supérieure ou égale à 130/80 mm Hg sur une MAPA des 24 heures, supérieure ou égale à 135/85 mm Hg pour une MAPA diurne et supérieure à 120/70 mm Hg pour une MAPA nocturne (1,45).

Ainsi, la MAPA permet une meilleure prédiction de l'atteinte des organes cibles que les mesures de PA réalisées en cabinet (46). La PA moyenne sur 24 heures est corrélée à la morbi-mortalité cardio-vasculaire (47–49). Banegas *et al.* ont étudié le lien entre les mesures de PA au cabinet et la MAPA et la mortalité à partir d'une cohorte nationale multicentrique basée sur un registre comprenant 63 910 adultes, recrutés de 2004 à 2014 en Espagne. Au cours d'un suivi médian de 4.7 ans, 3 808 patients sont décédés, toutes causes confondues, et 1295 de ces patients sont décédés de causes cardiovasculaires. Dans un modèle qui comprenait des mesures de MAPA des 24 heures et des mesures prises en cabinet, la PAS sur 24 heures était plus étroitement associée à la mortalité toutes causes (OR : 1.58 ; IC 95% : 1.56 – 1.60, après ajustement sur PA de cabinet) qu'à la PA mesurée au cabinet (OR : 1.02 ; IC 95% : 1.00 – 1.04, après ajustement sur la MAPA des 24 heures). Les OR correspondants pour une augmentation de PA d'une déviation standard étaient de 1.55 (IC 95% : 1.53 – 1.57, après ajustement sur les PA au cabinet et la MAPA diurne) pour la MAPA nocturne et de 1.54 (IC 95% : 1.52 – 1.56, après ajustement sur la PA en cabinet et la MAPA nocturne) pour la MAPA diurne. Ces relations étaient cohérentes pour les sous-groupes d'âge, de sexe et de statut en ce qui concerne l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et le traitement antihypertenseur. L'HTM était plus fortement associée à la mortalité toutes causes (OR : 2.83 ; IC 95% : 2.12 – 3.79) que l'HTA vraie (OR : 1.80 ; IC 95% : 1.41 – 2.31) ou à l'HTA BB (OR : 1.79 ; IC 95% : 1.38 – 2.32). Les résultats pour la mortalité cardiovasculaire étaient similaires à ceux de la mortalité toutes causes confondues. La MAPA a d'ailleurs une meilleure prédiction des évènements cardio-vasculaires (ECV) [notamment les infarctus du myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC)] que les mesures de PA réalisées en cabinet (49–53) et notamment la MAPA nocturne. Roush *et al.* ont réalisé une métanalyse afin de déterminer quelle mesure

de PAS prédit de manière indépendante les événements cardiovasculaires à partir de cohortes dont tous les patients étaient diagnostiqués avec une HTA, suivi à un an et plus et dont étaient connus les conséquences cardiovasculaires (maladie coronarienne et AVC). Neuf cohortes (n = 13 844 patients) ont été analysées. Globalement, la dispersion de la MAPA nocturne était supérieure à celle de la MAPA diurne (22.6%). Au sein des neuf cohortes, la dispersion de la MAPA nocturne a dépassé celle de la PA mesurée en cabinet (p = 0.004) et de la MAPA diurne (p = 0.004). Prises individuellement, les augmentations de MAPA nocturne, MAPA diurne et de mesures de PA réalisées au cabinet prédisaient chacune des ECV : OR (IC 95%) = 1.25 (1.22 – 1.29), 1.20 (1.15 – 1.26) et 1.11 (1.06 – 1.16), respectivement. Cependant, après ajustement simultané des trois PAS, les OR étaient respectivement de 1.26 (1.20 – 1.31), 1.01 (0.94 – 1.08) et 1.00 (0.95 – 1.05). Les cohortes avec des patients ayant un traitement antihypertenseur à l'inclusion et les cohortes avec des informations spécifiques concernant la MAPA diurne et nocturne ont donné des résultats similaires. Dans la plupart des cohortes, les OR ajustés simultanément étaient plus élevés pour les MAPA nocturne que pour la MAPA diurne et les mesures de PA au cabinet (p = 0.023 et 0.012, respectivement) (50).

b. Automesures tensionnelles

Les AMT représentent la moyenne de toutes les prises de PA faites à l'aide d'un tensiomètre semi-automatique validé, réalisées au moins trois jours de suite avant la consultation médicale, à trois reprises consécutives le matin et le soir après 5 minutes de repos chez un patient assis (45,54). En comparaison aux mesures de PA réalisées au cabinet, les valeurs des AMT sont plus faibles et ainsi le diagnostic d'HTA est porté en cas de PA supérieure à 135/85 mm Hg (contre 140/90 mm Hg en consultation) en considérant la moyenne des mesures de PA sur au moins 3 jours consécutifs comme conseillé par la SFHTA. En comparaison aux mesures au cabinet, les AMT sont plus reproductibles et sont plus corrélées aux atteintes d'organes cibles, notamment concernant l'hypertrophie ventriculaire gauche. Bliziotis *et al.* ont montré dans une métanalyse regroupant 14 études (2 485 patients) qui évaluaient l'indice de masse du ventricule gauche (IMVG) écho-cardiographique des corrélations similaires entre les AMT (coefficients r PAS/PAD = 0.46 / 0.28) et la MAPA [0.37 / 0.26, p = non significatif (NS) pour la différence par rapport aux AMT], et supérieure aux mesures réalisées au cabinet (r = 0.23 / 0.19, p <0.001 / 0.009 pour la différence par rapport aux PA mesurées en ambulatoire). Ils ont ainsi montré la pertinence des AMT par rapport aux seules mesures de PA réalisées en cabinet (55). De récentes métanalyses montrent que les AMT prédisent mieux la morbi-mortalité cardiovasculaire que les mesures au cabinet. Ward *et al.* ont montré dans une métanalyse de huit études avec 17 698 participants, sur 3.2 à 10.9 ans de suivi, que pour la mortalité toutes causes (n = 747), le rapport de risque (*hazard ratio*) pour les AMT était de 1.14 (IC 95% : 1.01 – 1.29) pour une augmentation de 10 mm Hg de la PAS, par rapport à 1.07 (IC 95% : 0.91 – 1.26) pour la PA mesurée au cabinet. Concernant la mortalité cardiovasculaire (n = 193), le rapport de risque pour les AMT était de 1.29 (IC 95% : 1.02 – 1.64) par augmentation de 10 mm Hg de la PAS, par rapport à 1.15 (IC 95% : 0.91 – 1.46) pour la PA mesurée au cabinet. Pour ECV (n = 699), le rapport de risque pour les AMT était de 1.14 (IC 95% : 1.09 – 1.20) par augmentation de 10 mm Hg de la PAS, par rapport à 1.10 (IC 95% : 1.06 – 1.15) pour la PA mesurée au cabinet. Dans trois études ayant ajusté la PA mesurée au cabinet et les AMT, l'OR était de 1.20 (IC 95%

: 1.11 – 1.30) par augmentation de 10 mm Hg de la PA en AMT ajustée sur PA mesurée au cabinet, contre 0.99 (IC 95% : 0.93 – 1.07) par augmentation de 10 mm Hg de la PAS mesurée au cabinet après ajustement sur les AMT. Les résultats avec la PAD étaient similaires (56).

De plus, les AMT permettent aux patients hypertendus d'être acteurs de leur suivi et cela permet ainsi de noter des effets bénéfiques en termes d'adhérence thérapeutique et de contrôle tensionnel, notamment lorsqu'un suivi en éducation thérapeutique est réalisé (57–60). Tucker *et al.* ont étudié l'influence de l'autosurveillance tensionnelle associée ou non à d'autres actions (dosage médicamenteux, action d'éducation thérapeutique ou conseils concernant le mode de vie) à l'aide d'une métanalyse regroupant 25 essais préalablement publiés (60). Les données relatives aux principaux résultats (changement de la PAM au cabinet ou en ambulatoire et proportion de patients ayant une PA contrôlée inférieure à la cible à 12 mois) étaient disponibles dans 15 études sur 19 possibles [7 138 / 8 292 (86%) des participants randomisés]. L'autosurveillance était associée à une réduction de la PAS mesurée au cabinet par rapport aux seuls soins courants à 12 mois de suivi [-3.2 mm Hg (IC 95% : -4.9 – -1.6 mm Hg)]. Cependant, cet effet était fortement influencé par l'intensité des co-interventions allant d'un effet nul avec l'autosurveillance seule [-1.0 mm Hg (IC 95% : -3.3 – 1.2)] à une réduction de 6.1 mm Hg (IC 95% : -9.0 – -3.2) lorsque la surveillance était combinée avec d'autres actions (dosage médicamenteux, action d'éducation thérapeutique ou conseils concernant le mode de vie). L'autosurveillance s'est avérée plus efficace chez les patients ayant le moins de médicaments antihypertenseurs et les PAS les plus élevés, jusqu'à 170 mm Hg. Aucune différence d'efficacité n'a été observée selon le sexe ou les comorbidités. Les données relatives à la PA mesurée en ambulatoire à 12 mois étaient disponibles dans 4 essais cliniques (1 478 patients), qui évaluaient l'autosurveillance avec peu ou pas de co-interventions. Les résultats pour la PAD étaient similaires. La principale limite de ce travail était qu'il restait une hétérogénéité significative. Cela était dû à des différences dans les critères d'inclusion, le mode d'autosurveillance et les PA cibles dans les études incluses. Par ailleurs, une diminution de l'inertie thérapeutique est aussi constatée avec l'utilisation des AMT (60). De même, des auto-questionnaires à réaliser avant les consultations ou des applications sur smartphone permettent d'améliorer également l'équilibre tensionnel, en permettant d'éviter les oublis de prises médicamenteuses ou de réalisation des AMT avant consultation (61,62). Omboni *et al.* ont étudié l'apport de la télésurveillance de la PA sur le contrôle tensionnel, dans une métanalyse regroupant 23 essais contrôlés randomisés présentant un niveau élevé d'hétérogénéité (7 037 patients). Par rapport aux soins habituels, la télésurveillance a amélioré la PAS mesurée au cabinet de 4.71 mm Hg (IC 95% : 6.18 – 3.24 ; $p < 0.001$) et la PAD de 2.45 mm Hg (IC 95% : 3.33 – 1.57, $p < 0.001$). Une proportion plus importante de patients ont atteint une normalisation de la PA (patients non diabétiques < 140/90 mm Hg et patients diabétiques < 130/80 mm Hg) dans le groupe d'intervention (RR : 1.16 ; IC 95% : 1.04 – 1.29, $p < 0.001$). La télésurveillance de la PA a aussi conduit à une prescription significativement plus importante de médicaments antihypertenseurs (+ 0.40 ; IC 95% : + 0.17 – + 0.62), $p < 0.001$), mais à une observance thérapeutique et à un taux de consultations en cabinet similaires à ceux des soins habituels. Les coûts de soins de santé étaient significativement plus élevés ($p < 0.001$) dans le groupe télésurveillance (+ 662.92 ; IC 95% : + 540,81 – + 785.04 euros par patient), mais étaient similaires à ceux des soins habituels lorsque seuls les coûts médicaux étaient pris en compte (-12.4 ; IC 95% : -930,52

– + 906.23 euros, p = 0.767). L'utilisation de la télésurveillance a d'ailleurs aidé à améliorer la composante physique de la qualité de vie [questionnaire SF-12 ou SF-36 : +2.78 ; IC 95% : +1,15 – + 4.41), p < 0.001]. Aucune différence n'a été observée concernant le risque d'événements indésirables [RR : 1.22 ; IC 95% : 0.86 – 1.71, p = 0.111] (61). De même, et à titre d'exemple, en France, le questionnaire de Girerd a été développé afin d'améliorer l'observance thérapeutique des patients hypertendus (63).

c. Avantages et inconvénients des deux techniques

L'avantage des AMT est son faible coût et sa plus grande disponibilité par rapport à la MAPA (1). L'achat d'un tensiomètre à brassard représente un investissement de moins de 100 euros pour les patients et il n'existe pas de cotation médicale particulière dans ce contexte. De plus, elles permettent de suivre la PA au jour le jour (64). Cependant, à la différence de la MAPA, les AMT ne permettent pas de mesure de PA durant les activités quotidiennes ou la nuit. De plus, elles nécessitent la coopération des patients et une éducation thérapeutique de qualité. Ainsi, la principale limite est la capacité des patients à savoir réaliser leurs AMT et à transcrire correctement les résultats, notamment en cas d'altération des fonctions cognitives (65). Les conséquences sont des AMT de mauvaise qualité et un risque de mauvaise interprétation (1). Cependant, les AMT sont recommandées par les sociétés savantes pour confirmer le diagnostic d'HTA avant de débuter tout traitement (2,45). Cette technique requiert donc de former les patients aux AMT et d'obtenir un appareil, à brassard et non pas à poignet, bien que plus cher. Le prêt de matériel par le médecin généraliste est possible et ce d'autant plus que la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) met, depuis plusieurs années, à disposition un à deux tensiomètres par MG (66). Le vol de ce matériel par les patients est malheureusement fréquent en médecine générale (34). Enfin, dans une étude qualitative réalisée en 2019 auprès de 41 MGs, Dugelay *et al.* ont montré que les premières raisons expliquant les difficultés rencontrées par les MGs avec les AMT étaient le manque de temps, le manque de ressources matériel et humaine. Ils évoquaient aussi les connaissances insuffisantes concernant les AMT, leur faible adhésion aux recommandations ainsi que la peur de perdre leur autorité auprès des patients. Ils admettaient cependant que les AMT permettait d'améliorer l'adhérence des patients et diminuaient l'inertie thérapeutique. Ils déclaraient cependant n'utiliser les AMT qu'au diagnostic et beaucoup plus rarement dans le suivi (67).

Ainsi, même si les AMT restent la méthode la plus accessible, la MAPA a démontré une supériorité notamment avec des meilleures sensibilité, spécificité et reproductibilité (1). Gaborieau *et al.* ont comparé la MAPA aux AMT et leurs corrélations respectives avec les lésions d'organes typiques liées à l'HTA. Ils ont successivement inclus 325 hypertendus traités (70%) ou non traités (125 femmes, âge moyen = 64.5 ± 11.3 ans) avec des mesures de PA en cabinet (trois mesures lors de deux consultations), les AMT (trois mesures matin et soir sur 3 jours) et la MAPA des 24h. Les niveaux de PA moyens étaient de 142/82 mm Hg pour les mesures de PA au cabinet, de 135,5 / 77 mm Hg pour les AMT et de 128/76 mm Hg pour la MAPA des 24 h (jour = 130/78 mm Hg ; nuit = 118.5 / 67 mm Hg). Avec une limite de PAS à 135 mm Hg, les AMT et la MAPA diurne ont divergé chez 20% des patients. La MAPA et les

AMT étaient corrélées plus étroitement à une atteinte d'organes cibles que la PA mesurée au cabinet, avec une tendance à de meilleures corrélations avec les AMT. À l'aide d'une analyse de régression, une PAS en AMT de 140 mm Hg correspond à une PAS de 135 mm Hg en MAPA diurne. Une MAPA diurne de 133 mm Hg et une PAS en AMT de 140 mm Hg correspondaient aux mêmes seuils de lésions organiques. Les différences MAPA - AMT étaient significativement associées à l'âge et au traitement antihypertenseur (46). Cependant, la MAPA est faite de manière très exceptionnelle en médecine générale (34,37). Pourtant, la MAPA apporte des informations complémentaires notamment concernant l'absence de baisse de la PA nocturne faisant évoquer une HTA secondaire. De même, elle permet également de contrôler la PA chez les patients en incapacité de réaliser des AMT. Les soins premiers étant le principal lieu de diagnostic et de traitement de l'HTA, la MAPA y a toute sa place. Mazalovic *et al.* ont bien montré que les MGs interprétaient correctement 96% des MAPA en condition expérimentale, même si la MAPA était moins valide chez les patients âgés ou obèses et les travailleurs manuels (37). Par ailleurs, l'intérêt de la MAPA est démontrée en soins premiers (68), notamment en terme d'efficience et de diminution des erreurs diagnostiques. Pessanha *et al.* ont montré, dans une étude transversale, que sur 336 patients, considérés comme vrais hypertendus (femmes : 56%, âge 51 ± 14 ans et IMC 27 ± 4 Kg/m²) par des mesures classiques de PA au cabinet, seuls 206 étaient réellement hypertendus après la MAPA (61%). Ils ont ainsi estimé que l'utilisation de la MAPA permettait de réduire le coût global des soins de 23% (157 500 euros) pour 1 000 patients, suivis sur deux ans (69). Pourtant, la MAPA reste peu utilisée en soins premiers. Carter *et al.* ont montré que seuls 19% des MGs de l'état américain de l'Oregon utilisaient, en 2016, la MAPA, essentiellement pour confirmer une HTA BB (70).

5. Mesures automatisées multiples en cabinet

En conséquence, la mesure de la PA reste sujette à un taux d'erreur de 30% par excès (EBB, HTA pseudo résistante) ou par défaut (HTM) (37). Pour ces raisons, un contrôle des PA ambulatoires est conseillé par une de ces deux méthodes afin de mieux préciser le statut tensionnel et le contrôle tensionnel de chaque patient vu en médecine générale (1,2). Dans ce contexte, l'utilisation de mesures automatisées multiples en médecine générale permettrait potentiellement une meilleure reproductibilité des mesures de PA en comparaison des mesures classiques de PA. Ceci est d'autant plus vrai que l'EBB semble être réduit par cette technique (71,72). Godwin *et al.* ont montré sur une étude de 480 patients hypertendus suivis en médecine générale que la mesure automatisée de PA donne des chiffres plus faibles que la mesure manuelle de 10/3 mm Hg. Les mesures données en mesures automatisées étaient d'ailleurs similaires à ceux de la MAPA diurne (73). Myers *et al.* ont colligé l'ensemble des travaux ayant comparé les mesures automatisées et les mesures manuelles en consultation. Sur plus de 8 000 patients, la différence entre la PA manuelle moyenne (154/91) et la mesure automatisée moyenne (145/85) était de 9/6 mm Hg (74). De plus, elles sont quasiment équivalentes aux AMT ou à la MAPA (75). Myers *et al.* ont réalisé l'étude CAMBO dont l'objectif principal était d'évaluer la précision de la mesure automatisée en comparaison à la mesure manuelle standard. La MAPA diurne était considérée comme référence. La mesure manuelle était en

moyenne de 150/81 mm Hg, la PA automatisée de 136/78 mm Hg et la MAPA diurne de 133/74 mm Hg. A l'inclusion, la différence moyenne de PAS entre la MAPA diurne et la PA manuelle était de 7.3 mm Hg et de 1.8 mm Hg avec la PA automatisée. A deux ans de suivi, ces différences respectives étaient de 5.2 mm Hg et de 2.8 mm Hg (76). Cette étude a confirmé l'intérêt de la mesure automatisée de PA dans le but de limiter l'EBB. Néanmoins, le prix de ces dispositifs – plusieurs centaines d'euros - reste un frein au développement de cette technique. De plus, la mesure automatisée de PA en cabinet nécessite un patient allongé et isolé de tout professionnel de santé, avec une prise de PA réalisée toutes les minutes pendant 8 minutes avec seulement les trois dernières mesures de PA utiles pour l'interprétation (77).

IV. Evènements cardio-vasculaires associés à l'hypertension artérielle

La relation entre PA et ECV est continue. Ettehad *et al.* ont réalisé une métanalyse à partir de 123 essais cliniques (613 815 participants). Les analyses de méta-régression ont montré des réductions de risque relatif proportionnelles à l'ampleur des réductions de PA obtenues. Une réduction de la PAS de 10 mm Hg réduisait de manière significative le risque d'ECV majeurs (RR : 0.80 ; IC 95% : 0.77 – 0.83), de maladies coronariennes (RR : 0.80 ; IC 95% : 0.78 – 0.88), d'AVC (RR : 0.73 ; IC 95% : 0.68 – 0.77) et d'insuffisance cardiaque (IC) (RR : 0.72 ; IC 95% : 0.67 – 0.78), qui, dans les populations étudiées, a entraîné une réduction de 13% de la mortalité toutes causes (RR : 0.87 ; IC 95% : 0.84 – 0.91). Des réductions de risque similaires (pour une diminution de PAS de 10 mm Hg) ont été observées quel que soit le niveau de PA initial (tous les $p > 0.05$) (3).

Le lien entre PA et risque cardiovasculaire (RCV) existe à partir de chiffres de PA faibles (c'est-à-dire à partir d'une PAS > 115 mm Hg). De plus, L'HTA a une relation indépendante et continue avec l'incidence de plusieurs ECV (AVC hémorragiques et ischémiques, IDM, mort subite, IC et artérite des membres inférieurs) ainsi que l'insuffisance rénale terminale. Lewington *et al.* ont montré dans une métanalyse regroupant 61 études observationnelles prospectives sur la PA et la mortalité qu'à partir des 12,7 millions d'années-personnes, il y avait eu environ 56 000 décès d'origine vasculaire (12 000 AVC, 34 000 cardiopathies ischémiques, 10 000 autres atteintes vasculaires) et 66 000 autres décès entre 40 et 89 ans. Au cours de chaque décennie d'âge, la différence proportionnelle de risque de décès d'origine vasculaire est associée à une différence absolue donnée de PA est à peu près identique, à partir d'une PAS d'au moins 115 mm Hg et d'une PAD d'au moins 75 mm Hg, valeurs seuils en-dessous desquelles il existe peu de preuves. Entre 40 et 69 ans, chaque différence de 20 mm Hg de PAS habituelle (ou 10 mm Hg de PAD) est associée à une augmentation plus que double du taux de mortalité par AVC, cardiopathies ischémiques ou vasculaires autres. Les associations par âge sont similaires pour les hommes et les femmes en ce qui concerne les AVC ischémiques ou hémorragiques. Pour prédire la mortalité vasculaire à partir d'une seule mesure de PA, la moyenne de la PAS et de la PAD est légèrement plus informative que les deux prises séparément. Ainsi, dès 40 ans, la PA est fortement et directement liée à la mortalité vasculaire, sans aucune preuve en deçà d'une PA inférieure à 115/75 mm Hg (4). Ainsi, le terme « HTA » est utilisé arbitrairement pour des valeurs de PA à partir desquelles le bénéfice d'un traitement

(que ce soit une modification du mode de vie ou l'introduction d'un traitement antihypertenseur) est plus important que ses risques, ce qui est documenté par des études cliniques robustes.

De plus, cette relation continue entre PA et risque d'ECV a été montrée quel que soit l'âge (78) ou le groupe ethnique (79,80). Vishram *et al.* ont montré, à partir 34 cohortes européennes avec une inclusion entre 1982 et 1997, de 68 551 sujets, âgés de 19 à 78 ans, sans MCV et ne recevant pas de traitement antihypertenseur, que le risque d'AVC était associé positivement avec la PAS et la PAD ≥ 71 mm Hg (PAS / PAD ≥ 71 mm Hg ; HR : 1.15 / 1.06 ; IC 95% : 1.12 – 1.18 / 1.03 – 1.09) et négativement avec une PAD < 71 mm Hg (HR : 0.88 ; IC 95% : 0.79 – 0.98). Le *hazard ratio* pour la PAD diminuait avec l'âge (p < 0.001) et n'était pas influencé par les autres facteurs de risque cardiovasculaires (FDR CV). En prenant en compte l'interaction âge × PAD, les PAS et les PAD ≥ 71 mm Hg étaient significativement associés au risque d'AVC jusqu'à l'âge de 62 ans, mais chez les sujets de plus de 46 ans, le risque d'AVC était supérieur à celle des cas dont la PAD était ≥ 71 mm Hg et restait significatif jusqu'à l'âge de 78 ans. Une PAD < 71 mm Hg est devenue significative à partir de l'âge de 50 ans avec une relation inverse avec le risque d'AVC. Ainsi, chez les Européens, le risque d'AVC devrait être évalué à la fois par la PAS et la PAD jusqu'à l'âge de 62 ans ; l'accent devant être mis sur le PAS à partir de 47 ans. À partir de 62 ans, une attention particulière devrait être mise sur la PAS, sans négliger les effets néfastes d'une très faible PAD. Les études ont suggéré que la PAS était un meilleur prédicteur de l'AVC que la PAD. Brown *et al.* ont utilisé les données de 6 667 sujets (3 205 hommes ; 3 462 femmes) et ont montré qu'au cours d'une période médiane de suivi de près de 15 ans, 113 AVC mortels (62 hommes et 51 femmes) ont été rapportés. La PAS était associée à un risque accru d'AVC fatal chez les hommes (RR = 1.19), chez les femmes (RR = 1.15), les sujets caucasiens (RR = 1.17) et les Afro-Américains (RR = 1.28) après ajustement multivarié (79). De même, Lawes *et al.* ont utilisés les données de 425 325 inclus dans des études d'Asie-Pacifique pour montrer qu'au cours de plus de 3 millions d'années-personnes de suivi, 5 178 AVC, 3 047 IDM et 6 899 décès d'origine cardiovasculaire ont été observés. Des associations linéaires continues ont été observées entre la PAS et les risques des trois critères d'évaluation jusqu'au moins une PAS de 115 mm Hg. Dans les groupes d'âge < 60, 60-69 ans et ≥ 70 ans, une PAS usuelle inférieure de 10 mm Hg était associée à 54% (IC 95% : 53 – 56%), 36% (IC 95% : 34 – 38%) et 25% (IC 95% : 22 – 28%) de risque d'AVC en moins, et de 46% (IC 95% : 43 – 49%), 24% (IC 95% : 21 - 28%) et 16% (IC 95% : 13 - 20%) de risque de cardiopathie ischémique en moins, respectivement. Toutes les associations étaient similaires chez les hommes et les femmes. La PA était au moins aussi étroitement associée aux ECV chez les populations asiatiques que chez les populations australiennes (80). Par ailleurs, la PAS semble être un meilleur prédicteur des ECV que la PAD après 50 ans (81). Dans l'étude Framingham, Franklin *et al.* ont étudié 1 924 hommes et femmes, âgés de 50 à 79 ans, sans aucun signe clinique de maladie coronarienne ni traitement antihypertenseur. Lorsque la PAS et la PAD ont été conjointement introduits dans un modèle multivarié, l'association avec le risque de coronaropathie était positive pour la PAS (HR : 1.22 ; IC 95% : 1.15 – 1.30) et négative pour la PAD (HR : 0.86 ; IC 95% : 0,75 - 0,98) (81).

L'influence cardiovasculaire de l'HTA BB reste par ailleurs controversée. Lors de ces dernières années, plusieurs travaux ont étudié le RCV des patients atteints d'une HTA BB. Dans une

étude longitudinale observationnelle réalisée par Ohkubo *et al.*, 1 332 sujets, issus de la population générale, ont été suivis pendant 10 ans après mesure de PA au cabinet et en ambulatoire. L'HTA BB était définie par des mesures de PA ambulatoires < 135/85 mm Hg et des mesures au cabinet ≥ 140/90 mm Hg. Les risques de mortalité cardiovasculaire et d'incidence d'AVC étaient mesurés en comparant les sujets normaux aux sujets ayant une HTA BB. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes (RR : 1.28 ; IC 95% : 0.76 – 2.14) (82). Dans une métanalyse de 2007, réalisée par Fagard *et al.*, 11 502 sujets de 7 études ont été suivis pendant 8 ans. Les sujets inclus étaient des patients traités ou non. L'HTA BB était définie comme une PA ambulatoire diurne (6 études) ou des AMT (une étude) < 135/85 mm Hg et des mesures de PA au cabinet ≥ 140/90 mm Hg. Le RCV (fatal ou non) n'était pas significativement différent entre les sujets ayant ou non une HTA BB (HR global : 1.12 ; IC 95% : 0.85 – 1.50, p = 0.59) (83). Plus récemment, dans une métanalyse de 14 études de cohorte, réalisée par Briasoulis *et al.*, 29 100 sujets ont été inclus dont 4 806 (16.5%) sujets avec une HTA BB (84). Les sujets étaient en moyenne suivis pendant 8 ans. Le diagnostic d'HTA BB était réalisé à partir soit de MAPA (11 études) soit d'AMT (3 études) définies par des mesures de PA au cabinet ≥ 140/90 mm Hg et des mesures de PA diurne < 135/85. L'incidence des ECV était significativement plus importante dans le groupe HTA BB (6%) en comparaison au groupe des sujets normo-tendus (4%). Cependant, le taux d'ECV chez les sujets ayant une HTA BB était significativement plus faible que chez les hypertendus vrais (11.4%). La mortalité cardiovasculaire chez les sujets ayant une HTA BB était significativement plus importante en comparaison aux sujets normo-tendus et significativement plus faible en comparaison des sujets ayant une HTA vraie. Une autre métanalyse, réalisée par Huang (85) a évalué les MCV chez les patients ayant une HTA BB. Cette étude a inclus des patients ayant une HTA BB sans traitement antihypertenseur (23 cohortes, 20 445 sujets), des patients ayant une HTA BB avec un traitement antihypertenseur (11 cohortes, 8 656 sujets) et une population mixte incluant des sujets traités ou non (12 études, 21 336 sujets). L'HTA BB était définie par des mesures de PA au cabinet ≥ 140/90 mm Hg et des mesures de PA ambulatoires diurnes < 135/85 mm Hg ou des mesures ambulatoires des 24 heures < 130/80. L'HTA BB chez les sujets non traités était associé avec un risque de maladie cardiovasculaire (MCV) plus important (RR : 1.38 ; IC 95% : 1.15 – 1.65) et de mortalité totale (RR : 1.20 ; IC 95% : 1.03 – 1.40) en comparaison aux sujets normo-tendus. Dans la population mixte ayant une HTA BB, il y avait la même tendance avec une augmentation du risque de MCV en comparaison au groupe contrôle (RR : 1.19 ; IC 95% : 1.01 – 1.41). Cependant, chez les sujets ayant une HTA BB et traités, le risque de MCV était le même que les sujets normo-tendus (RR : 1.16 ; IC 95% : 0.91 – 1.49). Enfin, deux études observationnelles longitudinales récentes ont montré un risque significatif de développer une HTA vraie chez les patients ayant une HTA BB après un suivi de 10-11 ans (86,87). Sivén *et al.* ont montré que les sujets avec une HTA BB (et une HTM) ont un risque trois à quatre fois plus important de développer une HTA vraie. Ces patients doivent ainsi bénéficier d'un suivi actif et un accompagnement dans le changement de mode de vie (86). De même, Mancia *et al.* ont montré que comparé aux sujets normo-tendus, après ajustement sur l'âge et le sexe, le risque de devenir hypertendu vrai était significativement plus important chez les sujets ayant une HTA BB (OR : 2.51 ; p < 0.0001) (87).

V. Influence du traitement antihypertenseur sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire associée à l'hypertension artérielle

L'HTA est le premier FDR CV modifiable devant le tabagisme, c'est donc une cible prioritaire dans le but de réduire la morbidité et la mortalité cardiaque, vasculaire et rénale (2). Aussi, de nombreuses études montrent que la réduction de la PA est associée à une réduction de la morbi-mortalité associée à l'HTA. Menotti *et al.* ont montré dans une étude observationnelle de population, dite étude Gubbio, comportant un suivi sur 20 ans, les liens entre la mortalité et les modifications des niveaux des FDR CV. Il s'agissait de mieux contrôler la PA en population générale. Dans un sous-groupe de la cohorte initiale (1 927 hommes et 2 333 femmes), les données de mortalité ont été collectées pendant 20 ans. Les niveaux de FDR CV ont été comparés chez des individus du même groupe d'âge (20 à 79 ans) examinés lors de l'enquête initiale (1 927 hommes et 2 333 femmes) et lors de l'enquête finale (1 761 hommes et 2 055 femmes). Les taux de mortalité ajustés sur l'âge ont considérablement diminué, de 28% chez les hommes et de 51% chez les femmes, pour la mortalité toutes causes, et de 50% chez les hommes et de 71% chez les femmes pour la mortalité cardiovasculaire. Ont été observées des baisses de la PAS, du cholestérol total, de la fréquence cardiaque au repos, du tabagisme, de l'indice de masse corporel (IMC), de la glycémie et du RCV estimé, ainsi qu'une augmentation du HDL-cholestérol chez les patients hypertendus traités et contrôlés. L'existence de l'étude observationnelle Gubbio montre qu'il est possible de mener des actions en faveur de la santé en général et de l'amélioration du mode de vie en particulier à l'aide d'études interventionnelles (88).

D'ailleurs, les sujets ayant une HTA bien contrôlée ont un RCV similaire aux sujets normo-tendus. Lanti *et al.* ont étudié, dans la cohorte Gubbio, le contrôle tensionnel de 2 248 hommes et femmes, âgés de 35 à 74 ans et ne présentant pas de MCV. Les individus étaient classés en hypertendus contrôlés, hypertendus non contrôlés et hypertendus non traités en se basant sur des valeurs limites de PA de 140/90 mm Hg. Le critère de jugement principal était la survenue du premier ECV au cours d'un suivi d'environ 15 ans. Le RR (et IC 95%) des MCV par rapport aux normo-tendus était de 1.78 (1.02 – 3.10) pour les hypertendus contrôlés, de 3.76 (2.79 – 5.06) pour les hypertendus non contrôlés et de 3.30 (2.59 – 4.21) pour les hypertendus non traités. Après ajustement sur le sexe, l'âge, la PA atteinte et d'autres FDR CV, le RCV des hypertendus contrôlés était pratiquement égal à celui des normo-tendus et demeurait inchangé même lorsque la PA était exclue du modèle (RR : 1.03 ; IC 95% : 0.58 – 1.82) (Figure 5). Le RCV plus élevé des hypertendus non contrôlés et des hypertendus non traités était réduit après ajustement, mais restait significativement plus élevé que chez les normo-tendus, sans différence significative entre les hypertendus non contrôlés et les hypertendus non traités (6).

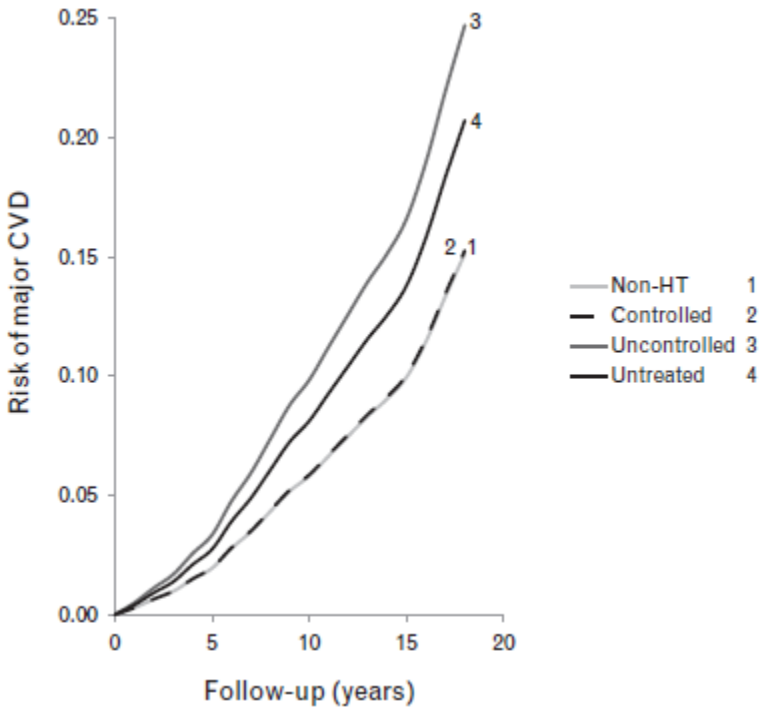


Figure 6. Risque d'évènement cardiovasculaire majeur sur 18 ans de suivi au sein de la cohorte Gubbio parmi 2 248 sujets en fonction de leur contrôle tensionnel [normo-tendu (1), hypertendus traités contrôlés (2), hypertendus traités non contrôlés (3), hypertendus non traités (4)] après ajustement sur sexe, âge, PA, tabagisme, fréquence cardiaque ; IMC, glycémie, DFG, uricémie, cholestérol total et HDL cholestérol [D'après Lanti *et al.* (6)].

Cependant, le contrôle tensionnel semble faible en population, en France comme dans le monde. Dans l'étude PURE, Chow *et al.* ont bien montré que sur les 57 840 hypertendus inclus dans l'étude, seuls 23 510 étaient traités (40.6%) dont 7 634 était bien contrôlés (32.5% des sujets traités étaient bien contrôlés) (7). De même, l'enquête FLASH, réalisée en France en 2015, révèle qu'environ 20% des patients hypertendus ne sont pas traités et que 50% des hypertendus traités ne sont pas contrôlés (8). Ainsi, l'HTA reste la principale cause de mort prématurée au monde avec 10 millions de morts en 2015. Les décès dus à l'HTA sont attribuables aux cardiopathies ischémiques (4,9 millions de décès), aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) hémorragiques (2,0 millions) ou ischémiques (1,5 millions) (89).

Concernant l'HTA, Thomopoulos *et al.* ont publié cinq métanalyses permettant de fixer les connaissances concernant les moyens de prévenir les risques liés à l'HTA par les médicaments antihypertenseurs (5,90–93). Pour une baisse de PAS/PAD de -10/-5 mm Hg, il existe une diminution du risque d'IC de 46%, d'AVC de 37%, de cardiopathie ischémique de 22%, de la mortalité cardiovasculaire de 20% et de la mortalité globale de 12% (5). Une diminution des complications liées à l'HTA est observée dès le grade 1 de l'HTA (PA > 140/90 mm Hg). L'objectif de 130/80 avec un traitement antihypertenseur apporte un bénéfice supplémentaire limité de prévention du risque d'AVC, par comparaison à un objectif tensionnel fixé à 140/90 mm Hg (90). La prévention des complications cardio-vasculaires est plus importante chez les

patients hypertendus ayant un RCV élevé. Cependant, la baisse de PA est plus difficile à obtenir chez ces patients. Ainsi, le coût/bénéfice du traitement antihypertenseur est plus élevé chez les patients hypertendus à haut RCV que chez le patient hypertendu à RCV modéré ou faible (91). La prévention des AVC est démontrée avec les diurétiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2). La prévention de l'IC est observée avec les diurétiques et les IEC/ARA2. Une prévention spécifique est observée avec les IEC concernant les cardiopathies ischémiques. Enfin, il en est de même pour la mortalité totale avec les inhibiteurs calciques (92,93).

Concernant l'EBB, l'ESH et l'ESC recommande d'instituer un traitement antihypertenseur en plus de changements de mode de vie, chez les patients à haut RCV, ayant une HTA BB (1). Cependant, chez les patients à bas risque avec une HTA BB, ils recommandent seulement un changement de mode de vie avec un suivi strict (1). Aux États-Unis, l'HTA BB n'est pas mentionné dans les recommandations de bonne pratique [*Eight Joint National Committee* – (JNC8) (94)]. Cependant, il n'y a toujours pas eu, à l'heure actuelle, d'essai clinique randomisé concernant l'intérêt d'un traitement antihypertenseur dans l'HTA BB. Ainsi, aucune conclusion définitive ne peut être prise en termes de prise en charge dans ce contexte. De plus, les essais cliniques les plus importants dans l'évaluation de l'HTA ont pris en compte les mesures de PA au cabinet et non pas les AMT ou la MAPA, hormis dans quelques sous-groupes. Dans l'essai contrôlé randomisé SYST-EUR [*Systolic Hypertension in Europe* (95)] concernant des patients âgés atteints d'HTA systolique, les traitements antihypertenseurs réduisaient la PA au cabinet mais pas les mesures en MAPA chez 167 patients ayant une HTA BB. Cependant, le traitement antihypertenseur ne bénéficiait pas aux patients en terme d'ECV. Ainsi, la décision de débuter un traitement antihypertenseur chez les patients ayant une HTA BB autre que le changement de mode de vie reste à ce jour empirique.

VI. Effet blouse blanche en médecine générale

De réels progrès ont été réalisés dans la compréhension de l'épidémiologie, la physiopathologie et les risques associés à l'HTA. La prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique de l'HTA est relativement claire et consensuelle. En ce qui concerne l'HTA BB, en particulier en médecine générale, il persiste beaucoup plus d'incertitudes.

Comme précisé précédemment, au cours des dix dernières années, le nombre d'étude ayant montré l'influence de l'HTA BB sur le RCV a considérablement augmenté (84,85), imposant un changement de paradigme concernant le statut tensionnel avec l'utilisation quasi-incontournable des mesures de PA ambulatoires (AMT et/ou MAPA) (1). Les recommandations de bonnes pratiques ont évolué très vite dans ce contexte. Ainsi, des recommandations internationales relativement anciennes ne mentionnent pas de prise en charge spécifique de l'HTA BB contrairement à l'HTA (94,96,97). Plus récemment, plusieurs recommandations [ESC, *American Heart Association* (AHA), Hypertension Canada] ont introduit ce phénomène dans les recommandations concernant la prise en charge de l'HTA (1,98–100). Elles sont pourtant imprécises puisqu'il existe des contradictions concernant cette HTA BB notamment entre les recommandations canadiennes (100) et européennes (1).

Dans ce contexte, nous avons développé un concept de mesures de PA manuelles réalisées seulement en cabinet qui permettrait de prédire la PA retrouvée en ambulatoire, sans avoir recours aux prises de PA en ambulatoire, que nous développerons plus largement dans la section suivante. A partir de 3 prises de PA au cours de la consultation, nous avons défini un effet blouse blanche résiduel (EBBR) qui correspond à l'évolution résiduel de la PA durant la consultation et serait un indicateur de l'EBB réel lors d'une consultation de MG (Figure 6).

Par ailleurs, nous avons déjà précisé que l'EBB est un phénomène lié à l'HTA BB. La méthode de référence pour détecter l'HTA BB ou l'EBB est une des mesures de PA ambulatoires (la MAPA ou les AMT) (27,101,102). Cependant, la MAPA est relativement chère, prend du temps et est peu utilisée en médecine générale. A l'inverse, les AMT requiert une bonne coopération des patients sous peine de mesures non valides. En l'absence de prises concomitantes de PA au cabinet et en ambulatoire, la distinction entre une HTA BB et un EBB est impossible (103). Une mesure automatisée de la PA pourrait être utilisée en consultation puisque permettant de limiter l'EBB (74,76). Cependant, ce dispositif à des contraintes spatiales (locaux permettant d'isoler le patient de tout professionnel de santé) et de temps, puisque 8 prises de PA sont nécessaires (8 minutes d'isolement minimum du patient), alors que les consultations de médecine générale durent, par exemple, en moyenne 7 minutes, en Angleterre (104). De plus, la signification de l'EBB (et donc l'EBBR) a été rarement étudiée (105) et il n'y a pas d'étude à long terme qui a été réalisée dans un contexte populationnel chez des sujets en bonne santé, dans le but de connaitre sa réelle valeur pronostique en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire.

De plus, en prévention primaire, les FDR CV sont traités de manière moins agressives chez les femmes que chez les hommes (106–111): Delpech *et al.* ont préalablement montré que le score de RCV SCORE est moins souvent réalisé chez la femme que chez l'homme (OR : 0.63 ; IC

95% : 0.5 – 0.8). Une différence similaire a aussi été montré en prévention secondaire. Ainsi, l'influence du genre sur l'EBBR dans l'incidence à long terme des ECV fatals ou non (MCV, IDM et AVC) en population est mal connue. De même, lors de la prise de PA, si la première mesure est très élevée, elle va généralement se rapprocher de la moyenne lors de la seconde mesure (nouvelle mesure plus basse) ou inversement. Il s'agit d'un phénomène statistique appelé régression vers la moyenne [*regression dilution bias* (RDB)] (112). La RDB peut potentiellement interférer avec ce concept nouveau d'EBBR (113).

