

Université de Montréal

# **Impact des biais introduits lors de différents types de mesures de pression artérielle**

par Félix Rinfret

Département des sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences

en Sciences biomédicales

option Recherche clinique

Décembre 2017

© Félix Rinfret, 2017

Université de Montréal  
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé :

**Impact des biais introduits lors de différents types de  
mesures de pression artérielle**

Présenté par :  
Félix Rinfret

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Alexis Matteau  
Président-rapporteur

Maxime Lamarre-Cliche  
Directeur de recherche

Lyne Cloutier  
Codirectrice de recherche

Rémi Goupil  
Membre du jury

Mémoire accepté en avril 2018

## Résumé

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et touche environ le quart des adultes canadiens. Le diagnostic de la maladie, son traitement et son suivi reposent tous sur la mesure de la pression artérielle. Différentes méthodes de mesure de pression artérielle existent et sont même complémentaires quant à certains aspects. Ces méthodes incluent entre autres la mesure manuelle de la pression artérielle, la mesure de la pression artérielle en clinique – oscillométrique en série (MPAC-OS) et la mesure de la pression artérielle à domicile (MPAD). Afin d'optimiser adéquatement la gestion de l'HTA, les mesures réalisées doivent être exactes et exemptes de biais. Le présent mémoire aborde trois biais potentiels et cherche à quantifier leurs impacts. Ces biais sont : le biais existant entre une mesure manuelle réalisée dans des conditions optimales et la MPAC-OS, le biais existant dans des calendriers de MPAD incomplets et le biais existant entre deux appareils différents de MPAC-OS dans des environnements cliniques différents.

Premièrement, il a été démontré que lorsque la mesure manuelle est effectuée de façon protocolaire par une infirmière bien formée, il n'existe pas de différence considérée comme cliniquement significative entre la mesure manuelle auscultatoire et la MPAC-OS. Deuxièmement, il a été démontré dans une seconde étude que les calendriers incomplets de 28 mesures de MPAD ont un impact sur la précision et la validité diagnostique par rapport au calendrier complet. Bien qu'il n'existe pas de limites claires, nos données suggèrent qu'un minimum de 21 mesures sur les 28 mesures possibles offre une précision et une validité diagnostique presque parfaites. Finalement, il a été démontré dans notre dernière étude que deux appareils de MPAC-OS différents, l'Omron HEM-907 et le BpTRU BPM-100 sont relativement équivalents dans les zones de pression artérielle autour des seuils diagnostiques. Par contre, lorsque les pressions estimées sont basses, les appareils tendent à avoir des différences cliniquement et statistiquement significatives.

**Mots-clés :** Hypertension artérielle, pression artérielle, mesure de la pression artérielle, mesure de la pression artérielle en clinique – oscillométrique en série, mesure de la pression artérielle à domicile.

## **Abstract**

High blood pressure is a major cardiovascular risk factor that affects up to one fourth of the Canadian adult population. Its diagnosis, treatment and follow-up depend largely on accurate blood pressure (BP) measurements. There are different types of measurements and they are complementary in some aspects. BP assessments methods include the office manual measurement, the automated office blood pressure measurement (AOBP) and home blood pressure monitoring (HBPM). To address hypertension adequately, clinicians must have reliable tools to estimate BP. This master thesis focuses on three potential biases and tries to quantify their impact on BP measurement. The biases that are addressed are first, the difference between manual measurement and AOBP in clinical and research contexts, second, the bias existing in incomplete HBPM schedules and finally, the difference between the two most used AOBP devices in different clinical environments.

The first study demonstrated that the AOBP is equivalent to manual measurement when standardized and performed by well-trained nurses, in both clinical and research contexts. The second study shows that incomplete HBPM schedules can have a significant impact on the precision and diagnostic validity of HBPM when compared to complete schedules. Our data shows that incomplete schedules composed of 21 measures give precision and diagnostic validity similar to the complete schedule. Our third study showed that the two most used AOBP devices, the Omron HEM 907 and the BpTRU BPM-100, were equivalent around diagnostic threshold. However, these two devices showed statistically and clinically significant differences when estimating low BP.