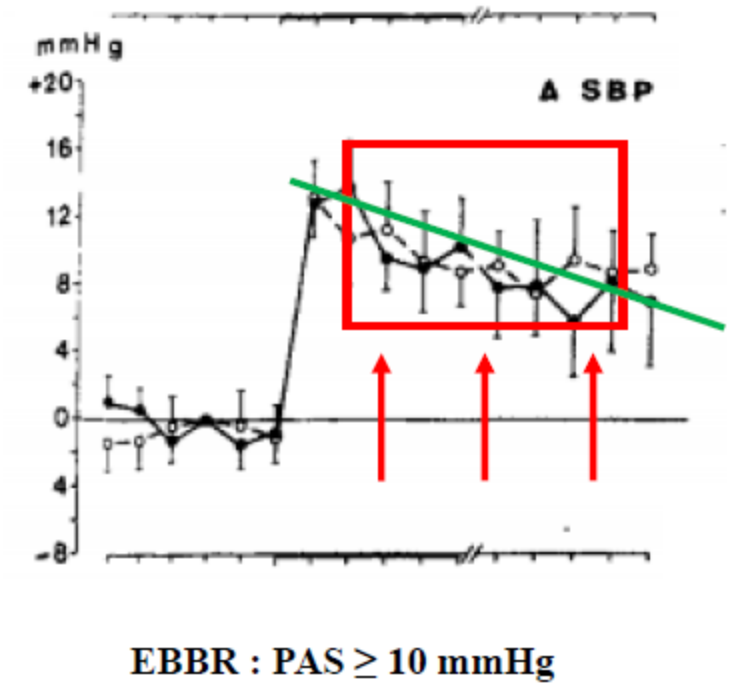


Figure 7. Concept d'effet blouse blanche résiduel, défini comme la diminution de pression artérielle systolique ≥ 10 mm Hg (ligne verte) lors de trois prises de pression artérielle (flèches rouges) lors d'une consultation de médecine générale (cadre rouge). A noter le pic tensionnel supposé lors de l'arrivée du médecin généraliste suivi d'une décroissance progressive **[d'après Mancia *et al.* (14)]**

Objectifs

Partant de ce constat, nous avons réalisé plusieurs études, dans ce travail de thèse d'Université, afin d'explorer de façon analytique l'influence de l'EBB en médecine générale.

Ainsi, nous avons voulu connaitre l'influence en termes de morbi mortalité cardiovasculaire de l'EBBR dans la cohorte populationnelle italienne Gubbio.

Puis, nous avons étudié l'influence du genre sur l'apparition d'un EBBR et son influence dans le temps dans cette même cohorte, en comparaison à une seconde cohorte résidentielle italienne, la cohorte *Italian Rural Area* (IRA), issue de la cohorte internationale *Seven countries*.

Nous avons ensuite analysé le lien entre ce nouveau concept d'EBBR et l'EBB et/ou l'HTA BB ainsi que sa faisabilité en médecine générale.

Enfin, nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles des MG concernant l'HTA BB dans deux régions du monde (en Europe avec la France, la Belgique, l'Angleterre et la Suisse ainsi qu'au Canada).

Matériel, méthodes et résultats

I. Evaluer un nouveau concept diagnostique et pronostique en lien avec l'effet blouse blanche : l'effet blouse blanche résiduel (EBBR)

1. Effet blouse blanche résiduel et risque cardio-vasculaire à long terme au sein de la cohorte résidentielle Gubbio

Xavier HUMBERT, Sophie FEDRIZZI, Joachim ALEXANDRE, Alessandro MENOTTI, Alain MANRIQUE, Emmanuel TOUZÉ, Paolo - Emilio PUDDU. J Hypertens. 2018;36(9):1825-1832 (Article original en Annexe 1, page 90).

a) Méthodes

Population. Gubbio est une ville de montagne, dans le centre de l'Italie, dans la partie inférieure de la chaîne des Apennins. Il s'agit d'une des villes de l'Ombrie qui possède une vieille ville close préservée. Les noms et adresses ont été fournis par les autorités municipales à partir des listes électorales. Après une invitation écrite et signée du maire de la ville, expliquant le but de l'étude, un employé municipal a rendu visite à chacune des familles pour expliquer les buts et déroulés de l'étude et donner un rendez-vous pour tous les membres de la famille afin de les inviter à participer. Dans le but de recueillir les données familiales, la même procédure a été étendue à tous les membres de la famille du premier degrés (parents, frères, sœurs et enfant) résidents en dehors de la ville médiévale. Ainsi, une invitation à participer à l'étude a été proposée à l'ensemble de la population âgée de plus de 5 ans. L'examen initial (Examen 1) a été réalisé entre 1983 et 1986 après autorisation du comité local d'éthique en santé d'Alto Chiascio (Perouse, Italie) puis suivi par le comité régional d'éthique d'Ombrie (référence #2850/16). Ainsi, 5 376 individus ont participé à cet Examen 1. Le premier examen de suivi (Examen 2) a été réalisé de 1989 à 1992. L'invitation à participer à cet Examen 2 a été envoyé à tous les individus ayant participé à l'Examen 1, résidents dans ou en-dehors de la ville. Des 5 376 sujets de l'Examen 1 (taux de réponse 93%), 418 sont décédés avant l'Examen 2 ; 3 727 sujets ont ainsi participé à l'Examen 2 (taux de réponse 75%). Pour l'Examen 2, une cohorte additionnelle de 1 455 sujets résidents en dehors de la vieille ville, volontaires ou invités ont été inclus dans le but de compléter la généalogie de leur famille. Pour l'objectif ce travail, les cohortes des deux examens ont été incluses dans l'analyse.

Examen initial. Un examen médical initial a été réalisé incluant des tests biologiques standards et des mesures plus spécifiques en lien avec l'objectif initial de la cohorte Gubbio concernant l'HTA (114). Le consentement verbal de tous les participants a été obtenu en accord avec la déclaration d'Helsinki. Un questionnaire sur le mode de vie et les antécédents médicaux a été réalisé, et plusieurs mesures anthropométriques, biochimiques, biophysiques et médicales ont

été réalisées. Les données présentées ici sont limitées aux sujets âgés de 35 à 74 ans dans les cohortes 1 et 2. Les informations et mesures suivantes issues de la visite d'inclusion ont été utilisées pour notre analyse : âge en années, au plus proche de la date d'anniversaire, le genre, la PAS en accord avec la procédure mise en place (voir ci-dessous), le dosage de la cholestérolémie totale (en mmol/L) mesurée sur un prélèvement biologique dédié, le statut tabagique (le nombre de cigarettes moyens par jour, à partir d'un questionnaire standardisé : 0 cigarette pour les ex. ou non- fumeurs), IMC exprimé en kg/m^2, à partir du poids et de la taille mesurée selon une procédure standardisée décrite dans le *WHO Cardiovascular Survey Methods manual* (115).

Mesures de PA. La PA a été mesurée par un médecin sur un sujet en position assise, au niveau du bras droit positionné à la hauteur du cœur, par un sphygmomanomètre à mercure, en utilisant un brassard adapté. Trois mesures ont été réalisées en suivant la procédure décrite dans le manuel de l'OMS (6). Ces mesures ont été prises après 5 minutes de repos, avec approximativement 1 minute d'écart entre chaque mesure, en présence du médecin. Les mesures ont été réalisées par 4 médecins entrainés à ce protocole. Ils ont préalablement suivi une formation de prise de PA à l'*Istituto Superiore di Sanità* (Institut national de la santé en Italie) de Rome. La moyenne de la seconde et la troisième prise de PA ont été considérées comme la PA à interpréter, permettant de classer les sujets comme hypertendus ou non, à l'inclusion dans le protocole ; la première phase de Korotkoff a été utilisée pour définir la PAS et la cinquième phase de Korotkoff pour la PAD. Cette procédure a été utilisée au cours des deux examens ; les médecins ont été formés et ont testés les procédures avec le matériel provenant de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*.

L'HTA était définie comme une PAS ≥ 140 mm Hg et/ou PAD ≥ 90 mm Hg, ou prises d'antihypertenseurs. Pour le statut tensionnel, les sujets étaient classés en quatre catégories selon un concept déjà décrit (6) (Figure 6) : a) sujets non hypertendus : PAS < 140 mm Hg et PAD < 90 mm Hg et pas de prise d'antihypertenseurs; b) sujets hypertendus traités contrôlés : PAS < 140 mm Hg et PAD < 90 mm Hg et prise d'antihypertenseurs; c) sujets hypertendus traités non contrôlés : PAS ≥ 140 mm Hg ou PAD ≥ 90 mm Hg et prise d'antihypertenseurs; d) sujets hypertendus non traités : PAS ≥ 140 mm Hg, ou PAD ≥ 90 mm Hg, et pas de prise d'antihypertenseur. Nous avions préalablement montré que les statuts a) et b) avaient les mêmes risques alors que c) et d) étaient à plus haut risque (6). Ainsi, nous avons classé notre population en deux groupes : les sujets non hypertendus, en regroupant les groupes a) et b), et les sujets hypertendus, en regroupant les groupes c) et d).

Effet blouse blanche résiduel. Les trois mesures de PA réalisées lors de l'inclusion dans la cohorte Gubbio ont été utilisées pour définir l'EBBR comme la diminution de la PAS entre la première et la troisième mesure de PAS supérieure ou égale ≥ 10 mm Hg lors de la visite d'inclusion, comme décrit dans la Figure 6. Les sujets ayant d'autres changements de PAS étaient considérés comme les sujets n'ayant pas d'EBBR. Ce concept peut être considéré comme un substitut à l'EBB décrit initialement par Mancia *et al.* en utilisant une méthode

invasive (14). Cependant, dans le but de ne pas surestimer ce phénomène, nous avons sélectionné une différence supérieure par rapport aux observations de 8 mm Hg entre le pic mesuré en intra artériel et la phase finale (14). De plus, un seuil de 10 mm Hg est facile à mémoriser et correspond à une mesure pertinente en terme de RCV (113).

Suivi et critères de jugement. Le suivi a été conduit pendant environ 20 ans, entre 13.5 et 19.5 ans, après inclusion, en fonction de la cohorte considérée (c'est à dire inclusion des sujets à l'Examen 1 ou 2). En conséquence, le suivi de la cohorte 2 est raccourci de 6 ans par rapport à celui de la cohorte 1. Les ECV ont été identifiés en utilisant les données issues des examens de suivi mais aussi à l'aide de visites à domicile, consultations des comptes-rendus hospitaliers, échange avec les sujets eux-mêmes ou leur MG, échanges téléphoniques ou plus rarement par courrier postal. Les sujets ont été classés comme perdus de vue après une recherche téléphonique systématique, des visites à domicile ou consultation des registres d'états civils à partir de la dernière date de vie connue. Six critères de jugement ont été considérés dans notre travail : 1) incidence des critères « » durs « » de MCV incluant les cardiopathies ischémiques, les AVC fatals ou non, les artérites périphériques fatals ou non et les cardiopathies d'étiologie indéterminée [*heart diseases of uncertain etiology* (HDUE)] incluant les cas d'IC, d'arythmie sévère et de bloc auriculoventriculaire de haut degré et en l'absence de cardiopathie bien documentée. Les cas correspondant seulement aux angines de poitrine, aux claudication intermittente et aux accidents ischémiques transitoires (AIT) n'ont pas été classés parmi les évènements « » durs « » ; 2) incidence des cardiopathies ischémiques, incluant les IDM fatal ou non et les morts subites (lorsque d'autres causes ont pu raisonnablement être exclues) ; 3) AVC fatal et non fatal même s'il a été impossible de dissocier les AVC hémorragiques et ischémiques ; 4) la mortalité cardiovasculaire incluant la mortalité coronarienne, les cas d'AVC fatals, artérite périphérique et les HDUE ; 5) la mortalité coronarienne incluant les IDM fatals et les morts subites ; 6) la mortalité totale.

Dans tous les cas, seul le premier ECV a été utilisé pour l'analyse. L'ensemble des évènements ont été codés en suivant la classification international des maladies de l'OMS (9ème édition) (116). Les détails concernant les critères diagnostiques ont été précédemment décrits (117,118).

Analyses statistiques. Les données ont été exprimées avec des moyennes ± écart-types ou des pourcentages. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisés grâce aux tests t de Student ou des tests de chi-2. Les courbes de survie ont été estimées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et comparés à l'aide du test de *logrank* de Mentel. L'influence des variables sélectionnées sur la mortalité a été évaluée par un modèle de régression de Cox (« *Efron ties method* ») en utilisant le logiciel NCSS version 9 (Hintze J, Kaysville, Utah, USA: www.ncss.com). Des modèles avec les approximations de Breslow ont été aussi utilisées pour les comparaisons. Des HR ajustés (± IC 95%) ont été calculés.

b) Résultats

Parmi les 3 843 sujets inclus dans l'étude, 92 avaient des données manquantes et 271 sujets ont été exclus car il s'agissait de sujets prévalents ou présentant des dates incohérentes de décès. Il y avait 30 cas incohérents (0.8%), permettant ainsi l'analyse de 3 572 sujets. Le suivi médian était de 185 mois, correspondant approximativement à plus de 50 000 personnes-années.

Le Tableau 2 compare les sujets sans EBBR (n = 2 880, 80.6%), à ceux présentant un EBBR (n = 692, 19.4%). Ils sont plus âgés, plus souvent des femmes, plus souvent hypertendus et ont plus souvent des traitements antihypertenseurs. Ils ont aussi une PAS, une PAD, un dosage de cholestérolémie totale, un antécédent de diabète, une glycémie à jeun, un IMC, une uricémie plus élevés alors que le HDL-cholestérol, la fréquence cardiaque et la créatininémie ne différaient pas entre les sujets ayant ou non un EBBR. Enfin, le statut tabagique était légèrement moins fréquent chez les personnes ayant un EBBR, probablement en raison de la proportion plus élevée de femmes.

Tableau 2. Sujets à l'inclusion avec ou sans effet blouse blanche résiduel (EBBR) dans l'étude populationnelle Gubbio.

	EBBR (+)	EBBR (-)	p<
Age (années)	56±10	53±11	0.0001
Genre, no. de ♀= 0 ; no. de ♂= 1			
et proportion d'hommes	422/270 (0.39)	1584/1296 (0.45)	0.01
Statut tensionnel actuel, no, (proportion)	363/692 (0.52)	1090/2880 (0.38)	0.0001
Sujets hypertendus traités	232/692 (0.34)	621/2880 (0.22)	0.0001
PAS (mm Hg)	141±22	134±22	0.0001
PAD (mm Hg)	81±11	79±11	0.0001
Cholestérolémie totale (mg/dl)	232±45	223±42	0.0001
HDL-cholestérol (mg/dl)	48±13	48±12	NS
Cigarettes (n, par jour) [a]	4.0±8	4.9±9	0.02
Antécédent de diabète, no, (proportion)	74/674 (0.11)	178/2775 (0.06)	0.0001
Glycémie à jeun (mg/dl)	95±24	92±22	0.01
IMC (kg/m²)	28±4	27±4	0.01
Fréquence cardiaque (battements/min)	72±11	72±11	NS
Créatininémie (mg/dl)	0.96±0.18	0.96±0.17	NS
Créatininurie (mmol/l)	120±53	129±56	0.001
Uricémie (mg/dl)	5.08±1.62	4.89±1.55	0.001

HDL, *high-density lipoprotein* ; IMC, indice de masse corporel ; NS, non significatif ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAS, pression artérielle systolique. ([a]) : les médianes étaient respectivement, 0.0 et 0.0 pour EBBR (+) et (-).

La Figure 8 illustre la PAS et la différence entre la troisième et la première mesure de PAS (PAS3-PAS1) comme fonction de la présence ou non d'un EBBR. Les pourcentages des fréquences totales sont présentés avec des différences statistiquement significatives ($p < 0.00001$) entre les sujets avec ou sans EBBR, avec respectivement pour PAS (134 ± 22 versus 141 ± 22 mm Hg) et PAS3-PAS1 (-1.6 ± 4.9 contre -13 ± 4.3 mm Hg). Ceci indique clairement que la valeur seuil inférieure à 10 mm Hg sépare bien les catégories d'EBBR.

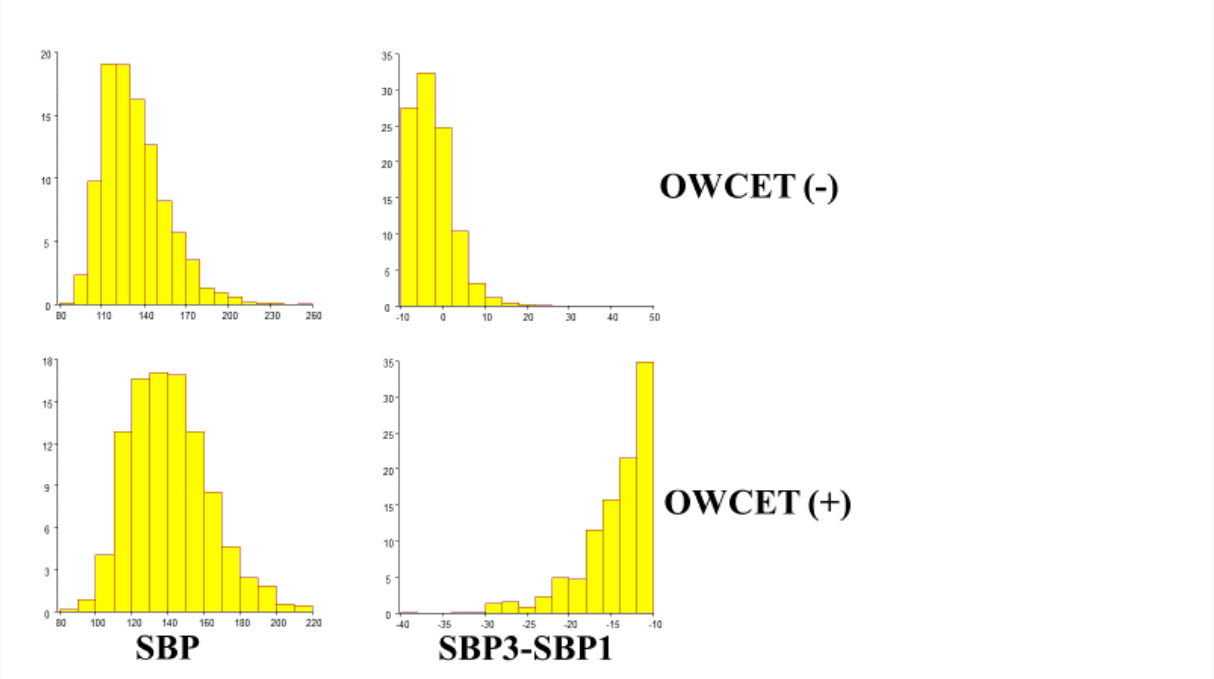


Figure 8. Pression artérielle systolique (PAS) [*systolic blood pressure* (SBP)] et la différence entre la troisième et la première mesure de PAS (PAS3-PAS1) dans la cohorte résidentielle Gubbio en fonction de la présence ou non d'un effet blouse blanche résiduel (EBBR) [*office white-coat effect tail* (OWCET)]. Les fréquences totales sont représentées et les différences sont statistiquement significatives ($p < 0.0001$) entre les sujets ayant un effet blouse blanche résiduel [OWCET (-)] ou non [OWCET (+)], respectivement pour la PAS (134 ± 22 versus 141 ± 22 mm Hg) et la différence PAS3-PAS1 (-1.6 ± 4.9 versus -13.0 ± 4.3 mm Hg). La valeur seuil (≥ - 10 mm Hg) pour définir l'EBBR est clairement montrée. D'autres analyses (non reproduites ici) montraient que la valeur seuil sélectionnée avait la plus grande précision.

La figure 9 illustre les courbes de Kaplan-Meier pour les principaux critères de jugement sur une période de suivi d'environ 20 ans, distribuées en fonction de la présence ou non d'un EBBR. Les tests de *logrank* sont tous significatifs hormis pour la mortalité coronaire ($p < 0.0582$). Nous avons étudié plus particulièrement les courbes de Kaplan-Meier pour l'incidence des MCV du fait de son test de *logrank* élevé (18.681, $p < 0.0001$) dans le but d'étudier une éventuelle interaction avec les traitements antihypertenseurs. Il y avait 2 116 sujets qui ont été classés comme non-hypertendus ou hypertendus bien contrôlés alors que 1 450 sujets étaient

considérés comme des hypertendus mal contrôlés ou non-traités. Ainsi, quatre catégories ont été créées (résultats non montrés) : 1) HTA et EBBR absents ; 2) HTA absente et EBBR présent ; 3) HTA présente et EBBR absent ; 4) HTA et EBBR présents. Le test de *logrank* global était significatif ($p < 0.0001$) et il en était de même entre les groupes 3 et 1 ($p < 0.0001$) et les groupes 4 et 2 ($p < 0.0001$), confirmant ainsi l'importance du contrôle tensionnel dans la réduction de l'incidence des MCV à long terme. De plus, les comparaisons des groupes 2 et 1 ($p < 0.037$) et des groupes 4 et 3 ($p < 0.073$) ont montré une tendance à une incidence plus faible des MCV en présence d'un EBBR.

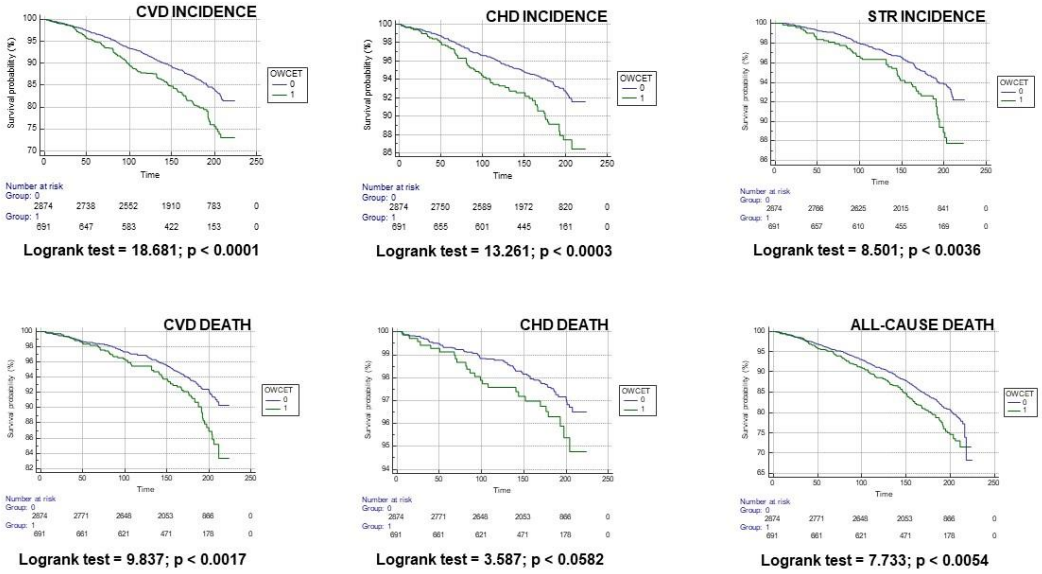


Figure 9. Courbes de Kaplan-Meier de l'incidence brute des évènements cardio-vasculaires (partie supérieure) et de la mortalité (partie inférieure) sur un suivi approximatif de 20 ans (médiane : 185 mois) chez les hommes et les femmes de la cohorte résidentielle Gubbio en fonction de la présence (+) ou non (-) de l'effet blouse blanche résiduel [*office white-coat effect tail* (EBBR)]. CVD : maladies cardio-vasculaires (*cardiovascular disease*) ; CHD : coronaropathies (*coronary heart disease*) ; STR : accident vasculaire cérébral (*stroke*). Voir la section méthode pour les définitions.

La Figure 10 et le Tableau 3 présentent les HR et les IC 95% des solutions des modèles de Cox utilisés. Ainsi, en présence d'une PAS et de FDR CV sélectionnés (avec ajustement des HR), l'EBBR est prédicteur des critères « durs » pour les incidences des cardiopathies ischémiques et des MCV, mais ce n'est pas le cas pour la mortalité, que ce soit la mortalité coronarienne, cardiovasculaire ou toutes causes. Cependant, il est intéressant de noter que le niveau des HR, de 22 à 35% d'augmentation de risque (hormis pour la mortalité toute cause), est quasiment similaire aux coefficients β des modèles de Cox, soulignant ainsi plutôt un problème de puissance dans les différentes solutions. Des résultats très similaires ont été observés dans les modèles de Cox forcés, en utilisant l'approximation de Breslow, lorsque le diabète était aussi intégré parmi les covariables, bien que, dans ce dernier cas, la puissance ait été considérablement réduite.

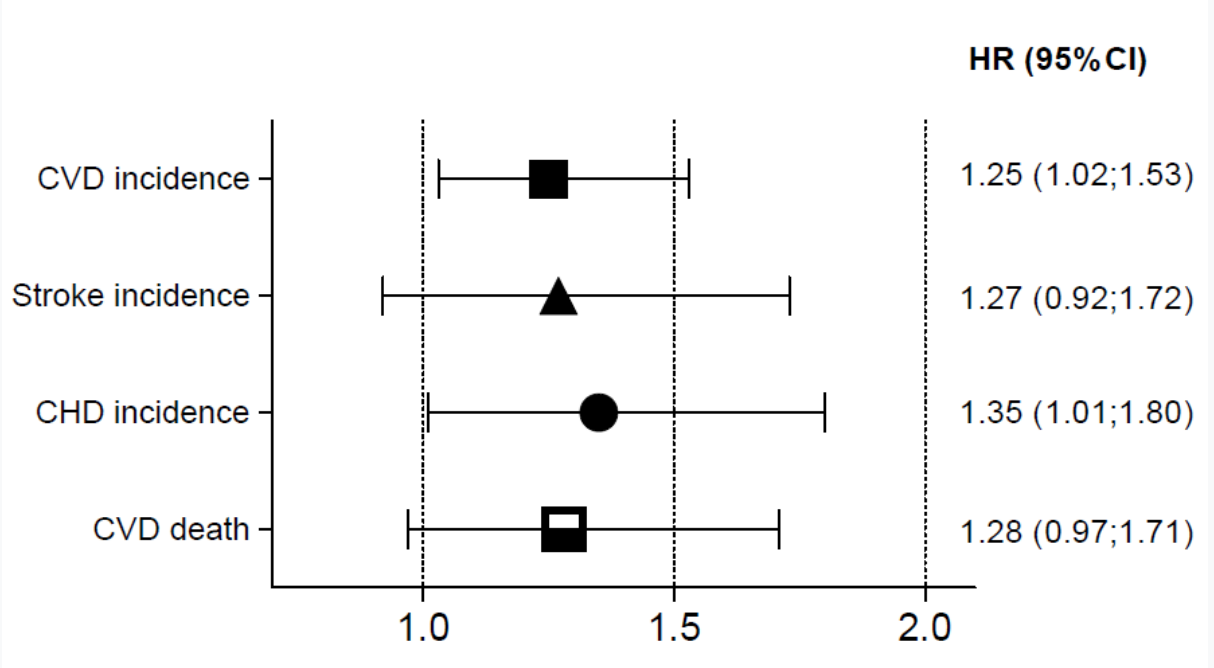


Figure 10. Hazard ratios pour 4 des 6 critères de jugement sur un suivi approximatif de 20 ans au sein de la cohorte populationnelle Gubbio, ajustés sur l'âge, le genre, la pression artérielle systolique, les cholestérol total et HDL, le statut tabagique et l'IMC (voir aussi le tableau 3)

Tableau 3. Hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC) des solutions des modèles de Cox forcé (méthode *Efron's ties*, alors que l'approximation de Breslow donnait les mêmes résultats), réalisés pour plusieurs variables, afin de prédire les évènements cardiovasculaires incidents (fatal ou non) ou les mortalités dans l'étude populationnelle Gubbio sur un suivi médian de 185 mois.

		Incidences						Mortalités					
		MCV		Coronaropathies		AVC		MCV		Coronaropathies		TOUTE CAUSE	
	Moyennes	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Covariables													
Age (années)	53.63	**1.082**	1.071-1.094	**1.044**	1.029-1.059	**1.120**	1.099-1.142	**1.135**	1.114-1.156	**1.078**	1.051-1.105	**1.113**	1.102-1.125
Genre (♀ : 0 ; ♂ : 1)	0.44	**1.820**	1.502-2.205	**2.116**	1.586-2.823	**1.459**	1.073-1.987	**1.729**	1.308-2.285	**2.003**	1.264-3.174	**1.646**	1.384-1.959
PAS (mm Hg)	135.27	**1.013**	1.009-1.017	**1.014**	1.008-1.020	**1.010**	1.004-1.017	**1.015**	1.009-1.02	**1.021**	1.012-1.030	**1.009**	1.005-1.012
CT (mg/dL)	224.71	1.001	0.999-1.003	**1.006**	1.003-1.009	0.999	0.996-1.003	1.001	0.998-1.004	**1.006**	1.002-1.011	**0.997**	0.995-0.999
HDL (mg/dL)	48.09	**0.986**	0.978-0.995	**0.979**	0.968-0.992	0.999	0.987-1.012	0.989	0.977-1.001	**0.978**	0.959-0.998	0.999	0.992-1.006
Cigarettes (N/jour)	4.80	**1.024**	1.014-1.035	**1.029**	1.017-1.042	1.008	0.986-1.031	**1.032**	1.016-1.049	**1.043**	1.024-1.062	**1.033**	1.024-1.043
IMC (kg/m²)	27.35	1.018	0.996-1.041	1.016	0.984-1.049	1.008	0.973-1.044	1.005	0.973-1.037	0.993	0.943-1.046	0.996	0.976-1.016
EBBR (non : 0 ; oui : 1)	0.19	**1.251**[a]	1.025-1.528	**1.351**	1.012-1.802	1.271	0.923-1.749	1.283	0.966-1.706	1.219	0.768-1.934	1.081	0.896-1.303
Paramètres													
Réalisés		3473		3480		3843		3490		3490		3490	
Perdus		510		241		191		240		94		618	
Censurés		2963		3239		3287		3242		3388		2864	
Log likelihood		-3744.02		-1804.11		-1357.59		-1665.21		-675.50		-4470.38	

A noter que sur les 3 843 sujets, 92 avaient des valeurs manquantes et 261 à 278 sujets ont été exclus pour cause de prévalence ou d'incohérence concernant les dates de évènements ou de la mortalité. Les incohérences concernaient 30 cas (0.8%). PAS : pression artérielle systolique (moyenne de la seconde et la troisième mesures) ; CT : cholestérol total ; HDL : *high-density lipoprotein cholesterol* ; IMC : index de masse corporel ; EBBR : effet blouse blanche résiduel (*office white coat-effect tail*) codé comme une différence $\geq$10 mm Hg entre la troisième et la première mesure de PAS ; MCV : maladies cardiovasculaires (critère dur) ; AVC : accidents vasculaires cérébraux. Lorsque IC 95% supérieur à 1, $p<0.05$ (en gras). ([a]) : lorsque la différence PAS3 - PAS1 (moyenne -3.89 mm Hg comme variable continue) était codée come une variable continue HR=0.989 et IC 95% =0.978 – 1.001 ($p = 0.064$). Dans les analyses impliquant les MCV, il y avait des valeurs positives qui ont globalement contribué à une précision moindre alors que l'ajustement sur la variable continue dans les solutions restantes n'a donné aucun résultat significatif.

Puis, nous nous sommes demandés, en analyse multivariée, si l'EBBR permettait de prédire l'incidence des MCV lorsque l'HTA était prise en compte et si la situation était vraie en présence de la PAS. Nous avons donc eu recours à deux modèles de Cox distincts avec l'incidence des MCV avec les critères « » durs « » (semblable au tableau 4, premières colonnes). Ici, l'EBBR était un facteur prédictif significatif (HR : 1.23, IC 95% : 1.01 – 1.51, p = 0.0407) de même que la condition HTA (HR : 1.65, IC 95% : 1.35 – 2.00, p = 0.0001) en l'absence de PAS à ajuster dans le modèle. Cependant, lorsque la PAS était ajoutée dans le modèle, l'EBBR prédisait une incidence des MCV avec des critères significatifs (β = 0.0103, t = 3.65, p = 0.0003 ; HR : 1.01 ; IC 95% : 1.01 – 1.02, similaire aux résultats du tableau 4). D'autre part, alors que l'EBBR était toujours un facteur prédictif significatif (β = 0.2129, t = 2.08, HR : 1.24 ; IC 95% : 1.01 – 1.51, p = 0.0373), la covariable codant l'HTA ne l'était pas (β = 0.1693, t = 1.24, HR : 1.18 ; IC 95% : 0.91 – 1.55, p = 0.22).

Enfin, nous avons analysé si la différence PAS3–PAS1 ajustée en tant que variable continue (moyenne de -3.89 mm Hg, voir aussi la Figure 7) pourrait également être envisagée (note du tableau 3). Lorsque l'on regarde l'incidence des MCV, l'HR était de 0.989 (IC 95% : 0.978 – 1.001, p = 0.064), alors que dans les autres solutions, aucun résultat significatif n'a été obtenu. Il ressort clairement de la figure 9 que, lors du calcul de ces différences, il existait également des valeurs positives qui ont probablement contribué à une précision moindre.

2. Influence du genre sur l'effet blouse blanche résiduel : étude comparative à partir de deux cohortes résidentielles italiennes

Xavier HUMBERT, Sophie FEDRIZZI, Joachim ALEXANDRE, Alessandro MENOTTI, Alain MANRIQUE, Martino LAURENZI, Emmanuel TOUZÉ, Paolo-Emilio PUDDU. Sci Rep. 2019 Nov 21;9(1):17237 (article original en Annexe 2, page 98)

a) Méthodes

Population et examen initial. La cohorte Gubbio a été décrite dans la section précédente. Ainsi, un total de 5 376 sujets a participé à l'Examen 1. Le premier examen de suivi (Examen 2) a été réalisé de 1989 à 1992. L'invitation à participer à ce second examen a été envoyé à tous les individus de la cohorte de l'Examen 1. Des 5 376 sujets de l'Examen 1 (taux de réponse 93%), 418 sont décédés avant l'Examen 2 ; 3 727 sujets ont ainsi participé à l'Examen 2 (taux de réponse 75%). Pour l'Examen 2, une cohorte additionnelle de 1 455 sujets résidents en dehors de la vieille ville, volontaires ou invités ont été inclus dans le but de compléter la généalogie de leur famille. Pour l'objectif ce travail, les cohortes des deux examens ont été incluses dans l'analyse. Un examen médical initial a été réalisé incluant des tests biologiques standards et des mesures plus spécifiques en lien avec l'objectif initial de la cohorte Gubbio concernant l'HTA (114) après consentement verbal de tous les participants selon la déclaration d'Helsinki. Un questionnaire sur le mode de vie et les antécédents médicaux a été complété, et plusieurs mesures anthropométriques, biochimiques, biophysiques et médicales ont été réalisées. Les données présentées ici sont limitées aux sujets âgés de 35 à 74 ans dans les cohortes 1 et 2. Les mêmes variables que dans la section précédente ont été utilisées dans la cohorte Gubbio.

Les individus de la cohorte IRA étaient seulement des hommes de deux villages du nord (Crevalcore) et du centre de l'Italie (Montegiorgio), le dernier non loin de Gubbio. Les analyses reprennent les données issues de l'inclusion dans l'étude en 1960, lorsque les sujets étaient âgés de 40 à 59 ans, avec un taux de participation de 98.5%, et un suivi pour la mortalité de 50 ans (119). Les 45 variables initialement répertoriées incluaient l'âge à l'inclusion, des indicateurs sociaux et familiaux, des mesures anthropométriques, biochimiques et biophysiques, des observations cliniques et les antécédents concernant les maladies importantes. Les informations et mesures suivantes issues de la visite d'inclusion ont été utilisées pour notre analyse : âge en années, au plus proche de la date d'anniversaire, le genre, la PAS en accord avec la procédure mise en place (voir ci-dessous), le dosage de la cholestérolémie totale (en mmol/L) mesurée sur un prélèvement biologique dédié, le statut tabagique (le nombre de cigarettes moyens par jour, à partir d'un questionnaire standardisé : 0 cigarette pour les ex. ou non-fumeurs), IMC exprimé en kg/m^2, à partir du poids et de la taille mesurée selon une procédure standardisée décrite dans le *WHO Cardiovascular Survey Methods manual* (115). La méthode de Abel-Kendall modifiée par Anderson et Keys a été utilisée pour le dosage de la cholestérolémie (120). Les données issues de l'inclusion ont été collectées à la fin des années 60 avant la déclaration d'Helsinki. Par la suite, un consentement oral a été obtenu lors de la collecte des données de suivi.

Mesure de la pression artérielle. Pour la cohorte Gubbio, nous avons déjà décrit le mode de prise de mesure de la PA à la section précédente. Dans la cohorte IRA, deux mesures de PA ont été réalisées à une minute d'intervalle et ont été toutes les deux enregistrées à l'inclusion. Les deux mesures ont été prises en position couchée à la fin de l'examen clinique à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure et en suivant la procédure décrite dans le *1968 WHO Manual* (115). La moyenne des deux prises de PA a été utilisée pour interpréter le statut tensionnel et permettre de classer les sujets comme hypertendus ou non lors de l'inclusion.

Effet blouse blanche résiduel. Les trois et deux mesures respectivement prises lors de l'inclusion dans les cohortes Gubbio et IRA ont été utilisées pour définir l'EBBR comme une diminution de la PAS entre la première et la troisième mesures de PAS ≥ 10 mm Hg dans la cohorte Gubbio et comme une diminution de la PAS entre la première et la seconde mesure de PAS ≥ 10 mm Hg dans la cohorte IRA. Les sujets ayant une différence de PAS inférieure à 10 mm Hg étaient considérés comme n'ayant pas d'EBBR (Figure 7). Les sujets avec une différence supérieure à 10 mm Hg étaient considérés comme ayant un EBBR positif (106), estimation des sujets ayant un EBB "classique" comme décrit par Mancia *et al.* en utilisant une méthode invasive, avant, pendant et après la consultation médicale (14). Cependant, dans le but de ne pas surestimer ce phénomène, nous avons utilisé une différence plus importante que celle décrite de 8 mm Hg entre le pic et la résiduel en intra artériel comme représenté graphiquement par Mancia *et al.* (14). De plus, une valeur seuil de 10 mm Hg est une valeur facile à utiliser et correspond à une valeur pertinente du RCV à long terme comme déjà décrite pour la PAS (113).

Suivi et définition des critères de jugement. Dans la cohorte Gubbio, le suivi a été réalisé pendant approximativement 20 ans (médiane de 185 mois), allant de 13.5 à 19.5 ans après inclusion, dépendant de la cohorte considérée (à savoir sujets inclus lors de l'Examen 1 ou lors de l'Examen 2). Dans la cohorte IRA, le suivi a été obtenu par un réexamen quinquennal (jusqu'à la 40ème année de suivi, sauf pour la 15ème année) et recherche systématique de nouveaux évènements potentiels durant 50 ans.

Dans les deux études, les ECV ont été identifiés à l'aide des données recueillies lors d'examens ultérieurs et, pour les sujets qui n'y ont pas assisté, par la lecture des dossiers hospitaliers, des entretiens directs avec les sujets, des MGs et d'entretiens téléphoniques. Des visites à domicile et des questionnaires postaux ont été seulement utilisés dans la cohorte IRA. Les sujets ont été classés comme perdus de vue après une recherche téléphonique systématique, des visites à domicile et une analyse des registres locaux des municipalités afin d'avoir une dernière date présumée de vie. Trois critères de jugements ont été considérés pour l'analyse : 1) incidence des critères « durs » de MCV, incluant les cardiopathies ischémiques, fatal ou non, les AVC fatals ou non, les artérites périphériques fatals ou non et les HDUE incluant les cas d'IC, les arythmies sévères et les troubles de conduction de haut grade en l'absence de cardiopathie typique. Les cas d'angine de poitrine, de claudication intermittente et les AIT n'ont pas été classés dans les critères « durs » ; 2) incidence des cardiopathies ischémiques, incluant les IDM

fatals ou non et les morts subites (quand les autres causes ont pu être raisonnablement exclues) ; 3) AVC fatals ou non mais sans possibilité de dissocier les AVC ischémiques et hémorragiques. Les autres rares cas de cardiopathie n'ont pas été inclus dans l'analyse. Les mêmes critères déjà décrits ont été utilisés pour identifier les cas prévalent de MCV retrouvés lors de l'inclusion et ont été exclus de l'analyse, au même titre que les cardiopathies rares.

Dans tous les cas, seul le premier ECV a été utilisé pour l'analyse. Les ECV majeurs ont été codés en suivant la *9th Revision of the WHO-International Classification of Diseases* (116) pour la cohorte Gubbio et la *8th Revision of the WHO-International Classification of Diseases* pour la cohorte IRA (121). Les détails des procédures diagnostiques et des critères utilisés ont été décrits précédemment pour les cohortes Gubbio (117,118) et IRA (122,123).

Analyse statistique. Les données ont été exprimées en moyenne ± écart-type ou pourcentage. Les comparaisons entre les groupes ont été donné par un test de Student ou un test de chi-2. Les courbes de survie ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées par un test de *log-rank*. L'étude des covariables sélectionnées a été évaluée par des modèles de régression de Cox (*Efron ties method*) en utilisant le logiciel NCSS, version 9 (Hintze J, Kaysville, Utah, USA: www.ncss.com). Des modèles avec les approximations de Breslow ont été aussi utilisés pour les comparaisons. Des HR ajustés (± IC 95%) ont été calculés en fonction du genre en considérant 7 covariables (âge, IMC, cholestérolémie totale, HDL, cigarettes fumées par jour, PAS, EBBR) dans la cohorte Gubbio et 6 covariables (âge, IMC, cholestérolémie totale, cigarettes fumées par jour, PAS, EBBR) dans la cohorte IRA. Dans une autre analyse, nous avons étudié l'effet du RDB dans le rôle prédictif de la PAS, en comparant la première mesure de PAS aux suivantes pour chaque sujet, et ainsi explorer la possibilité que le phénomène étudié - EBBR - puisse être influencé par le RDB. Nous avons utilisé un variant de la méthode de MacMahon *et al.* (113) où le facteur de dilution a été calculé en divisant la différence de la PA moyenne entre le plus petit et le plus grand quartile de la distribution basé sur la première mesure de PAS, par la même différence basée sur les niveaux de PA dans les mesures successives. La correction du RDB a été réalisée en multipliant le facteur de dilution par le coefficient multivarié original de la PAS et pour ainsi recalculer le risque.

b) Résultats

Dans la cohorte Gubbio, il y avait des différences statistiquement significatives ($p < 0.00001$), chez les femmes et les hommes, dans la distribution de la PAS et dans la différence entre la première et troisième mesure de PAS nous ayant permis de définir l'EBBR entre les sujets ayant ou non un EBBR. Il y avait, respectivement pour la PAS [femmes (n = 1582 versus 419) : 135±23 versus 142±23 mm Hg ; hommes (n = 1290 versus 272) : 133±21 versus 139±20 mm Hg] et PAS3-PAS1 [femme (n = 1582 versus 419) : -1.6±5.1 versus -13.8±4.5 mm Hg ; hommes (n = 1290 versus 272) : -1.5±4.7 versus -13.4±3.9 mm Hg].

La Figure 11 montre les courbes de Kaplan-Meier avec le suivi médian de 185 mois de la cohorte Gubbio, séparément pour les femmes (partie supérieure) et les hommes (partie inférieure), pour l'incidence des MCV, des cardiopathies ischémiques et des AVC. Les femmes avec un EBBR étaient à plus haut risque pour tous les ECV considérés ($p < 0.001$) alors que chez les hommes il n'y avait qu'une différence significative univariée ($p < 0.05$) pour l'incidence des cardiopathies ischémiques.

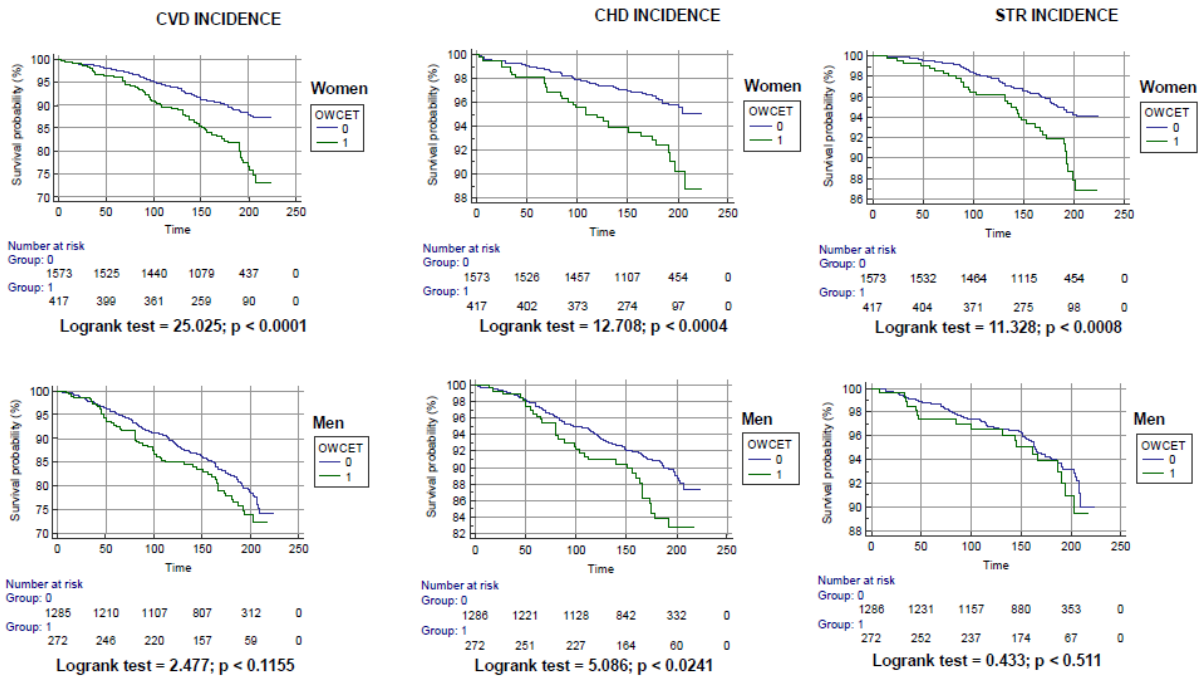


Figure 11. Courbes de Kaplan-Meier de l'incidence brute des évènements cardiovasculaires (CVD), des coronaropathies (CHD) et des accidents vasculaires cérébraux (STR) parmi les femmes (partie supérieure) et les hommes (partie inférieure) dans la cohorte résidentielle Gubbio en fonction de la présence (Groupes 1) ou non (Groupes 0) de l'effet blouse blanche résiduel [*office white coat effect tail* (EBBR)]. Tandis que les différences univariées entre les groupes EBBR ou non étaient statistiquement différentes pour tous les critères de jugement chez les femmes, elles étaient seulement significatives pour l'incidence des coronaropathies chez les hommes.

Après ajustement sur l'âge, la PAS, la cholestérolémie total, le HDL cholestérol, le tabac et l'IMC, la présence d'un EBBR était statistiquement associée à un sur-risque de MCV, de cardiopathie ischémique et d'AVC chez les femmes et pas chez les hommes. Nous avons par ailleurs réalisé différentes analyses (données non montrées) soit en incluant les cas prévalents, soit en ajoutant la glycémie à jeun en tant que covariable, avec et sans les cas prévalents, sans constater aucune différence avec les solutions présentées dans le tableau 4. Dans toutes ces analyses, la contribution et le rôle statistiquement significatif de l'EBBR a été confirmé chez les femmes mais pas chez les hommes.

Tableau 4. Hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) des solutions des modèles de Cox forcés (méthode *Efron's ties*, l'approximation de Breslow donnait les mêmes résultats), réalisés pour plusieurs variables, afin de prédire les évènements cardiovasculaires incidents (fatal ou non) chez les deux sexes dans l'étude populationnelle Gubbio durant un suivi médian de 185 mois.

			Femmes (♀)[a]						Hommes (♂)[a]					
			MCV		Coronaropathies		AVC		MCV		Coronaropathies		AVC	
	Moyennes		HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Covariables														
Age (années)	54.14	52.99	**1.111**	1.092-1.131	**1.082**	1.053-1.111	**1.121**	1.090-1.153	**1.065**	1.051-1.079	**1.027**	1.009-1.045	**1.120**	1.090-1.152
PAS (mm Hg)	136.39	133.87	**1.008**	1.003-1.015	1.007	0.998-1.017	**1.011**	1.003-1.020	**1.017**	1.011-1.022	**1.019**	1.011-1.027	**1.010**	1.001-1.020
CT (mg/dL)	225.47	223.75	1.001	0.997-1.004	**1.006**	1.001-1.011	1.001	0.995-1.005	1.002	0.999-1.005	**1.006**	1.003-1.009	0.999	0.995-1.005
HDL (mg/dL)	51.33	44.03	**0.979**	0.968-0.991	**0.967**	0.949-0.986	0.985	0.968-1.003	0.993	0.982-1.004	0.988	0.973-1.004	1.015	0.998-1.033
Cig. (N/jour)	2.47	7.74	1.020	0.990-1.051	**1.042**	1.004-1.081	1.004	0.954-1.057	**1.023**	1.012-1.034	**1.027**	1.013-1.040	1.012	0.988-1.038
IMC (kg/m²)	27.43	27.25	0.995	0.966-1.004	0.990	0.944-1.039	0.973	0.931-1.018	**1.043**	1.010-1.077	1.041	0.997-1.087	**1.066**	1.006-1.129
EBBR (oui : 1)	0.21	0.17	**1.591**	1.204-2.103	**1.614**	1.037-2.512	**1.696**	1.123-2.563	0.982	0.733-1.317	1.189	0.810-1.747	0.902	0.530-1.535
Paramètres														
Manquants			68		68		68		24		24		24	
Analysés			1934		1934		1934		1539		1539		1539	
Perdus de vue			223		89		100		287		152		91	
Censurés			1711		1845		1834		1252		1387		1448	
Log likelihood			-1481.40		-605.11		-653.01		-1898.44		-1031.03		-566.03	

PAS : pression artérielle systolique (moyenne des deuxième et troisième mesures) ; CT : cholestérol total ; HDL : *high-density lipoprotein cholesterol* ; IMC : indice de masse corporel ; EBBR : effet blouse blanche résiduel (*office white coat-effect tail*) codé comme une différence de PAS entre la première et la troisième mesure $\geq$10 mm Hg ; MCV : incidence maladies cardiovasculaires (critères « durs «) ; AVC : incidence des accidents vasculaires cérébraux. Lorsque l'IC 95% ne contient pas 1, $p < 0.05$ (en gras), ([a]): les solutions sont données sans élimination des prévalents et aussi en les éliminant mais en gardant les glycémies comme une variable prédictrice (principalement non significatives en raison d'un nombre accru de manquants jusqu'à 327 chez les femmes et 219 chez les hommes). Cependant, aucun écart significatif n'a été observé concernant les résultats d'EBBR liés au sexe qui étaient significatifs chez les femmes mais toujours pas significatifs chez les hommes.

Dans la cohorte IRA, qui inclut seulement des hommes, nous avons trouvé que la présence d'un EBBR n'augmentait pas le risque de MCV, de cardiopathie ischémique et d'AVC (Figure 12) mais était cependant légèrement différent de celui observé dans la cohorte Gubbio. L'EBBR était présent mais dans une moindre proportion (5.22%) dans cette population d'hommes. Il n'était toujours pas significatif (HR pour MCV sur 50 ans : 0.857 ; IC 95% : 0.629 – 1.168, p = 0.330 ; cardiopathies ischémiques sur 50 ans : 1.151 ; IC 95% : 0.773 – 1.715, p = 0.489 ; AVC sur 50 ans 0.620 ; IC 95% : 0.346 – 1.113, p = 0.109) et les RCV étaient superposables à ceux observés chez les hommes de la cohorte Gubbio. Les FDR CV classiques dans la cohorte IRA, identiques à ceux de la cohorte Gubbio (excepté pour le HDL cholestérol non dosé dans la cohorte IRA), étaient prédictifs de l'ensemble des critères de jugement (Tableau 5).

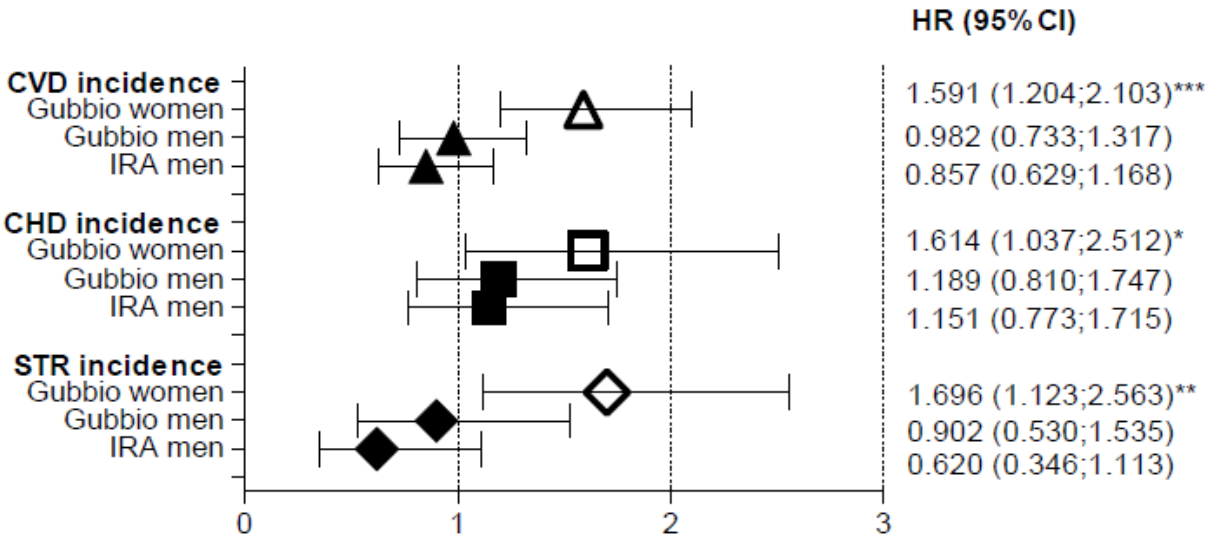


Figure 12. Hazard ratios (HR) et intervalles de confiance à 95% (IC 95%) pour l'incidence de CVD (maladies cardiovasculaires), CHD (coronaropathies) et STR (AVC) dans l'étude populationnelle Gubbio (près de 20 ans de suivi) et l'étude IRA (près de 50 ans de suivi), ajustés sur l'âge, la PAS, les cholestérol total et HDL (seulement le cholestérol total pour IRA), le statut tabagique et l'IMC. Les genres ont été séparés mais seuls des hommes étaient inclus dans la cohorte IRA. Il est à noter que les HR sont significatifs seulement pour les femmes pour tous les critères de jugement.

Tableau 5. Hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC) des solutions des modèles de Cox forcé (méthode *Efron's ties*, l'approximation de Breslow donnait les mêmes résultats), réalisés pour plusieurs variables, afin de prédire les évènements cardio-vasculaires incidents (fatal ou non) chez les hommes de l'étude populationnelle IRA durant un suivi de 50 ans.

		Hommes (♂)[a]					
		MCV		Coronaropathies		AVC	
	Moyennes	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Covariables							
	♂						
Age (années)	49.10	**1.090**	1.074-1.106	**1.050**	1.029-1.072	**1.081**	1.055-1.107
PAS (mm Hg)	144.13	**1.014**	1.010-1.018	**1.009**	1.004-1.014	**1.013**	1.007-1.019
CT (mg/dL)[b]	201.61	**1.003**	1.002-1.005	**1.005**	1.003-1.007	1.002	0.995-1.005
Cig. (N/jour)	8.74	**1.011**	1.004-1.018	**1.013**	1.003-1.022	0.998	0.986-1.011
IMC (kg/m²)	25.20	0.987	0.968-1.008	0.990	0.944-1.039	0.978	0.945-1.013
EBBR (oui : 1)	0.05	0.857	0.629-1.168	1.151	0.773-1.715	0.620	0.346-1.113
Paramètres							
Manquants		102		102		102	
Analysés		1610		1610		1610	
Perdus de vus		903		447		323	
Censurés		707		1163		1286	
Log likelihood		-5744.55		-2973.25		-2104.16	

PAS : pression artérielle systolique (moyenne des deux premières prises tensionnelles) ; CT : cholestérol total ; IMC : indice de masse corporel ; EBBR : effet blouse blanche résiduel (*office white coat-effect tail*) codé comme une différence de PAS entre la première et la deuxième mesure $\geq$10 mm Hg ; MCV : incidence maladies cardiovasculaires (critères « durs «) ; AVC : incidence des accidents vasculaires cérébraux. Lorsque l'IC 95% ne contient pas 1, $p < 0.05$ (en gras), ([a]): les solutions sont données sans élimination des prévalents. Cependant, il n'y avait pas de différence comparée à celles reportées ici, ([b]) : à noter que le HDL-cholestérol n'était pas mesuré dans l'étude IRA, à la différence de l'étude Gubbio.

Les résultats concernant le RDB sont présentés dans le Tableau 6 où il apparait que la correction d'un possible RDB ne change pas le pouvoir prédictif des premières mesures de PAS en présence d'un EBBR. Ainsi, la contribution de l'EBBR (résultats en détail non montrés) était toujours significative et évidente chez les femmes mais pas chez les hommes même lorsque le RDB était pris en compte. En particulier, lorsque l'on comparait la première mesure et la moyenne de la PAS chez les femmes, le coefficient de différence t était de -0.0471 (non significatif) alors que le *log-likelihood* du modèle original avec la PAS moyenne (et l'EBBR) chez les femmes de Gubbio était de -1481.3965 comparé au -1481.7650 du modèle contenant la première mesure de PAS et l'EBBR.

Tableau 6. Comparaison des modèles originaux avec un modèle où le coefficient multivarié de la PAS a été ajusté sur la régression vers la moyenne [regression dilution bias (RDB)].

	Femmes Gubbio	**Hommes Gubbio**	**Hommes IRA**
Modèle original incluant la PAS moyenne et l'EBBR			
Risque relatif	41.0	10.4	1.18
ROC	0.815	0.636	0.542
Modèle avec la première PAS et l'EBBR			
Risque relatif	41.0	12.5	1.18
ROC	0.815	0.732	0.542
Modèle incluant la première PAS (en utilisant un coefficient multivarié ajusté sur le RDB) et l'EBBR			
Risque relatif	41.3	9.8	1.17
ROC	0.815	0.732	0.542
Augmentation du coefficient de la PAS par le RDB	8.8 %	10.0 %	4.6 %

Risque relatif : rapport entre le 5ème quintile et le premier quintile du risque estimé

ROC : *receiver operating characteristic curve*

II. Effet blouse blanche résiduel : un outil pertinent en soins premiers ?

Xavier HUMBERT, Jeanne LE BAS, Laure SCHONBRODT, Pierre-André COUETTE, Sophie DE JAEGHER, Anni PITHON, Joachim ALEXANDRE, Paolo-Emilio PUDDU (soumis, en Annexe 3, page 107)

a. Matériel et méthodes

Dans un modèle transversal, un échantillon consécutif de patients a été inclus dans 6 maisons de santé où exerçaient des universitaires de médecine générale (Colombelles, Domfront, Evrecy, Honfleur, Livarot, et Orbec) entre Octobre 2018 et Avril 2019, en Normandie (France). Tous les sujets étaient âgés de plus de 18 ans et traités ou non pour une HTA.

Les patients ont reçu une explication orale et écrite de l'étude et ont signé un consentement écrit. Cette étude a été approuvé par le Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé (Caen, France) (no. 515), le 19 Juin 2019. Des données concernant les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe), le mode de vie (alcool ou tabac), les antécédents médicaux personnels (traitements antihypertenseurs, antécédent d'HTA, diabète, AVC ou cardiopathie ischémique) ont été compilées. Des mesures de plaintes psychologiques ont été réalisées par auto-questionnaires à domicile concernant la dépression (124) ou l'anxiété (125).

Mesures de pression artérielle. Les PAS et PAD ont été mesurées à 5 reprises (Figure 13) par un tensiomètre électronique (Tensoval Duo control OMRON®), nécessitant à chaque prise d'activer la prise de PA. Dans cette étude, nous n'étudierons que la PAS. Les mesures de PA ont été réalisées avant (PAS1) et après (PAS5) la consultation chez le MG par un assistant et au début (PAS2), au milieu (PAS3) et à la fin (PAS4) de la consultation chez le MG. Les première et troisième mesures (PAS 2 et PAS4) de PA en consultation étaient réalisées en position assise et la deuxième était réalisée soit en position assise ou allongée (PAS3). La PA au cabinet retenue était la moyenne des deuxième et troisième mesures (PAS3 et PAS4) réalisées en consultation. Des AMT ont été réalisées en utilisant le même tensiomètre électronique, durant 3 jours consécutifs par les patients. Trois mesures de PA (1-2 minutes entre chaque) étaient réalisées le matin et le soir après cinq minutes de repos, alors que le patient était assis, en accord avec les recommandations françaises concernant l'HTA (2). Le mesure moyenne de PA des AMT était la moyenne de l'ensemble des mesures de PA réalisées à domicile avec le tensiomètre électronique durant 3 jours.

Effet et hypertension blouse blanche. L'EBB (11) était définis comme une augmentation de la différence de PAS PAS2-PAS1. L'EBBR (106) était défini comme une diminution de la PAS de 10 mm Hg ou plus entre PAS4-PAS2. L'HTA BB (1) était définie comme des AMT normales (PA < 135/85 mm Hg) à domicile et une PA élevée (moyenne des PA3 et PA4 durant

la visite chez le MG telle que PA > 140/90). Les patients inclus étaient considérés hypertendus s'ils prenaient des antihypertenseurs ou s'ils avaient des mesures de PA ≥ 140/90 au cabinet et des AMT ≥ 135/85

Analyse statistique. Les données étaient exprimées comme des moyennes ± écart-types ou des pourcentages. Les comparaisons entre les groupes étaient réalisées à partir de tests t de Student ou de tests de chi-2. Les corrélations entre les mesures directes ou indirectes de l'EBB étaient réalisées à partir des coefficients de corrélations de Pearson. Des courbes de *Receiver operating characteristics* (ROC) ont été utilisées pour illustrer et comparer la performance diagnostique de l'EBBR en utilisant le logiciel NCSS version 9 (Hintze J, Kaysville, Utah, USA: www.ncss.com).

b. Résultats

Caractéristiques des patients inclus (Tableau 7). Il y a eu 205 sujets inclus dans cette étude. Ils avaient 59.8±15.7 ans et une majorité étaient des femmes (65.4%). Ils étaient rarement fumeurs (8.0%) ou avaient un antécédent de diabète (10.7%), de cardiopathie ischémique (6.3%) ou d'AVC (3.4%). 80.0% d'entre eux étaient anxieux et 9.1% étaient dépressifs. Les PAS et PAD moyennes, calculées à partir des 3ème et 4ème mesures de PA, étaient respectivement de 126.4±13.4 et 83.3±11.5 mm Hg. Il y avait 57.6% (113/197) des patients qui prenaient soit des antihypertenseurs soit étaient hypertendus. Après les AMT et les mesures de PA prises au cabinet (sans considérer la prise d'un antihypertenseur), 42.3% des sujets étaient classés comme normotendus, 5.1% comme ayant une HTM, 24.0% comme ayant une HTA BB et 28.6% présentaient une HTA.

Tableau 7. Caractéristiques générales des 205 sujets inclus	
Age	59.8±15.7
Sexe (femme/homme)	1.89 (134/71)
Statut tabagique	37/205 (8.0%)
ATCD de diabète	22/205 (10.7%)
ATCD de cardiopathie ischémique	13/205 (6.3%)
ATCD d'AVC	7/205 (3.4%)
Sujets hypertendus traités ou non	113/196 (57.6%)
PAS moyenne (mm Hg)	126.4±13.4
PAD moyenne (mm Hg)	83.3±11.5
Statut tensionnel (hors prise d'un antihypertenseur)	
Normo tendu	83/196 (42.3%)
HTA BB	47/196 (24.0%)
HTA	56/196 (28.6%)
HTM	10/196 (5.1%)
Anxiété	164/205 (80.0%)
Dépression	17/186 (9.1%)

ATCD : antécédent
AVC : accident cardiovasculaire
HTA BB : hypertension blouse blanche
HTA : hypertension artérielle
HTM : HTA masquée
PAS : pression artérielle systolique
PAD : pression artérielle diastolique

Définition de l'EBB. L'évolution de la PA était caractérisée par une PA similaire avant et après la consultation du MG (PAS1 versus PAS5, respectivement 139.9±21.5 versus 138.2±19.5 mm Hg, $p = 0.07$) alors que durant la consultation des MGs il y avait une légère diminution (PAS2 versus PAS4 était de 141.5±21.7 versus 135.1±20.2 mm Hg, $p < 10^{-5}$). Les AMT étaient moins élevées que la PAS1 (126.4±13.4 versus 139.9±21.5 mm Hg, $p < 10^{-5}$) et la PAS5 (138.2±19.5 mm Hg, $p < 10^{-5}$). La différence PAS2-AMT était significativement plus haute que l'EBB [PAS2-PAS1] (respectivement 15.6±16.8 versus 1.6±15.5 mm Hg, $p < 10^{-5}$) mais faiblement corrélée ($r = 0.47$, $p < 10^{-5}$). Cette relation était aussi significative chez les sujets qui présentaient un EBBR positif (respectivement 8.9±17.0 versus 23.1±16.0 mm Hg, $p < 10^{-5}$) ou négatif (respectivement -3.2±12.5 versus 11.0±15.8, $p < 10^{-5}$). Les corrélations étaient toutefois faibles ($r = 0.46$, $p < 10^{-5}$ et $r = 0.47$, $p < 10^{-5}$, respectivement) (Tableau 8).

Tableau 8. Comparaisons et corrélations entre EBBR et plusieurs différences de PAS

	EBBR positif		EBBR négatif		Tous	
	Moyenne ± ET (*p-value*)	Corrélation et *p-value*	Moyenne ± ET (*p-value*)	Corrélation et *p-value*	Moyenne ± ET (*p-value*)	Corrélation et *p-value*
PAS2-PAS1 vs PAS2-AMTM	8.9±17.0 vs 23.1±16.0 ($p<10^{-5}$)	r=0.46 ; $p<10^{-5}$	-3.0±12.5 vs 11.0±15.8 ($p<10^{-5}$)	r=0.47 ; $p<10^{-5}$	1.6±15.5 vs 15.6±16.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.47 ; $p<10^{-5}$
PAS2-PAS4 vs PAS2-PAS1	13.4±17.6 vs 8.9±17.0 ($p<10^{-3}$)	r=0.78 ; $p<10^{-5}$	-3.2±11.5 vs -3.0±12.5 (p=0.17)	r=0.76 ; $p<10^{-5}$	3.2±16.3 vs 1.6±15.5 ($p<10^{-4}$)	r=0.80 ; $p<10^{-5}$
PAS2-PAS4 vs PAS2-AMTM	13.5±17.5 vs 23.1±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.53 ; $p<10^{-5}$	-3.1±11.5 vs 11.0±15.8 ($p<10^{-5}$)	r=0.26 ; p=0.004	3.3±16.3 vs 15.6±16.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.49 ; $p<10^{-5}$
PAS2-PAS3 vs PAS2-PAS1	12.8±16.6 vs 8.9±17.0 (p=NS)	r=0.38 ; $p<10^{-4}$	-1.4±10.4 vs -3.0±12.5 (p=0.16)	r=0.34 ; $p<10^{-4}$	4.4±14.9 vs 1.6±15.5 (p=0.04)	r=0.48 ; $p<10^{-5}$
PAS2-PAS3 vs PAS2-AMTM	13.4±16.2 vs 23.1±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.41 ; $p<10^{-4}$	-1.4±10.4 vs 11.0±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.38 ; $p<10^{-5}$	4.4±14.9 vs 15.7±16.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.48 ; $p<10^{-5}$
PAS3-PAS4 vs PAS2-PAS1	6.3±11.7 vs 8.9±17.0 ($p<10^{-5}$)	r=-0.10 ; p=NS	0.1±11.0 vs -3.0±12.5 (p=0.01)	r=-0.3 ; $p<10^{-4}$	2.5±11.8 vs 1.6±15.5 (p=NS)	r=-0.08 ; p=NS
PAS3-PAS4 vs PAS2-AMTM	5.9±11.7 vs 23.1±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=-0.18 ; p=NS	-0.1±11.1 vs 11.1±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=-0.22 ; p=0.02	2.5±11. 8 vs 15.7±16.9 ($p<10^{-5}$)	r=-0.10 ; p=NS

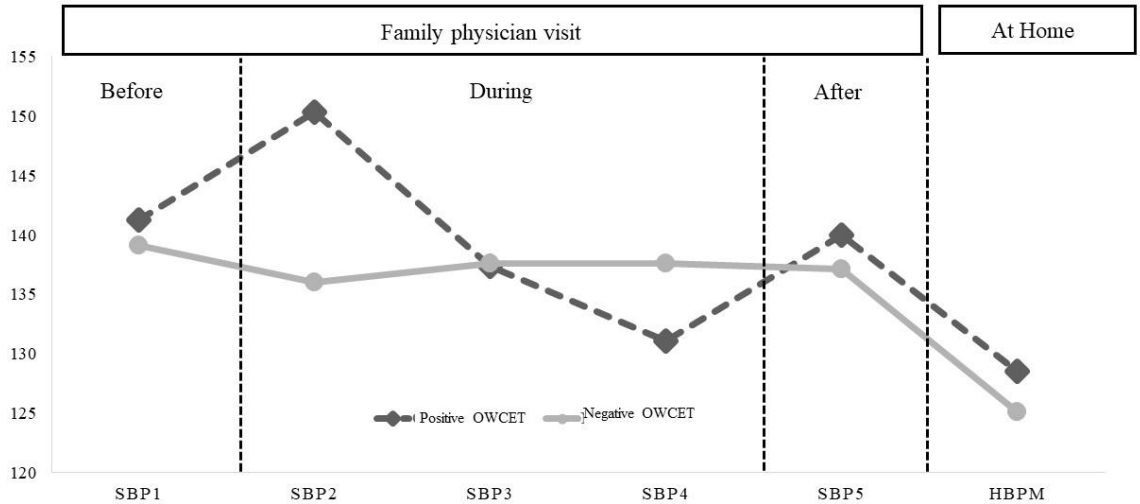
AMTM : automesure tensionnelle moyenne
EBBR : effet blouse blanche résiduel
ET : écart-type
NS : non significatif
PAS : pression artérielle systolique

Sujets avec un EBBR. Il y avait 121 sujets avec un EBBR (Tableau 9). La PAS était similaire entre les sujets ayant ou non un EBBR avant (PAS1 : 141.3±21.9 versus 139.1±21.3 mm Hg, p = 0.44), après (PAS5 : 140.0±20.8 versus 137.1±18.7 mm Hg, p = 0.39) la visite chez le MG et à domicile (AMT : 128.5±14.1 versus 125.1±12.9 mm Hg, p = 0.1). Durant la visite chez le MG, les sujets avec un EBBR avaient une diminution de la PAS de 150.3±21.5 mm Hg (PAS2) à 131.1±19.7 mm Hg (PAS4). Voir la Figure 13 pour l'évolution de la PAS durant les différentes phases de l'étude.

Tableau 9. Caractéristiques des 205 sujets concernant l'EBBR et l'HTA BB

	WCH (n=47)	No-WCH (n=149)	*p-value*	EBBR positif (n=121)	EBBR négatif (n=75)	*p-value*
Age	60.38±11.58	55.89±16.12	NS	57.51±16.14	56.34±15.55	NS
Sexe (femme/homme)	34/13	93/56	NS	72/49	55/20	0.04
Statut tabagique	2 (4.2%)	31 (20.8%)	0.04	16 (13.2%)	21 (28.0%)	NS
ATCD de diabète	6 (12.8%)	15 (10.1%)	NS	11 (9.1%)	11 (14.7%)	NS
ATCD de cardiopathie ischémique	3 (6.4%)	9 (6.0%)	NS	7 (5.8%)	6 (8.0%)	NS
ATCD d'AVC	1 (2.1%)	5 (3.4%)	NS	3 (2.5%)	4 (5.3%)	NS
Traitements antihypertenseurs	20 (42.5%)	61 (40.9%)	NS	34 (28.1%)	50 (66.7%)	0.04
PAS moyenne	147.03±12.37	133.02±20.37	10^{-3}	134.28±19.02	137.06±20.37	0.05
PAD moyenne	88.47±10.92	82.15±11.36	NS	82.63±10.90	83.70±11.95	NS
Statut tensionnel						
Normo-tendu	0 (0.0%)	83 (55.7%)	NA	51 (42.1%)	32 (42.7%)	NS
HTA BB	47 (100.0%)	0 (0.0%)	NA	32 (26.4%)	15 (20.0%)	NS
HTM	0 (0.0%)	10 (6.7%)	NA	4 (3.3%)	6 (8.0%)	0.001
HTA	0 (0.0%)	56 (37.6%)	NA	34 (28.2%)	22 (29.3%)	10^{-7}
Anxiété	39 (86.7%)	124 (86.7%)	NS	101 (83.5%)	62 (82.7%)	NS
Dépression	5 (10.9%)	12 (8.4%)	NS	5 (4.1%)	12 (16.0%)	NS

ATCD : antécédent
AVC : accident cardiovasculaire
EBBR : effet blouse blanche résiduel
ET : écart-type
HTA BB : hypertension blouse blanche
HTA : hypertension artérielle
HTM : HTA masquée
PAS : pression artérielle systolique
PAD : pression artérielle diastolique
NS : non significatif



	SBP1	SBP2	SBP3	SBP4	SBP5	HBPM
Positive OWCET	141.3±21.9	150.3±21.5	137.4±20.1	131.1±19.7	140.0±20.8	128.5±14.1
Negative OWCET	139.1±21.3	136.0±20.0	137.6±19.9	137.6±20.2	137.1±18.7	125.1±12.9
P-value	0.44 (NS)	10^{-5}	0.96 (NS)	0.02	0.39 (NS)	0.1 (NS)

Figure 13. Profil tensionnel des patients avant (*before*), durant (*during*) et après (*after*) la visite en médecine générale (*family medicine visit*) et à domicile (*At home*) en fonction de la présence ou non d'un effet blouse blanche résiduel (*OWCET*)

Seulement 36 patients (18%) présentaient un EBBR et un EBB et 30 étaient des femmes (ratio 5.0). Il y avait, finalement, 47 patients (23%) qui présentaient une HTA BB et 34 étaient des femmes (ratio 2.6) mais seulement 32 (26.4%) avaient un EBBR et une HTA BB et 11 étaient des femmes (ratio 2.9).

En variables continues, l'EBBR (calculé à partir de la différence PAS2-PAS4) était hautement corrélée à l'EBB (différence PAS2-PAS1) chez l'ensemble des sujets ($r = 0.80$, $p < 10^{-5}$), ayant un EBBR ($r = 0.78$, $p < 10^{-5}$) ou non ($r = 0.76$, $p < 10^{-5}$). La différence PAS2-AMT chez les patients ayant un EBBR ($r = 0.53$, $p < 10^{-5}$) ou non ($r = 0.26$, $p = 0.004$) était plus faible. Les différences PAS2-PAS3 et PAS3-PAS4 étaient moins corrélées à l'EBB ou à la différence PAS2-AMT que la différence PAS2-PAS4 (Tableau 8).

Performances diagnostiques. La sensibilité de l'EBBR pour le diagnostic d'une HTA BB était estimée à 68%. La valeur prédictive négative de l'EBBR (80%) pour exclure une HTA BB était l'élément majeur. En revanche, la faible spécificité du test (40%), liée à une proportion élevée de faux positifs (n=89), le rendait inadapté pour le diagnostic positif de l'EBBR. La valeur prédictive positive était de 26%. Les rapports de vraisemblance positif et négatif étaient respectivement de 1,14 et 0,79.

Les courbes ROC de la différence PAS4-PAS2 pour le diagnostic de l'EBBR, l'EBB ou l'HTA BB étaient respectivement 0.50, 0.50, et 0.64 (toutes non significatives) alors que les courbes de ROC de l'EBBR pour le diagnostic de l'EBB ou l'HTA BB étaient respectivement 0.67 (p

< 0.0001) et 0.53 (NS). La Figure 14 montre les comparaisons diagnostiques de l'EBBR contre l'EBB ou l'HTA BB, en utilisant respectivement les définitions continue (Fig. 14A) ou dichotomiques (Fig. 14B) de l'EBBR. Lorsque la première définition était utilisée, il y avait une différence statistiquement significative (p < 0.0019) concernant le potentiel diagnostique de l'EBBR à diagnostiquer l'EBB versus l'HTA BB.

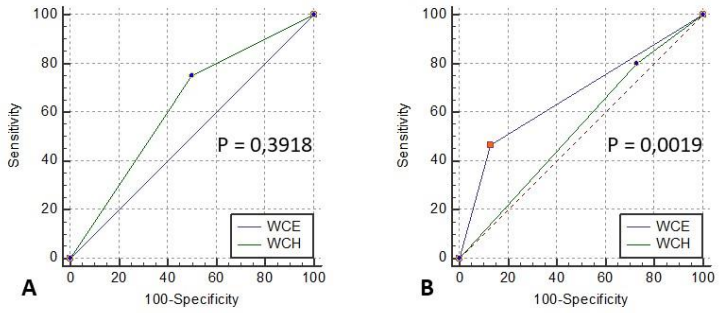


Figure 14. Performances diagnostique de l'effet blouse blanche résiduel en comparaison à l'effet blouse blanche (WCE) (A) ou à l'hypertension blouse blanche (WCH) (B)

III. Evaluer l'utilisation des recommandations de prise en charge de l'effet blouse blanche en médecine générale

Xavier HUMBERT, Sophie FEDRIZZI, Emmanuel TOUZE, Joachim ALEXANDRE, Paolo-Emilio PUDDU. **BJGP Open**. 2019 Oct 1 (Publication originale en Annexe 4, page 128).

a. Matériel et méthodes

Questionnaire électronique. Un questionnaire électronique a été préparé en langue anglaise et française. Il était composé de trois parties (Tableau 10). La première partie correspondait à une vignette clinique qui présentait un cas typique d'HTA associée à des questions spécifiques (hypothèses diagnostiques, examens complémentaires réalisés, prise en charge de l'HTA). Ainsi, une femme de 60 ans, non fumeuse avait une PA de 170/90 en début de consultation. Après quelques minutes de repos, la PA redescendait à 150/90 mm Hg. Elle avait le même profil tensionnel il y a un an. Elle était considérée à faible RCV au regard de ces FDR CV (HTA, genre féminin). Le diagnostic d'HTA était donné dans la seconde partie du questionnaire après des AMT qui retrouvaient une PAM de 140/90 mm Hg. Cette seconde partie contenait des questions plus spécifiques sur l'HTA BB (diagnostic, caractéristiques sémiologiques et prise en charge) et exposait le cas d'un patient à haut RCV (avec des antécédents de diabète et d'hypercholestérolémie). La dernière partie de ce questionnaire électronique contenait des questions plus générales sur le MG répondant : sexe, année de naissance, pays d'exercice (Belgique, Canada, Angleterre, France ou Suisse), lieu d'exercice (urbain, rural ou semi-urbain), le type de pratique (installé en ambulatoire, installé en hospitalier, les deux ou MG remplaçant), activité universitaire (enseignement et/ou maître de stage). Les MGs avec des activités spécifiques (activité hospitalière exclusive ou remplaçant de MG) ont été exclus de l'analyse.

Tableau 10. Questionnaire électronique

Vignette clinique :

Une patiente de 60 ans, non tabagique, vient consulter pour une consultation de suivi. Elle n'a aucun traitement habituel. Elle a une tension artérielle à 170/90 en début d'examen. Le reste de l'examen clinique est strictement normal. Après un repos de 5 minutes, la tension artérielle revient à 150/90. Après interrogatoire, vous apprenez qu'elle ne boit de l'alcool qu'occasionnellement et qu'elle déclare peu saler son alimentation. En relisant son dossier médical, vous apprenez que son profil tensionnel est le même depuis 1 an. Elle n'a aucun antécédent personnel et son dernier LDL était à 1.33g/L il y a 9 mois.

Partie 1 : Questions générales

Question 1 : Quel diagnostic envisagez-vous en premier (Une seule réponse possible) ?

a) HTA essentielle
b) Effet blouse blanche

Question 2 : Lui faites-vous faire des automesures de pression artérielle à domicile (Une seule réponse possible) ?

a) Oui
b) Non

Question 3 : Lui faites-vous faire un holter tensionnel (Une seule réponse possible) ?

c) Oui
d) Non

Partie 2 : Questions spécifiques

Question 4 : Si vous lui aviez fait réaliser des automesures à domicile (3 mesures matin, midi et soir, 3 jours de suite) et que la pression artérielle moyenne est de 140/90. A quoi concluez-vous ?

a) Pression artérielle normal
b) Effet blouse blanche
c) Hypertension artérielle
d) Hypertension masquée

Question 5 : Finalement, vous lui faites un holter tensionnel (mesure ambulatoire de la pression artérielle) retrouve une pression artérielle normale sur 24 heures. Vous concluez à un effet blouse blanche. Traitez-vous cette patiente par un antihypertenseur ?

a) Oui
b) Non

Question 6 : Quelles règles hygiéno-diététiques lui donnez-vous dans ce contexte ?

a) Sans sel strict
b) Arrêt complet de l'alcool
c) Faire plus d'exercice physique

Question 7 : Si cette patiente était diabétique avec un LDL à 1.85g/L et un antécédent familial d'hypertension artérielle, la traiteriez-vous par un antihypertenseur ?

a) Oui
b) Non

Question 8 : D'après vous, comment va évoluer son profil tensionnel (Une seule réponse possible) ?

a) Elle restera normo-tendue avec un effet blouse blanche
b) Elle va évoluer vers une hypertension artérielle essentielle

Question 9 : A quelle fréquence revoyez-vous cette patiente (Une seule réponse possible) ?

a) Pas de manière systématique
b) Dans 3 à 6 mois
c) Dans un an

Question 10 : Quels seraient les freins à la prise en charge de cette patiente pour faire le holter tensionnel ?

a) La couverture sociale
b) L'adhésion de la patiente à cette prise en charge
c) La difficulté de l'éducation thérapeutique

Question 11 : Quels seraient les freins à la prise en charge de cette patiente pour faire des automesures à domicile ?

a) La couverture sociale
b) L'adhésion de la patiente à cette prise en charge
c) La difficulté de l'éducation thérapeutique

Partie 3 : à propos de vous :

Question 12 : Existe-il dans votre pays d'exercice des recommandations quant à la prise en charge des patients atteints d'effet blouse blanche ?

a) Oui, je les ai lus
b) Oui, sûrement mais je ne l'ai ai pas lu
c) Non, probablement pas
d) Non, il n'y en a pas avec certitude

Question 13 : Vous êtes :

Une seule réponse possible.

a) Une femme
b) Un homme

Question 14 : Quelle est votre année de naissance ?

De 1940 à 1990

Question 15 : Dans quel pays exercez-vous ?

a) Allemagne
b) Angleterre
c) Belgique
d) Canada
e) France
f) Suisse

Question 16 : Quel type d'exercice médicale avez-vous ?

a) Exercice rural
b) Exercice semi rural
c) Exercice urbain

Question 17 : Quel est votre mode d'exercice ?

a) Ambulatoire, seul en cabinet
b) Ambulatoire en groupe mono disciplinaire
c) Ambulatoire en groupe multidisciplinaire

d) Hospitalier
e) Mixte (ambulatoire + hospitalier)
f) Médecin généraliste remplaçant

Question 18 : Avez-vous une activité universitaire ?

a) Non, aucune activité universitaire
b) Oui, je suis enseignant dans un département de médecine générale
c) Oui, je suis maître de stage, j'accueille des internes/résidents dans mon cabinet
d) Oui, je suis enseignant et maître de stage, j'accueille des internes/résidents dans mon cabinet
e) Autre :

Envois aux médecins généralistes. Après une relecture indépendante par deux MGs et deux cardiologues français, habitués à la prise en charge de l'HTA, le questionnaire a été envoyé par mail à tous les MGs enregistrés dans plusieurs bases de données régionales ou nationales [bases de données des Cercles de médecins généralistes en Belgique, la Fédération des Médecins Omnipraticiens du Québec au Canada, Le service national de santé (*the National Health Service*) en Angleterre, aux Conseils départementaux de l'Ordre des médecins de 5 départements (Côtes d'Armor, Finistère, Morbihan, Orne, Seine-Maritime) en France et à la Société Médicale de la Suisse Romande en Suisse], entre le 5 Octobre 2017 et le 27 Mars 2018. Une relance a été envoyée deux mois après le message initial et l'étude a été fermée le 27 Juin 2018. La participation des MGs était anonyme et volontaire. Les MGs n'étaient pas rémunérés pour participer à cette étude. Ce travail a été déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 14-20170623-01R1) le 23 Juin 2017.

Analyses statistiques. L'analyse statistique a été réalisé en utilisant NCSS 12 (*NCSS 12 Statistical Software (2018). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss*). Des tests de Chi-2 et t de Student ont été utilisés pour réaliser les comparaisons catégorielles et les variables quantitatives, respectivement. Les résultats ont été décrits en utilisant les écart-types et les valeurs de p (*p-value*). Une *p-value* <0.05 était considérée comme statistiquement significative.

b. Résultats

Résultats généraux. Du 5 Octobre 2017 au 27 Mars 2018, 7 263 questionnaires ont été envoyés en Europe (4 057 en France, 1 303 en Suisse, 1 151 en Belgique, 752 en Angleterre) et 854 au Canada. 973 questionnaires ont été remplis (taux de réponse global : 12,0%) et 770 questionnaires (79.1%) étaient éligibles pour l'analyse (taux de réponses exploitables : 10.6%). 693 questionnaires venaient d'Europe [335 (43.5%) de France, 150 (19.5%) de Suisse, 148 (19.2%) de Belgique et 60 (7.8%) d'Angleterre] et 77 (10.0%) du Canada. Globalement, l'âge moyen des MGs étaient de 49.2±13.0 ans et 379 (49.2%) étaient des hommes. Au regard des données démographiques, les MGs exerçaient autant en milieu urbain et rural (45.1% versus 44.9%, respectivement), ils pratiquaient surtout en groupe (73.2%) et 53.3% participaient à des

activités universitaires. Les MGs canadiens avaient le même *sex-ratio* ($p = 0.19$) et avaient le même âge ($p = 0.84$) que les MGs européens. Le lieu d'exercice des MGs ($p = 0.15$) et l'activité universitaire ($p = 0.37$) étaient aussi identiques. Enfin, les MGs canadiens pratiquaient plus souvent en groupe que les Européens (91.7% versus 72.5%, $p < 10^{-4}$).

Vignette clinique. Dans la première partie de la vignette clinique, en étudiant les hypothèses diagnostiques, les MGs évoquaient autant une HTA qu'une HTA BB (50.7% versus 49.3%, respectivement). Dans la seconde partie (avec une PA moyenne en AMT de 140/90 mm Hg), les MGs évoquaient principalement une HTA (45.9%), puis une HTA BB (26.1%), une PA normale (18.9%) et une HTM (6.1%). De plus, dans la seconde partie du questionnaire, les MGs utilisaient les AMT ou la MAPA pour le diagnostic d'HTA BB (95.2%) et ne traitaient pas une HTA BB (97.7%) chez un patient à faible RCV. En revanche, la moitié des MGs traitaient un patient à haut RCV. Ils voulaient suivre les patients atteints d'une HTA BB tous les 3-6 mois (65.0%). De plus, ils prédisaient principalement une évolution vers une HTA (62.1%). Enfin, les MGs déclaraient souvent qu'il n'existait pas de recommandations concernant l'HTA BB (52.2%).

Comparaisons entre les MGs canadiens et européens (Figure 15). Les MGs canadiens et européens ne réalisaient pas le même diagnostic lors de la vignette clinique (partie 1) : les MGs canadiens diagnostiquaient plus fréquemment une HTA que leurs collègues européens (64.2% versus 46.1%, respectivement, $p < 10^{-4}$). Cependant, ils utilisaient tous les mesures de PA ambulatoire (AMT ou MAPA) pour le diagnostic (97.1% versus 95.3%, respectivement, $p = 0.76$) mais les MGs canadien utilisaient plus fréquemment la MAPA (42.3% versus 26.1%, respectivement, $p = 0.01$). Dans la seconde partie, ils avaient la même prise en charge de l'HTA BB (pas de traitement de l'HTA BB, 100% versus 97.3%, respectivement, $p = 0.39$) même chez un patient à haut RCV (pas de traitement de l'HTA BB chez un patient à haut RCV, 52.1% versus 51.3%, respectivement, $p = 0.9$). Ils suivaient de manière identique les patients ayant une HTA BB tous les 3-6 mois (51.3% versus 66.2%, respectivement, $p = 0.1$). Ils prédisaient la même évolution de l'HTA BB vers l'HTA (61.4% versus 62.5%, respectivement, $p = 0.8$). Enfin, ils déclaraient de la même manière ne pas savoir s'il y avait des recommandations concernant l'HTA BB dans leur pays respectifs (47.3% versus 52.1%, respectivement, $p = 0.54$).