**Keywords** : Hypertension, blood pressure, blood pressure measurement, automated office blood pressure measurement, home blood pressure monitoring

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles et abréviations.....	viii
Remerciements.....	x
Avant-propos.....	1
Chapitre 1 Introduction.....	2
1.1 Hypertension artérielle.....	2
1.1.1. Épidémiologie.....	2
1.1.2. Pathophysiologie de l’hypertension artérielle.....	3
1.1.3. Diagnostic de l’hypertension artérielle.....	6
1.1.4. Traitements de l’hypertension artérielle.....	8
1.2 Mesure de la pression artérielle.....	12
1.2.1. Mesures en clinique.....	12
1.2.2. Mesures à l’extérieur de la clinique.....	17
1.3 Phénotypes d’hypertension artérielle.....	19
1.3.1. Hypertension de sarrau blanc.....	19
1.3.2. Hypertension masquée.....	20
1.4 Biais existant dans la mesure de pression artérielle.....	21
Chapitre 2 Méthodologie.....	26
2.1 Première étude.....	26
2.2 Deuxième étude.....	27
2.3 Troisième étude.....	28
Chapitre 3 The Gap Between Manual And Automated Office Blood Pressure Measurements Results At A Hypertension Clinic.....	31
Abstract.....	32
Introduction.....	33

Methods.....	34
Results.....	36
Discussion.....	36
References.....	40
Tables.....	43
Figures.....	45
Chapitre 4 The Impact Of Unrecorded Readings On The Precision And Diagnostic Performance Of Home Blood Pressure Monitoring: A Statistical Study .....	46
Abstract.....	47
Introduction.....	48
Methods.....	49
Results.....	50
Discussion.....	51
References.....	55
Tables.....	58
Figures.....	59
Chapitre 5 Comparison Of Different Automated Office Blood Pressure Measurement Devices - Evidence Of Nonequivalence And Clinical Implications.....	61
Abstract.....	62
Introduction.....	63
Methods.....	64
Results.....	66
Discussion.....	67
References.....	69
Tables.....	72
Figures.....	75
Chapitre 6 Discussion générale .....	80
6.1 Premier article.....	80
6.2 Deuxième article .....	81
6.3 Troisième article .....	83
Chapitre 7 Conclusion .....	87

Bibliographie.....	88
Autorisation d'utilisation des figures.....	100

# Liste des tableaux

## **Tableau dans l'introduction**

Tableau I : Principales complications de l'HTA.....	6
Tableau II : Exemples de traitements non pharmacologiques .....	8
Tableau III : Cibles de pression artérielle selon différentes sociétés savantes .....	11
Tableau IV : Bruits de Korotkov .....	13
Tableau V : Biais survenant lors des mesures de pression artérielle .....	22

## **Tableaux dans l'article 1 (en anglais)**

Table 1 : Baseline characteristics of participants.....	43
Table 2 : Blood pressure data.....	43
Table 3A : Achievement of therapeutic goals determined by BP measurement type in a clinical context.....	44
Table 4B : Achievement of therapeutic goals determined by BP measurement types in a research context.....	44

## **Tableau dans l'article 2 (en anglais)**

Table 1 : Baseline characteristics of participants.....	58
---	----

## **Tableaux dans l'article 3 (en anglais)**

Table 1 : Characteristics of patients per setting.....	72
Table 2 : SBP/DBP measurements per setting.....	73
Table 3 : Suggested cuff size in each devices.....	74



# Liste des figures

## **Figures dans l'introduction**

Figure 1 : Algorithme de diagnostic de l'hypertension au Canada.....	7
Figure 2 : Relations entre l'oscillométrie et la méthode auscultatoire.....	15
Figure 3 : Relation entre hypertension masquée et hypertension de sarrau blanc .....	19

## **Figure dans l'article 1 (en anglais)**

Figure 1 : Bland-Altman plots of SBP in (A) clinical and (B) research settings.....	45
---	----

## **Figures dans l'article 2 (en anglais)**

Figure 1 : Percentage of schedules with absolute difference in mean SBP and DBP in populations with and without diabetes.....	59
Figure 2 : Sensitivity and specificity of BP control depending on the number of available BP measurements in populations with and without diabetes.....	60