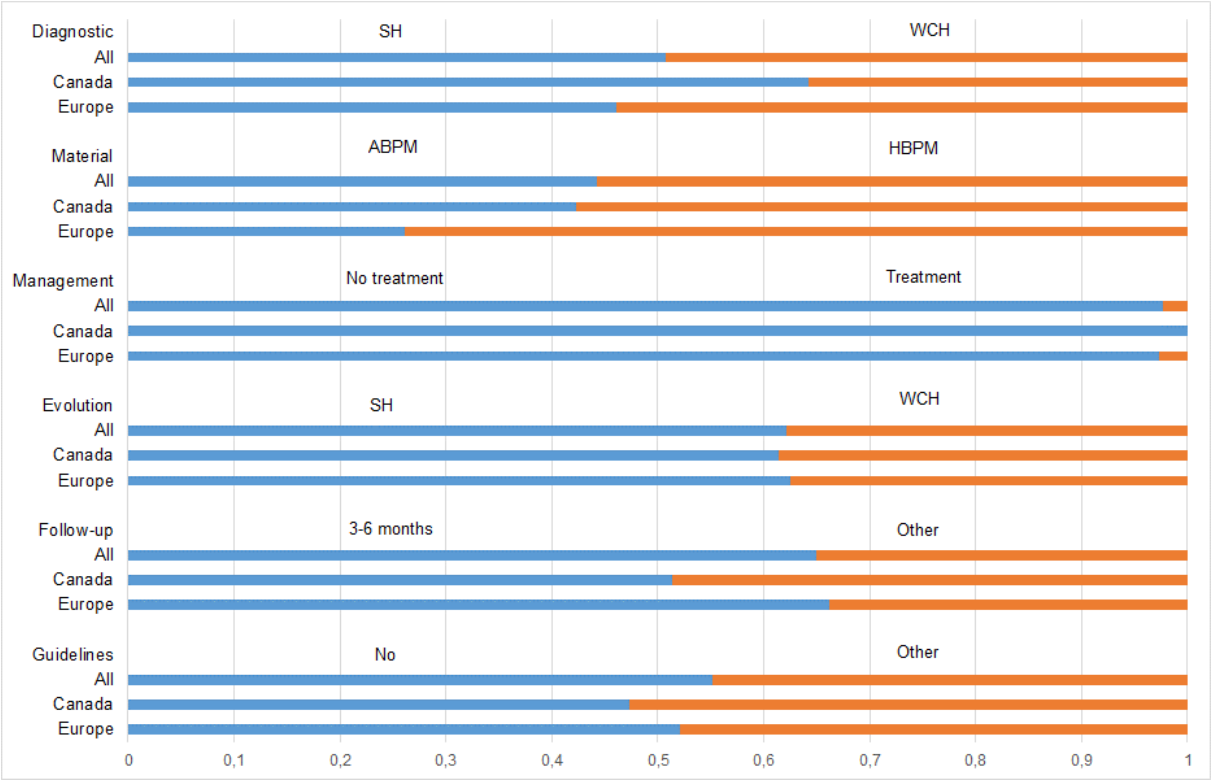


Figure 15. Comparaison entre MGs canadiens et européens concernant les réponses à la vignette clinique concernant le diagnotic [*Diagnostic*, hypertension artérielle (sustained hypertension, *SH*) ou hypertension blouse blanche (*white coat hypertension, WCH*)], le matériel utilisé [Material, mesure ambulatoire de la pression artérielle (*ambulatory blood pressure monitoring, ABPM*) ou automesures tensionnelles (*home blood pressure monitoring, HBPM*)], la prise en charge [traitement (*treatment*) ou non (*no treatment*)], l'évolution [*evolution*, hypertension artérielle (sustained hypertension, *SH*) ou hypertension blouse blanche (*white coat hypertension, WCH*)], le suivi [*follow-up*, 3-6 mois (*3-6 months*) ou autre (*other*)] et l'existence de recommandations [*guidelines*, non (*no*) ou autre (*other*)]

Discussion

Fort de ces travaux, les principales conclusions de cette thèse peuvent être résumées comme suit :

(1) L'EBBR semble avoir un rôle prédictif indépendant sur l'incidence des maladies coronariennes et cardiovasculaires sur un suivi approximatif de 20 ans, quelque soient les FDR CV classiques dont la PAS ;

(2) Ce rôle prédictif indépendant de l'EBBR se retrouve chez les femmes mais pas chez les hommes, sans aucune contribution significativement attribuable à la RDB, même après validation externe dans une seconde cohorte résidentielle composée exclusivement d'hommes ;

(3) L'EBBR est un concept pertinent pour le diagnostic d'EBB mais est moins intéressant pour l'HTA BB. Il parait cependant intéressant en pratique courante en médecine générale ;

(4) Bien que les recommandations de bonne pratique concernant l'HTA BB (traitement et suivi) soient différentes au Canada et en Europe, la prise en charge semble identique, exceptée pour le diagnostic, lors de notre évaluation des pratiques professionnelles.

Effet blouse blanche résiduel comme prédicteur d'évènements cardiovasculaires

Comme indiqué précédemment, le recours aux mesures de PA ambulatoires est compliqué. Dans ce contexte, l'EBBR n'avait jamais été utilisé pour étudier l'influence de l'EBB sur les conséquences cardio-vasculaires alors qu'il est validé, simple et peu cher (126). Ainsi, il en résulte que durant les consultations médicales en soins premiers, il pourrait être important d'obtenir trois mesures de PA : au début lorsque le patient arrive, au milieu durant "l'examen classique" et à la toute fin lorsque le patient est prêt à repartir. Ceci pourrait être utilisé quand la MAPA et/ou les AMT sont impossibles à obtenir ou inappropriés. Avec ce concept, il est très probable que la partie la plus importante de l'EBB soit enregistrée (14) et, à la lecture de nos résultats avec l'EBBR, de collecter un FDR CV indépendant et significatif.

Il existe peu de travaux qui ont étudié le lien entre EBB et augmentation du RCV. Verdecchia *et al.* ont montré que le taux d'ECV fatals ou non n'était pas augmenté chez les patients ayant un EBB (105). Ils ont étudié la différence entre la PA en consultation et les résultats des MAPA dans le but de quantifier l'EBB. Un total de 1 522 sujets a été étudié correspondant à 6 371 personnes-années. Tous les sujets avaient un bilan initial, hors traitement, dont une MAPA des 24 heures. Les valeurs prédictives de la MAPA divergeaient progressivement de la ligne de référence (EBB de 0 mm Hg) avec une augmentation de la PA en consultation, mais les valeurs prédictives des mesures de PA en consultation tendaient à aller vers la ligne de référence avec l'augmentation des valeurs de la MAPA. Ainsi, la différence de PA en consultation versus MAPA montre une association directe avec la PA de consultation et une relation inverse avec

la MAPA. En conséquence, une importante différence PA en consultation versus MAPA prédirait une haute PA en consultation et une basse PA en MAPA alors qu'une faible différence PA consultation versus MAPA prédirait une faible PA en consultation et une MAPA haute. La différence de PA consultation - MAPA montre aussi une association directe avec l'âge. Durant un suivi de 9 ans (moyenne de suivi, 4.2 ans), il y a eu 157 ECV majeurs (125 non fatals et 32 fatals). Le taux total des ECV ne différait pas (par un test de *logrank*) parmi les quatre quartiles de la distribution de la différence PA consultation versus MAPA (2.13, 2.92, 2.10, et 2.83 ECV pour 100 personnes-années pour la PAS). Bien qu'il s'agisse de la plus grande étude réalisée chez des patients hypertendus, le suivi de l'étude de Verdecchia *et al.* est relativement court (105). Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'au même moment dans le suivi de notre travail, qui a une taille environ 8 fois supérieure, les six courbes de Kaplan-Meier de la Figure 9 n'étaient pas encore suffisamment séparées pour être significatives.

Franklin *et al.* ont montré que la taille de l'EBB est indépendante du RCV (13). La MAPA des 24 heures a été comparée à des mesures conventionnelles en consultation chez 653 sujets non traités ayant une HTA BB et 653 sujets contrôles normo-tendus. Ils ont séparé les sujets présentant un faible RCV (0 à 2 FDR CV) de ceux à plus haut risque (≥ 3 à 5 FDR CV, antécédent de diabète et/ou ECV). Dans un modèle de régression linéaire, l'EBB sur la PAS augmentait de 3.8 mm Hg (IC 95% : 3.1 – 4.6 mm Hg) pour 10 années d'augmentation de l'âge, et était similaire chez les sujets à bas et haut RCV avec ou sans ECV préalables. Après un suivi médian de 10.6 ans, l'incidence des nouveaux ECV était augmenté chez 159 sujets à haut RCV avec une HTA BB en comparaison avec 159 sujets normo-tendus de la cohorte, ajusté sur l'âge et le RCV (HR ajusté : 2.06 ; IC 95% : 1.10 – 3.84, $p < 0.023$). Le HR était non significatif pour les 494 sujets avec un faible RCV ajusté sur l'âge. Des analyses de sous-groupes par âge ont montré que l'association entre HTA BB et incidence des ECV était limité aux sujets les plus âgés (âge ≥ 60 ans) et à haut RCV ; l'HR ajusté était de 2.19 (IC 95% : 1.09 – 4.37, $p < 0.027$) chez le groupe âgé à haut RCV et 0.88 (IC 95% : 0.51 – 1.53, $p < 0.66$) chez le groupe âgé à bas RCV (p pour l'interaction < 0.044). Il y a des différences notables entre les résultats de Franklin *et al.* (13) et ceux de notre travail, en lien avec le modèle utilisé (linéaire versus exponentiel), le type d'études était différent (cas-contrôle versus longitudinale dans une cohorte résidentielle), la durée de suivi [en général plus court dans les études antérieures (13,105)] et en particulier concernant la gestion des FDR CV, non analysés comme des covariables continues. Néanmoins, il a été montré que la taille de l'EBB était liée à l'âge, qui est en soi un FDR CV majeur.

Influence du genre sur le lien entre effet blouse blanche résiduel et évènements cardiovasculaires

Lorsque nous avons étudié, dans notre premier travail, dans la cohorte Gubbio, l'incidence des MCV, des cardiopathies ischémiques et des AVC, il a été observé que les hommes contribuaient toujours significativement (HR entre 1.459 et 2.116) alors que l'EBBR augmentait le risque d'incidence des MCV et des cardiopathies ischémiques de 25 à 35% mais pas l'incidence des

AVC. L'interaction genre-EBBR était significative seulement pour les MCV (HR : 0.626 ; IC 95% : 0.418 – 0.937, p = 0.0229) et limite pour l'incidence des AVC (HR : 0.528 ; IC 95% 0.270 – 1.039, p = 0.0625) alors que le genre a toujours été un contributeur (HR entre 1.721 et 2.064) de même que l'EBBR (HR entre 1.579 et 1.654), calculés séparément. Ces résultats préliminaires indiquaient l'utilité d'explorer les relations homme - femme de l'EBBR, ce que nous avons spécifiquement fait (127). Manios *et al.* ont montré par des modèles de régression linéaire multiples, parmi 2 004 sujets grecs ayant eu des mesures de PA en consultation et une MAPA des 24 heures le même jour, que le sexe féminin ($\beta = 0.166$, $p < 0.001$), l'âge ($\beta = 0.039$, $p = 0.020$), la PAS au cabinet ($\beta = 0.727$, $p < 0.001$), la variabilité de PAS quotidienne ($\beta = 0.128$, $p < 0.001$) et le tabagisme ($\beta = 0.031$, $p = 0.048$) étaient des déterminants indépendants de l'EBB (128). Segre *et al.* ont aussi préalablement montré un lien ($p < 0.05$) entre EBB et genre parmi 670 patients brésiliens (129). Enfin, Streitel *et al.* ont plus récemment montré que le genre était l'unique prédicteur de l'EBB dans une population de patients hypertendus ou non (130). L'association entre genre et EBB systolique était petite chez 252 sujets américains et était probablement influencée par d'autres variables telles que l'âge, l'IMC, l'état d'anxiété et le revenu pour conclure que le genre n'était peut-être que d'une utilité limitée pour aider à identifier les patients susceptibles d'avoir un EBB. Dans ce contexte, notre étude basée sur une vraie cohorte populationnelle a montré que le genre féminin est un facteur significatif pour corréler l'influence de l'EBBR sur les critères de jugement multivariés que sont les MCV, les cardiopathies ischémiques et les AVC.

De plus, la RDB est généralement reconnue comme un phénomène statistique qui apparait lorsque des mesures répétées sont réalisées sur le même sujet ou la même unité d'observation (113). L'EBBR est concerné par ce phénomène puisqu'il s'agit de réaliser sur le même individu trois mesures de PA à quelques minutes d'intervalle en consultation. Il apparait puisque les valeurs mesurées sont observées avec des erreurs aléatoires. Une erreur aléatoire est une variation non systématique des valeurs observées autour de la vraie valeur (c'est-à-dire une erreur de mesure aléatoire ou une fluctuation aléatoire chez un sujet). Une erreur systématique, où les valeurs observées sont constamment biaisées, n'est pas la cause d'un RDB. Il est rare d'observer des données sans erreur aléatoire, ce qui fait du RDB un phénomène commun, fréquent. Il existe plusieurs méthodes pour calculer le RDB et nous en avons choisi une parmi toutes. L'essentiel des résultats était (Tableau 6) que la RDB n'interférait pas avec le lien EBBR-genre (notamment chez les femmes) et nous pouvons donc raisonnablement en conclure qu'il n'a pas de contribution significative dans notre étude. A l'inverse, la différence de temps entre les mesures de PAS était beaucoup plus courte que celle couramment utilisée dans ce type d'approche.

Il existe cependant des limites à ces deux travaux réalisés dans deux cohortes populationnelles résidentielles italiennes. Au sein des cohortes Gubbio et IRA, il n'a pas été réalisé de MAPA ou d'AMT. Pour la cohorte Gubbio, les FDR CV standards ont été mesurés dans un contexte d'investigation épidémiologique des années 80, qui avait, parmi ses buts, de connaitre l'influence du contrôle tensionnel en population et sa relation avec la mortalité et les

changements des FDR CV (88). Les FDR CV ont d'ailleurs été sélectionnés pour réduire le nombre de données manquantes ou de perdus de vue : par exemple nous n'avons pas pris en compte l'antécédent de diabète mais les analyses préliminaires à l'inclusion ont confirmé les résultats initiaux obtenus mais avec une puissance plus faible. De même, la cohorte IRA a été mise en place pour identifier des FDR CV au début des années 60 et la MAPA n'existait pas à cette époque. De plus, l'analyse et l'interprétation des données de la cohorte IRA sont légèrement différentes de celles de la cohorte Gubbio. En fait, dans la cohorte IRA, seules deux mesures de la PA ont été réalisées (contre trois dans la cohorte Gubbio) mais au début des années 60, faire deux mesures de la PA était déjà une exception par rapport aux autres études. Les autres différences entre les deux cohortes sont les mesures de PA en position allongée dans la cohorte IRA et en position assise dans la cohorte Gubbio et l'absence de dosage du HDL dans la cohorte IRA (Tableau 5).

Lien entre effet blouse blanche résiduel et hypertension blouse blanche ou effet blouse blanche

Concernant la pertinence de la mesure de l'EBBR en médecine générale, nous avons montré que l'EBBR était plus corrélé à la différence PAS2-PAS1 (définition de l'EBB) qu'à la différence PAS2-AMT (définition de l'HTA BB). La valeur prédictive négative de l'EBBR (80%) pour exclure une HTA BB est l'élément majeur. En revanche, la faible spécificité du test (40%), liée à une proportion élevée de faux positifs (n=89), le rend inadapté pour le diagnostic positif de l'EBBR. De même, les rapports de vraisemblance positif et négatif apportaient les mêmes conclusions. Les courbes ROC étaient meilleures pour diagnostiquer l'EBB que l'HTA BB (0.67 versus 0.53, $p < 0.0019$). De plus, le seuil de 10 mm Hg pour repérer l'EBBR à partir de la différence PAS2-PAS4 utilisée dans les cabinets de MG ciblés a permis de repérer une relative haute proportion (ici 39%) de patients dont seulement 22% étaient connus pour être hypertendus, augmentant ainsi potentiellement le diagnostic d'une HTA. Incidemment, cela pourrait être obtenu en effectuant au cabinet de médecine générale des mesures répétées de PAS à l'aide de tensiomètres électroniques permettant ainsi de repérer facilement l'EBBR.

Parati *et al.* (131) ont préalablement montré que la différence PA au cabinet et PAM diurne ne reflétait pas le vrai EBB. Ils ont comparé cette différence avec l'évolution de la PA mesurée en milieu médical. Pour cela, ils ont monitoré en continu la PA durant 45 minutes à l'aide d'un dispositif placé sur un doigt avant la consultation réalisée par un médecin inconnu du patient étudié. Ils ont trouvé une différence de PA significative entre la PAS mesurée au cabinet et la PASM diurne (11.1±3.5 versus 38.2±3.1 mm Hg). Dans notre étude, nous avons trouvé une relation inverse (15.6 versus 1.6 mm Hg, $p < 10^{-5}$). Plusieurs aspects doivent être considérés pour expliquer ces différences majeures. Parati *et al.* (131) ont réalisé cette étude dans un centre spécialisé d'HTA, parmi 28 patients présentant une HTA essentielle qui étaient non traités ou ayant arrêté leurs traitements depuis 3 semaines. Nous avons utilisé un protocole différent puisque les MGs étaient bien connus des 205 patients. Ces derniers étaient d'ailleurs traités ou

non pour une HTA et nous avons mesuré la PA à cinq reprises dont des mesures de PA avant et après la visite chez le MG par un assistant.

L'EBBR quantitatif (obtenu par la différence PAS2-PAS4) était hautement corrélé à l'EBB (différence PAS2-PAS1) chez tous les sujets ($r = 0.80$, $p < 10^{-5}$), ayant un EBBR ($r = 0.78$, $p < 10^{-5}$) ou non ($r = 0.76$, $p < 10^{-5}$). Nos mesures non-invasives de PAS correspondent probablement à la phase finale de l'EBB décrite par Mancia *et al.* qui avaient pris, eux aussi, en compte l'aspect pré-médical (14). Comme exprimé précédemment, afin de ne pas sous-estimer ce phénomène, nous avons sélectionné une différence plus importante que celle de Mancia *et al.*, mesurée à 8 mm Hg entre le pic de la PAS mesurée en intra-artériel et la phase descendante (14) (Figure 7). De plus, un seuil de 10 mm Hg est facile à retenir et correspond à la quantité considérée comme FDR CV à long terme en lien avec la PAS (113).

Sheppard *et al.* (126) ont précédemment montré que les mesures répétées de PA en cabinet pouvait prédire le niveau de PA en ambulatoire dans une étude de cohorte observationnelle. Les caractéristiques d'évolution de la PAS après 6 mesures au cabinet étaient définies par un modèle de régression polynomiale. L'évolution de la PAS au cabinet était prédictive de l'EBB (sensitivité 90%, spécificité 50%, VPP 56%, VPN 88%). La vraie limite de ce protocole est la prise multiple de PA. Après que les participants aient été mis au repos 5 minutes, six mesures de PA étaient réalisées automatiquement avec un intervalle de 1 minute (choisi cependant entre 1-5 min), alors que dans notre travail, réalisé durant une consultation de MG, seules 3 mesures de PAS étaient suffisantes.

Globalement, les mesures automatisées multiples de PA en médecine générale améliorent la reproductibilité des mesures de PA, et si un sujet est assis seul et non-observé, l'EBB peut être substantiellement réduit ou éliminé (71,72). De plus, les mesures de PA sont plus faibles que celles obtenues lors d'une prise conventionnelle de PA au cabinet et sont similaires, voire plus faibles que celles obtenues en MAPA diurne ou en AMT (75). Ainsi, les relations entre les mesures de PA réalisées au cabinet de manière conventionnelle et les mesures multiples et en dehors de l'observation d'un professionnel de santé réalisées sont peu claires, mais les données disponibles suggèrent que les mesures conventionnelles de PAS au cabinet sont plus élevées de 5-15 mm Hg que celles réalisées en-dehors de l'observation d'un professionnel de santé (132). Cependant, l'utilisation de cette nouvelle technique de mesure de PA dans un essai clinique récent [*the Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT)] (133) a généré une controverse à propos de la relation quantitative avec les mesures conventionnelles de PA ; sa faisabilité en routine est aussi remise en question (1). Pourtant, il a été estimé en 2014 que plus de 25% des MGs canadiens utilisent des mesures de PA automatisées (74) et que ce type de mesure est inscrite dans les recommandations canadiennes (*the Canadian Hypertension Education Program*) depuis 2010 (134). Cependant, en pratique courante, une durée de consultation de 7 minutes (*«seven-minute consultation»*) est la norme en médecine générale en Grande Bretagne, correspondant à 50 minutes de consultation par an et par patient (104). Dans ces conditions, il parait difficile d'appliquer cette méthode de mesure de PA hors observation d'un professionnel de santé dans tous les cabinets de médecine générale. Ainsi, nous proposons ici une approche plus simple et sans réel changement en routine hormis la prise de PA au début en en fin de consultation de médecine générale en tant qu'implication pratique essentielle pour

déterminer un EBBR dont la valeur seuil (10 mm Hg) semble simple à retenir et de valeur pertinente pour le repérage d'un EBB, à moindre degré pour l'HTA BB.

Utilisation des recommandations de prise en charge de l'effet blouse blanche en médecine générale

Enfin, c'est la première fois que l'utilisation des recommandations concernant l'HTA BB est étudiée. Peu de travaux ont précédemment étudié les pratiques médicales concernant le diagnostic et la prise en charge de l'HTA ainsi que sa différence avec l'HTA BB. En 2000, Hyman et Pavlik avaient montré que 43% des médecins utilisaient des seuils plus élevés aux 140/90 mm Hg pour le diagnostic et le traitement de l'HTA (135). La PA varie durant la journée et elle est souvent différente au cabinet et à domicile, même chez les patients normo-tendus. Une mesure ambulatoire correspond à une AMT ou à une MAPA. Ce type de suivi de PA permet de nombreuses mesures de PA en comparaison à la mesure habituelle de PA au cabinet. Elles sont plus représentatives de la vie quotidienne. Les réelles difficultés sont les différentes définitions de l'HTA et dépendent du type de mesures réalisées (cabinet et/ou AMT et/ou MAPA). L'HTA est définie lorsque la PA au cabinet ≥ 140/90 mm Hg ou PA ≥ 135/85 en AMT ou la PA ≥ 130/80 en MAPA des 24 heures ou PA ≥ 120/70 en MAPA nocturne ou PA ≥ 135/85 en MAPA diurne. Ces différentes définitions sont réellement déstabilisantes en pratique courante. Les erreurs diagnostiques pourraient provoquer des prescriptions inappropriées et en conséquence des surcoûts évitables (traitements antihypertenseurs, visites médicales), notamment en cas d'effets indésirables médicamenteux chez les patients âgés polymédiquées. L'ESH a aussi publié la classification des mesures de PA au cabinet et les définitions des grades d'HTA du niveau 1 (PAS : 140-159 mm Hg et/ou PAD : 90-99 mm Hg) puis le niveau 2 (PAS : 160-179 mm Hg et/ou PAD : 100-109 mm Hg) jusqu'au grade 3 (PAS ≥ 180 mm Hg et/ou PAD ≥ 110 mm Hg) (1) (Tableau 1). Bien qu'il existe parfois des recommandations concernant l'HTA BB au sein de celles qui concernent l'HTA (1,27,98,100), elles sont parfois complètement absentes dans d'autres (94,96,97). De plus, bien que ces recommandations sur l'HTA BB soient publiées depuis plusieurs années, elles sont le plus souvent inconnues des MGs. En effet, plus de la moitié des MGs déclarent ignorer leurs existences dans notre étude.

La prise en charge de l'HTA BB est différente au sein des recommandations canadiennes et européennes. Dans les essais cliniques contrôlés randomisés concernant la stratégie de suivi de la PA, les patients chez lesquels les médicaments antihypertenseurs ont été réduits ou arrêtés sont considérés comme étant ceux atteints d'HTA BB. Staessen *et al*. ont déjà montré dans deux essais cliniques que l'utilisation des AMT (dans le but de diagnostiquer une HTA BB) avait permis une réduction significative de l'utilisation des médicaments antihypertenseurs sans changement sur les critères de jugement cardio-vasculaires intermédiaires (symptômes CV ou signes écho-cardiographiques ou électriques d'hypertrophie ventriculaire gauches) en comparaison aux mesures de PA au cabinet seules mais sur des études avec seulement un court délai de suivi (de 182 à 365 jours) (136,137). En conséquence, dans les recommandations canadiennes, si les mesures de PA ambulatoires ne sont pas élevées, une HTA BB est

diagnostiquée et il n'y a pas de traitement antihypertenseur de mis en place (100) parce que l'HTA BB est considérée comme sans conséquence CV. De la même manière, les médicaments antihypertenseurs ont montré leur efficacité dans la diminution de la PA au cabinet sans diminution concomitante des mesures de PA ambulatoires (138,139). A l'inverse, ces changements de PA n'ont pas été étudiés de manière pertinente et leurs conséquences sont mal connues. Il peut être considéré que les patients avec une HTA BB soient présents dans les essais cliniques et illustrent l'effet protecteur des traitements antihypertenseurs (1). Ainsi, dans une analyse de sous-groupe de l'étude HYVET, Bulpitt *et al.* ont montré, chez des sujets âgés hypertendus (âgés de plus de 80 ans), que l'HTA BB représentait 55% de l'ensemble des patients de l'étude (140). Ainsi, les traitements antihypertenseurs ne peuvent pas être complètement exclus chez les patients ayant une HTA BB car peu d'études ont été menées, notamment les études avec une longue durée de suivi. Mancia *et al.* ont suggéré que l'HTA BB n'était pas bénigne et nécessitait un traitement médicamenteux. Sur une période de suivi de 10 ans, 42,6% ($p<0,0001$) des patients ayant une HTA BB ont développé une HTA (87). Comparés aux sujets normo-tendus, après ajustement sur l'âge et le sexe, le risque de devenir hypertendu était significativement plus important pour les sujets ayant une HTA BB (OR : 2.51, $p < 0.0001$) (87). Ce fait a de nombreuses conséquences, notamment médico-économiques. Ainsi, les recommandations européennes précisent que chez les patients ayant une HTA BB, un traitement antihypertenseur devait être envisagé en particulier chez les patients ayant une atteinte des organes cibles ou étant à haut ou très haut RCV.

En termes de suivi, les recommandations canadiennes proposent un suivi annuel de ces patients. A l'inverse, en Europe, un suivi moins fréquent est proposé (maximum tous les deux ans). Malgré ces recommandations, il est intéressant de noter que tous les MGs déclarent vouloir suivre ces patients tous les 3-6 mois (51.3% versus 66.2%, $p = 0.1$) au sein de notre échantillon. En effet, 42.6% des patients avec une HTA BB développe une HTA. Un suivi rapproché devrait donc permettre de la repérer précocement (98).

La principale limite de notre évaluation des pratiques professionnelles est le risque de non-représentativité de notre échantillon du fait du faible taux de participation (10.6%). Il s'agit d'un phénomène récurrent en soins premiers (141), en particulier dans les études non rémunérées. Cependant, plusieurs travaux montrent qu'un faible taux de réponse n'introduisait pas nécessairement un biais de sélection (142,143). De plus, la vignette clinique est un outil validé pour réaliser une évaluation des pratiques professionnelles (144). Nous n'avons pas pu dans cette même étude analyser d'autres zones d'intérêt où des recommandations concernant l'HTA BB existent potentiellement (Etats-Unis d'Amérique ou Japon, par exemple). Seuls les MGs ont été interrogés, mais les mêmes difficultés (diagnostic et prise en charge) sont probablement rencontrées par d'autres médecins comme les cardiologues ou néphrologues. Néanmoins, au regard de nos résultats, une meilleure connaissance des recommandations concernant l'HTA BB semble nécessaire.

Limites de nos travaux

Nous avons pu voir que l'EBBR semble être un outil pertinent en médecine générale au regard des différents travaux que nous avons menés dans le cadre de cette thèse d'Université. Il reste cependant plusieurs limitations à l'utilisation de ce concept en pratique courante.

Tout d'abord, alors que nous avons identifié l'EBBR comme pourvoyeur d'ECV, au sein de la cohorte Gubbio, une validation externe de notre travail est nécessaire. En effet, nous avons comparé les résultats trouvés dans la cohorte Gubbio à ceux de la cohorte IRA. Cependant, la cohorte IRA n'avait inclus que des hommes. Or, il s'avère que seules les femmes incluses dans Gubbio ont un sur-risque cardio-vasculaire. A la lumière de ces faits, il est donc nécessaire d'appliquer cette même méthodologie dans d'autres cohortes populationnelles ayant les mêmes caractéristiques que la cohorte Gubbio, afin de vérifier la validité externe de nos résultats.

Il est difficile d'expliquer pourquoi l'EBBR est un facteur prédictif indépendant des ECV à long terme chez les femmes et pas chez les hommes. A ce jour, nous n'avons aucun moyen réel de comprendre cela dans nos travaux et, par conséquent, des investigations supplémentaires sont nécessaires. Elles pourraient se concentrer sur les déterminants physiopathologiques des niveaux de PA et sur les réponses aux stimuli tels que les efforts, les émotions et l'activation des systèmes sympathique et parasympathique, directement ou indirectement par l'intermédiaire des interférences psychologiques.

De plus, nous ne connaissons pas l'évolution dans le temps de l'EBBR. Ainsi, s'agit-il d'un phénomène récurent pour les individus en étant atteints ou est-il labile ? Une première piste de travail à explorer est donc d'étudier dans le temps l'évolution et surtout la reproductibilité de ce phénomène. De plus, nous ignorons le lien avec l'HTA, notamment dans le temps. Cette remarque nous rapproche de l'observation déjà réalisée par Mancia *et al.* qui avaient montré que les sujets atteints d'une HTA BB sont plus sujets à l'évolution vers l'HTA (139). Il s'agit d'une vraie piste de travail concernant l'EBBR.

De même, il est clairement établi que les traitements antihypertenseurs permettent une amélioration de la morbi-mortalité cardiovasculaire en lien avec l'HTA. Qu'en est-il avec l'EBBR ? En effet, les recommandations concernant le traitement de l'HTA BB sont assez contradictoires, entre traitement de tous les sujets atteints ou seuls les sujets à haut RCV. Dans ce contexte, d'autres études sont nécessaires afin de voir quelle cible thérapeutique pourrait être potentiellement pertinente afin d'améliorer le pronostic des patients atteints d'un EBBR. Ainsi, des essais cliniques randomisés pourraient être réalisés afin de confirmer l'utilité d'un traitement de l'EBBR.

Conclusions et perspectives

L'idée d'étudier la contribution potentielle de l'EBBR a été avancée (un seuil de 10 mm Hg ou plus pour définir l'EBBR sur des mesures successives) en considérant que des mesures espacées en consultation pourraient représenter une partie de l'EBB (12,14). L'EBBR est un bon substitut pour le diagnostic de l'EBB mais est moins pertinent pour l'HTA BB. L'usage collectif de la MAPA – méthode de prise de PA ambulatoire de référence - dans les regroupements de médecins disposant de professionnels pour en assurer la pose et le retrait en limite néanmoins sérieusement l'utilisation dans la situation actuelle des soins premiers en France (68). A moindre degré, il en est de même avec l'AMT, qui pose des problèmes d'éducation des patients et de validité des mesures (1). Ainsi, la faisabilité de l'EBBR est à ce jour plus grande que les autres modes de mesures de PA ambulatoires ou de mesures automatisées en consultation. De plus, nous avons montré la pertinence et le rôle prédictif indépendant de l'EBBR sur l'incidence des maladies coronariennes et cardiovasculaires sur un délai approximatif de 20 ans, en présence de FDR CV standards dont la PAS. Néanmoins, avec l'EBBR, le MG peut plus facilement et de manière fiable connaitre l'influence de l'EBB. Nous pouvons ainsi recommander que les consultations des femmes vues en soins premiers aient ce type de mesures de PA réalisées afin d'améliorer la stratification de leur RCV. Comme nous l'avons déjà signalé, ce concept doit être étudié dans d'autres travaux afin de préciser son rôle exact et de vérifier sa validité externe.

Par ailleurs, nos travaux nous ont permis de mettre en évidence que l'HTA BB est encore trop peu considérée dans les recommandations de bonnes pratiques. Ainsi, nous avons noté que les recommandations de bonne pratique concernant l'HTA BB (traitement et suivi) sont différentes au Canada et en Europe. Cependant, la prise en charge semble identique, exceptée pour le diagnostic, lors d'une évaluation des pratiques professionnelles. Des recommandations plus homogènes concernant l'HTA BB sont nécessaires et doivent être systématiquement associées dans les recommandations de l'HTA afin d'éviter une possible prise en charge inadéquate.

Enfin, le statut tensionnel est un concept important dans le but d'améliorer le contrôle tensionnel en population générale. En effet, de cette amélioration dépendra la diminution de la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans un contexte où la prévalence de l'HTA augmente du fait du vieillissement de la population. Cependant, d'autres paramètres sont à prendre en compte en termes de contrôle tensionnel, notamment la iatrogénie médicamenteuse comme cause ou conséquence de l'HTA ou de l'EBB. L'HTA est principalement essentielle mais parfois une HTA secondaire peut être suspectée dont la cause iatrogène. Par exemple, nous avions montré que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine provoquent une HTA (145) (Annexe 5) alors qu'ils sont utilisés en première intention dans la dépression (146). De même, les antihypertenseurs, dont les diurétiques thiazidiques, peuvent provoquer des effets indésirables graves (cancers cutanés non-mélaniques) (147) (Annexe 6) alors qu'ils sont des traitements pertinents de première intention dans l'HTA (1).

Bibliographie

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041.

2. HAS, SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. [Internet]. [cité le 31 Janvier 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte.

3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.

4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. 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;360:1903-13.

5. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285-95.

6. Lanti M, Puddu PE, Vagnarelli OT, Laurenzi M, Cirillo M, Mancini M, et al. Antihypertensive treatment is not a risk factor for major cardiovascular events in the Gubbio residential cohort study. *J Hypertens*. 2015;33:736-44.

7. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68.

8. Girerd X, Hanon O, Pannier, B, Mourad JJ, Vaïsse B. Déterminants de l'hypertension artérielle contrôlée chez les sujets traités par hypertenseurs en France : enquête FLASH 2015. *Ann Cardiol Angeiol*. 2016;65:219-22.

9. Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG, Devereux RB, Sullivan PA, Marion RM, et al. What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertens*. 1984;6:574-8.

10. Mancia G. Scipione Riva-Rocci. *Clin Cardiol*. 1997;20:503-4.

11. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, et al. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens*. 1995;8:790-8.

12. Verdecchia P, Staessen JA, White WB, Imai Y, O'Brien ET. Properly defining white coat hypertension. *Eur Heart J*. 2002;23:106-9.

13. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al. The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2033-43.

14. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*. 1983;2:695-8.

15. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell'Oro R, Mancia G. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the « white-coat » effect. *Circulation*. 1999;100:222-5.

16. Grassi G, Seravalle G, Buzzi S, Magni L, Brambilla G, Quarti-Trevano F, et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during physician and nurse blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2013;31:1131-5.

17. Jhalani J, Goyal T, Clemow L, Schwartz JE, Pickering TG, Gerin W. Anxiety and outcome expectations predict the white-coat effect. *Blood Press Monit*. 2005;10:317-9.

18. Spruill TM, Pickering TG, Schwartz JE, Mostofsky E, Ogedegbe G, Clemow L, et al. The impact of perceived hypertension status on anxiety and the white coat effect. *Ann Behav Med*. 2007;34:1-9.

19. Siegel WC, Blumenthal JA, Divine GW. Physiological, psychological, and behavioral factors and white coat hypertension. *Hypertens*. 1990;16:140-6.

20. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2016;150.

21. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55.

22. Santé publique France. Hypertension artérielle [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/hypertension-arterielle.

23. Clerc P. Le patient hypertendu en médecine générale. Typologie à partir des données de l'Observatoire de médecine générale. *Exercer*. 2013;110:74-75.

24. Duhot D, Kandel O, Boisnault P, Hebbrecht G, Arnould M. L'observatoire de la médecine générale. *Prim Care*. 2009;2:41–5.

25. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68.

26. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.

27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.

28. Martínez MA, García-Puig J, Martín JC, Guallar-Castillón P, Aguirre de Cárcer A, Torre A, et al. Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension: a primary care-based study. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)-Area 5 Working Group. *Am J Hypertens*. 1999;12:251-9.

29. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9:307-9.

30. Ehrmann S, Lakhal K, Boulain T. Pression artérielle non invasive : principes et indications aux urgences et en réanimation. *Réanimation*. 2009;18:267-73.

31. Pickering TG, Hall J, Appel L, Falkner B, Graves J, Hill M. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. *Circulation*. 2005;111:697-716.

32. Yelderman M, Ream A. Indirect measurement of mean blood pressure in the anesthetized patient. *Anesthesiology*. 1979;50:253-6.

33. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens*. 2018;36:472-8.

34. Berkhout C. Validité de la mesure ambulatoire de la pression artérielle en soins premiers courants en France. *Exercer*. 2019;154:262-3

35. Lebeau J-P, Pouchain D, Huas D, Wilmart F, Dibao-Dina C, Boutitie F. ESCAPE-ancillary blood pressure measurement study: end-digit preference in blood pressure measurement within a cluster-randomized trial. *Blood Press Monit*. 2011;16:74-9.

36. Dibao-Dina C, Lebeau J-P, Huas D, Boutitie F, Pouchain D, French National College of Teachers in General Practice. ESCAPE ancillary blood pressure measurement study 2: changes in end-digit preference after 2 years of a cluster randomized trial. *Blood Press Monit*. 2015;20:346-50.

37. Mazalovic K, Morlon F, Beis J-N, Duglet P-E, Cottin Y, Zabawa C. Validity of ambulatory blood pressure monitoring in daily primary healthcare practice in France. *Blood Press Monit*. 2018;23:288-93.

38. Sandoya-Olivera E, Ferreira-Umpiérrez A, Machado-González F. Quality of blood pressure measurement in community health centres. *Enfermeria Clin*. 2017;27:294-302.

39. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA*. 1988;259:225-8.

40. Pickering TG, Gerin W, Schwartz AR. What is the white-coat effect and how should it be measured? *Blood Press Monit*. 2002;7:293-300.

41. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res*. 2007;30:479-88.

42. Hänninen M-RA, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesäniemi YA, Kähönen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens*. 2013;31:1136-43.

43. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359-66.

44. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2016;34:1665-77.

45. Denolle T, Asmar R, Bobrie G, Boivin J-M, Girerd X, Antakly-Hanon Y, et al. Mesure de la pression artérielle [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2018/12/Recommandation_Mesure_de_la_PA_VF.pdf.

46. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26:1919-27.

47. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.

48. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.

49. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509-20.

50. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332-40.

51. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertens*. 2008;51:55-61.

52. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2: Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring for Assessing Alterations in Blood Pressure Variability and Blood Pressure Profiles. *Hypertens*. 2016;67:1102-10.

53. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:192-204.

54. 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;26:1505-26.

55. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:1289-99.

56. 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;30:449-56.

57. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:163-72.

58. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799-808.

59. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14:e1002389.

60. Egan BM, Sutherland SE, Rakotz M, Yang J, Hanlin RB, Davis RA, et al. Improving Hypertension Control in Primary Care With the Measure Accurately, Act Rapidly, and Partner With Patients Protocol. *Hypertens*. 2018;72:1320-7.

61. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens*. 2013;31:455-67.

62. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit*. 2010;15:285-95.

63. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med*. 2001;30:1044-8.

64. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertens*. 2008;52:1045-50.

65. Kronish IM, Kent S, Moise N, Shimbo D, Safford MM, Kynerd RE, et al. Barriers to conducting ambulatory and home blood pressure monitoring during hypertension screening in the United States. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:573-80.

66. Assurance maladie. Diagnostic de l'HTA par automesure tensionnelle [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/pathologies/diagnostic-hta-automesure-tensionnelle/diagnostic-hta-automesure-tensionnelle

67. Dugelay G, Kivits J, Desse L, Boivin J-M. Implementation of home blood pressure monitoring among French GPs: A long and winding road. *PloS One*. 2019;14:e0220460.

68. Monahan M, Jowett S, Lovibond K, Gill P, Godwin M, Greenfield S, et al. Predicting Out-of-Office Blood Pressure in the Clinic for the Diagnosis of Hypertension in Primary Care: An Economic Evaluation. *Hypertens*. 2018;71:250-61.

69. Pessanha P, Viana M, Ferreira P, Bertoquini S, Polónia J. Diagnostic value and cost-benefit analysis of 24 hours ambulatory blood pressure monitoring in primary care in Portugal. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:57.

70. Carter BU, Kaylor MB. The use of ambulatory blood pressure monitoring to confirm a diagnosis of high blood pressure by primary-care physicians in Oregon. *Blood Press Monit*. 2016;21:95-102.

71. Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure - 15 Years to SPRINT. *J Clin Hypertens*. 2016;18:721-4.

72. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertens*. 1985;7:597-601.

73. Godwin M, Birtwhistle R, Delva D, Lam M, Casson I, MacDonald S, et al. Manual and automated office measurements in relation to awake ambulatory blood pressure monitoring. *Fam Pract*. 2011;28:110-7.

74. Myers MG, Kaczorowski J, Dawes M, Godwin M. Automated office blood pressure measurement in primary care. *Can Fam Physician*. 2014;60:127-32.

75. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertens*. 2010;55:195-200.

76. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. The conventional versus automated measurement of blood pressure in the office (CAMBO) trial: masked hypertension sub-study. *J Hypertens*. 2012;30:1937-41.

77. Ayach O, Sarlon Bartoli G, Silhol F, Demari C, Vaïsse B. [PASTIS study: Evaluation of an automated office blood pressure measurement]. *Ann Cardiol Angeiol*. 2018;67:180-5.

78. Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertens*. 2012;60:1117-23.

79. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*. 2007;20:338-41.

80. Lawes CMM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21:707-16.

81. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100:354-60.

82. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. 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;46:508-15.

83. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193-8.

84. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34:593-9.

85. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017;35:677-88.

86. Sivén SSE, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. *J Hypertens*. 2016;34:54-60.

87. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*. 2009;54:226-32.

88. Menotti A, Lanti M, Angeletti M, Botta G, Cirillo M, Laurenzi M, et al. Twenty-year cardiovascular and all-cause mortality trends and changes in cardiovascular risk factors in Gubbio, Italy: the role of blood pressure changes. *J Hypertens*. 2009;27:266-74.

89. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-82.

90. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296-304.

91. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305-14.

92. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195-211.

93. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321-41.

94. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20.

95. Fagard RH, Staessen J, Thijs L. Relationship between ambulatory blood pressure and follow-up clinic blood pressure in elderly patients with systolic hypertension. *J Hypertens*. 2004;22:81-7.

96. Kovell LC, Ahmed HM, Misra S, Whelton SP, Prokopowicz GP, Blumenthal RS, et al. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. *J Am Heart Assoc*. 2015;4.

97. Hypertension in adults: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/cg127

98. Gelfer M, Dawes M, Kaczorowski J, Padwal R, Cloutier L. Diagnosing hypertension: Evidence supporting the 2015 recommendations of the Canadian Hypertension Education Program. *Can Fam Physician*. 2015;61:957-61.

99. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-269.

100. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2018;34:506-25.

101. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens*. 1999;34:267-72.

102. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354:2368-74.

103. Tomičić M, Petric D, Rumboldt M, Carević V, Rumboldt Z. Deep breathing: A simple test for white coat effect detection in primary care. *Blood Press*. 2015;24:158-63.

104. Gray DP. Forty-seven minutes a year for the patient. *Br J Gen Pract*. 1998;48:1816-7.

105. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Prognostic Significance of the White Coat Effect. *Hypertension*. 1997;29:1218-24.

106. Humbert X, Fedrizzi S, Alexandre J, Menotti A, Manrique A, Touzé E, et al. Office white-coat effect tail and long-term cardiovascular risks in the Gubbio residential cohort study. *J Hypertens*. 2018;36:1825-32.

107. Delpech R, Ringa V, Falcoff H, Rigal L. Primary prevention of cardiovascular disease: More patient gender-based differences in risk evaluation among male general practitioners. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1831-8.

108. Hambraeus K, Tydén P, Lindahl B. Time trends and gender differences in prevention guideline adherence and outcome after myocardial infarction: Data from the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:340-8.