## **Figures dans l'article 3 (en anglais)**

Figure 1 : Flow chart of the study.....	75
Figure 2 : Diagnostic agreement on SBP control.....	76
Figure S 1 : Architectural plan of closed and open areas .....	77
Figure S 2 : BP series for each setting .....	78
Figure S 3 : Bland-Altman graph comparing measurements.....	79

# Liste des sigles et abréviations

## Liste des abréviations en français

AVC : accident vasculaire cérébral

HTA : Hypertension artérielle

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IMC : Indice de masse corporelle

IRCM : Institut de recherches cliniques de Montréal

MCAS : Maladie cardiaque athérosclérotique

MCV : Maladie cardiovasculaire

mmHg : Millimètre de mercure

MPAC-OS : Mesure de la pression artérielle en clinique – oscillométrique en série

MPAD : Mesure de la pression artérielle à domicile

## Liste des abréviations en anglais

ACCORD-BP : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure

AOBP: Automated office blood pressure

ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring

BP: Blood pressure

DBP: Diastolic blood pressure

FEVER: Felodipine Event Reduction

HBPM: Home blood pressure monitoring

HOT: Hypertension optimal treatment

SBP: Systolic blood pressure

SPRINT: **S**ystolic Blood **P**ressure **I**ntervention Trial

SPS3: Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes

*À Andréane, Annie et Jean*

## Remerciements

Je tiens à remercier le docteur Maxime Lamarre-Cliche pour son encadrement et son dévouement envers moi. Vous avez constitué un modèle d'intégrité et de professionnalisme, que j'aspirerai à suivre tout au long de ma carrière.

Je tiens aussi à remercier la docteure Lyne Cloutier pour son soutien continu et inconditionnel. Je vous remercie d'avoir cru en moi, et ce, dès mes tous premiers pas en recherche. Je vous remercie aussi de m'avoir initié au monde de l'hypertension artérielle. Bref, c'est grâce à vous que j'ai pu être initié à la recherche, dans un domaine qui me passionne et qui me passionnera toujours.

J'aimerais aussi témoigner ma reconnaissance envers Martine Gauthier, Hélène L'Archevêque et Isabelle Jeannotte. Vous avez été les plus grandes partenaires de mon succès. Merci de vous être données corps et âme dans mes projets. Grâce à vous, j'ai pu comprendre l'importance de bien s'entourer de gens professionnels avant de se lancer en recherche.

J'aimerais aussi remercier la Société québécoise d'hypertension artérielle de même que le programme de maîtrise en sciences biomédicales de l'UdeM de m'avoir accordé du financement et d'avoir cru en moi. Ce financement a fait toute la différence dans ma détermination à mener à bien mes projets.

Finalement, j'aimerais remercier mes parents Jean Rinfret et Annie Grenon ainsi que ma conjointe Andréane Baribeau pour leur support inconditionnel. Je vous remercie de m'avoir supporté dans mes bons et moins bons moments. Je me considère et me considérerai toujours chanceux d'être à vos côtés.

## **Avant-propos**

La pression artérielle est une donnée anthropométrique extrêmement variable. Il a été montré de nombreuses fois qu'un excès de pression artérielle entraîne des dommages vasculaires, qui se répercutent cliniquement principalement par les maladies cardiovasculaires, tels les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux. La pression artérielle au-dessus d'un certain seuil et associée à des risques de maladie à long terme est définie comme hypertension artérielle (HTA). Ce seuil change selon les appareils de pressions artérielles, selon l'âge et même selon le risque cardiovasculaire. Cette maladie doit aussi être prise en compte dans une multitude de comorbidités. Ainsi, comme le rapporte Thomas Giles dans un de ses articles : « L'hypertension est un syndrome cardiovasculaire progressif qui découlent d'étiologies complexes et interreliées.[...] L'hypertension ne peut donc être classifiée seulement sur des seuils de pression artérielle » (1). Au fil des études, le diagnostic d'HTA n'a cessé de changer pour s'adapter aux nouvelles connaissances.