109. Ramani S, Byrne-Logan S, Freund KM, Ash A, Yu W, Moskowitz MA. Gender differences in the treatment of cerebrovascular disease. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:741-5.

110. Tabenkin H, Eaton CB, Roberts MB, Parker DR, McMurray JH, Borkan J. Differences in cardiovascular disease risk factor management in primary care by sex of physician and patient. *Ann Fam Med*. 2010;8:25-32.

111. Krähenmann-Müller S, Virgini VS, Blum MR, da Costa BR, Collet T-H, Martin Y, et al. Patient and physician gender concordance in preventive care in university primary care settings. *Prev Med*. 2014;67:242-7.

112. Stigler SM. Regression towards the mean, historically considered. *Stat Methods Med Res*. 1997;6(2):103-14.

113. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.

114. Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M. Cohort profile: The Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol*. 2014;43:713-20.

115. Rose G, Blackburn H. Cardiovascular Disease Survey Methods: WHO Technical Manual No. 56, WHO, Geneva, 1968 « Heart Attack Prevention. 1968 [Internet]. [cité le 1er décembre 2018]; Disponible sur: http://www.epi.umn.edu/cvdepi/essay/cardiovascular-disease-survey-methods-who-technical-manual-no-56-who-geneva-1968/

116. World health organization. International classification of Diseases (WHO-ICD-9) World Health organization. International Classfication of Disease adn Causes of Death. 9th Revision. Geneva: WHO;1975.

117. Puddu PE, Bilancio G, Terradura Vagnarelli O, Lombardi C, Mancini M, Zanchetti A, et al. Serum uric acid and eGFR_CKDEPI differently predict long-term cardiovascular events and all causes of deaths in a residential cohort. *Int J Cardiol*. 2014;171:361-7.

118. Puddu PE, Terradura Vagnarelli O, Mancini M, Zanchetti A, Menotti A. Typical and atypical coronary heart disease deaths and their different relationships with risk factors. The Gubbio residential cohort study. *Int J Cardiol*. 2014;173:300-4.

119. Fidanza F, Puddu V, Imbimbo AB, Menotti A, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. VII. Five-year experience in rural Italy. *Circulation*. 1970;41:I63-75.

120. Anderson JT, Keys A. Cholesterol in serum and lipoprotein fractions; its measurement and stability. *Clin Chem*. 1956;2:145-59.

121. World health organization. International classification of Diseases (WHO-ICD-8) World Health organization. International Classfication of Disease adn Causes of Death. 8th Revision. Geneva: WHO;1965.

122. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Maiani G, Fidanza F. Cardiovascular risk factors predict survival in middle-aged men during 50 years. *Eur J Intern Med*. 2013;24:67-74.

123. Menotti A, Puddu PE, Maiani G, Catasta G. Age at death as a useful indicator of healthy aging at population level: a 50-year follow-up of the Italian Rural Areas of the Seven Countries Study. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:901-11.

124. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1974;7:151-69.

125. State-Trait Anxiety Inventory ; Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R. [Internet]. [cité 4 août 2019]. Disponible sur: https://ehive.com/collections/5889/objects/534515/statetrait-anxiety-inventory

126. Sheppard JP, Holder R, Nichols L, Bray E, Hobbs FDR, Mant J, et al. Predicting out-of-office blood pressure level using repeated measurements in the clinic: an observational cohort study. *J Hypertens*. 2014;32:2171-8.

127. Humbert X, Fedrizzi S, Alexandre J, Menotti A, Manrique A, Laurenzi M, et al. Impact of Sex on Office White Coat Effect Tail: Investigating Two Italian Residential Cohorts. *Sci Rep*. 2019;9:17237.

128. Manios ED, Koroboki EA, Tsivgoulis GK, Spengos KM, Spiliopoulou IK, Brodie FG, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens*. 2008;21:153-8.

129. Segre CA, Ueno RK, Warde KRJ, Accorsi TAD, Miname MH, Chi CK, et al. White-coat hypertension and normotension in the League of Hypertension of the Hospital das Clínicas, FMUSP: prevalence, clinical and demographic characteristics. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80:117-26.

130. Streitel KL, Graham JE, Pickering TG, Gerin W. Explaining gender differences in the white coat effect. *Blood Press Monit*. 2011;16:1-6.

131. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertens*. 1998;31(5):1185-9.

132. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2016;25:228-34.

133. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.

134. Myers MG, Tobe SW, McKay DW, Bolli P, Hemmelgarn BR, McAlister FA, et al. New algorithm for the diagnosis of hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1369-74.

135. Hyman DJ, Pavlik VN. Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. *Arch Intern Med*. 2000;160:2281-6.

136. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. *JAMA*. 1997;278:1065-72.

137. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:955-64.

138. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;102:1139-44.

139. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. *Hypertens*. 2014;64:1388-98.

140. Bulpitt CJ, Beckett NS, Peters R, Leonetti G, Gergova V, Fagard R, et al. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens*. 2012;26:157-63.

141. McAvoy BR, Kaner EF. General practice postal surveys: a questionnaire too far? *BMJ*. 1996;313:732-3.

142. Kellerman SE, Herold J. Physician response to surveys. A review of the literature. *Am J Prev Med*. 2001;20:61-7.

143. Asch DA, Jedrziewski MK, Christakis NA. Response rates to mail surveys published in medical journals. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:1129-36.

144. Veloski J, Tai S, Evans A, Nash D. Clinical Vignette-Based Surveys: A Tool for Assessing Physician Practice Variation. *Am J Med Qual*. 2005;20:151-7.

145. Humbert X, Fedrizzi S, Chrétien B, Sassier M, Bagheri H, Combret S, et al. Hypertension induced by serotonin reuptake inhibitors: analysis of two pharmacovigilance databases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33:296-302.

146. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2000;14:3-20.

147. Humbert X, Dolladille C, Chrétien B, Sassier M, Fedrizzi S, Puddu P-E, et al. Thiazides and Nonmelanoma Skin Cancer: is it a Class Effect? *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:e25-e26.

Annexe – Publications originales

Annexe 1. Effet blouse blanche résiduel et risque cardio-vasculaire à long terme au sein de la cohorte résidentielle Gubbio (Publication 1)

Original Article

Office white-coat effect tail and long-term cardiovascular risks in the Gubbio residential cohort study

Xavier Humbert[a,b], Sophie Fedrizzi[b,c], Joachim Alexandre[b,c], Alessandro Menotti[d] Alain Manrique[b,e], Emmanuel Touzé[f], and Paolo E. Puddu[b,g]

Objective: The aim was to investigate whether office white-coat effect tail (OWCET), the waning of blood pressure (BP) after its waxing during office visit, predicted long-term major fatal and nonfatal events in the Gubbio residential cohort.

Methods: There were 3572 persons (44% men, 54 ± 11 years old) included. OWCET was defined as a decrease of 10 mmHg or more in SBP between the third and first measurement out of a series obtained a few min apart in which the second and third were considered actual baseline SBP at enrollment. Cardiovascular (CVD), including strokes and coronary heart disease (CHD) hard criteria incidences and deaths along with all-cause deaths were considered.

Results: Over 185 months median follow-up, individuals with OWCET had significantly higher risk factors except for smoking, which was less frequent. OWCET was associated with an increased risk of both CVD [HR 1.25 (95% CI 1.02–1.52)] and CHD [HR 1.35 (95% CI 1.01–1.80)] events independently of traditional risk factors (age, sex, total cholesterol, HDL, cigarettes and BMI) including SBP. When effective antihypertensive treatment was considered, there was a significant higher CVD risk in individuals with OWCET ($P < 0.037$). In uncontrolled or untreated individuals, those with OWCET also had a higher risk ($P < 0.073$).

Conclusion: In primary care, OWCET should be searched for as it can improve stratification of long-term CVD–CHD risks.

Keywords: blood pressure measurement, hypertension, prediction, risk factors, white-coat effect

Abbreviations: ABPM, ambulatory BP monitoring; BP, blood pressure; CeSEG, Centro Studi Epidemiologici di Gubbio; CHD, coronary heart disease; CI, confidence intervals; CVD, cardiovascular disease; FBG, fasting blood glucose; HDL, high-density lipoprotein; HDUE, heart diseases of uncertain etiology; HR, heart rate; OWCET, office white-coat effect tail; WCE, white-coat effect; WCH, white-coat hypertension; WHO, World Health Organization

INTRODUCTION

High blood pressure (BP) is a well established major risk factor for cardiovascular disease (CVD) with an increase of 10 mmHg in SBP that can almost triple its relative risk [1,2]. However, it is sometimes difficult to precisely ascertain BP level during incoming visits, because among several possible causes of BP variability, white-coat hypertension (WCH) [2,3] might contribute to classify an individual who is hypertensive in front of a physician but normotensive out of office. Mancia and his coworkers were the first to report in 1983, by intra-arterial monitoring, a rapid BP increase when a physician entered the room to start BP reading. They observed a maximal BP rise during the first 4 min of the visit, which persisted for more than 10 min [4]. They, thus, gave evidence elegantly to the otherwise known phenomenon of white-coat effect (WCE) also showing that a remarkable over-estimation of BP might follow in many individuals, whatever their hypertension status.

An alarm reaction in the medical office environment may lead to sympathetic overstimulation, and temporarily increase BP [3,5,6]. A WCE is also frequently implicated in hypertension overdiagnosis. Moreover, it is also important to mention that WCH and WCE are different entities. WCH is a binary (yes/no) definition which helps hypertension stratification. WCE is a quantitative measure of BP rise at baseline, during the medical visit, a phenomenon, which may be expected to occur in the majority of people yet at

Journal of Hypertension 2018, 36:1825–1832

[a]Département de Médecine Générale, Caen, Normandie, [b]EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie reperfusion myocardique, [c]Service de Pharmacologie, Normandie Université, UNICAEN, Caen, France, [d]Association for Cardiac Research, Rome, Italy, [e]CHU Caen Normandie, Service de Médecine Nucléaire, UNICAEN, [f]CHU Caen Normandie, Service de Neurologie, Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1237, Caen, France and [g]Laboratory of Biotechnologies Applied to Cardiovascular Medicine, Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

Correspondence to Paolo E. Puddu, MD, PhD, FESC, FACC, Laboratory of Biotechnologies Applied to Cardiovascular Medicine, Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, Sapienza University of Rome, Viale del Policlinico, 155, Rome 00161, Italy. Tel: +39 6 49972659; fax: +39 6 4453891; e-mail: paoloemilio.puddu@uniroma1.it

Received 13 January 2018 **Revised** 14 April 2018 **Accepted** 30 April 2018

J Hypertens 36:1825–1832 Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI:10.1097/HJH.0000000000001807

different levels. Thus, WCH is a consequence of WCE, but there is no automatic association between the two [7]. Importantly, the gold standard for detecting WCH or WCE is ambulatory BP monitoring (ABPM) [8–10]. However, ABPM is relatively expensive, time-consuming and not widely used in general practice settings. In the lack of concomitant office BP measurement and ABPM, the distinction between WCH and WCE is usually impossible in primary care [11].

The significance of WCE has been rarely investigated [12] and there is no long-term study conducted in a residential context of apparently healthy individuals, thus leaving unsettled its real prognostic value. Moreover, prospective data suggest that isolated clinic hypertension, sometimes referred to as WCH [13,14] is rather associated with low cardiovascular morbidity [15,16]. The hypothesis of our investigation was that WCE corresponds to BP waxing and waning. In particular that a certain level on its tail measured in the office (office white-coat effect tail: OWCET), being a proxy of WCE obtained during the time span of a family medicine visit, might interact with BP and hypertension treatments, and thus add predictive information for CVD and related risks. We explored this in the Gubbio residential cohort study.

METHODS

Population

The methods and main results of the Gubbio residential cohort study have been previously reported [17]. In brief, Gubbio is a medieval hill town, in central Italy, at the lower reaches of the Apennine mountain chain. It is one of the Umbrian towns with a well preserved wall-enclosed central area. An invitation to participate in the study was extended to the entire population aged 5 years and over residing within the walls. Names and addresses were provided by the municipal authority through the census lists. Following an invitation letter signed by the town's mayor, explaining the nature of the study, an employee visited each family to illustrate the study's aims and procedures and make an appointment for all family members willing to participate. In order to gather data in families, the same procedure was extended to first-degree relatives (parents, siblings and offsprings) residing outside the medieval city. Baseline examination (Exam 1) was performed between 1983 and 1986. A total of 5376 individuals participated in Exam 1. The first follow-up examination (Exam 2) was performed from 1988 to 1992. The invitation to participate in Exam 2 was sent to all individuals in the Exam 1 cohort, both those residing within and outside the city walls. Of the 5376 individuals in the Exam 1 cohort, 418 died before Exam 2; 3727 individuals participated in Exam 2 (response rate 75%). An additional cohort of 1455 residents outside the city volunteered for Exam 2. For the purpose of the present study, the Exam 1 cohort and the latter volunteer cohort were combined in analyses. The second follow-up examination (Exam 3) was performed from 2001 to 2007. The invitation to participate in Exam 3 was extended only to two age-strata: the 2415 individuals aged 35–64 years in Exam 1 (residing either within or outside the city); and the 1641 individuals aged 45–64 years at Exam 2 (residing either within or outside the city).

Baseline examination

A comprehensive baseline medical examination was performed including a battery of standard laboratory tests and measurements of special interest to the Gubbio study in view of its focus on hypertension [17]. Verbal consent was obtained from participants in compliance with the Helsinki Declaration. A questionnaire on lifestyle and health problems was administered, and a number of anthropometric, biochemical, biophysical and medical measurements were taken. Only individuals aged 35 through 74 years in cohort 1 and in cohort 2 were considered here. The following information and measurements taken at entry examination were used for the present analysis: age, sex, hypertension history, current use of antihypertensive drugs, SBP and DBP according to a standardized procedure (see below), total serum cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) serum cholesterol, smoking status, history of diabetes mellitus; fasting blood glucose (FBG), BMI, heart rate (HR), serum creatinine, urine creatinine and serum uric acid. Biochemical measurements were assayed by enzymatic methods except creatinine that was measured by kinetic alkaline picrate assay: they were partly under external control of the World Health Organization (WHO) Lipid Reference Center of Prague.

Blood pressure measurements

Blood pressure was obtained by a physician in a sitting position, on the right arm positioned at heart level, by mercury sphygmomanometers, with the use of appropriate-sized cuffs. Three measurements were taken following the procedure described by the WHO Manual [18]. These measurements were taken at baseline after 5 min rest, then the remaining measurements were taken approximately 1 min each apart while the physician remained in the office. Measurements were obtained by four physicians well trained in the protocol. They underwent special training in BP measurement at the Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health) in Rome. The average of the second and third BP measurement was considered the actual BP, also used for classifying hypertensive and nonhypertensive individuals at baseline; the first Korotkoff phase was used to indicate SBP and the fifth phase of the Korotkoff sound was recorded as DBP; the same procedure was used in both screenings; observers were trained and tested for standardized procedures including the use of audiovisual material provided by the London School of Hygiene and Tropical Medicine.

Hypertension was defined as SBP at least 140 mmHg or/and DBP at least 90 mmHg, or use of antihypertensive drugs. For hypertension status, individuals were classified into four categories following a previously reported procedure [18]: (group a) nonhypertensive individuals: SBP less than 140 mmHg and DBP less than 90 mmHg and no use of antihypertensive drugs; (group b) controlled hypertensive patients: SBP less than 140 mmHg and DBP less than 90 mmHg and use of antihypertensive drugs; (group c) uncontrolled hypertensive patients: SBP at least 140 mmHg or DBP at least 90 mmHg and use of antihypertensive drugs; (group d) untreated hypertensive patients: SBP at least 140 mmHg or DBP at least 90 mmHg, and no use of antihypertensive drugs. We previously showed that groups (a)

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

and (b) have similar risks whereas groups (c) and (d) have higher risks [18] and thus we classified our population into no hypertension by merging (a) and (b) groups and hypertension by merging (c) and (d) groups.

Office white-coat effect tail

The three measurements taken at inclusion visit in the Gubbio population study were used to define office white-coat effect tail (OWCET) as a decrease in BP between the first and the third measurement at least 10 mmHg. Other SBP changes were considered as non-OWCET individuals. This can be considered as proxy of the WCE described by Mancia *et al.* [4] using an invasive method. Our noninvasive SBP measurements, probably spot the final phase of the Mancia *et al.*'s [4] measured WCE, which importantly took also the premedical appearance. However, in order not to overestimate the phenomenon, we selected a higher difference as compared with the observation of approximately 8 mmHg between the pick intraarterial phase and its tail [4]. Moreover, a 10-mmHg cut-off is an easy to remember value and corresponds to a quantity considered as a long-term CVD risk factor as related to SBP [1].

Follow-up and outcome definition

The follow-up was conducted during approximately 20 years, lasting from 13.5 to 19.5 years after the entry examination depending on the cohorts involved (either Exam 1 or 2). Consequently, cohort 2 follow-up was roughly 6 years shorter than for the cohort 1. Cardiovascular events were identified using data collected in subsequent field examinations and for those who did not attend, home visits, review of hospital records, interview with participants, family physicians and telephone interviews, rarely postal questionnaires. Individuals were classified as lost to follow-up after systematic telephone search, home visits and review of local municipality registers assigning a date when presumably last seen alive. Six end-points were considered for this analysis: (point 1) incidence of hard criteria of CVD, including coronary heart disease (CHD), nonfatal and fatal strokes, nonfatal and fatal peripheral artery diseases and nonfatal and fatal heart diseases of uncertain etiology (HDUE). HDUE included cases of heart failure, severe arrhythmias and blocks in the absence of a clear CHD with typical characteristics [20,21]. Cases characterized only by angina pectoris, intermittent claudication and transient ischemic attacks were not classified as hard events; (point 2) incidence of CHD, including nonfatal and fatal myocardial infarction and sudden coronary death (when other causes could be reasonable excluded); (point 3) nonfatal and fatal strokes (STR) for which it was not possible to segregate ischemic from hemorrhagic strokes; (point 4) CVD deaths, including CHD deaths and fatal cases of stroke, peripheral artery disease and HDUE; (point 5) CHD deaths including fatal myocardial infarction and sudden coronary death; (point 6) all deaths.

In the evaluation of incidence, only the first event was used for the analysis. Both deaths and major nonfatal cardiovascular events were coded following the ninth revision of the WHO-International Classification of Diseases [19]. Details on the diagnostic procedures and criteria are reported elsewhere [20,21].

Statistical analysis

Data were expressed as means ± SD or percentage. Comparisons between groups were done by Student's *t*-test or chi-square test, wherever appropriate. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier product-limit method and were compared by the Mantel logrank test. The effect of selected covariates on survival was evaluated by Cox regression models (Efron ties method) using NCSS version 9 (Hintze J, Kaysville, Utah, USA: www.ncss.com). Models with Breslow's approximations were also run for comparisons (not reported in detail). Adjusted hazard ratios [±95% confidence intervals (CI)] were calculated.

RESULTS

Among the 3843 participants who were included in the study, 92 had missing values and 231–248 individuals (depending on the solution) were filtered out because of prevalence codes. The inconsistencies in death dates were 30 cases (0.8%), leaving 3572 individuals for analyses. The median follow-up was of 185 months, roughly corresponding to greater than 50,000 person-years.

Table 1 shows that compared with individuals without OWCET ($n = 2880$, 80.6%), those with OWCET ($n = 692$, 19.4%) were significantly older, more frequently women, more often hypertensive patients and had more antihypertensive medications. They were also more likely to have elevated SBP, DBP, total cholesterol, diabetes, FBG, BMI, uric acid whereas HDL, HR and creatinine did not differ between individuals with or without OWCET. Finally, the number of cigarettes smoked per day were fewer among individuals with OWCET, possibly because this group contained more women than men.

Figure 1 illustrates average SBP (second and third measurement) and the difference between the third and the first SBP measurement (SBP3 − SBP1) as a function of OWCET either absent or present. Percentage of total frequencies are illustrated and the differences were highly statistically significant ($P < 0.00001$) between participants without or with OWCET, respectively for SBP (134 ± 22 versus 141 ± 22 mmHg) and SBP3 − SBP1 (−1.6 ± 4.9 versus −13 ± 4.3 mmHg) clearly showing that the cut-off value of less than 10 mmHg nicely separates OWCET categories.

Figure 2 illustrates the Kaplan–Meier graphs of crude outcomes during approximately 20 years as a function of the absence/presence of OWCET: significant logrank tests are seen for all end-points except CHD death ($P < 0.0582$). We explored, in particular, the Kaplan–Meier curves of CVD incidence because of the highest logrank test (18.681, $P < 0.0001$) in order to assess the interaction with hypertension treatments. There were 2116 individuals who were classified as nonhypertensives or controlled hypertensive patients whereas 1450 were either uncontrolled hypertensive patients or untreated hypertensive patients and four categories were constructed (results not shown in detail): (category 1) hypertension absent and OWCET absent; (category 2) hypertension absent and OWCET present; (category 3) hypertension present and OWCET absent;

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 1. Baseline values in individuals with and without office white-coat effect tail in the Gubbio population study

	OWCET (+)	OWCET (−)	*P*
Age (years)	56 ± 10	53 ± 11	<0.0001
Sex, number of ♀ = 0 and number of ♂ = 1 and men (proportion)	422/270 (0.39)	1584/1296 (0.45)	<0.01
Actual status of HBP, number (proportion)	363/692 (0.52)	1090/2880 (0.38)	<0.0001
Treated hypertensive patients (proportion)	232/692 (0.34)	621/2880 (0.22)	<0.0001
SBP (mmHg)	141 ± 22	134 ± 22	<0.0001
DBP (mmHg)	81 ± 11	79 ± 11	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl)	232 ± 45	223 ± 42	<0.0001
HDL (mg/dl)	48 ± 13	48 ± 12	NS
Cigarettes (number per day)[a]	4.0 ± 8	4.9 ± 9	<0.02
Diabetes status, no. (proportion)	74/674 (0.11)	178/2775 (0.06)	<0.0001
FBG (mg/dl)	95 ± 24	92 ± 22	<0.01
BMI (kg/m^2)	28 ± 4	27 ± 4	<0.01
HR (beats/min)	72 ± 11	72 ± 11	NS
Creatinine (mg/dl)	0.96 ± 0.18	0.96 ± 0.17	NS
Urine creatinine (mmol/l)	120 ± 53	129 ± 56	<0.001
Uric acid (mg/dl)	5.08 ± 1.62	4.89 ± 1.55	<0.001

FBG, fasting blood glucose; HBP, high blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; HR, heart rate; NS, nonsignificance; OWCET, office white-coat effect tail; SBP, systolic blood pressure (the average between the second and third BP measurement).
[a]Medians were, respectively, 0.0 and 0.0 for OWCET (+) and (−).

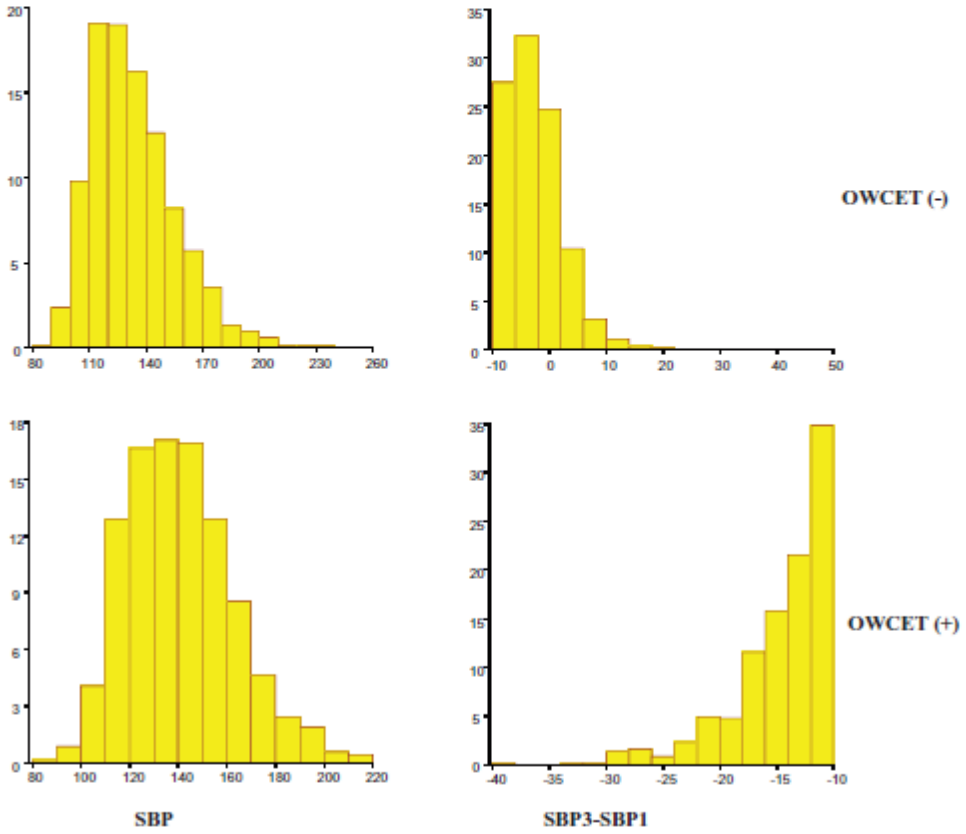


FIGURE 1 SBP (the average between the second and third BP measurement) and the difference between the third and the first SBP measurement (SBP3 − SBP1) in the Gubbio residential cohort as a function of office white-coat effect tail (OWCET) either absent (−) or present (+). Here percentage of total frequencies are illustrated and the differences were highly statistically significant ($P < 0.0001$) between individuals categorized as OWCE (−) or OWCE (+), respectively, for SBP (134 ± 22 vs. 141 ± 22 mmHg) and SBP3 − SBP1 (−1.6 ± 4.9 vs. −13 ± 4.3 mmHg). The cut-off value (≥ −10 mmHg) for defining OWCE is clearly shown. Other analyses (not reported in detail) showed that the selected cut-off has the greatest accuracy.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

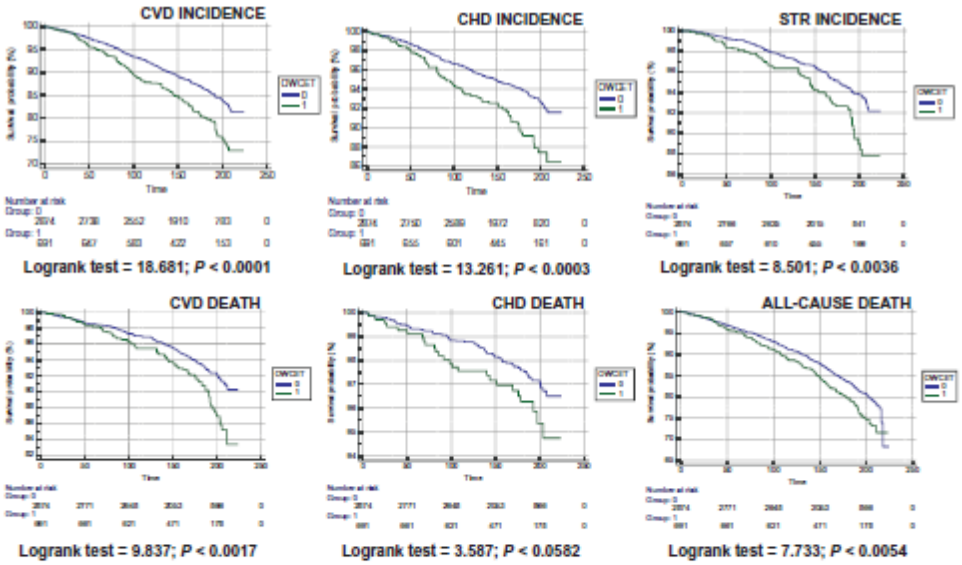


FIGURE 2 Kaplan–Meier graphs of crude incidence (upper panels) and death (lower panels) rates during approximately 20 years (median 185 months) in men and women from the Gubbio residential cohort as a function of office white-coat effect tail (OWCET) either absent (coded 0) or present (coded 1). CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; STR, stroke. See methods for definitions.

(category 4) hypertension present and OWCET present. A highly overall significant logrank test was seen ($P < 0.0001$) whereas categories were expectedly highly significantly different between (3) and (1) ($P < 0.0001$) and (4) and (2) ($P < 0.0001$), thus confirming the essential importance of high BP control for reducing long-term CVD incidence. Interestingly, categories (2) and (1) ($P < 0.037$) and (4) and (3) ($P < 0.073$) showed a tendency towards a lower CVD incidence in presence of OWCET.

Figure 3 and Table 2 present the hazard ratios and 95% CI of forced Cox's model solutions whereby it is clearly shown that in presence of SBP, and selected risk factors (whence from these hazard ratios were adjusted for), OWCET is a significant predictor of hard criteria for both CVD and CHD incidences, which is not the case for mortality prediction, either related to CVD, CHD or all-causes. However, it is quite interesting that

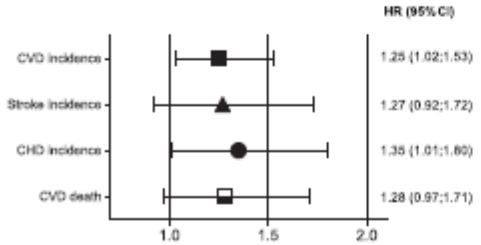


FIGURE 3 Hazard ratios for four out of six outcomes in approximately 20 years in the Gubbio population study, adjusted for age, sex, SBP, total and high-density lipoprotein cholesterol, cigarettes and BMI. See also Table 2. CI, 95% confidence intervals.

the hazard ratios range from 22 to 35% of increased risk (apart for all-cause deaths where there is no significant role at all), which corresponds (data not shown) to quite similar Cox's β coefficients, thus pointing rather to a power problem in the different outcome solutions. Very similar results were seen by forced Cox's models either using Breslow's approximation or considering also diabetes (either as FBG or prevalence) among the covariates, although in the latter cases, the power was much reduced.

We wondered whether OWCET was multivariately predictive of CVD incidence when the hypertension condition was considered and whether the situation was true in the presence of SBP. We thus run two separate Cox's solutions with hard-criteria CVD incidence as outcome (similar to Table 2, first column). Here, OWCET was a significant predictor ($P = 0.0407$; hazard ratio = 1.23, 95% CI 1.01–1.51) as was hypertension condition ($P = 0.0001$; hazard ratio = 1.65, 95% CI 1.35–2.00) when SBP was not fitted into the model. However, when SBP was in the model, it predicted significantly hard-criteria CVD incidence ($\beta = 0.0103$, $t = 3.65$, $P = 0.0003$; hazard ratio = 1.01, 95% CI 1.01–1.02, similar to results in Table 2). On the other hand, whereas OWCET was still a significant predictor ($\beta = 0.2129$, $t = 2.08$, $P = 0.0373$; hazard ratio = 1.24, 95% CI 1.01–1.51) the covariate coding for hypertension condition was not ($\beta = 0.1693$, $t = 1.24$, $P = 0.22$; hazard ratio = 1.18, 95% CI 0.91–1.55).

Finally, we analyzed whether SBP at time 3 − SBP at time 1 fitted as a continuous variable (average −3.89 mmHg, see also Fig. 1) might also be considered (note to Table 2). In the CVD solution, hazard ratio was 0.989 (95% CI 0.978–1.001, $P = 0.064$) whereas in the remaining five solutions not significant results were obtained. It is clear from Fig. 1,

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 2. Hazard ratios and 95% confidence intervals of forced Cox's model solutions (Efron's ties method, although Breslow's approximation gave similar results), computed on units of covariates, to predict incident events (fatal and nonfatal) or deaths in the Gubbio population study during 185 months of median follow-up

	Incidences							Deaths					
		CVD		CHD		STR		CVD		CHD		All-cause	
	Means	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI
Covariates													
Age (years)	53.63	**1.082**	1.071–1.094	**1.044**	1.029–1.059	**1.120**	1.099–1.142	**1.135**	1.114–1.156	**1.078**	1.051–1.105	**1.113**	1.102–1.125
Sex (♀: 0; ♂: 1)	0.44	**1.820**	1.502–2.205	**2.116**	1.586–2.823	**1.459**	1.073–1.987	**1.729**	1.308–2.285	**2.003**	1.264–3.174	**1.646**	1.384–1.959
SBP (mmHg)	135.27	**1.013**	1.009–1.017	**1.014**	1.008–1.020	**1.010**	1.004–1.017	**1.015**	1.009–1.02	**1.021**	1.012–1.030	**1.009**	1.005–1.012
TC (mg/dl)	224.71	1.001	0.999–1.003	**1.006**	1.003–1.009	0.999	0.996–1.003	1.001	0.998–1.004	**1.006**	1.002–1.011	**0.997**	0.995–0.999
HDL (mg/dl)	48.09	**0.986**	0.978–0.995	**0.979**	0.968–0.992	0.999	0.987–1.012	0.989	0.977–1.001	**0.978**	0.959–0.998	0.999	0.992–1.006
Cigarettes (N/day)	4.80	**1.024**	1.014–1.035	**1.029**	1.017–1.042	1.008	0.986–1.031	**1.032**	1.016–1.049	**1.043**	1.024–1.062	**1.033**	1.024–1.043
BMI (units)	27.35	1.018	0.996–1.041	1.016	0.984–1.049	1.008	0.973–1.044	1.005	0.973–1.037	0.993	0.943–1.046	0.996	0.976–1.016
OWCET (no: 0; yes: 1)	0.19	**1.251**[a]	1.025–1.528	**1.351**	1.012–1.802	1.271	0.923–1.749	1.283	0.966–1.706	1.219	0.768–1.934	1.081	0.896–1.303
Parameters													
Processed		3473		3480		3843		3490		3490		3490	
Failed		510		241		191		240		94		618	
Censored		2963		3239		3287		3242		3388		2864	
Log likelihood		−3744.02		−1804.11		−1357.59		−1665.21		−675.50		−4470.38	

Note that of 3843 participants, 92 had missing values and 261–278 participants were filtered out for prevalence or inconsistencies in event or death dates (the latter only $N = 30$, 0.8%). SBP, systolic blood pressure (the average between the second and third measurement); TC, total cholesterol; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; OWCET, office white coat-effect: tail coded for at least 10 mmHg lower difference between the third and the first index SBP measurement; CVD, cardiovascular diseases by hard criteria; CHD, coronary heart diseases by hard criteria; STR, strokes. When 95% confidence intervals (CI) do not cross 1, $P < 0.05$ (in bold).
[a]When SBP at time 3 − SBP at time 1 (average −3.89 mmHg for the continuous variable) was fitted as a continuous variable hazard ratio = 0.989 and 95% CI = 0.978–1.001 ($P = 0.064$). In the CVD solution, there were, however, positive values that globally contributed to lower accuracy whereas fitting the continuous variable in the five remaining solutions gave no significant results. Some collinearity might also contribute.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

however, that when calculating these differences there were also positive values, which most probably contributed to lower accuracy.

DISCUSSION

The main finding of the study was that apparently healthy men and women with OWCET had higher risk factor values at baseline (Table 1) including SBP (Fig. 1). When the dichotomous covariate was forced into a multivariate Cox's model, it increased 20-year CVD and CHD incidence risks by 25–35%. This was so concomitant to average SBP contributing an independent risk of around 10% when there was an OWCET of 10 mmHg (Fig. 1), in conjunction with other standard risk factors (Table 2) that enabled the inclusion of the highest possible number of events explored. For CVD prediction, OWCET still contributed in presence of hypertension status that considered antihypertensive medications. Yet the largest role was the one of actual SBP as the significance of hypertension status was erased whereas that of OWCET was not. On the other hand, by Kaplan–Meier analysis, OWCET was predictive of five out of six end-points explored, only CHD death being borderline significantly so (Fig. 2). Moreover, in case of CVD incidence, OWCET contributed independently of antihypertensive medications. Indeed, nonhypertensives or controlled hypertensive patients with OWCE (category 2) and uncontrolled hypertensive patients or untreated hypertensive patients with OWCE (category 4) had a lower 20-year CVD survival probability as compared, respectively, to nonhypertensives or controlled hypertensive patients without OWCE (category 1, $P < 0.037$) and uncontrolled hypertensive patients or untreated hypertensive patients without OWCE (category 3, $P < 0.073$). Finally, CVD, CHD and all-cause death risks were not predicted multivariately by OWCET, yet possibly related to a power problem, which demands larger investigations to be performed to explore this (Fig. 3 and Table 2). An overall tendency towards increasing the risk by OWCET might be seen for the most important and numerically consistent outcomes explored here, including STR incidence (Fig. 3).

OWCET was not previously used to investigate the impact of WCE on cardiovascular consequences still being well tolerated, simple and not expensive [22]. It results that during medical consultation, it might be wise to obtain three BP measures: at the beginning when the patient arrives, in the middle during 'classical examination,' and at the end when the patient comes back home. This should be useful when ABPM is either impossible to obtain or inappropriate. By the above proposal, there is a high probability to observe the most important part of WCE [4], and according to our results with OWCET to also take into account a significant independent risk factor.

Few reports addressed the potential of WCE to increase CVD risk. Verdecchia *et al.* [12] showed that the rate of fatal and nonfatal CVD events was not increased among patients presenting with WCE. They investigated the difference between clinic BP and ABPM to estimate WCE. A total of 1522 individuals contributed 6371 person-years of observation. All individuals had an initial off-therapy diagnostic workup including 24-h ABPM. The predicted values of ABPM progressively diverged from the identity line (WCE of 0 mmHg) with increasing clinic BP, but the predicted values of clinic BP tended toward the identity line with increasing ABPM. Hence, the clinic–ABPM difference showed a direct association with clinic BP and an inverse association with ABPM. Consequently, a high clinic–ABPM difference predicted both a high clinic and a low ABPM, whereas a low clinic–ABPM difference predicted both a low clinic and a high ABPM. The clinic–ABPM difference showed also a direct association with age. During up to 9 years of follow-up (mean, 4.2 years), there were 157 major CVD events (125 nonfatal and 32 fatal). The rate of total CVD events did not differ (by logrank test) among the four quartiles of the distribution of the clinic–ABPM difference (2.13, 2.92, 2.10 and 2.83 events per 100 patient-years for SBP). Still being the largest investigation performed thus far in hypertensive patients, interestingly developed in the context of the same Umbria region where Gubbio is located, the follow-up of the Verdecchia *et al.* [12] study was relatively short and it is of interest to note that at the same time-span duration in our investigation, which has a roughly eight-fold larger overall person-year size, the six Kaplan–Meier curves of Fig. 2 were not sufficiently separated yet.

Franklin *et al.* [23] showed that the size of WCE is independent of CVD risk. Daytime ABPM were compared with conventional BP measurements in 653 untreated individuals with WCH and 653 normotensive controls. They separated individuals presenting with low risk (0–2 risk factors) from those with high risk (≥3–5 risk factors, diabetes and/or history of prior CVD events). In a stepwise linear regression model, systolic WCE increased by 3.8 mmHg (95% CI 3.1–4.6 mmHg) per 10-year increase in age, and was similar in low-risk and high-risk patients with or without prior CVD events. Over a median 10.6-year follow-up, incidence of new CVD events was higher in 159 high-risk patients with WCH compared with 159 cohort-matched and age-matched high-risk normotensive individuals (adjusted hazard ratio 2.06; 95% CI 1.10–3.84; $P < 0.023$). The hazard ratio was not significant for 494 participants with low-risk WCH and age-matched low-risk normotensive individuals. Subgroup analysis by age showed that an association between WCH and incident CVD events was limited to older (age ≥60 years) high-risk WCH patients; the adjusted hazard ratio was 2.19 (95% CI 1.09–4.37; $P < 0.027$) in the older high-risk group and 0.88 (95% CI 0.51–1.53; $P < 0.66$) in the older low-risk group (P for interaction <0.044). There are notable differences between Franklin *et al.*'s [23] results and our own, related to the predictive models used (linear versus exponential), the types of study, which were different (case–control versus the longitudinal one in a residential cohort), the follow-up duration (in general, much shorter in all former studies [12,23]) and especially in the peculiarity whereby risk factors were defined in a noncontinuous way. Nevertheless, the point was raised that WCE size was related to aging, which is in itself a major risk factor.

The Gubbio study neither performed ABPM nor was BP measured at home. Standard risk factors were measured in the context of an epidemiological investigation in the 1980s whose goal was at assessing the impact of community control of BP and the relationships between mortality

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

and changes in CVD risk factor levels [24]. The risk factors were selected to increase the number of explored individuals: for example, we did not consider diabetes indexes but preliminary analyses confirmed that similar results were obtained, although at a reduced global power.

The idea of assessing the potential contribution of OWCET was advanced by considering that we had spaced BP measurements that should represent a proxy of the phenomenon described as WCE [4,7]. As we have shown an independent predictive role of OWCET on approximately 20-year CVD and CHD incidences, in the presence of standard continuous risk factors including SBP and the cut-off we took for defining OWCET was of 10 mmHg or more SBP between successive BP measures taken a few minutes apart, we recommend that clinical visits of incoming individuals in primary care have these measures taken, which might help for prognostication. With OWCET, the family physician may easily and reliably discern the impact of WCE and its accompanying role for indexing outcome risks.

ACKNOWLEDGEMENTS

The present investigation was undertaken in the context of a PhD thesis at the University of Caen-Normandie, France, and the analysis was undertaken at the Department of Pharmacology, CHU, Caen, France, after authorization and approval by Centro Studi Epidemiologici di Gubbio (CeSEG) as of 20 January 2017, under the auspices of the Italian Authority for Privacy. The Authors acknowledge the role of the CeSEG President Dr Martino Laurenzi and of the Gubbio citizens.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765–774.
2. Zaninelli A, Parati G, Cricelli C, Bignamini AA, Modesti PA, Pamparana F, *et al.*, MARTE Investigators. Office and 24-h ambulatory blood pressure control by treatment in general practice: the « Monitoraggio della pressione ARteriosa nella medicina TErritoriale » study. *J Hypertens* 2010; 28:910–917.
3. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood pressure monitoring. Task force V: white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333–341.
4. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, *et al.* Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2:695–698.
5. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart Br Card Soc* 2012; 98: 254–261.
6. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, Lenders JWM, van Montfrans GA, Smit AJ, de Leeuw PW. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *J Hypertens* 2006; 24:2357–2363.
7. Verdecchia P, Staessen JA, White WB, Imai Y, O'Brien ET. Properly defining white coat hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23:106–109.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357.
9. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999; 34: 267–272.
10. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354:2368–2374.
11. Tomišić M, Petric D, Rumboldt M, Carević V, Rumboldt Z. Deep breathing: a simple test for white coat effect detection in primary care. *Blood Press* 2015; 24:158–163.
12. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Prognostic significance of the white coat effect. *Hypertension* 1997; 29:1218–1224.
13. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225–228.
14. White WB, Schulman P, McCabe EJ, Dey HM. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 1989; 261:873–877.
15. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, *et al.* Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793–801.
16. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White-coat hypertension. *Lancet* 1996; 348:1444–1445.
17. Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M. Cohort profile: the Gubbio population study. *Int J Epidemiol* 2014; 43:713–720.
18. Lanti M, Puddu PE, Terradura Vagnarelli OT, Laurenzi M, Cirillo M, Mancini M, *et al.* Antihypertensive treatment is not a risk factor for major cardiovascular events in the Gubbio residential cohort study. *J Hypertens* 2015; 33:736–744.
19. World Health Organization. International classification of Diseases (WHO-ICD-9) World Health Organization. International Classification of Disease and Causes of Death. 9th Revision. Geneva: WHO; 1975.
20. Puddu PE, Bilancio G, Terradura Vagnarelli O, Lombardi C, Mancini M, Zanchetti A, *et al.* Serum uric acid and eGFR_CKDEPI differently predict long-term cardiovascular events and all causes of deaths in a residential cohort. *Int J Cardiol* 2014; 171:361–367.
21. Puddu PE, Terradura Vagnarelli O, Mancini M, Zanchetti A, Menotti A. Typical and atypical coronary heart disease deaths and their different relationships with risk factors. The Gubbio residential cohort study. *Int J Cardiol* 2014; 173:300–304.
22. Sheppard JP, Holder R, Nichols L, Bray E, Hobbs FDR, Mant J, *et al.* Predicting out-of-office blood pressure level using repeated measurements in the clinic: an observational cohort study. *J Hypertens* 2014; 32:2171–2178.
23. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, *et al.*, IDACO Investigators. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:2033–2043.
24. Menotti A, Lanti M, Angeletti M, Botta G, Cirillo M, Laurenzi M, *et al.* Twenty-year cardiovascular and all-cause mortality trends and changes in cardiovascular risk factors in Gubbio, Italy: the role of blood pressure changes. *J Hypertens* 2009; 27:266–274.

Reviewer's Summary Evaluation

Reviewer 2

The saving grace of the manuscript is the novel concept of the office white-coat effect tail (OWCET) e.g. decrease of at least 10 mmHg between third and first office SBP reading. The concept is related to but still different from the white-coat effect. In the large Gubbio cohort with long-term FU the novel concept predicted CHD and CVD, independent of several traditional risk factors. However it is obvious that obtaining statistical significance required use of forced Cox models, selected covariates and a cut-off based definition of OWCET. The population attributable risk of OWCET is unclear at the time being. Whether the novel concept of OWCET will add to a better risk prediction in the population at large will have to be demonstrated in other cohort studies.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Annexe 2. Influence du genre sur l'effet blouse blanche résiduel : étude comparative à partir de deux cohortes résidentielles italiennes (Publication 2)

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS
natureresearch

OPEN

Impact of Sex on Office White Coat Effect Tail: Investigating Two Italian Residential Cohorts

Xavier Humbert[1,2], Sophie Fedrizzi[2,3], Joachim Alexandre[2,3], Alessandro Menotti[4], Alain Manrique[2,5], Martino Laurenzi[6], Emmanuel Touzé[7] & Paolo E. Puddu[2,4,8*]

To assess the impact of sex on office white-coat effect tail (OWCET), the waning of systolic blood pressure (SBP) after its waxing during office visit, on the incidence of long-term major fatal and non-fatal events in two Italian residential cohorts [from the Gubbio Study and the Italian Rural Areas of the Seven Countries Study (IRA)]. There were 3565 persons (92 with missing data, 44% men, 54 ± 11 years) included in the Gubbio and 1712 men (49 ± 5 years) in the IRA studies. OWCET was defined as a decrease of ≥10 mmHg in SBP between successive measurements with slight measurement differences between the two cohorts. Cardiovascular (CVD), coronary heart disease (CHD) and stroke (STR) incidences were considered. Over an approximately 20-year follow-up, women with OWCET had an increased risk of CVD [HR: 1.591 (95%CI: 1.204–2.103)], CHD [HR: 1.614 (95%CI: 1.037–2.512)] and STR [HR: 1.696 (95%CI: 1.123–2.563)] events independently of age, serum and HDL cholesterol, cigarettes, BMI and SBP in the Gubbio study. However, there was no increased risk of CVD, CHD or STR in men with OWCET neither in the Gubbio 20-year follow-up nor in the IRA 50-year follow-up. These results were not modified significantly by the correction of the regression dilutions bias between the first and the subsequent SBP measurements. Thus, in primary care, OWCET should be actively evaluated in women as it can improve stratification of long-term CVD, CHD and STR risks.

Whereas an increase of 10 mmHg in systolic BP (SBP) can almost triple the relative risk for cardiovascular disease (CVD)[1–3], the potential presence of the white coat effect (WCE)[2,4] may interfere with these changes during office visits. We have previously described a proxy of WCE obtained during a family medicine visit[5]. It corresponds to the waxing and waning of BP and is defined as a ≥ 10 mmHg difference between the measurement made at the beginning and that made at the end of the visit. We named it 'office white coat effect tail' (OWCET) and showed that OWCET as a dichotomous variable, in the context of the large Gubbio residential cohort study with long-term follow-up, may interact with the exact measurement of BP and with the treatment of high BP, independent of several traditional risk factors including SBP[5]. By multivariate Cox model, a tendency towards increasing the risk by OWCET could also be seen for the incidence of stroke (STR) and for CVD and coronary heart disease (CHD) deaths but not all-cause deaths. However, in all instances sex was coded as a dichotomous variable and the risk was constantly higher in men[5], so that whether OWCET could improve risk prediction in the population at large and in both sexes remained unknown.

In primary prevention, risk factors in women are treated less aggressively than in men[5–10]: Delpech *et al.* have previously shown that the SCORE cardiovascular risk was assessed less frequently in women than in men (OR = 0.63 [0.5–0.8]). A similar difference has been shown in secondary prevention. By the present study, we aimed specifically at investigating the impact of sex on OWCET in the incidence of long-term major fatal and non-fatal events (CVD, CHD and STR) in two Italian residential cohorts [Gubbio and the Italian Rural Areas of

[1]Normandie Université, UNICAEN, Département de médecine générale, 14000, Caen, France. [2]Normandie Université, UNICAEN, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie reperfusion myocardique, 14000, Caen, France. [3]Normandie Université, UNICAEN, CHU Caen Normandie, Service de pharmacologie, 14000, Caen, France. [4]Association for Cardiac Research, 00198, Rome, Italy. [5]Normandie Université, UNICAEN, CHU Caen Normandie, Service de médecine nucléaire, 14000, Caen, France. [6]Centro Studi Epidemiologici di Gubbio (CeSEG), 06024, Gubbio (Perugia), Italy. [7]Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1237, CHU Caen Normandie, Service de Neurologie, 14000, Caen, France. [8]Sapienza University of Rome, Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, 00161, Rome, Italy. *email: puddu.pe@gmail.com

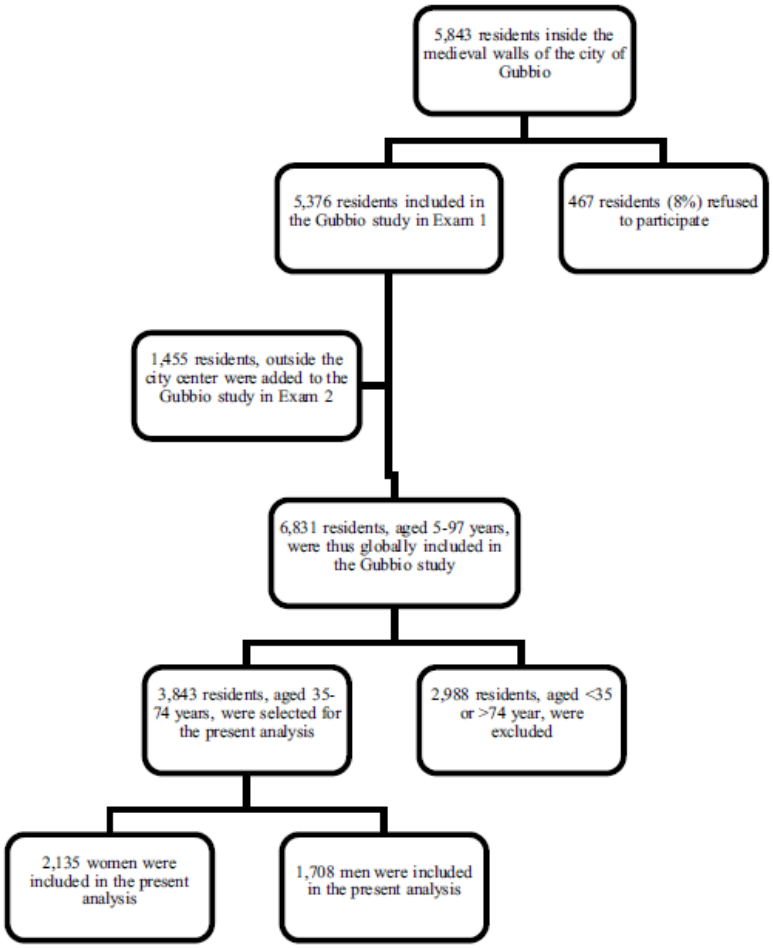


Figure 1. Flow charts of the Gubbio Study.

the Seven Countries Study (IRA)]. Moreover, we asked whether the regression dilution bias (RDB)[1] might interfere, sex-wise, with OWCET and we therefore looked also at this to corroborate the results in women versus men.

Methods

Population and baseline examination. The methods and main results of the Gubbio residential cohort Study have been previously reported[11]. In brief, Gubbio is a hill town, in central Italy, at the lower reaches of the Apennine mountain chain. After approval by the regional ethical committee (see Declarations), an invitation to participate in the study was sent to the entire population aged 5 years and over resident inside the medieval walls (Fig. 1: 5843 individuals). Baseline examination (Exam 1) was performed between 1983 and 1986 after ethical approval by the Ethical Committee of the Local Health Authority of Alto Chiascio (Perugia, Italy) which was followed by the Ethical Committee of the Regional Authority of Umbria (reference #2850/16). A total of 5376 individuals participated in Exam 1. The first follow-up examination (Exam 2) was performed from 1989 to 1992. The invitation to participate in Exam 2 was sent to all individuals in the Exam 1 cohort. Of the 5376 individuals in the Exam 1 cohort (response rate 92%), 418 had died before Exam 2; 3727 individuals participated in Exam 2 (response rate 75%). For exam 2, an additional cohort of 1455 residents outside the city center either volunteered or were invited in order to complete the genealogies of their family. For the purpose of the present study, the Exam 1 cohort and the latter cohort were combined in the analyses.

A comprehensive baseline medical examination was performed including a battery of standard laboratory tests and measurements of special interest to the Gubbio Study in view of its focus on high BP[11]. Verbal consent was obtained from participants in compliance with the Helsinki Declaration. A questionnaire on lifestyle and health problems was administered, and a number of anthropometric, biochemical, biophysical and medical measurements were taken. The data presented here are limited to individuals aged 35 through 74 years in cohort 1 and in cohort 2. The following variables measured at the entry examination were used for the present analysis: age, sex, SBP and diastolic BP (DBP) measured according to a standardized procedure (see below), total serum cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), smoking status, body mass index (BMI). Biochemical measurements

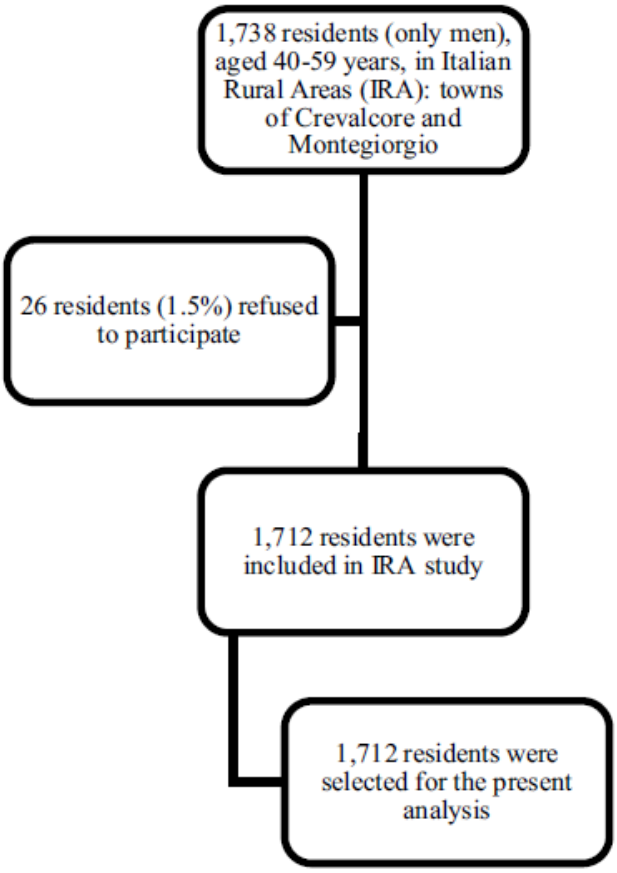


Figure 2. Flow chart of the Italian Rural Areas Study.

were assayed by enzymatic methods: they were performed partly under the external control of the WHO Lipid Reference Center of Prague. In separate analyses (detailed results not reported) we used also fasting blood glucose (FBG).

Individuals from the IRA study were only men of two villages of Northern (Crevalcore) and Central Italy (Montegiorgio), the latter not far from Gubbio. The analysis refers to baseline data of entry field examination held in 1960 (Fig. 2), when the cohorts were aged 40–59 years, with a participation rate of 98.5%, and a follow-up for mortality of 50 years[12]. The 45 baseline variables included age at baseline, family and social indicators, skeletal and anthropometric measurements, biophysical and biochemical measurements, clinical observations and diagnoses of selected major diseases. The following information and measurements taken at the entry examination were used for the present analysis: age in years, approximated to the nearest birthday, sex, SBP according to a standardized procedure (see below), serum cholesterol in mmol/L measured on a casual blood sample, smoking status (the number of cigarettes smoked on average per day, recorded from a standard questionnaire: 0 cigarettes for ex and never smokers), BMI expressed in kg/m^2, derived from height and weight measured according to the technique described in the WHO Cardiovascular Survey Methods manual[13]. The Abel-Kendall method modified by Anderson and Keys was used for cholesterol measurements[14]. Baseline data were collected in the early 1960s before the era of the Helsinki Declaration. Later, oral informed consent was obtained in view of collecting follow-up data.

Blood pressure measurements. In the Gubbio cohort, BP was measured by a physician with the participant in a sitting position, on the right arm positioned at heart level, using a mercury sphygmomanometer with appropriate-sized cuffs. Three measurements were taken following the procedure described in the 1975 WHO Manual[15]. The first measurement was taken at baseline after 5 min rest, then the remaining two measurements were taken approximately 1 minute each apart while the physician remained in the office. Measurements were made by four physicians who had undergone a specific training in BP measurement at the Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health) in Rome and at the London School of Hygiene and Tropical Medicine. The average of the second and third BP measurement was considered the actual BP, and it was used for classifying hypertensive and non-hypertensive subjects at baseline. The first Korotkoff phase was used to indicate SBP and the fifth phase was recorded as DBP; the same procedure was used in all screenings; observers were trained and tested for standardized procedures.

In the IRA cohort, two measurements were taken 1 minute apart and both were recorded at baseline. Two BP measurements were taken in supine position, at the end of a physical examination, using mercury sphygmomanometers and following the procedure described in the 1968 WHO Manual[13]. The average of the two measurements was considered the actual BP, and it was used for classifying hypertensive and non-hypertensive subjects at baseline.

Office white-coat effect tail (OWCET). The three and two BP measurements taken respectively at the initial visit in the Gubbio and in the IRA studies were used to define OWCET as a decrease in SBP between the first and the third measurement $\geq$10 mmHg in the Gubbio study or between the first and the second SBP measurement $\geq$10 mmHg in the IRA study. Individuals with smaller SBP changes were considered as OWCET negative. OWCET positive individuals were considered proxy[5] to those having the classical WCE described by Mancia *et al.* using an invasive method, from the pre-medical appearance to the disappearance of the Doctor, several minutes later[16]. However, in order not to overestimate the phenomenon, we selected a higher difference as compared to the observation of 8 mmHg between the peack intraarterial phase and its tail as graphically reported by Mancia *et al.*[16]. Moreover, a 10 mmHg cut-off is an easy value to remember and corresponds to the quantity considered as a long-term CVD risk factor as related to SBP[1].

Follow-up and outcomes definition. In the Gubbio study, the follow-up was conducted during approximately 20 years (median 185 months), lasting from 13.5 to 19.5 years after the entry examination depending on the cohorts involved (either Exam 1 or 2). In the IRA study, the follow-up was obtained at quinquennial re-examinations (until year 40 of follow-up, except for year 15) and performing systematic searches of possible new events during 50 years.

In both studies, CV events were identified using data collected in subsequent field examinations and for those who did not attend, review of hospital records, interview with subjects, family physicians and telephone interviews. Home visits and postal questionnaires were performed only in the IRA study. Subjects were classified as lost to follow-up after systematic telephone search, home visits, and review of local municipality registers assigning a date when presumably last seen alive. Three end-points were considered for this analysis (5): (1) incidence of hard criteria of CVD, including CHD, non-fatal and fatal STR, non-fatal and fatal peripheral artery diseases (PAD) and non-fatal and fatal heart diseases of uncertain etiology (HDUE) including cases of heart failure, severe arrhythmias and transmission blocks in the absence of a clear CHD with typical characteristics. Cases characterized only by angina pectoris, intermittent claudication and transient ischemic attacks were not classified as hard events; (2) incidence of CHD, including non-fatal and fatal myocardial infarction and sudden coronary death (when other causes could be reasonably excluded); (3) non-fatal and fatal STR for which it was not possible to dissociate ischemic versus hemorrhagic strokes. Other rare cases of heart disease of defined etiology were not considered for analysis. The same criteria described above were used to identify prevalent cases of CVD recorded at entry examination that were excluded from analysis, together with other less common heart diseases, when appropriate.

In all cases, only the first event was used for the analysis. Major cardiovascular events were coded following the 9th Revision of the WHO-International Classification of Diseases[17] for the Gubbio study and 8th Revision of the WHO-International Classification of Diseases for the IRA study[18]. Details on the diagnostic procedures and criteria are reported elsewhere for Gubbio[19,20] or IRA studies[21,22].

Statistical analysis. Briefly[5] data were expressed as means $\pm$ SD or percentage. Comparisons between groups were done by Student's t-test or chi^2-test, where appropriate. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier product-limit method and were compared by the Mantel log-rank test. The effect of selected covariates on survival was evaluated by Cox regression models (Efron ties method) using NCSS version 9 (Hintze J, Kaysville, Utah, USA: www.ncss.com). Models with Breslow's approximations were also run for comparisons. Adjusted hazard ratios [HR $\pm$ 95% confidence intervals, (CI)] were calculated sex-wise by considering 7 covariates (age, BMI, total cholesterol, HDL, cigarettes smoked per day, SBP, OWCET) in the Gubbio study and 6 covariates (age, BMI, total cholesterol, cigarettes smoked per day, SBP, OWCET) in the IRA study. In a side analysis we studied the effect of correcting the RDB on the predictive role of SBP, comparing the first with one of the subsequent measurements, to explore the possibility that the phenomenon under study could be accordingly influenced. We used a variant of the MacMahon *et al.* method[1] where the *dilution factor* was computed by dividing the difference in mean BP between the lowest and the highest quintile of the distribution based on the first BP measurement, by the same difference based on blood pressure levels at successive measurements. The correction of the regression dilution was made by multiplying the *dilution factor* by the original multivariate coefficient of BP and subsequently re-calculating the risk.

Ethics approval and consent to participate. The Authors declare that all methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. The study of Gubbio adheres to the Declaration of Helsinki. Ethical approval was given by the Ethical Committee of the Local Health Authority of Alto Chiascio (Perugia, Italy) which was followed by the Ethical Committee of the Regional Authority of Umbria (reference #2850/16). Informed written consent was given by and filed from all participants. The study was chaired by a steering committee until early 2016 when the Centro Studi Epidemiologici di Gubbio (CeSEG) came into effect to chair it, under the auspices of the Italian Authority for Privacy. For the IRA study, baseline data were collected in the early 1960s before the era of the Helsinki Declaration. Later, oral informed consent was obtained in view of collecting follow-up data.

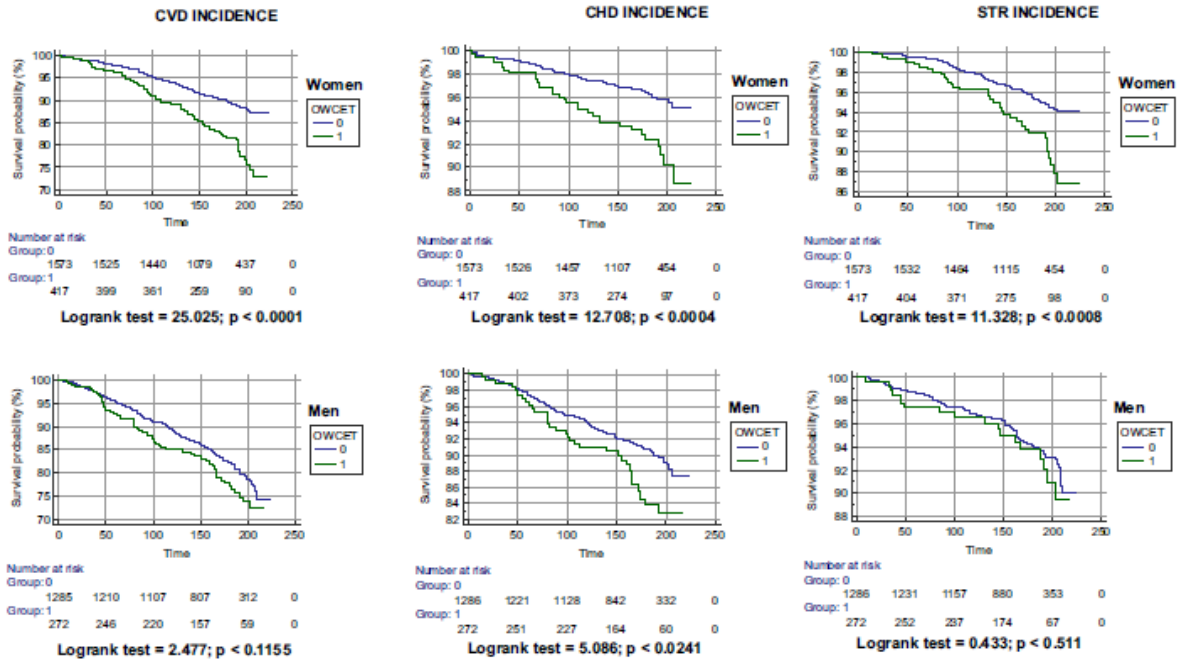


Figure 3. Kaplan-Meier graphs of the 20-year incidence of crude CVD, CHD and STR among women (*upper panels*) and men (*lower panels*) from the Gubbio residential cohort according to the absence (Groups 0) or presence (Groups 1) of office white coat effect tail (OWCET). While the univariate difference between OWCET groups was statistically different for all end-points in women, in men it was so only for CHD incidence.

Results

In the Gubbio Study there were highly statistically significant ($p < 0.00001$) differences, both in women and men, in the distribution of the SBP and of the difference between the third and the first SBP measurement used to define OWCET between subjects categorized as negative or positive OWCET. These were, respectively for SBP [women (N = 1582 versus 419): 135 ± 23 versus 142 ± 23 mmHg; men (N = 1290 versus 272): 133 ± 21 versus 139 ± 20 mmHg] and SBP3-SBP1 [women (N = 1582 versus 419): -1.6 ± 5.1 versus -13.8 ± 4.5 mmHg; men (N = 1290 versus 272): -1.5 ± 4.7 versus -13.4 ± 3.9 mmHg]. Moreover, women with positive OWCET were older than those with negative OWCET (57 ± 10 versus 54 ± 11 years, $p < 0.00001$).

Figure 3 shows the Kaplan-Meier curves of median 185-month follow-up in the Gubbio Study, separately for women (upper panel) and men (lower panel), respectively for the incidence of CVD, CHD and STR. OWCET negative and positive women had highly significant univariate differences ($p < 0.001$) for all outcomes with significantly higher risks among the latter group whereas in men there was only a significant ($p < 0.05$) univariate difference for CHD incidence.

After adjustment for age, SBP, total and HDL cholesterol, cigarettes and BMI, positive OWCET remained significantly associated with a higher risk of CVD, CHD, and STR in women, but not in men (Table 1). We separately performed different analyses (data not shown) either including prevalent cases or adding FBG as a covariate, both with and without prevalent cases but no deviations were seen from the solutions illustrated in Table 1. In all these different analyses, the contributory and statistically significant role of OWCET was confirmed in women but not in men.

In the IRA study, that included men only, we found that positive OWCET did not increase the risk of CVD, CHD, and STR (Fig. 4) yet was slightly different from the one observed in the Gubbio Study and seen in a smaller proportion (5.22%) of the male population, it was always not a significant contributor (HR for CVD in 50 years: 0.857 and 95% CI 0.629–1.168, $p = 0.330$; CHD in 50 years: 1.151 and 95% CI 0.773–1.715, $p = 0.489$; STR in 50 years 0.620 and 95% CI 0.346–1.113, $p = 0.109$) and in ranges superimposable to the ones seen in men from the Gubbio Study. Traditional risk factors in IRA, like the ones investigated in the Gubbio study (but except HDL cholesterol that was not assessed in the IRA cohort), were expectedly predictive of all outcomes (Table 2).

Results on the analysis of RDB are presented synthetically in Table 3 where it appears that the correction of the possible dilution bias does not change the predictive power of the first SBP measurement in the presence of OWCET. Instead, OWCET contribution (detailed results not shown) was always significant and evident in women but not in men also when RDB was taken into account. Specifically, when comparing the solutions with the first SBP measurement and the average SBP in women, the t of the coefficients' difference was -0.0471 (NS) whereas the log-likelihood of the original model with the average SBP (and OWCET) in the Gubbio women was -1481.3965 compared to -1481.7650 of the model containing the first SBP measurement and OWCET.

	Means		Women ( )*						Men ( )*					
			CVD		CHD		STR		CVD		CHD		STR	
			HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Covariates														
	♀	♂												
Age (years)	54.14	52.99	**1.111**	1.092–1.131	**1.082**	1.053–1.111	**1.121**	1.090–1.153	**1.065**	1.051–1.079	**1.027**	1.009–1.045	**1.120**	1.090–1.152
SBP (mmHg)	136.39	133.87	**1.008**	1.003–1.015	1.007	0.998–1.017	**1.011**	1.003–1.020	**1.017**	1.011–1.022	**1.019**	1.011–1.027	**1.010**	1.001–1.020
TC (mg/dL)	225.47	223.75	1.001	0.997–1.004	**1.006**	1.001–1.011	1.001	0.995–1.005	1.002	0.999–1.005	**1.006**	1.003–1.009	0.999	0.995–1.005
HDL (mg/dL)	51.33	44.03	**0.979**	0.968–0.991	**0.967**	0.949–0.986	0.985	0.968–1.003	0.993	0.982–1.004	0.988	0.973–1.004	1.015	0.998–1.033
Cigarettes (N/day)	2.47	7.74	1.020	0.990–1.051	**1.042**	1.004–1.081	1.004	0.954–1.057	**1.023**	1.012–1.034	**1.027**	1.013–1.040	1.012	0.988–1.038
BMI (units)	27.43	27.25	0.995	0.966–1.004	0.990	0.944–1.039	0.973	0.931–1.018	**1.043**	1.010–1.077	1.041	0.997–1.087	**1.066**	1.006–1.129
OWCET (no: 0; yes: 1)	0.21	0.17	**1.591**	1.204–2.103	**1.614**	1.037–2.512	**1.696**	1.123–2.563	0.982	0.733–1.317	1.189	0.810–1.747	0.902	0.530–1.535
Parameters														
Missing x's			68		68		68		24		24		24	
Processed			1934		1934		1934		1539		1539		1539	
Failed			223		89		100		287		152		91	
Censored			1711		1845		1834		1252		1387		1448	
Log likelihood			−1481.40		−605.11		−653.01		−1898.44		−1031.03		−566.03	

Table 1. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of forced Cox model solutions (Efron's ties method, although Breslow's approximation gave similar results), computed on units of covariates, to predict incident events (fatal and non-fatal) in both sexes of the Gubbio population Study during 185 months of median follow-up. SBP: systolic blood pressure (the average between the second and third measurement); TC: total cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; BMI: body mass index; OWCET: office white coat-effect tail coded for >10 mmHg lower difference between the third and the first index SBP measurement; CVD: cardiovascular disease incidence by hard criteria; CHD: coronary heart disease incidence by hard criteria; STR: stroke incidence. When 95% CI do not cross 1, $p < 0.05$ (in bold). *Solutions were done without eliminating prevalent codes and also by eliminating them but having glucose blood levels as a further predictor (mostly not significant due to an increased number of missing X's up to 327 in women and 219 in men). However, no significant deviations were seen of the sex-related results of OWCET that were significant in women (HR from 2.052 to 3.410) and always not significant in men.

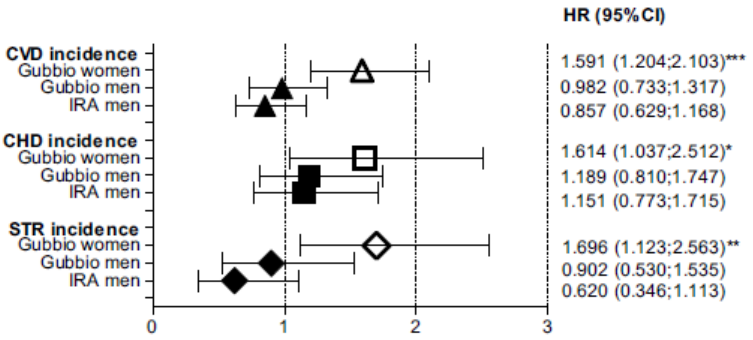


Figure 4. Hazard rates [(HR and 95% confidence intervals (CI)] for the incidence of CVD, CHD and STR in the Gubbio population Study (over 20 years) and in the Italian Rural Areas of the Seven Countries Study (over 50 years), adjusted for age, SBP, total and HDL cholesterol (only total cholesterol in IRA), cigarettes and BMI. Sexes are separated but only men are present in IRA. Note that HR is significant ($p < 0.001$ to 0.05: asterisks) only in women for all end-points.

Discussion

Main findings. The main finding of the study was that in apparently healthy women of the Gubbio residential cohort OWCET predicted CVD, CHD and STR incidences during approximately 20-year follow-up, independent of standard risk factors whereas this was not the case in men (Table 1). Among men, this negative result was externally validated in the IRA study at 50-year follow-up (Fig. 4). When the dichotomous covariate was forced into a multivariate Cox model among Gubbio women, it increased the hazard of incidence of CVD, CHD and STR by 59 to 70% whereas in men no significant change occurred. The correction of RDB of first versus second

	Means	Men ( )[a]					
		CVD		CHD		STR	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Covariates							
	♂						
Age (years)	49.10	**1.090**	1.074–1.106	**1.050**	1.029–1.072	**1.081**	1.055–1.107
SBP (mmHg)	144.13	**1.014**	1.010–1.018	**1.009**	1.004–1.014	**1.013**	1.007–1.019
TC (mg/dL)[b]	201.61	**1.003**	1.002–1.005	**1.005**	1.003–1.007	**1.002**	0.995–1.005
Cigarettes							
(N/day)	8.74	**1.011**	1.004–1.018	**1.013**	1.003–1.022	0.998	0.986–1.011
BMI (units)	25.20	0.987	0.968–1.008	0.990	0.944–1.039	0.978	0.945–1.013
OWCET							
(no: 0; yes: 1)	0.05	0.857	0.629–1.168	1.151	0.773–1.715	0.620	0.346–1.113
Parameters							
Missing x's		102		102		102	
Processed		1610		1610		1610	
Failed		903		447		323	
Censored		707		1163		1286	
Log likelihood		−5744.55		−2973.25		−2104.16	

Table 2. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of forced Cox model solutions (Efron's ties method, although Breslow's approximation gave similar results), computed on units of covariates, to predict incident events (fatal and non-fatal) in both genders of the IRA Study during 50-year of follow-up. SBP: systolic blood pressure (the average between the first and the second measurement); TC: total cholesterol; BMI: body mass index; OWCET: office white coat-effect tail coded for > 10 mmHg lower difference between the second and the first index SBP measurement; CVD: cardiovascular disease incidence by hard criteria; CHD: coronary heart disease incidence by hard criteria; STR: stroke incidence. When 95% CI do not cross 1, $p < 0.05$ (in bold). [a]Solutions were done without eliminating prevalent codes. However, no significant deviations were seen as compared to those reported here. [b]Note that HDL cholesterol was not measured in the IRA Study, differently from the Gubbio Study.

	Gubbio Women	Gubbio Men	IRA Men
Original model including with average SBP and OWCET			
Relative risk	41.0	10.4	1.18
ROC	0.815	0.636	0.542
Model with first SBP and OWCET			
Relative risk	41.0	12.5	1.18
ROC	0.815	0.732	0.542
Model including first SBP (using a multivariate coefficient adjusted for RDB) and OWCET			
Relative risk	41.3	9.8	1.17
ROC	0.815	0.732	0.542
Increase of SBP coefficient by regression dilution factor	8.8%	10.0%	4.6%

Table 3. Comparison of original models with a model where the multivariate SBP coefficient was adjusted for the regression dilution bias (RDB) bound to the subsequent measurements. Relative risk = ratio between quintile 5 and quintile 1 of the estimated risk. ROC: receiver operating characteristic curve.

measurements did not modify significantly these results. Incidentally, women with positive OWCET were significantly older than those with negative OWCET.

When assessing the incidence of CVD, CHD and STR in a previous investigation on this material[5], it was observed that male sex always contributed significantly (HR from 1.459 to 2.116) whereas OWCET increased by 25 to 35% the risk of incidence of CVD and CHD but not of STR incidence. The interaction term sex*OWCET was significant for CVD only (HR 0.626 and 95% CI 0.418–0.937, $p = 0.0229$) and borderline for STR incidence (HR 0.528 and 95% CI 0.270–1.039, $p = 0.0625$) whereas again sex was always a contributor (HR from 1.721 to 2.064) as was OWCET (HR from to 1.579 to 1.654) calculated separately. These preliminary results indicated the need of exploring sex-wise relations of OWCET, what was done specifically in the present investigation.

Sex-related relationships. Manios *et al.* showed by multiple linear regression models, among 2004 Greek subjects who had undergone office BP measurements and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) on

the same day, that female sex (beta = 0.166; $p < 0.001$), age (beta = 0.039, $p = 0.020$), office SBP (beta = 0.727; $p < 0.001$), daytime SBP variability (beta = 0.128; $p < 0.001$) and smoking (beta = 0.031, $p = 0.048$) are independent determinants of systolic WCE[23]. Segre *et al.* had previously demonstrated a significant correlation ($p < 0.05$) between WCE and sex among 670 Brazilian patients[24]. Finally, Streitel *et al.* investigated more recently whether sex was a unique predictor of the WCE in a population of normotensive and high BP patients[25]. The association between sex and the systolic WCE was small in 252 individuals from the US and it was likely accounted for by other variables including age, BMI, state of anxiety, and household income to conclude that sex may be of limited use in helping identifying patients who may be more likely to have WCE. Our study on a true residential population showed that female sex is a significant factor to separate the impact of OWCET in CVD, CHD and STR outcomes multivariately. On the other hand, women with positive OWCET in the present investigation were older by around 3 years than those without and the age difference might have an impact since mechanistically, positive OWCET may be ascribed to arterial stiffness as in the case of WCE.

It is unclear why OWCET is an independent predictor of long-term outcomes among women and not among men. We have no actual means of dissecting this from our study, apart the age difference between women with or without OWCET, and therefore further investigations are warranted: they deserve to concentrate on pathophysiological determinants of BP levels including arterial stiffness and to responses to stimuli such as efforts, emotions and activation of sympathetic and parasympathetic systems either directly or indirectly via psychological interferences.

The impact of WCE/OWCET on CVD risks. There were very few previous reports to assess the impact of WCE on CVD risks. Verdecchia *et al.* in a relatively short-term study performed in the same Italian region as that of the present investigation showed that the rate of fatal and non-fatal CVD events was not increased among hypertensive patients with WCE but sex-wise relationships were not explored[26]. Franklin *et al.*[27] showed in an international case-control study of 1306 subjects that the size of WCE is independent of CVD risk. There are notable differences with the present related to the predictive models used (linear versus exponential), the different types of study (case-control versus longitudinal ones in residential cohorts), the follow-up duration [in general much shorter in all former studies[26,27]] and especially in the peculiarity whereby risk factors were considered, not assessing them as continuous covariates.

Regression dilution bias. RDB (or regression to the mean) is a generally recognized statistical phenomenon that occurs when repeated measurements are made on the same subject or unit of observation[1]. It happens because values are observed with random error. A random error is a non-systematic variation in the observed values around a true mean (e.g. random measurement error, or random fluctuations in a subject). Systematic error, where the observed values are consistently biased, is not the cause of RDB. It is rare to observe data without random error, which makes RDB an ubiquitous phenomenon. There are several methods to compute RDB and we selected one among others. The essential of the result was (Table 3) that RDB did not interfere with the relevance of OWCET among women and we should accordingly conclude that no significant contribution might exist. On the other hand, the time difference between measurements was much shorter than that commonly used in this kind of approach.

Limitations. The Gubbio and IRA studies did not perform ABPM neither was BP measured at home. For the Gubbio study, standard risk factors were measured in the context of an epidemiological investigation in the 80's which had, among its goals, that of assessing the impact of community control of BP and the relationships between mortality and changes in CVD risk factor levels although the use of questionnaires may well be considered a limitation[28]. On the other hand, the IRA study was made to identify CVD risk factors at the beginning of the sixties and ABPM did not exist at the time. Moreover, the analysis and interpretation of the IRA data might have slightly different meaning compared to those of the Gubbio study. In fact, in the IRA study only two BP measurements were recorded (versus three in the Gubbio study) but at the beginning of the 1960's recording two measurements was already an exception in most studies. Clearly, the different methods used and the fact that only men were included in the IRA Study should be considered among the limitations of this study. Other differences between the two studies were the measurement of BP in supine position in the IRA and in sitting position in the Gubbio cohort and the lack of HDL measurement in the IRA cohort (Table 2). Finally, both investigations were carried out in an historical period where primary care did not foresee the potential presence of a specific care manager who may indeed provide an advantage[29] and recognize individuals deserving special attention also on the basis of individualized and sex-specific OWCET.

Conclusions. The idea of assessing the potential contribution of OWCET, a proposed proxy of WCE[5] comes from the methods whereby the BP measurements were obtained in the Gubbio residential cohort, namely spaced measurements with time intervals between the first and the third one. We have shown here an independent predictive role of OWCET on approximately 20-year CVD, CHD and STR incidences in women but not in men, without any statistically significant contribution related to the correction of the RDB. The negative result obtained among Gubbio's men was externally validated in a second Italian residential cohort. It is therefore recommended that clinical visits of women in primary care have these measures taken which might help for prognostication. Older women should be paid more attention in this regard. However, these results should be repeated elsewhere to confirm their sex-wise relevance. It should also be important to assess arterial stiffness to see whether this is related to OWCET age-dependently.

Data availability

Data might be requested to CeSEG provided obtaining the authorization by the Italian Authority for Privacy.

Received: 13 June 2019; Accepted: 28 October 2019;
Published online: 21 November 2019

References

1. MacMahon, S. *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* **335**, 765–774 (1990).
2. Zaninelli, A. *et al.* Office and 24-h ambulatory blood pressure control by treatment in general practice: the 'Monitoraggio della pressione ARteriosa nella medicina TErritoriale' study. *J. Hypertens.* **28**, 910–917 (2010).
3. Thomopoulos, C., Parati, G. & Zanchetti, A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* **34**, 613–622 (2016).
4. Pickering, T. G., Coats, A., Mallion, J. M., Mancia, G. & Verdecchia, P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* **4**, 333–341 (1999).
5. Humbert, X. *et al.* Office white-coat effect tail and long-term cardiovascular risks in the Gubbio residential cohort study. *J. Hypertens.* **36**, 1825–1832 (2018).
6. Delpech, R., Ringa, V., Falcoff, H. & Rigal, L. Primary prevention of cardiovascular disease: More patient gender-based differences in risk evaluation among male general practitioners. *Eur J Prev Cardiol* **23**, 1831–1838 (2016).
7. Hambraeus, K., Tydén, P. & Lindahl, B. Time trends and gender differences in prevention guideline adherence and outcome after myocardial infarction: Data from the SWEDEHEART registry. *Eur. J Prev Cardiol* **23**, 340–348 (2016).
8. Ramani, S. *et al.* Gender differences in the treatment of cerebrovascular disease. *J Am Geriatr Soc* **48**, 741–745 (2000).
9. Tabenkin, H. *et al.* Differences in cardiovascular disease risk factor management in primary care by sex of physician and patient. *Ann Fam Med* **8**, 25–32 (2010).
10. Krähenmann-Müller, S. *et al.* Patient and physician gender concordance in preventive care in university primary care settings. *Prev Med* **67**, 242–247 (2014).
11. Cirillo, M. *et al.* Cohort profile: The Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol* **43**, 713–720 (2014).
12. Fidanza, F., Puddu, V., Imbimbo, A. B., Menotti, A. & Keys, A. Coronary heart disease in seven countries. VII. Five-year experience in rural Italy. *Circulation* **41**, 163–75 (1970).
13. Rose, G. & Blackburn, H. Cardiovascular Disease Survey Methods: WHO Technical Manual No. 56, WHO, Geneva, 1968 Heart Attack Prevention. (1968).
14. Anderson, J. T. & Keys, A. Cholesterol in serum and lipoprotein fractions; its measurement and stability. *Clin. Chem.* **2**, 145–159 (1956).
15. Lanti, M. *et al.* Antihypertensive treatment is not a risk factor for major cardiovascular events in the Gubbio residential cohort study. *J. Hypertens.*, **33**, 736–744, discussion 744 (2015).
16. Mancia, G. *et al.* Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* **2**, 695–698 (1983).
17. World health organization. International classification of Diseases (WHO-ICD-9) World Health organization. International Classfication of Disease adn Causes of Death. 9th Revision. Geneva: WHO; 1975.
18. World health organization. International classification of Diseases (WHO-ICD-8) World Health organization. International Classfication of Disease adn Causes of Death. 8th Revision. Geneva: WHO; 1965 (1965).
19. Puddu, P. E. *et al.* Serum uric acid and eGFR_CKDEPI differently predict long-term cardiovascular events and all causes of deaths in a residential cohort. *Int. J. Cardiol.* **171**, 361–367 (2014).
20. Puddu, P. E., Terradura Vagnarelli, O., Mancini, M., Zanchetti, A. & Menotti, A. Typical and atypical coronary heart disease deaths and their different relationships with risk factors. The Gubbio residential cohort study. *Int. J. Cardiol.* **173**, 300–304 (2014).
21. Menotti, A., Puddu, P. E., Lanti, M., Maiani, G. & Fidanza, F. Cardiovascular risk factors predict survival in middle-aged men during 50 years. *Eur. J. Intern. Med.* **24**, 67–74 (2013).
22. Menotti, A., Puddu, P. E., Maiani, G. & Catasta, G. Age at death as a useful indicator of healthy aging at population level: a 50-year follow-up of the Italian Rural Areas of the Seven Countries Study. *Aging Clin Exp Res* **30**, 901–911 (2018).
23. Manios, E. D. *et al.* Factors influencing white-coat effect. *Am. J. Hypertens.* **21**, 153–158 (2008).
24. Segre, C. A. *et al.* White-coat hypertension and normotension in the League of Hypertension of the Hospital das Clínicas, FMUSP: prevalence, clinical and demographic characteristics. *Arq. Bras. Cardiol.* **80**, 117–126 (2003).
25. Streitel, K. L., Graham, J. E., Pickering, T. G. & Gerin, W. Explaining gender differences in the white coat effect. *Blood Press Monit* **16**, 1–6 (2011).
26. Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A. & Porcellati, C. Prognostic Significance of the White Coat Effect. *Hypertension* **29**, 1218–1224 (1997).
27. Franklin, S. S. *et al.* The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **68**, 2033–2043 (2016).
28. Menotti, A. *et al.* Twenty-year cardiovascular and all-cause mortality trends and changes in cardiovascular risk factors in Gubbio, Italy: the role of blood pressure changes. *J. Hypertens.* **27**, 266–274 (2009).
29. Ciccone, M. M. *et al.* Feasibility and effectiveness of a disease and care management model in the primary health care system for patients with heart failure and diabetes (Project Leonardo). *Vasc Health Risk Manag* **6**, 297–305 (2010).

Acknowledgements

The Authors acknowledge the role of the Municipal ad Health Authorities of Gubbio, of the CeSEG and of the citizens of Gubbio. The research described in this paper was carried out in the context of a PhD Thesis at the University of Caen-Normandie, France, and the analysis was undertaken at the Department of Pharmacology, CHU, Caen, France, after authorization and approval by CeSEG as of January 20, 2017, under the auspices of the Italian Authority for Privacy. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Author contributions

A.M.1 and M.L. collected the data; X.H., S.F., A.M.1. and P.E.P. performed the statistical analysis of the data; X.H. and P.E.P. wrote the manuscript; J.A., A.M.2, M.L. and E.T. reviewed the manuscript for important conceptual definitions and supervised the research group; All Authors read, reviewed, contributed comments and approved the final text while accepting to take full responsibility for its integrity and scientific content.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Annexe 3. Effet blouse blanche résiduel : un outil pertinent en soins premier ? (soumis)

Main title: OFFICE WHITE-COAT EFFECT TAIL: A USEFUL TOOL IN FAMILY PRACTICE?

Running title: OFFICE WHITE-COAT EFFECT TAIL IN FAMILY PRACTICE

X. HUMBERT, MD, MSc, GP 1,2,3,4*

J. LE BAS, MD, GP 1

L. SCHONBRODT, MD, GP 1

P.-A. COUETTE, MD, GP 1

S. DE JAEGHER S, MD, GP 1

A. PITHON, MD, GP 1

J. ALEXANDRE, MD, PhD, Cardiologist 2,3

P.-E. PUDDU, MD, PhD, Cardiologist 3,4

1- Department of General Medicine, Université Caen Normandie, Medical School, UNICAEN, F-14000 Caen, France;

2- CHU Caen, Pharmacology department, F-14000 Caen, France;

3- Université Caen Normandie, Medical School, UNICAEN, CHU Caen, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique, Caen, France ;

4- Sapienza University of Rome, Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, Rome, Italy;

***Corresponding author:**

Xavier Humbert

EA 4650 Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique

Department of General Medicine
Pôle de formation et de recherche en santé, 2, rue des Rochambelles, 14000 Caen, France.

Tel : +332.31.56.82.21; Fax : +332.31.56.82.15 ; e-mail: xavier.humbert@unicaen.fr

ACKNOWLEDGMENTS

The Authors acknowledge Dr. Benoit Soulié, Dr. Philippe Grujard and Prof. Alessandro Menotti for their contributions in the study. They also acknowledge the *Caisses Primaires d'Assurance maladie* from Manche and Orne departments (Normandy, France) for providing the material needed for this study.

DECLARATION OF INTEREST STATEMENT

The Authors declare that they have no conflict of interest to disclose.

Word account: 2281 words
Table account: 3
Figure account: 2

ABSTRACT

Background: White coat effect (WCE) and white coat hypertension (WCH) are hardly both compared in primary care.

Objective: To assess the usefulness of repeated measures of systolic blood pressure (SBP) to dissociate various forms of white-coat interactions.

Methods: An open cross-sectional study on consecutive patients treated or not for high blood pressure was made in family physicians' offices. SBP was measured 5 times by an electronic device. Measurements were performed before (SBP1) and after (SBP5) the office visit by a lay assistant and at the beginning (SBP2), middle (SBP3) and end (SBP4) of visit, by the family physician. Home BP (HBPM) was measured from 3 consecutive days by the patient. WCE and office WCE tail (OWCET) were defined, respectively, as a 10 mmHg SBP increase or decrease between SBP2-SBP1 or SBP4-SBP2. WCH was considered when HBPM was normal (SBP<135 mmHg) at home and high during the SBP2 office visit.

Results: Two hundred five patients (134 women versus 71 men, ratio 1.9, aged 57±16 years) were recruited. In categorical terms, there were 51 patients (25%) who presented with WCE, OWCET was seen in 121 patients (62%) and 47 patients (23%) had WCH. Only 36 patients (18%) presented both OWCET and WCE and 32 (16%) had both OWCET and WCH. The receiver operating characteristic curves (ROCs) of OWCET in diagnosing WCE or WCH were respectively 0.67 ($p<0.0001$) and 0.53 (NS).

Conclusion: Thus, OWCET was predictive of WCE and not of WCH and it is worthwhile to be measured in the family physician office.

KEYWORDS: Blood pressure measurement; home blood pressure; white-coat effect

KEY MESSAGE: Office white-coat effect tail (OWCET) is predictive of white coat effect but not of white coat hypertension. In primary care, OWCET should be searched for as it can improve stratification of long-term CVD-CHD risks.

INTRODUCTION

High blood pressure (BP) is a well-established major risk factor for cardiovascular disease (CVD) with an increase of 10 mmHg in systolic BP (SBP) that can almost triple its relative risk (1). Definitions of BP status are traditionally based on office BP measurements. However, it is sometimes difficult to precisely ascertain BP level during incoming visits, because of several possible causes of BP variability.

When both office -- family physician' consultations -- and out-of-office BP measurements [ambulatory BP monitoring (ABPM) or home BP monitoring (HBPM)] are taken into account, 4 patient categories might be identified: true normotension (normal office and out-of-office BP), sustained hypertension (both elevated office and out-of-office BP), masked hypertension (normal office BP and elevated out-of-office BP) and white-coat hypertension (WCH: elevated office BP and normal out-of-office BP) (2,3).

In 1984, Thomas Pickering made the original description of WCH (4). WCH, also called isolated office or clinic hypertension, is used to define patients who have increased clinic BP and normal BP outside the physician's office (5). It is due to white coat effect (WCE), an alarm reaction to the medical office environment that leads to sympathetic overstimulation and temporary BP elevation (6,7). WCE is described as the quantitative difference between clinic and home blood pressure (ABPM or HBPM). Few demonstrations have ever been given, that the clinic-ambulatory BP difference is due to WCE and consequently the term WCH is probably more appropriate (8). Although WCH guidelines are different, WCH management by family physicians is very similar except for diagnosis, in Canada and in Europe (9). However, ABPM in primary care is relatively expensive, time-consuming and not widely used by general practices apart operative difficulties in patients aged 65 years and older, those with BMI over 30 or people involved in manual work (5,10).

We hypothesized that WCE might correspond to BP waxing and waning and in particular that a certain level on its tail measured in the office (that we previously defined office white-coat effect tail (OWCET) (11), as a proxy of WCE obtained during the time span of a family physician visit, might be useful to dissociate various forms of white-coat interactions and become a potential guidance for treatment decisions. The study was designed to investigate the diagnostic value of OWCET in detecting both WCE and WCH among treated or untreated individuals.

METHODS

Subjects. In a cross-sectional design, a consecutive sample of patients was enrolled in six independent academic family physicians' care practices (Colombelles, Domfront, Evrecy, Honfleur, Livarot, and Orbec) between October 2018 and April 2019 in Normandy, France. The subjects were older than 18 years, treated or not for high blood pressure (HBP).

Patients received thorough oral and written explanation of the study and signed consent. This study was approved by the *Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé* (Caen, France) (no. 515) on 19th June 2019. Data on sociodemographic characteristics (age, sex), lifestyle factors (alcohol or tobacco), past medical history (antihypertensive treatment, history of HBP, diabetes, stroke or coronary heart disease (CHD)). The subjective assessment of psychologic complaints consisted of a self-report measure by an assessment of depression (12) and anxiety (13) made at home.

Blood pressure (BP) measurements. SBP and diasolic BP were measured 5 times (Figure 1) by an electronic sphygmomanometer (Tensoval Duo control OMRON®), each time pushing on a button to start measurement. We concentrate here only on SBP. Measurements were performed before (SBP1) and after (SBP5) the office visit by a lay assistant and at the beginning (SBP2), middle (SBP3) and end (SBP4) of visit, by the family physician. The first and third BP measurement (SBP 2 and SBP 4) were realized in sitting position. The second was realized in sitting or supine position (SBP3). The office BP was defined as mean of SBP3 and SBP4. Home BP (HBPM) was measured, using the same electronic device, from 3 consecutive days by the patient. Triplicate readings (1-2 min apart) at home were performed in the morning and the evening, taken in a quiet room after 5 minutes of rest, with the patient seated with their back and arm supported, according to French HBP guidelines (14). Average HBPM was the average of all BP readings performed at home by the electronic sphygmomanometer for at least 3 days.

White-coat interactions. WCE (15) and OWCET (11) were defined, respectively, as a 10 mmHg SBP increase or decrease between SBP2-SBP1 or SBP4-SBP2. WCH (5) was considered when HBPM was normal (SBP<135 mmHg) at home and high during the mean of SBP3 and SBP4 office visit.

Statistical analysis. Data were expressed as means ± SD or percentage. Comparisons between groups were done by t Student's test or chi-2 test, where appropriate. Correlations between direct and indirect measures of WCE were examined by computing Pearson's

correlation coefficient. Receiver operating characteristics (ROC) curves analysis was carried out to illustrate and compare the diagnosis performance of OWCET using NCSS version 9 (Hintze J, Kaysville, Utah, USA: www.ncss.com).

RESULTS

Participant's characteristics (Table 1). There were 205 individuals included in the study. They had 59.8±15.7 years and the majority were women (65.4%). Few are smokers (8.0%) or had an history of diabetes (10.7%), CHD (6.3%) or stroke (3.4%). There were 80.0% who were anxious and 9.1% were depressive. Averaged SBP and DBP, derived from the averaged 3rd and 4th BP measurement, were respectively 126.4±13.4 and 83.3±11.5 mmHg There were 41.2% of patients on antihypertensives drug. After HBPM and the abovementioned averaged clinic BP measurements, 42.3% were classified as normotensives, 5.1% as masked hypertensives, 24.0% with WCH and 28.6% with HBP.

Definition of WCE. BP evolution was characterized by a similar BP from before to the end of family physician consultation (SBP1 versus SBP5, respectively 139.9±21.5 versus 138.2±19.5 mmHg, p=0.07) although during family physician consultation there were overall slight decreases (SBP2 versus SBP4 were 141.5±21.7 versus 135.1±20.2 mmHg, $p<10^{-5}$). HBPM values were less elevated than SBP1 (126.4±13.4 versus 139.9±21.5 mmHg, $p<10^{-5}$) and SBP5 (138.2±19.5 mmHg, $p<10^{-5}$). SBP2-HBPM difference was significantly higher than WCE [SBP2-SBP1] difference (respectively 15.6±16.8 versus 1.6±15.5 mmHg, $p<10^{-5}$) but

were poorly correlated (r=0.47, $p<10^{-5}$). This relation was also significantly true in subject who presented with positive (respectively 8.9±17.0 versus 23.1±16.0 mmHg, $p<10^{-5}$) or negative OWCET (respectively -3.2±12.5 versus 11.0±15.8, $p<10^{-5}$). The correlations were again quite poor (r=0.46, $p<10^{-5}$ and r=0.47, $p<10^{-5}$, respectively) (Table 2).

Subjects with OWCET. There were 121 with positive OWCET (Table 3). SBP were similar between subjects with positive or negative OWCET before (SBP1: 141.3±21.9 versus 139.1±21.3 mmHg, p=0.44), after (SBP5: 140.0±20.8 versus 137.1±18.7 mmHg, p=0.39) family physician visit and at home (HBPM: 128.5±14.1 versus 125.1±12.9 mmHg, p=0.1). During family physician visit, individuals with positive OWCET had an SBP decrease from 150.3±21.5 mmHg (SBP2) to 131.1±19.7 mmHg (SBP4). See Figure 1 for the SBP evolution during the study phases.

Only 36 patients (18%) presented both OWCET and WCE and 30 were women (ratio 5.0). There were, finally, 47 patients (23%) to present with WCH and 34 were women (ratio 2.6) but only 32 (26%) had both OWCET and WCH and 11 were women (ratio 2.9).

In continuous terms, OWCET (from SBP2-SBP4 difference) was highly correlated with WCE (SBP2-SBP1 difference) in all subjects (r=0.80, $p<10^{-5}$), positive (r=0.78, $p<10^{-5}$) and negative OWCET (r=0.76, $p<10^{-5}$). SBP2-HBPM differences in positive (r=0.53, $p<10^{-5}$) and negative (r=0.26, p=0.004) OWCET subjects were poorer. SBP2-SBP3 and SBP3-SBP4 differences were less correlated to WCE or SBP2-HBPM difference than SBP2-SBP4 difference (Table 3).

Diagnostic potentials. Sensivity of diagnosis potential of OWCET to estimated WCH was 68%. Negative predictive value was 80%. In another hand, there was a low specifity (40%) with a high false positive proportion (n = 89). The positive predictive value was 26%. The ROC curves of SBP4-SBP2 in diagnosing OWCET, WCE or WCH were respectively 0.50, 0.50, 0.64 (all NS) whereas ROC curves of OWCET in diagnosing WCE or WCH were respectively 0.67 ($p<0.0001$) and 0.53 (NS). Figure 2 shows a diagnostic comparison of OWCET versus WCE or WCH, using respectively continuous (Fig. 2A) or dichotomous (Fig. 2B) definitions of OWCET. When the former definition was used, there was a statistically significant ($p<0.0019$) difference in the potential of OWCET to diagnose WCE versus WCH.

DISCUSSION

We showed that OWCET was more correlated to SBP2-SBP1 difference (WCE definition) than SBP2-HBPM difference (WCH definition) and ROC curves by dichotomous terms were higher to diagnose WCE than WCH (0.67 versus 0.53, $p<0.0019$) with a significant statistical difference between these two. Thus, the OWCET cut-off point of 10 mmHg in SBP2-SBP4 difference might be practically used in the family physician office targeted at individualizing a relatively high proportion (here 39%) of patients only 22% of whom are known hypertensives, thus expanding the potential for treatment decisions. Incidentally, this

might be obtained by performing in the office repeated measures of SBP by electronic devises out of which OWCET might be easily derived.

Definition of WCE. Parati et al. (8) have previously shown that the difference clinic and daytime average BP does not reflect the real WCE. They have compared this difference with the actual response to BP measurement by a physician in the clinic environment. For that, they continuously monitored BP for 45 min by a finger device operated on before the clinic visit of a physician unknown by the patient. They found a significant SBP difference between clinic and day time periods (11.1±3.5 versus 38.2±3.1). In our study, we found and inverse relation (15.6 versus 1.6 mmHg, $p<10^{-5}$). Several aspects should be considered to explain these major differences. Parati et al. (8) made this study in a hypertension outpatient center, among 28 patients with mild essential hypertension who were untreated or had their antihypertensive treatment withdrawn for 3 weeks. We had instead a different protocol because the family physicians were very well known by the 205 patients. These latters were either treated or untreated for HBP and we measured BP 5 times including BP measurements before and after the office visit which was done by an assistant.

WCE and OWCET. Quantitative OWCET (as obtained by SBP2-SBP4 difference) was highly correlated with WCE (SBP2-SBP1 difference) in all subjects ($r=0.80$, $p<10^{-5}$), positive ($r=0.78$, $p<10^{-5}$) and negative ($r=0.76$, $p<10^{-5}$) OWCET. Our noninvasive SBP measurements, probably spot the final phase of the Mancia's et al. measured WCE which importantly took also the pre-medical appearance (6). However, in order not to overestimate the phenomenon, we

have selected a higher difference as compared to the observation of approximately 8 mmHg between the pick intraarterial phase and its tail (6). Moreover, a 10 mmHg cut-off is an easy to remember value and corresponds to the quantity considered as a long-term CVD risk factor as related to SBP (1). With this concept in mind, we have previously shown that OWCET was useful to predict long-term major fatal and nonfatal events in the Gubbio residential cohort (11). There were 3572 persons (44% men, 54±11 years old) included. Over 185 months median follow-up, individuals with positive OWCET had significantly higher risk factors except for smoking, which was less frequent. OWCET was associated with an increased risk of both CVD [HR 1.25 (95% CI 1.02-1.52)] and CHD [HR 1.35 (95% CI 1.01-1.80)] events independently of traditional risk factors (age, sex, total cholesterol, HDL, cigarettes and BMI) including SBP. When effective antihypertensive treatment was considered, there was a significant higher CVD risk in individuals with positive OWCET ($P<0.037$). In uncontrolled or untreated individuals, those with positive OWCET also had a higher risk ($P<0.073$). This underlines that OWCET might long-term CVD index risk, independent of conventional risk factors and might thus call attention to decide to which patient is appropriate to give antihypertensive treatment for primary preventive purposes.

Comparaison with WCH. Sheppard et al. (16) have been previously shown that repeated measurements in clinic can predict out-of-office BP level in an observational cohort study. The characteristics of change in SBP over six clinic readings were defined by SBP drop, slop and quadratic coefficient using polynomial regression modelling. The single clinic SBP drop was

predictive of the WCE (sensitivity 90%, specificity 50%, PPV 56%, NPV 88%). The real limit of this protocol is the multiple BP measurements. After participants had been seated for 5 min of rest, six BP measurements were taken automatically at intervals of 1-min (chosen however in the range 1-5-min), whereas in this investigation, during the family physician visit, only 3 SBP measurements were sufficient.

Unattended office BP measurement. Overall, automated multiple BP readings in the doctor's office improve reproducibility of BP measurement, and if the patient is seated alone and unobserved, the WCE can be substantially reduced or eliminated (17,18). Moreover, the BP values are lower than those obtained by conventional office BP measurement and are similar to, or even less than those provided by daytime ABPM or HBPM (19). Presently, the relationship between BP readings obtained with conventional office BP measurement and unattended office BP measurements remains unclear, but available evidence suggests that conventional office BP readings may be at least 5-15 mmHg higher than SBP levels obtained by unattended office BP measurements (20). However, use of unattended office BP measurement in a recent clinical trial [the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)] (21) generated controversy about its quantitative relationship to conventional office BP measurement; its feasibility in routine clinical practice has also been questioned (5). It was estimated in 2014 that more than 25% of Canadian primary care physicians used automated office BP measurement (22) and it is recommended by the Canadian Hypertension Education Program since 2010 (23). In daily practice, a «seven-minute consultation» is the norm in family

physician office in particular in the British National Health Service, corresponding to forty-seven minutes a year for the each patient (24). In these conditions, it seems quite difficult to apply unattended office BP measurements in all family physicians' offices.

Conclusion. We propose here an approach which is easier and without any real change from routine except for BP measurements at the beginning and the end of the consultation as the essential practical implication of our investigation whose SBP cut-off value (10 mmHg) for OWCET seems easy to recall and of relevant value.

DECLARATION OF INTEREST STATEMENT

The Authors declare that they have no conflict of interest to disclose.

REFERENCES

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765–74.

2. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J-M, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21(5):821–48.

3. 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(11):2193–8.

4. Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG, Devereux RB, Sullivan PA, Marion RM, et al. What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension*. 1984;6(4):574–8.

5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041.

6. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*. 1983;2(8352):695–8.

7. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension*. 1987;9(2):209–15.

8. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension*. 1998;31(5):1185–9.

9. Humbert X, Fedrizzi S, Touzé E, Alexandre J, Puddu P-E. White-coat hypertension: management and adherence to guidelines by European and Canadian GPs. A cross-sectional clinical vignette study. *BJGP Open*. 2019 [Epub ahead of print]

10. Mazalovic K, Morlon F, Beis J-N, Duglet P-E, Cottin Y, Zabawa C. Validity of ambulatory blood pressure monitoring in daily primary healthcare practice in France. *Blood Press Monit*. 2018;23(6):288–93.

11. Humbert X, Fedrizzi S, Alexandre J, Menotti A, Manrique A, Touzé E, et al. Office white-coat effect tail and long-term cardiovascular risks in the Gubbio residential cohort study. *J Hypertens*. 2018;36(9):1825–32.

12. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1974;7(0):151–69.

13. State-Trait Anxiety Inventory ; Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., C... on eHive [Internet]. eHive. [cited 2019 Aug 4]. Available from: https://ehive.com/collections/5889/objects/534515/statetrait-anxiety-inventory

14. HAS, SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2018:1-4

15. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, et al. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens*. 1995;8(8):790–8.

16. Sheppard JP, Holder R, Nichols L, Bray E, Hobbs FDR, Mant J, et al. Predicting out-of-office blood pressure level using repeated measurements in the clinic: an observational cohort study. *J Hypertens*. 2014;32(11):2171–8; discussion 2178.

17. Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure - 15 Years to SPRINT. *J Clin Hypertens*. 2016;18(8):721–4.

18. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1985;7(4):597–601.

19. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55(2):195–200.

20. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2016;25(4):228–34.

21. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16.

22. Myers MG, Kaczorowski J, Dawes M, Godwin M. Automated office blood pressure measurement in primary care. *Can Fam Physician*. 2014;60(2):127–32.

23. Myers MG, Tobe SW, McKay DW, Bolli P, Hemmelgarn BR, McAlister FA, et al. New algorithm for the diagnosis of hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(10):1369–74.

24. Gray DP. Forty-seven minutes a year for the patient. *Br J Gen Pract*. 1998;48(437):1816–7.

TABLES AND FIGURES

Table 1. General characteristics of the 205 subjects

Age	59.8±15.7
Gender	
(female/male)	1,89 (134/71)
Smoking status	37/205 (8.0%)
History of diabete	22/205 (10.7%)
History of CHD	13/205 (6.3%)
History of stroke	7/205 (3.4%)
Antihypertensive medications	84/205 (41.2%)
Mean SBP (mmHg)	126.4±13.4
Mean DBP (mmHg)	83.3±11.5
Blood pressure status	
Normal	83/196 (42.3%)
WCH	47/196 (24.0%)
HBP	56/196 (28.6%)
MHT	10/196 (5.1%)
Anxious status	164/205 (80.0%)
Depressive status	17/186 (9.1%)

CHD: coronary heart disease

DBP: diastolic blood pressure

HBP: high blood pressure

MHT: masked hypertension

OWCET: office white coat effect tail

SBP: systolic blood pressure

WCH: white-coat hypertension

Table 2. Comparaison and correlation between OWCET status and different SBP differences

	Positive OWCET		Negative OWCET		All	
	Mean ± SD (p-value)	Correlation and p-value	Mean (±SD) and p-value	Correlation and p-value	Mean (±SD) and p-value	Correlation and p-value
SBP2-SBP1 vs SBP2-SHBPM	8.9±17.0 vs 23.1±16.0 ($p<10^{-5}$)	r=0.46 $p<10^{-5}$	-3.0±12.5 vs 11.0±15.8 ($p<10^{-5}$)	r=0.47 $p<10^{-5}$	1.6±15.5 vs 15.6±16.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.47 $p<10^{-5}$
SBP2-SBP4 vs SBP2-SBP1	13.4±17.6 vs 8.9±17.0 ($p<10^{-3}$)	r=0.78 $p<10^{-5}$	-3.23±11.5 vs -3.0±12.5 (p=0.17)	r=0.76 $p<10^{-5}$	3.2±16.3 vs 1.6±15.5 ($p<10^{-4}$)	r=0.80 $p<10^{-5}$
SBP2-SBP4 vs SBP2-SHBPM	13.5±17.5 vs 23.1±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.53 $p<10^{-5}$	-3.11±11.55 vs 11.0±15.8 ($p<10^{-5}$)	r=0.26 p=0.004	3.3±16.3 vs 15.6±16.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.49 $p<10^{-5}$
SBP2-SBP3 vs SBP2-SBP1	12.8±16.6 vs 8.9±17.0 (p=NS)	r=0.38 $p<10^{-4}$	-1.5±10.4 vs -3.0±12.5 (p=0.16)	r=0.34 $p<10^{-4}$	4.4±14.9 vs 1.6±15.5 (p=0.04)	r=0.48 $p<10^{-5}$
SBP2-SBP3 vs SBP2-SHBPM	13.4±16.2 vs 23.1±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.41 $p<10^{-4}$	-1.38±10.4 vs 11.0±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.38 $p<10^{-5}$	4.4±14.9 vs 15.7±16.9 ($p<10^{-5}$)	r=0.48 $p<10^{-5}$
SBP3-SBP4 vs SBP2-SBP1	6.3±11.7 vs 8.9±17.0 ($p<10^{-5}$)	r=-0.10 p=NS	0.1±11.0 vs -3.0±12.5 (p=0.01)	r=-0.3 $p<10^{-4}$	2.5±11.8 vs 1.6±15.5 (p=NS)	r=-0.08 p=NS
SBP3-SBP4 vs SBP2-SHBPM	5.9±11.7 vs 23.1±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=-0.18 p=NS	-0.1±11.1 vs 11.1±15.9 ($p<10^{-5}$)	r=-0.22 p=0.02	2.5±11.8 vs 15.7±16.9 ($p<10^{-5}$)	r=-0.10 p=NS

OWCET: Office white coat effect

SBP: Systolic blood pressure

SHBPM: Systolic home blood pressure monitoring

Table 3. Characteristics of the 205 subjects with OWCET and WCH status

	WCH (n=47)	No-WCH (n=149)	p-value	Positive OWCET (n=121)	Negative OWCET (n=75)	p-value
Age	60.38±11.58	55.89±16.12	NS	57.51±16.14	56.34±15.55	NS
Gender (female/male)	34/13	93/56	NS	72/49	55/20	0.04
Smoking status	2 (4.2%)	31 (20.8%)	0.04	16 (13.2%)	21 (28.0%)	NS
History of diabete	6 (12.8%)	15 (10.1%)	NS	11 (9.1%)	11 (14.7%)	NS
History of CHD	3 (6.4%)	9 (6.0%)	NS	7 (5.8%)	6 (8.0%)	NS
History of stroke	1 (2.1%)	5 (3.4%)	NS	3 (2.5%)	4 (5.3%)	NS
Antihypertensive medications	20 (42.5%)	61 (40.9%)	NS	34 (28.1%)	50 (66.7%)	0.04
Mean SBP	147.03±12.37	133.02±20.37	10^{-3}	134.28±19.02	137.06±20.37	0.05
Mean DBP	88.47±10.92	82.15±11.36	NS	82.63±10.90	83.70±11.95	NS
Blood pressure status						
Normal	0 (0.0%)	83 (55.7%)	NA	51 (42.1%)	32 (42.7%)	NS
WCH	47 (100.0%)	0 (0.0%)	NA	32 (26.3%)	15 (20.0%)	NS
MHT	0 (0.0%)	10 (6.7%)	NA	4 (3.3%)	22 (29.3%)	0.001
HBP	0 (0.0%)	56 (37.6%)	NA	34 (28.2%)	22 (29.3%)	10^{-7}
Anxious status	39 (86.7%)	124 (86.7%)	NS	101 (83.5%)	62 (82.7%)	NS
Depressive status	5 (10.9%)	12 (8.4%)	NS	5 (4.1%)	12 (16.0%)	NS

CHD: coronary heart disease

DBP: diastolic blood pressure

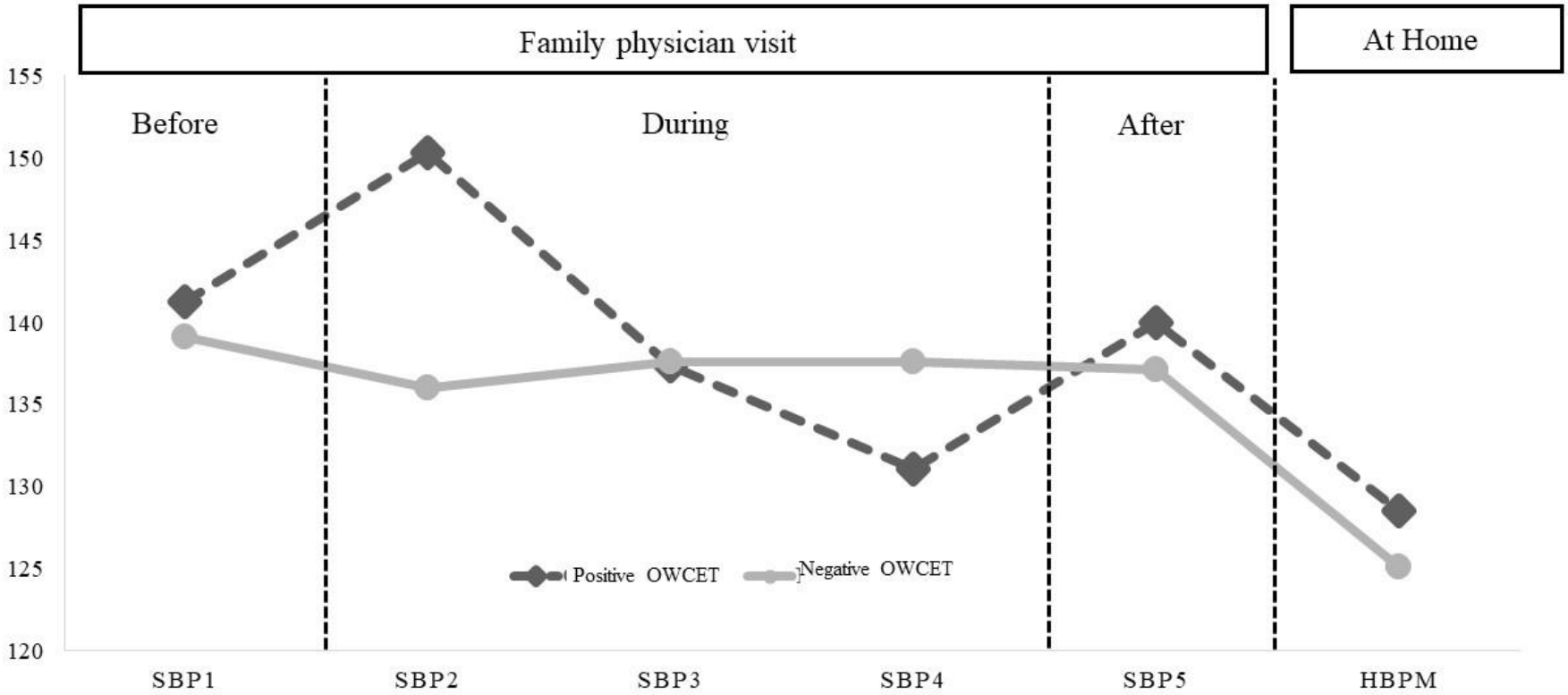
HBP: high blood pressure

MHT: masked hypertension

OWCET: office white coat effect tail

SBP: systolic blood pressure

WCH: white-coat hypertension



	SBP1	SBP2	SBP3	SBP4	SBP5	HBPM
Positive OWCET	141.3±21.9	150.3±21.5	137.4±20.1	131.1±19.7	140.0±20.8	128.5±14.1
Negative OWCET	139.1±21.3	136.0±20.0	137.6±19.9	137.6±20.2	137.1±18.7	125.1±12.9
P-value	0.44 (NS)	10^{-5}	0.96 (NS)	0.02	0.39 (NS)	0.1 (NS)

Figure 1. SBP evolution in term of OWCET status. BP: blood pressure, HBPM: home BP monitoring, OWCET: office white coat effect tail, SBP: systolic BP

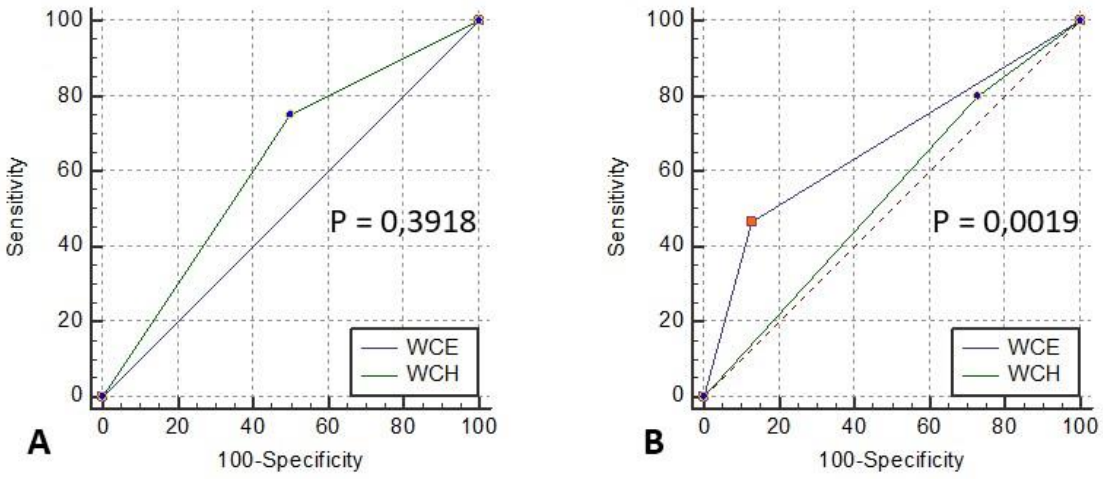


Figure 2. Diagnostic comparisons of office white coat effect tail (OWCET) versus white coat effect (WCE) or white coat hypertension (WCH) hypertension receiver operating characteristic curves using continuous (A) or dichotomous (B) OWCET definition

Annexe 4. Hypertension blouse blanche : prise en charge et utilisation des recommandations par les médecins généralistes européens et canadiens. Etude transversale par vignette clinique. (Publication 3)

BJGP Open

RESEARCH

White-coat hypertension: management and adherence to guidelines by European and Canadian GPs. A cross-sectional clinical vignette study

Xavier Humbert, MD, MSc[1,2,3,4]*, Sophie Fedrizzi, PharmD, MSc[5,6,7], Emmanuel Touzé, MD, PhD[8], Joachim Alexandre, MD, PhD[9,10,11], Paolo-Emilio Puddu, MD, PhD[12,13]

[1]PhD Student, Department of General Medicine, Université Caen Normandie, Medical School, Caen, France; [2]GP, Pharmacovigilance Regional Center, CHU Caen, Caen, France; [3]GP, Pharmacology Department, CHU Caen, Caen, France; [4]GP, Medical School, Université Caen Normandie, Caen, France; [5]Pharmacist, Pharmacovigilance Regional Center, CHU Caen, Caen, France; [6]Pharmacist, Pharmacology Department, CHU Caen, Caen, France; [7]Pharmacist, Medical School, Université Caen Normandie, Caen, France; [8]Physician and Professor, Medical School, Université Caen Normandie, Caen, France; [9]Physician and Lecturer, Pharmacovigilance Regional Center, CHU Caen, Caen, France; [10]Physician and Lecturer, Pharmacology Department, CHU Caen, Caen, France; [11]Physician and Lecturer, Medical School, Université Caen Normandie, Caen, France; [12]Physician and Professor, Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; [13]Physician and Professor, Medical School, Université Caen Normandie, Caen, France

***For correspondence:** xavier.humbert@unicaen.fr

Competing interest: The authors declare that no competing interests exist.

Received: 30 May 2019
Accepted: 24 June 2019
Published: 02 October 2019

This article is Open Access: CC BY license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Author Keywords: white-coat effect, white coat hypertension, hypertension, blood pressure monitoring, ambulatory, guidelines, general practice, primary health care

Copyright © 2019, The Authors;

DOI:10.3399/bjgpopen19X101664

Abstract

Background: White-coat hypertension (WCH) is also referred to as 'isolated clinic hypertension'. While it is a frequently encountered phenomenon, WCH is not systematically evoked, and its management remains unclear due to the contradictory guidelines provided by professional societies.

Aim: To examine WCH management by GPs in Europe and Canada.

Design & setting: A clinical vignette of a possible case of WCH was created from the literature, and the responses of GPs to WCH-specific questions in a cross-sectional electronic questionnaire were compared.

Method: Complete electronic questionnaire responses from Europe and Canada were systematically analysed.

Results: Among 770 eligible questionnaires (useful response rate: 10.6%), 43.5% were from France, 19.2% from Belgium, 7.8% from England, 19.5% from Switzerland, and 10.0% from Canada. Based on the clinical information provided in the vignette, GPs overall diagnosed hypertension and WCH equally (50.7% versus 49.3%, respectively). Canadian GPs suggested hypertension more frequently than European GPs in general (64.2% versus 46.1%, $P<10^{-4}$), and more frequently used ambulatory blood pressure monitoring ([ABPM] 42.3% versus 26.1%, $P = 0.01$). In both groups of GPs, WCH was managed similarly (no treatment, 100% versus 97.3%, $P = 0.39$). Generally, the GPs all followed WCH patients for 3–6 months (51.3% versus 66.2%, $P = 0.1$), and they were not aware of the WCH guidelines (47.3% versus 52.1%, $P = 0.54$).

Conclusion: Although WCH guidelines are different, WCH management by GPs is very similar except for diagnosis. Homogeneity in WCH guidelines is required and should be systematically implemented in hypertension guidelines to avoid inappropriate management of the condition.

How this fits in

The consequences of WCH are controversial. Many contradictory guidelines have been published by professional societies, but the 'real-life' practices of GPs treating WCH are unknown. Despite these differences, this study shows that WCH is managed similarly in Europe and Canada.

Introduction

Blood pressure (BP) status is traditionally based on office BP measurements. When both office (GP consultation) and out-of-office BP measurements (ABPM or home BP monitoring [HBPM]) are taken into account, four patient categories can be identified: true normotension (normal office and out-of-office BP), essential hypertension (both elevated office and out-of-office BP), masked hypertension (normal office BP and elevated out-of-office BP), and WCH.[1,2]

In 1984, Thomas Pickering wrote the original description of WCH.[3] WCH, also called isolated office or isolated clinic hypertension, is used to describe patients who have increased clinic BP and normal BP outside the physician's office.[4]

The overall prevalence of WCH in the general population is estimated to be approximately 10%–15%, and it amounts to 30% in patients with increased clinic BP recordings.[2] WCH is more frequent in women, non-smokers, and patients with low clinic BP and smaller left ventricular mass at echocardiography.[5] However, it is still controversial whether WCH represents a benign phenomenon. Some prospective studies exist regarding the association between WCH and cardiovascular disease (CVD) events, but the results are inconsistent. Over a median 10.6-year follow-up, Franklin *et al*[6] showed that subjects with low CVD risk and WCH have a CVD morbidity–mortality risk similar to that of age-adjusted normotensive control subjects (hazard ratio [HR] 1.06; 95% confidence intervals [CI] = 0.66 to 1.72, P=0.80). In contrast, Banegas *et al*[7] showed that WCH was associated with all-cause mortality (HR, 1.79; 95% CI = 1.38 to 2.32, P<0.001) in a multicentre national cohort that included 63 910 adults recruited from 2004–2014. Moreover, the results for CVD mortality were similar to those for all-cause mortality in the same study.[7]

Relatively old worldwide guidelines did not provide any specific recommendations regarding WCH management.[8–10] More recently, the European Society of Cardiology, American Heart Association, and Hypertension Canada introduced a few guidelines for managing this phenomenon.[11–14] The guidelines are unclear, however; there are some contradictions between the guidelines regarding WCH management, such as those produced in Canada[14] compared to those in Europe.[12] In this context, the authors examined WCH management by GPs as function of the country of practice: that is, France, Belgium, England, and Switzerland (grouped as 'Europe') and Canada.

Method

Electronic questionnaire

An electronic questionnaire was prepared in both French and English with three parts (***Box 1***). The first part referred to a clinical vignette of a typical case of essential hypertension and questions related to the case (diagnostic hypothesis, complementary exams, hypertension management). The case was a woman aged 60 years, without any smoking history, who has a BP of 170/90 at the beginning of the examination in the clinic. After a few minutes of rest, her BP becomes 150/90. She has a similar BP profile for 1 year. She is considered to be at low CVD risk because she has few cardiovascular risk factors (essential hypertension, female). The diagnosis of essential hypertension was given in the second part of the electronic questionnaire after a mean BP of 140/90 was obtained with HBPM. This second part of the questionnaire consisted of more specific questions related to WCH (diagnosis, characteristics, management) and presented the case of a patient with high CVD risk (past history of diabetes and hypercholesterolaemic disease). The last part of the electronic questionnaire contained

Box 1 Electronic questionnaire

Clinical vignette:

A 60-year-old woman presents for a routine health review including a blood pressure (BP) check. She doesn't smoke and takes no regular medication, she drinks occasional alcohol and says has little salt in her diet. On examination, the only abnormality found is that her BP is 170/90. A second BP taken after 5-minutes rest is 150/90.

From her medical record, her blood pressure 12 months ago was 150/90. She has no personal medical history. Nine months ago, she had a cholesterol of 5.8.

Part 1: general questions

Question 1: First, which diagnosis are you considering? (only one possible answer)
a) Essential hypertension
b) White-coat hypertension

Question 2: What do you want to do? (only one possible answer)
a) Nothing
b) Review at the practice
c) Home monitoring
d) Ambulatory monitoring

Question 3: If you had done home blood pressure monitoring (three measures morning, midday and evening, 3 days in a row) and the average blood pressure is 140/90, what is your conclusion? (only one possible answer)
a) Normal blood pressure
b) White-coat hypertension
c) Essential hypertension
d) Masked hypertension

Part 2: specific questions

Question 4: Finally, you prescribe for this patient ambulatory blood pressure monitoring. You observe normal blood pressure over 24 hours and your conclusion is white-coat effect. Do you treat this patient with an antihypertensive agent? (only one possible answer)
a) Yes
b) No

Question 5: What dietary advice do you give to this patient? (several possible responses)
a) Reducing salt in diet
b) Rationalise alcohol consumption
c) Increasing of exercise

Question 6: If this patient was diabetic with a cholesterol of 6.2 and a family history of hypertension, would you treat this patient with an antihypertensive drug? (only one possible answer)
a) Yes
b) No

Question 7: How do you think this patient's BP will progress over time?
a) It will remain normotensive with a white-coat effect
b) It will evolve towards essential hypertension

Question 8: How often would you plan to see this patient? (only one possible answer)
a) Not routinely
b) Within 3–6 months
c) Within 1 year

Question 9: What would affect your decision to offer ambulatory BP monitoring to this patient? (several possible responses)
a) Social security cover
b) Patient's adherence to this management
c) Difficulty of therapeutic education (patient would not take advice on having her BP managed by eg, medication)

Question 10: What would affect your decision to offer home BP monitoring? (several possible responses)
a) Social security cover

continued on next page

Box 1 Continued

b) Patient's adherence to this management
c) Difficulty of therapeutic education (patient would not take advice on having her BP managed by eg, medication)

Question 11: Are you are of any national guidance on the management of white-coat hypertension? (only one possible answer)
a) Yes, I am aware of and use the guidance
b) I know there are guidelines but I don't routinely use them
c) I do not think there is any guidance on the management white-coat hypertension
d) I know there is no guidance on the management of white-coat hypertension

Demographic questions
Question 12: Would you describe yourself as (only one possible answer):
a) Female
b) Male
c) Other/prefer not to answer

Question 13: What is your year of birth? (only one possible answer)
[dropdown menu , options from 1940 to 1990]

Question 14: In which country are you practising? (only one possible answer)
a) Belgium
b) Canada
c) England
d) France
e) Switzerland

Question 15: How would you describe the area in which you work? (only one possible answer)
a) Rural practice
b) Urban practice
c) Mixed urban and rural practice

Question 16: What is your mode of practice? (only one possible answer)
a) Outpatient clinic
b) Hospital
c) Mixed (outpatient clinic + hospital)
d) Replacement general practitioner

Question 17: Do you have a teaching and/or academic role? (only one possible answer)
a) No, I do not teach, train, or hold an academic post
b) I hold an academic post
c) Yes, I am a trainer and offer training to doctors in my practice
d) Yes, I am involved in undergraduate teaching in my practice
e) Other:

questions related to basic demographic information: sex, year of birth, country (Belgium, Canada, England, France, or Switzerland), place of practice (urban, rural, or mixed urban–rural practice), type of practice (outpatient clinic, hospital, mixed [outpatient clinic and hospital], or replacement GP), and university activity (teacher and/or tutor). Excluded from the analysis were physicians with specific activity (full hospital activity or replacement GP), and questionnaires that were not completely filled out. Responders had the opportunity to formulate free comments at the end of the electronic questionnaire.

Mailing to GPs

After the validation of the electronic questionnaire by two independent French GPs and two independent French cardiologists trained in hypertension management, the form was sent by email to all GPs registered in national or regional databases (that is, *Cercles de médecins généralistes* in Belgium, the *Fédération des Médecins Omnipraticiens du Québec* in Canada, the NHS in England, the *Conseil départemental de l'Ordre des médecins* of 5 areas [Côtes d'Armor, Finistère, Morbihan, Orne, Seine-Maritime] in France, and the *Société Médicale de la Suisse Romande* in Switzerland),

between 5 Oct 2017 and 27 Mar 2018. A reminder was sent 2 months after the initial message, and the study was closed on 27 Jun 2018. The participation of GPs was voluntary and anonymous. GPs were not paid to participate in this study. Substitutes for GPs or GPs without ambulatory activity were excluded during the analysis.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using NCSS statistical software (version 12, 2018). X^2 and student *t*-tests were used for the comparison of categorical and quantitative variables, respectively. The results were reported using beta, standard deviation (SD), and *P* values. A *P* value <0.05 was considered statistically significant.

Results

General results

From 5 Oct 2017 to 27 Mar 2018, *n* = 7263 questionnaires were sent out in Europe (France *n* = 4057; Switzerland *n* = 1303; Belgium *n* = 1151; and England *n* = 752) and *n* = 854 in Canada. In total, 973 questionnaires were returned (overall response rate: 12.0%), and 770 questionnaires (79.1%) were eligible for analysis (useful response rate: 10.6%). Of the returned questionnaires, 693 were from Europe (*n* = 335, 43.5% from France; *n* = 150, 19.5% from Switzerland; *n* = 148, 19.2% from Belgium; and *n* = 60, 7.8% from England), and 77 (10.0%) were from Canada. Overall, the mean GP age was 49.2 (SD 13.0) years, and 379 (49.2%) were male. Regarding other demographic data, GPs practised equally in rural and urban places (45.1% versus 44.9%, respectively), the main type of practice was in a group (73.2%), and 53.3% participated in university activities. Canadian GPs had the same sex distribution (*P* = 0.19) and the same mean age (*P* = 0.84) as European GPs. The place of practice of GPs in Canada and Europe was similar (*P* = 0.15), as was the participation in university activities (*P* =

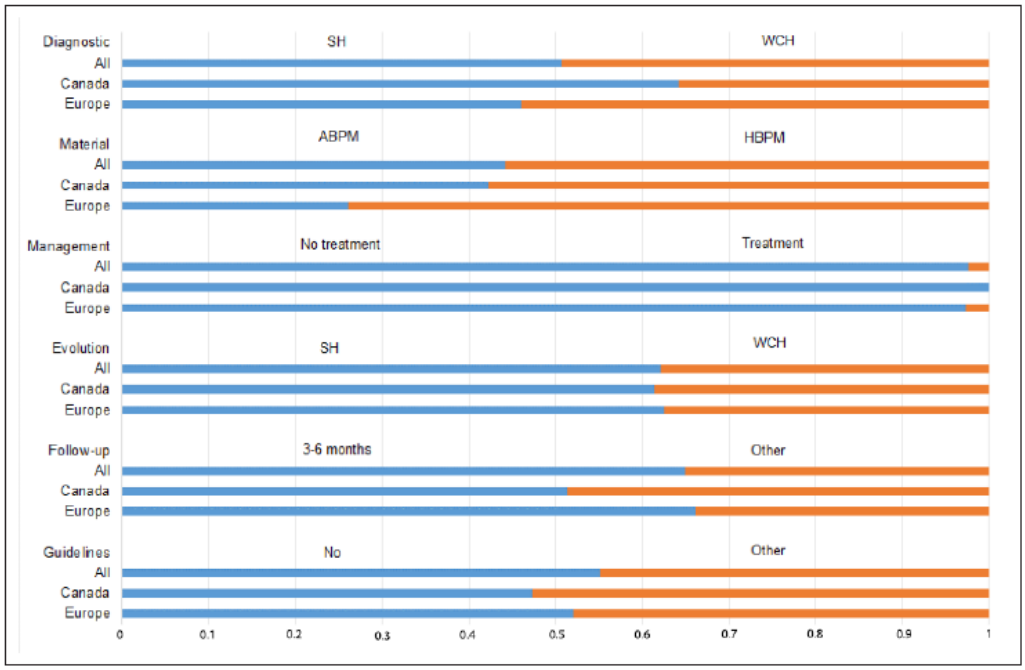


Figure 1 Comparisons between Canadian and European GPs concerning clinical vignette responses

ABPM = ambulatory blood pressure monitoring. HBPM = home blood pressure monitoring. SH = sustained (essential) hypertension. WCH = white-coat hypertension.

0.37). Finally, Canadian GPs more frequently practised in an ambulatory group than European GPs (91.7% versus 72.5%, respectively; $P<10^{-4}$).

Clinical vignette

In the first part of the clinical vignette, regarding the diagnostic hypothesis, GPs suggested essential hypertension and WCH equally (50.7% versus 49.3%, respectively). In the second part (with a BP of 140/90 after HBPM), GPs mainly suggested essential hypertension (45.9%), followed by WCH (26.1%), normotension (18.9%), and masked hypertension (6.1%). Likewise, in the second part of the questionnaire, GPs used ABPM or HBPM for the WCH diagnosis (95.2%) and did not treat WCH (97.7%) in patients with a low CVD risk. In contrast, half of the GPs treated WCH in patients with a high CVD risk. They wished to follow the patients with WCH for 3–6 months (65.0%). Moreover, they mainly predicted an evolution towards essential hypertension (62.1%). Finally, the majority of GPs declared that no guidelines exist for WCH (52.2%).

Comparisons between Canadian and European GPs (Figure 1)

In this specific analysis, Canadian and European GPs did not give the same diagnosis in the clinical vignette (part 1): Canadian GPs more frequently diagnosed essential hypertension than European GPs (64.2% versus 46.1%, respectively, $P<10^{-4}$). They all used ABPM or HBPM to make the diagnosis (97.1% versus 95.3% for Canadian and European GPs, respectively, $P = 0.76$), but Canadian GPs used ABPM more frequently than European GPs (42.3% versus 26.1%, respectively, $P = 0.01$). In the second part, they used the same management approach to WCH (no treatment of WCH, 100% versus 97.3% for Canadian and European GPs, respectively, $P = 0.39$) even for a patient with high CVD risk (no treatment of WCH in patient with high CVD risk, 52.1% versus 51.3% for Canadian and European GPs, respectively, $P = 0.9$). Similarly, they followed WCH patients for 3–6 months (51.3% versus 66.2% for Canadian and European GPs, respectively, $P = 0.1$). They predicted the same evolution of WCH towards essential hypertension (61.4% versus 62.5% for Canadian and European GPs, respectively, $P = 0.8$). Finally, both Canadian and European GPs reported being unaware of WCH guidelines in their country ([*Box 1*, question 11, answer C] 47.3% versus 52.1%, respectively, $P = 0.54$).

Discussion

Summary

This study investigated the impact of WCH guidelines on primary care in Europe and Canada. Canadian GPs more frequently diagnosed essential hypertension, but they adopted an attitude towards WCH management similar to that of the European GPs, even for a patient with high CVD risk. All GPs followed up similarly with WCH patients for 3–6 months.

Strengths and limitations

This study is the first to investigate what the impact of the WCH guidelines has been on the daily practice of GPs internationally. Few studies have previously investigated the practices of physicians regarding the diagnosis and management of hypertension, and its distinction from WCH. In 2000, Hyman and Pavlik[15] showed that 43% of physicians had higher BP thresholds for the diagnosis and treatment of hypertension than the 140/90 mmHg criterion.[15] Although recommendations regarding the management of WCH exist, they are only available in a few sets of hypertension guidelines,[4,11,12,14] and they are completely absent in others.[8–10] Moreover, whereas WCH guidelines have been published for several years, they are often not known to physicians. Indeed, half of GPs in the present study were unaware of their existence.

The main weakness of this study is the risk of inadequate representativeness due to the low participation rate (10.6%), particularly in Canada. This is a commonly occurring problem of primary care surveys,[16] particularly with unpaid studies. However, several reviews have noted that low response rates in GP surveys do not necessarily introduce selection bias.[17,18] Moreover, a clinical vignette is a validated tool for assessing variation in physicians' practices.[19] The authors could not conduct the same study in other places of interest where WCH guidelines exist (the US or Japan, for example). Only GPs were studied, but similar WCH diagnostic and management difficulties may be encountered by other physicians, such as cardiologists or nephrologists. Nevertheless, good theoretical knowledge

on WCH does not seem to prevent misdiagnosis: a better understanding of WCH guidelines is, therefore, much needed.

Comparisons with existing literature

The management of WCH is different in the Canadian and European guidelines. In randomised controlled trials (RCTs) of BP follow-up strategies, patients in whom antihypertensive medications have either been reduced or stopped are thought to represent individuals with WCH. Staessen *et al*[20,21] have already shown in two RCTs that the use of HBPM to diagnose WCH permits a significant reduction in antihypertensive medication use without changes in other clinical cardiovascular surrogate outcomes (that is, electrocardiographic and echocardiographic left ventricular mass and cardiovascular symptoms) compared to use of office BP measurements only (25.6% versus 11.3%, respectively; $P<0.001$), but only in short follow-up studies of 182–365 days. Consequently, according to Canadian guidelines, if the out-of-office average BP is not elevated, WCH should be diagnosed and pharmacologic treatment should not be initiated[14] because WCH is considered to be without any CVD-related consequences. Additionally, antihypertensive drugs have been shown to effectively and persistently lower office BP, with no concomitant reduction of ambulatory BP values.[22,23] However, whether these BP changes lead to CVD protection has not been investigated by adequately powered studies, and thus the answer to this question remains unknown. It should be considered inevitable that people with WCH have been represented in RCTs documenting the protective effect of antihypertensive drugs.[12] In a recent subanalysis of the HYVET trial, Bulpitt *et al*[24] showed that in the oldest hypertensive patients (aged over 80 years), WCH was present in 55% of the trial population. Consequently, antihypertensive drug treatment cannot definitively be excluded for patients with WCH because few studies have been performed investigating the effect of antihypertensive drug treatment specifically on this patient group, including studies with long-term follow-up. Mancia *et al*[25] suggest that WCH is not benign and might warrant medication. During a 10-year follow-up, 42.6% of patients with WCH developed hypertension. Compared with normotensive subjects, adjusting for age and sex, the risk of becoming hypertensive was significantly higher for WCH subjects (odds ratio 2.51; $P<0.0001$).[25] Overtreatment of patients with WCH with antihypertensive drugs has a medico-economic impact, while effectiveness is uncertain. European guidelines explain that an antihypertensive treatment may be considered in patients with WCH, particularly for people with evidence of hypertension-mediated organ damage, or with a high or very high CVD risk.

BP varies during the day and is also different between the clinic and home, even in normotensive patients. An out-of-office BP measurement refers to a measurement obtained with the use of either HBPM, or ABPM. This type of monitoring provides a larger number of BP measurements compared to conventional office BPs in conditions that are more representative of daily life.[26] The real difficulties are the different definitions of hypertension and whether it is defined according to office BP, ABPM or HBPM. Hypertension is definite when office BP ≥140/90 mmHg, or from HBPM ≥135/85, or the 24-hour mean BP from ABPM ≥130/80, or the night-time mean BP from ABPM ≥120/70, or the daytime mean BP from ABPM ≥135/85. These different cut-offs are confusing in daily practice.[12] Misdiagnosis might lead to inappropriate prescriptions and, consequently, extra costs (in medications and office visits), especially in cases of side effects from medications in older patients with multiple comorbidities.[26] The European Society of Hypertension has also described the classification of office BP measurements and definitions of hypertension grades from grade one hypertension (systolic blood pressure [SBP]: 140–159 and/or diastolic blood pressure [DBP]: 90–99), to grade two hypertension (SBP: 160–179 and/or DBP: 100–109), to grade three hypertension (SBP ≥180 and/or DBP ≥110).[12]

Regarding follow-up with WCH patients, Canadian guidelines indicate that physicians should plan an annual follow-up visit. In contrast, in Europe, adapted follow-up for WCH patients is less frequent (no less than every 2 years). Despite these guidelines, it is interesting to note that GPs mostly followed-up with WCH patients every 3–6 months (51.3% versus 66.2% for Canadian and European GPs, respectively, $P = 0.1$) in the present study. Indeed, 42.6% of patients with WCH will develop essential hypertension within a few years.[11,25] Consequently, evolution towards high blood pressure can be more precisely detected with this frequent follow-up schedule.

Implications for research and practice

As GPs are frequently confronted with WCH, they should be aware of this phenomenon. Guidelines for the treatment of WCH must be better known, particularly regarding the use of ABPM or HBPM to improve the diagnosis. Finally, attitudes concerning the treatment of WCH remain ambiguous. Well-designed studies, such as RCTs, must be performed in primary care settings to clarify WCH management, as was done in the HYVET2 study, for example.[27] Moreover, a comparison with secondary care settings may also be interesting.

In conclusion, guidelines for WCH management and follow-up are different in Canada and Europe. However, management of WCH by GPs is very similar, except for diagnosis. Homogeneity in WCH guidelines is definitely required and should be systematically implemented in hypertension guidelines to avoid potential inappropriate management of the condition.

Funding

There are no funders to report.

Ethical approval

This study was declared to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (reference number: 14-20170623-01R1) on 23 Jun 2017.

Provenance

Freely submitted; externally peer reviewed.

Acknowledgements

The authors thank the *Conseil départemental de l'Ordre des médecins* of 5 areas (*Côtes d'Armor, Finistère, Morbihan, Orne, Seine-Maritime*) in France; the *Fédération des Médecins Omnipraticiens du Québec* in Canada; the *Cercles de médecins généralistes* in Belgium; the NHS in England; the *Société Médicale de la Suisse Romande* in Switzerland; and the physicians who participated in this study.

References

1. 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**(**5**): 821–848. DOI: https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00001
2. 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**(**11**): 2193–2198. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282ef6185
3. Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG, *et al.* What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension* 1984; **6**(**4**): 574–578. DOI: https://doi.org/10.1161/01.HYP.6.4.574
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; **31**(**7**): 1281–1357. DOI: https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
5. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, *et al.* Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens* 2001; **19**(**6**): 1015–1020. DOI: https://doi.org/10.1097/00004872-200106000-00004
6. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, *et al.* The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**(**19**): 2033–2043. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.035
7. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, *et al.* Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018; **378**(**16**): 1509–1520. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712231
8. Kovell LC, Ahmed HM, Misra S, *et al.* US hypertension management guidelines: a review of the recent past and recommendations for the future. *J Am Heart Assoc* 2015; **4**(**12**): e002315. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002315
9. James PA, Oparil S, Carter BL, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; **311**(**5**): 507–520. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427
10. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG127]. 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/cg127 (accessed 30 Aug 2019).
11. Gelfer M, Dawes M, Kaczorowski J, *et al.* Diagnosing hypertension: evidence supporting the 2015 recommendations of the Canadian Hypertension Education Program. *Can Fam Physician* 2015; **61**(**11**): 957–961.

Annexe 5. Hypertension et inhibiteurs de recapture de la sérotonine : analyse de deux bases de pharmacovigilance

Fundamental & Clinical Pharmacology

ORIGINAL ARTICLE

Hypertension induced by serotonin reuptake inhibitors: analysis of two pharmacovigilance databases

Xavier Humbert[a]*, Sophie Fedrizzi[b], Basile Chrétien[c], Marion Sassier[c], Haleh Bagheri[d], Sandrine Combret[e], Milou-Daniel Drici[f], François Le Bas[a], Paolo E. Puddu[g,h], Joachim Alexandre[b]

[a]Département de médecine générale, UNICAEN, EA4650, Normandie Université, Caen 14000, France
[b]Service de pharmacologie, UNICAEN, EA4650, CHU Caen Normandie, Normandie Université, Caen 14000, France
[c]Service de pharmacologie, UNICAEN, CHU Caen Normandie, Normandie Université, Caen 14000, France
[d]CHU Toulouse, Centre régional de pharmacovigilance, Toulouse 31000, France
[e]CHU Dijon, Centre régional de pharmacovigilance, Dijon 21000, France
[f]CHU Nice, Centre régional de pharmacovigilance, Nice 06000, France
[g]UNICAEN, EA4650, Normandie Université, Caen 14000, France
[h]Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, Sapienza University of Rome, Rome 00161, Italy

Keywords
antidepressants, hypertension, serotonin reuptake inhibitors

Received 25 May 2018; revised 1 November 2018; accepted 26 November 2018

*Correspondence and reprints: xavier.humbert@unicaen.fr

ABSTRACT

Drug-induced hypertension was described with several pharmacological classes, especially with serotonin reuptake inhibitors (SRIs). However, this link has remained controversial: the French summary of product characteristics specify a risk of hypertension only with paroxetine and sertraline. To identify a possible class effect common to all SRIs, our study investigated the reports of hypertension associated with SRIs in two pharmacovigilance databases. Two different types of investigations were performed: (i) a comparative study in VigiBase®, which is the World Health Organization (WHO) pharmacovigilance database (PVDB), from where notifications of hypertension with six SRIs (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) were extracted. The relationship between the suspected SRIs and the occurrence of hypertension was assessed by calculating reporting odds ratio (ROR) in a case/non-case design; (ii) a descriptive study of hypertension reports associated with SRIs in the French pharmacovigilance database (FPVDB). In VigiBase®, 14 824 notifications of SRI-induced hypertension (2.5%) were identified (mean age 54.3 years, mainly women 69.1%). Among them, 3 879 (26.2%) were associated to sertraline; 3 118 (21.0%) to fluoxetine; 2 725 (18.4%) to paroxetine; 2 570 (17.3%) to citalopram; 2 295 (15.5%) to escitalopram; and 237 (1.6%) to fluvoxamine. A significant ROR value was found with all six SRIs (ROR range from 1.16 to 1.92). In the FPVDB, 24 reports of hypertension were found with all six SRIs used at standard doses, mainly in women (66.7%) with a mean age of 57.8 years and a median time of onset of 6 days. In 10 cases (42%), patients had a history of hypertension. This study, performed in real conditions of life, shows a significant pharmacovigilance safety signal between the use of SRIs and the development or worsening of hypertension.

INTRODUCTION

Hypertension is a well-established major risk factor for cardiovascular disease (CVD) [1,2]. Hypertension is mostly essential, but sometimes a secondary high blood pressure cause induced by renal parenchymal disease, renal artery stenosis, hyperaldosteronism, or pheochromocytoma can also be suspected. Moreover, most physicians are less aware that high blood pressure may be due to medications [3].

Depression occurs at a higher rate in patients with uncontrolled hypertension compared to normal population [4]. Antidepressant medication could significantly interfere with both depression symptoms and hypertension control in this context, causing confusion regarding the impact of each parameter on hypertension occurrence and/or control [5]. Among antidepressant drugs, monoamine oxidase inhibitors (MAOI) can cause severe hypertension by increasing the monoamines action such as norepinephrine [6]. Tricyclic antidepressants can also cause severe hypertension [7]. A cohort study of 2 981 individuals showed that patients taking tricyclic antidepressants were more likely to have hypertension stage 1 (odds ratio (OR) 1.90, 95% confidence interval (CI) 0.94–3.84, $P < 0.05$) and hypertension stage 2 (OR 3.19, 95% CI 1.35–7.59, $P < 0.01$) [8]. These agents can trigger hypertensive crises in patients with an unrecognized pheochromocytoma [9,10]. Serotonin reuptake inhibitors (SRIs) are currently considered as first-line antidepressant drugs because of potential lower risk of adverse drug reactions (ADR) [11]. SRI-induced hypertension remains a controversial topic and the French summary of product characteristics (SPC) only set forth a risk of hypertension with paroxetine and sertraline [12].

Thus, we aimed to perform a case/non-case study in VigiBase®, the World Health Organization (WHO) pharmacovigilance database (PVDB), in order to study the link between hypertension and SRIs, and determine whether SRI-induced hypertension was a class effect or not. Moreover, to describe more accurately the main clinical characteristics of such situations, we also reported data registered in the French pharmacovigilance database (FPVDB).

MATERIALS AND METHODS

Population/Data source

Two different pharmacovigilance databases were used for this study: VigiBase® and the FPVDB. VigiBase®, the WHO global individual case safety report database, was used to retrieve information [13]. It contains more than 16 million individual case safety reports (ICSRs) received from 120 member countries worldwide since 1968. ICSRs include administrative information (country, type of report, qualification of reporter), patient data (gender, age), date of onset reaction and nature of the outcome using MedDRA 20.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terms, WHO assessment causality, and drug(s) involved (name, drug start and stop dates, time to onset, indication, dose, dechallenge, rechallenge). Level of completeness of information was also reported. Each ADR was characterized as 'serious' or 'non-serious' according to the WHO definition. Serious ADR included death, life-threatening situations, hospitalization, hospitalization prolongation, persistent incapacity or disability, clinically relevant judged situation by the physician reporting the case [14]. We collected, when available, information about antihypertensive drug use and presence of cardiovascular morbidities (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death). Secondly, FPVDB consists of a database established in 1985 to record spontaneously occurring ADRs [15]. Case causality assessment is performed for all adverse effects registered in the FPVDB in accordance with the French standardized practice [15]. It contains 5 intrinsic causality levels: I0, excluded; I1, dubious; I2, plausible; I3, likely; I4, very likely.

Case/non-case study in VigiBase®

Cases were patients with hypertension. For our analysis, we considered all ICSRs registered with the *System Organ Class MedDRA* (version 20.1): *SMQ « Hypertension »* (broad) between 1968 and the 8th of August 2018. Non-cases were all the reports without hypertension. Drug exposure was identified, according to the Anatomical Therapeutic and Clinical classification, by the presence in the report of one of the six SRIs of interest (paroxetine, sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, escitalopram, citalopram). The positive control was celecoxib, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) *coxib*, well known to provoke hypertension [17]. A disproportionality analysis was performed in a case/non-case design, between a drug exposure and the occurrence of an ADR [18,19], in order to estimate the reporting odds ratio (ROR) with their 95% CI for each SRI.

Descriptive study in FPVDB

Spontaneous hypertension reports (MedDRA PT « Hypertension » and PT 'Blood pressure increased') submitted to the FPVDB from 1 January 1985 to 17 January 2018 were extracted, in which at least one of

the six SRIs considered was reported (whatever the dosages and formulations). For each report, many parameters (patient characteristics, history of hypertension, ADR and drug exposure, ADR delay of occurrence, imputation, 'serious' or not, outcome) were collected. Only reports with causality assessment ≥I2 and with SRIs considered 'suspected' were included [16].

Statistical analysis

Data were expressed as means ± SD or percentage. For the case/non-case analysis, we estimated the ROR with 95% CI for each SRI-hypertension pair, and a safety signal was identified with an ROR>1 and a lower 95% CI limit >1 using NCSS version 9 NCSS 12 Statistical Software (2018). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss).

RESULTS

Case/non-case study in VigiBase®

Among the 17 620 054 ICSRs in Vigibase®, 595 856 were related to the six SRIs. According to the selection criteria, 14 824 were hypertensive cases (2.5%). SRI-induced hypertension concerned mainly women (69.1%) with mean age of 54.3 ± 15.7 years. 3 879 (26.2%) were associated to sertraline; 3 118 (21.0%) to fluoxetine; 2 725 (18.4%) to paroxetine; 2 570 (17.3%) to citalopram; 2 295 (15.5%) to escitalopram and 237 (1.6%) to fluvoxamine. Moreover, 6 152 (41.5%) cases were associated with the use of antihypertensive drugs. 1 839 cases reported cardiovascular morbidities (1 038 cases of myocardial infarction and 801 cases of strokes). 1 273 deaths were reported among which 267 cardiovascular deaths (1.8%) were identified. 13 130 cases were considered as serious cases (88.6%; *Table I*).

Table II shows that SRIs were associated with a significant ROR value. The ROR value of positive control (celecoxib) was 2.52 (95% CI 2.44–2.60).

Descriptive study in the FPVDB

Results obtained with all six SRIs led us to investigate the main patient profiles in the FPVDB, which is a database previously described by T (*Table III*). Vial [14]. In FPVDB, 5 863 notifications with hypertension were selected with 16 related to citalopram (0.3%), 17 to escitalopram (0.3%), 30 to fluoxetine (0.5%), 6 to fluovoxamine (0.1%), 48 to paroxetine (0.8%), and 17 to sertraline (0.3%). *Table III* shows all 24 notifications with four of all the SRIs which have an important imputability score (I2 or more): paroxetine (n = 9, 78% of women, age 63.4 ± 23.4 years, mean dose 37.8 ± 47.1 mg, range 10–160 mg), fluoxetine (n = 6, 50% of women, age 56.8 ± 20.5 years, mean dose 20.0 ± 0 mg), citalopram (n = 6, 83.3% of women, 54.2 ± 11.3, mean dose 26.7 ± 10.3 mg, range 20–40 mg), or sertraline (n = 3, 33% of women, age 49.7 ± 9.5 years, mean dose 66.7 ± 28.9 mg, range 50–100 mg). Hypertension induced by SRIs was more often present with female gender (67%) and mean age was 57.8 ± 18.4. Delay of occurrence

Table I Characteristics of the 14 824 individual case safety reports (ICSRs) of hypertension with the six SRIs (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline) registered in VigiBase®.

Characteristics	Vigibase® (N = 14 824)
Female, n (%)	10 343 (70.0%)
Age, mean ± SD [min-max]	55.4 ± 15.7 [0.02[a]; 98]
Seriousness of the ADR, n (%)	
Serious	13 130 (88.6%)
Overall death	1 273 (9.7%)
Cardiovascular death	267 (1.8%)
Hospitalization	6 762 (51.5%)
Life threatening	604 (4.6%)
Others	4 333 (33.0%)
Unknown	158 (1.2%)
Non-serious	1 694 (11.4%)
Completeness score, mean ± SD [min-max]	0.4 ± 0.1 [0; 1]
Co-morbidities	
Myocardial infarction	1 038 (7.0%)
Stroke	801 (5.4%)
Haemorragic stroke	46 (0.3%)
Use of antihypertensive drugs	6 152 (41.5%)

SD, standard deviation; min, minimum; max, maximum.
[a]2 days of life.

Table II Reporting odds ratio (ROR) of hypertension in 14 824 patients receiving SRIs in Vigibase®.

	Cases	Non-cases	ROR	IC95%
All SRIs	14 824	581 032	1.71	[1.68; 1.74]
Paroxetine	2 725	113 695	1.65	[1.59; 1.72]
Sertraline	3 879	140 500	1.91	[1.85; 1.97]
Fluoxetine	3 118	132 188	1.63	[1.57; 1.69]
Fluvoxamine	237	13 977	1.16	[1.02; 1.32]
Escitalopram	2 295	82 253	1.92	[1.85; 2.01]
Citalopram	2 570	98 419	1.80	[1.73; 1.87]
Celecoxib	4 260	117 361	2.52	[2.44; 2.60]

ROR, reporting odds ratio; SRIs, serotonin reuptake inhibitors.

N	Age	Gender	Drug	Dose	Associated suspected drug(s)	History of hypertension	Delay of occurence	Imputation score	Serious	Outcome
1	12	M	Paroxetine	20 mg	None	No	6 D	I3	Yes	R
2	71	F	Paroxetine	20 mg	None	No	2 D	I2	Yes	R
3	78	F	Paroxetine	40 mg	None	Yes	14 D	I2	Yes	R
4	80	F	Paroxetine	10 mg	Furosemide/spironolactone, disopyramide	Yes	15 D	I2	Yes	R
5	75	F	Paroxetine	20 mg	Moclomebide, prednisone, urapidil	Yes	9 D	I2	No	R
6	78	F	Paroxetine	40 mg	U	Yes	2 W	I2	Yes	R
7	43	F	Paroxetine	160 mg	Zolpidem, alprazolam, domperidone, digoxine, propranolol	Yes	1 D	I2	Yes	R
8	53	M	Paroxetine	20 mg	Pregabaline, bromazepam, zolpidem, metformine, U	Yes	1 D	I3	Yes	R
9	81	F	Paroxetine	10 mg	Zopidone, bromazepam	No	1 M	I3	No	R
10	50	M	Sertraline	50 mg	None	No	35 D	I2	Yes	R
11	59	M	Sertraline	100 mg	None	No	4 M	I2	Yes	R
12	40	F	Sertraline	50 mg	None	No	1 D	I2	No	R
13	51	M	Fluoxetine	U	Zopidone, meprobamate, verapamil, tiapride	No	U	I2	Yes	R
14	25	F	Fluoxetine	20 mg	Amitriptyline	No	12 D	I2	Yes	R
15	78	M	Fluoxetine	20 mg	Sotalol	Yes	6 D	I2	Yes	R
16	70	F	Fluoxetine	20 mg	None	U	10 D	I2	No	U
17	60	M	Fluoxetine	20 mg	U	Yes	7 W	I2	No	R
18	U	F	Fluoxetine	20 mg	None	No	2 D	I3	Yes	R
19	73	F	Citalopram	20 mg	Haloperidol, molsidomine, hydroxychloroquine, levothyroxin, U	Yes	1 D	I3	No	R
20	44	F	Citalopram	20 mg	Meprobamate	No	1 D	I2	Yes	R
21	58	F	Citalopram	40 mg	Ramipril, atenolol, levothyroxin, prazepam	Yes	1 D	I3	No	R
22	58	M	Citalopram	20 mg	Iproniazide, moclobemide, prazepam	No	1 D	I3	Yes	R
23	49	F	Citalopram	40 mg	None	No	2 D	I2	No	R
24	43	F	Citalopram	20 mg	None	No	1 W	I2	No	R

NR, not recovered; R, recovered; U, unknown; M, months; W, weeks; D, days.

Imputability: I2 means 'plausible', I3 means 'likely.'

© 2018 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

varied from 1 day to 4 months (median time to onset: 6 days) after SRI introduction and most cases ($n = 15$, 62.5%) were considered serious. In 11 cases (45.8%), SRIs were used with other drugs: Z-drugs (zolpidem, zopiclone) and other benzodiazepines (bromazepam, prazepam), levothyroxin, antihypertensive drug. In 10 cases (42%), patients had a history of hypertension. Evolution was favorable in 23 cases (95.8%). Causality assessment was « plausible » I2 in 17 reports (70.8%) and « likely » I3 in 7 reports (29.2%).

DISCUSSION

This study was carried out to investigate in real world conditions the link between hypertension and the SRIs used, and to determine whether SRI-induced hypertension described in the literature was potentially a class effect or not. For this purpose, we used first the case/non-case method applied to Vigibase® and then, when the class effect of SRI-induced hypertension was highlighted, we decided to describe the main characteristics of such situations using FPVDB.

The main finding of this study was the confirmation of a pharmacovigilance signal between SRI use and hypertension that seems to be a class effect common to all SRIs. To our knowledge, few studies have specifically assessed this question previously. SRI-induced hypertension remains a controversial topic and only the French SPC of sertraline and paroxetine specify the risk of hypertension. In pre-clinical and phase II-III studies, these two drugs are potentially associated with this risk [19–21] unlike the four others [22–27]. Finally, those studies were made in normotensive subjects.

The results retrieved from the Vigibase® database led us to use the FPVDB to describe the main clinical characteristics of these ADRs that were previously poorly reported in the literature [7,28,29]. In this group with hypertension, there was a majority of women (67%) with a mean age of 57.8 ± 18.4. Delay of occurrence varied from 1 day to 4 months after SRI introduction and most cases ($n = 15$, 62.5%) were considered serious. It is interesting to note that, in 10 cases (42%), patients had a history of hypertension.

There are several mechanisms that could explain hypertension induced by SRIs. SRI drugs inhibit serotonin transporters and augment extracellular concentrations of the monoamine neurotransmitter reuptake inhibitors [30]. In vivo and in vitro studies have suggested that extracellular levels of serotonin may induce arterial vasoconstriction [31] and SRIs modulate the uptake of serotonin by platelets [32]. In addition, previous studies also suggested that SRIs might inhibit the synthesis of nitric oxide, a physiological vasodilator that plays a major role in vascular tone and reactivity [33].

The present study has several strengths. We carefully reviewed all the ICSRs to exclude false data and errors. In the same view, cases in FPVDB with poor imputability were excluded. Thus, the case/non-case method used here is a well-known and validated method to detect signals for ADRs [19]. It is interesting to note that hypertension is a frequent condition but its imputability as ADR is rare. Indeed, most physicians are less aware to detect drug-induced hypertension than classic causes of secondary hypertension [3]. Moreover, SRI-induced hypertension can appear in patients with or without history of hypertension. The significant results obtained with the positive control, celecoxib, a NSAID, known to induce hypertension [17], is another guarantee of validity. Finally, VigiBase® includes reports from all parts of the world, thus allowing integration of specific medical practices or patient characteristics.

On the other hand, our study has certain limitations due to the use of pharmacovigilance databases. Underreporting is the most important limitation in pharmacovigilance but it appears that this phenomenon does not change the results and significance of a case/non-case study [19]. Missing data are another limitation in pharmacovigilance database extractions. However, completeness score in VigiBase® is quite acceptable (0.4 ± 0.2) in our study. Moreover, the disproportionality analyses are not adjusted for factors that could influence reporting of ADR (seriousness, type of reporter i.e., health professional or not, region/country) but it is the first approach to test whether SRIs induced hypertension. Additionally, stratified analyses do not increase sensitivity or precision of analysis [34]. Whereas depression is a condition that can influence blood pressure, our disproportionality analyses were not able to take this factor into account.

CONCLUSION

This study, performed in real conditions of life, shows a significant pharmacovigilance safety signal between SRIs use and hypertension development or worsening. From a practical point of view, the present study suggests that, in patients with depressive disorders, physicians must be aware that BP could increase with SRI use.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose.

ABBREVIATIONS

ADR – adverse drug reaction
BP – blood pressure
CI – confidence interval
CVD – cardiovascular disease
FPVDB – French pharmacovigilance database
ICSRs – individual case safety reports
MAOI – monoamine oxidase inhibitors
NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug
OR – odds ratio
PVDB – pharmacovigilance database
ROR – reporting odds ratio
SPC – summary of product characteristics
SRI(s) – serotonin reuptake inhibitor(s)
WHO – World Health Organization

REFERENCES

1 Flack J.M., Neaton J., Grimm R. et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation (1995) **92** 2437–2445.
2 Stokes J., Kannel W.B., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Cupples L.A. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease The Framingham Study–30 years of follow-up. Hypertension (1989) **13** (5 Suppl) I13–I18.
3 Grossman E., Messerli F.H. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. Am. J. Med. (2012) **125** 14–22.
4 Almas A., Patel J., Ghori U., Ali A., Edhi A.I., Khan M.A. Depression is linked to uncontrolled hypertension: a case-control study from Karachi, Pakistan. J. Ment. Health. (2014) **23** 2922966
5 Fu W., Ma L., Zhao X. et al. Antidepressant medication can improve hypertension in elderly patients with depression. J. Clin. Neurosci. (2015) **22** 1911–1915.
6 Rossi G.P., Seccia T.M., Maniero C., Pessina A.C. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. J. Hypertens. (2011) **29** 2295–2309.
7 Licht C.M.M., de Geus E.J.C., Seldenrijk A. et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. Hypertension (2009) **53** 631–638.
8 Korzets A., Floro S., Ori Y., Weizer N., Gruzman C. Clomipramine-induced pheochromocytoma crisis: a near fatal complication of a tricyclic antidepressant. J. Clin. Psychopharmacol. (1997) **17** 428–430.
9 Ferguson K.L. Imipramine-provoked paradoxical pheochromocytoma crisis: a case of cardiogenic shock. Am. J. Emerg. Med. (1994) **12** 190–192.
10 Anderson I.M., Nutt D.J., Deakin J.F. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. J. Psychopharmacol. (2000) **14** 3–20.
11 Base de données publique des médicaments [Internet]. [last accessed 23/02/2018]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
12 Bate A., Lindquist M., Edwards I.R. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. Fundam. Clin. Pharmacol. (2008) **22** 127–140.
13 Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet (2000) **356** 1255–1259.
14 Vial T. French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives. Thérapie (2016) **71** 143–150.
15 Miremont-Salamé G., Théophile H., Haramburu F., Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. Thérapie (2016) **71** 179–186.
16 Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. Hypertension (2004) **44** 140–145.
17 Egberts A.C.G., Meyboom R.H.B., van Puijenbroek E.P. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. Drug Saf. (2002) **25** 453–458.
18 Montastruc J.L., Sommet A., Bagheri H., Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. Br. J. Clin. Pharmacol. (2011) **72** 905–908.
19 Mattila M.J., Saarialho-Kere U., Mattila M. Acute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. J. Clin. Psychiatry (1988) **49** 52–58.
20 Lund J., Thayssen P., Mengel H., Pedersen O.L., Kristensen C.B., Gram L.F. Paroxetine: pharmacokinetics and cardiovascular effects after oral and intravenous single doses in man. Acta Pharmacol. Toxicol. (1982) **51** 351–357.
21 Yokota S., Ishikura Y., Ono H. Cardiovascular effects of paroxetine, a newly developed antidepressant, in anesthetized dogs in comparison with those of imipramine, amitriptyline and clomipramine. Jpn. J. Pharmacol. (1987) **45** 335–342.
22 Pedersen O.L., Kragh-Sørensen P., Bjerre M., Overø K.F., Gram L.F. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor: clinical antidepressive and long-term effect–a phase II study. Psychopharmacology (1982) **77** 199–204.
23 Stein D.J., Andersen E.W., Tonnoir B., Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. Curr. Med. Res. Opin. (2007) **23** 701–711.
24 Fuller R.W., Holland D.R., Yen T.T., Bemis K.G., Stamm N.B. Antihypertensive effects of fluoxetine and L-5-hydroxytryptophan in rats. Life Sci. (1979) **25** 1237–1242.
25 Visser M., Seidell J.C., Koppeschaar H.P., Smits P. No specific effect of fluoxetine treatment on fasting glucose, insulin, lipid

levels, and blood pressure in healthy men with abdominal obesity. Obes. Res. (1994) **2** 152–159.
26 De Wilde J.E., Doogan D.P. Fluvoxamine and chlorimipramine in endogenous depression. J. Affect. Disord. (1982) **4** 249–259.
27 Wilson W.H., Higano H., Papadatos Y., Kelwala S., Ban T.A. A double-blind placebo-controlled study to compare the autonomic effects of fluvoxamine with those of amitriptyline and doxepin in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol. (1983) **15** 385S–392S.
28 Amsterdam J.D., Garcia-Espana F., Fawcett J. et al. Blood pressure changes during short-term fluoxetine treatment. J. Clin. Psychopharmacol. (1999) **19** 9–14.
29 Montastruc J.L., Chamontin B., Senard J.M. et al. Pseudophaeochromocytoma in parkinsonian patient treated with fluoxetine plus selegiline. Lancet (1993) **341** 555.
30 De Vera M.A., Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. Br. J. Clin. Pharmacol. (2012) **74** 362–369.
31 Morrison J.L., Chien C., Riggs K.W., Gruber N., Rurak D. Effect of maternal fluoxetine administration on uterine blood flow, fetal blood gas status, and growth. Pediatr. Res. (2002) **51** 433–442.
32 Skop B.P., Brown T.M. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Psychosomatics (1996) **37** 12–16.
33 Finkel M.S., Laghrissi-Thode F., Pollock B.G., Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. Psychopharmacol. Bull. (1996) **32** 653–658.
34 Seabroke S., Candore G., Juhlin K. et al. Performance of stratified and subgrouped disproportionality analyses in spontaneous databases. Drug Saf. (2016) **39** 355–364.

Annexe 6. Thiazidiques et cancers cutanés non-mélaniques : Est-ce un effet de classe ?

Journal Pre-proof

Thiazides and Nonmelanoma Skin Cancer: is it a Class Effect?

Xavier Humbert, MD[1]*, Charles Dolladille, MD[2], Basile Chrétien, PharmD[2], Marion Sassier, PharmD[2], Sophie Fedrizzi, PharmD[3], Paolo-Emilio Puddu, MD, PhD[4], Joachim Alexandre, MD, PhD[3]

[1]Normandie Université, UNICAEN, EA4650, Department of General Medicine, 14000 Caen, France

[2]CHU Caen, Department of Pharmacology, Pharmacovigilance Regional Center, 14000 Caen, France

[3]Normandie Université, UNICAEN, EA4650, CHU Caen Normandie, Department of Pharmacology, Pharmacovigilance Regional Center, 14000 Caen, France

[4]Sapienza University of Rome, Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, 00161 Rome, Italy

***Corresponding author**

Xavier HUMBERT, MD
Department of General Medicine
Caen Normandie University
2 rue des Rochambelles
14000 Caen
France
Email: xavier.humbert@unicaen.fr
Phone number: +332.31.56.82.21
Fax number: +332.31.56.82.15

Word count: 500 words
Number of tables: 0
Number of figures: 0
Number of references: 6
Funding: None
COI: None declared

Journal Pre-proof

We read with interest the paper by Pedersen et al.,[1] who studied the association between hydrochlorothiazide (HTZ) use and the risk of nonmelanoma skin cancer (NMSC), including basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC). To further assess this association and to study NMSC as a possible thiazide class effect, we searched in VigiBase®, the World Health Organization pharmacovigilance database, for thiazide-associated reports associated with the preferred terms "BCC" and "SCC" from the Medical Dictionary for Regulatory Activities from January 1, 2004 to December 31, 2012. We performed a disproportionality analysis[2] to evaluate the reporting odds ratio (ROR) with the corresponding 95% confidence interval (CI) for all thiazides (HTZ and altizide, bendroflumethiazide, benetizide, benzthiazide benzylhydrochlorothiazide, butizide, chlorothiazide, cyclothiazide, epitizide, hydrobentizide, methylclothiazide, penfluthiazide, polythiazide, trichlormethiazide). The positive control was azathioprin, which is well known to provoke NMSC,[3] and the negative control was captopril, which has not been shown to provoke either of these types of skin cancer.[4] We chose a remote time period to shield our work from notoriety bias originating from a meta-analysis examining this topic published in 2018[5] and to examine this link in the same period examined by Pedersen et al.[1]. A lower 95% CI boundary >1 was considered significant. We identified 97 HTZ-related BCC and SCC reports (83% [29/35 available] with HTZ daily dosage ≥25 mg) and a total of 50,651 HTZ-related reports. We also identified 19 other thiazide-related BCC and SCC reports and a total of 8,981 other thiazide-related reports. The RORs of HTZ were significantly higher for all NMSC (2.66; 95% CI 2.18-3.26), BCC (2.85; 95% CI 2.233.63), and SCC (2.86; 95% CI 2.11-3.89). We also identified a significant association between other thiazides and NMSC (ROR: 2.90; 95% CI: 1.85-4.56), BCC (ROR: 3.54; 95% CI: 2.13-5.89), and SCC (ROR: 2.27; 95% CI: 1.02-5.06). The control drugs azathioprin (ROR: 20.13; 95% CI: 17.65-22.97) and captopril (ROR: 0.65; 95% CI: 0.29-1.45) validated the setup of our study. There were only a few reports of BCC and SCC for all of the other thiazide drugs, probably because of the low overall number of reports for these drugs (accounting for only 15.0% of all thiazide-associated reports) in the same period. Therefore, there were

Journal Pre-proof

too few cases (less than 5) for each of the other thiazides to calculate relevant RORs. Our findings are consistent with those of Pedersen et al.[1] regarding the risk of BCC and/or SCC associated with higher HTZ doses. Moreover, the risk of NMSC (BCC and/or SCC) seems to be related to a class effect that must be considered for the other thiazides. We hypothesize that thiazide-related photosensivity/phototoxicity could lead to an increased risk of NMSC in association with ultraviolet radiation. Therefore, the photocarcinogenicity of thiazides, e.g., psoralen, could originate from ultraviolet radiation, which activates thiazides into potent mutagens. However, these hypotheses suggest that other carcinogenic mechanisms may be involved.[6] Therefore, in primary care, general practitioners must increase skin surveillance in patients treated with thiazides, and they should educate patients to adopt photoprotection in this context.

References

1. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. J Am Acad Dermatol. 2018;78(4):673-681.

2. Faillie JL. Case-non-case studies: principle, methods, bias and interpretation. Thérapie. 2019;74(2):225-232.

3. Maddox JS , Soltani K. Risk of nonmelanoma skin cancer with azathioprine use. Inflamm Bowel Dis. 2008;14(10):1425-1431.

4. Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F et al. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(8):1545-1554.

5. Gandini S, Palli D, Spadola G et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;122:1-9.

6. Stern RS. Photocarcinogenicity of drugs. Toxicol Lett. 1998;102-103:389-392.

Pre-proof

Résumé : L'effet blouse blanche (EBB) est un phénomène connu depuis de nombreuses années. Son diagnostic est rendu difficile par les mesures multiples de pression artérielle à réaliser (en consultation et en ambulatoire). De plus, son influence cardio-vasculaire est mal connue. Dans ce contexte, nous avons développé un concept d'effet blouse blanche résiduel (EBBR), permettant de diminuer le nombre de mesures de pression artérielle à réaliser (en consultation seulement). Il est bien corrélé à l'EBB et moins à l'hypertension blouse blanche. Son impact cardio-vasculaire est important notamment chez la femme, faisant de l'EBBR, un facteur de risque cardio-vasculaire à part entière. Les recommandations doivent mieux appréhender l'EBB afin d'améliorer sa prise en charge en soins courants.

Mots clefs : effet blouse blanche, morbi-mortalité cardio-vasculaire, genre, recommandations de bonnes pratiques

Abstract: The white coat effect (WCE) has been known for many years. Its diagnosis is made difficult by the multiple blood pressure measurements to be carried out (in clinic and outpatient). In addition, its cardiovascular influence is poorly understood. In this context, we have developed a concept of office white coat effect tail (OWCET), making it possible to reduce the number of blood pressure measurements to be carried out (in clinic only). It is well correlated with the WCE and less with white coat hypertension. Its cardiovascular impact is significant, especially in women, making EBBR a full-blown cardiovascular risk factor. The recommendations should better understand the WCE to improve its management in clinical practice.

Keywords: white-coat effect, cardiovascular morbi-mortality, gender, guidelines for good practice

Laboratoire d'accueil : EA 4650 - Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique. Université de Caen Normandie, Cyceron, Campus Jules Horowitz. 14074 Caen Cedex 6.