Comme le diagnostic et le traitement de l'HTA se font en tenant compte des valeurs de la pression artérielle, il est essentiel de standardiser cette mesure afin de diminuer sa variabilité et d'augmenter sa fiabilité. Il est aussi important de standardiser la mesure afin d'appliquer le plus fidèlement les résultats des grandes études en HTA. Dans ce contexte, la mesure de la pression artérielle constitue la pierre angulaire de tout traitement de l'HTA (2, 3). Ce mémoire est constitué de trois articles se penchant sur l'optimisation de la mesure de pression artérielle et l'équivalence entre différents types de mesure. J'ai espoir que les travaux qui ont été réalisés dans ce mémoire contribueront à un traitement de meilleure qualité pour les patients atteints d'HTA.

# Chapitre 1 Introduction

## 1.1 Hypertension artérielle

### 1.1.1.Épidémiologie

L'hypertension artérielle (HTA) touche environ 40% la population mondiale âgée de plus de 25 ans (4). Elle constitue le facteur de risque le plus important en ce qui a trait à la mortalité et au nombre d'années de vie en bonne santé perdues (5). Le nombre de personnes atteintes d'hypertension non contrôlée serait autour de 605 millions (6). L'HTA constitue donc un problème de santé majeur mondial, qui doit être abordé.

Au Canada, l'HTA est un problème de santé qui semble mieux géré que dans d'autres pays occidentaux (7). La prévalence de la maladie dans la population adulte canadienne y est plus faible, soit de 22,6% (8). Près d'un adulte canadien sur 4 est donc atteint de cette maladie et est à plus haut risque cardiovasculaire que ses concitoyens non hypertendus. De plus, les Canadiens sont plus conscientisés de leur maladie, sont mieux traités et la proportion d'individus avec une HTA jugée contrôlée est plus grande que dans des pays comme les États-Unis ou même le Royaume-Uni (7). Cette différence ne peut s'expliquer par des types de mesures de pression artérielle différentes, car tant le Canada que le Royaume-Uni utilisaient le même type de mesure dans leurs études épidémiologiques, soit la mesure de pression artérielle en clinique – oscillométrique en série (MPAC-OS). Les hypothèses soulevées pour expliquer le leadership du Canada en termes de soins en HTA sont une couverture universelle, des soins multidisciplinaires et des changements des habitudes de vies (8).

Qu'en est-il de la mortalité et morbidité des patients hypertendus ? Une méta-analyse du début des années 2000 a montré clairement la relation entre l'augmentation de la pression artérielle et l'augmentation de la mortalité, indépendamment de l'âge (9). Concrètement, cette étude montrait qu'une augmentation de 20 millimètres de mercure (mmHg) pour la pression systolique ou 10 mmHg pour la pression diastolique multipliait par deux le risque de mort par coronaropathie ou par accident vasculaire cérébral (AVC). Par contre, existe-t-il des bénéfices à traiter l'HTA ? Historiquement, la communauté scientifique, entre autres l'éminent

cardiologue américain Paul Dudley White, croyait que l'augmentation de la pression artérielle était un facteur qui les protégeait (10). Or, la littérature scientifique qui a suivi abonde en études contrôlées randomisées qui montrent clairement les bénéfices de réduire la pression artérielle afin de diminuer la morbidité et mortalité liée aux maladies cardiovasculaires (11). Par contre, plusieurs études ont démontré que les patients avec hypertension contrôlée avaient un plus grand risque de mortalité et de morbidité que les patients sans diagnostic d'hypertension, et ce, à de mêmes niveaux de pression artérielle (12-15). Les auteurs de ces études attribuent cet effet à une plus grande prévalence de maladies subcliniques chez les patients hypertendus.

### **1.1.2. Pathophysiologie de l'hypertension artérielle**

Tout comme les autres fonctions du corps, le contrôle de la pression artérielle est une fonction qui doit être finement régulée. Une pression artérielle trop élevée sur une trop longue période de temps endommage les vaisseaux et subséquemment plusieurs organes, dont le cœur et les reins. Le contrôle de la pression artérielle fait intervenir le système nerveux sympathique autonome, le système rénal, le système vasculaire et le système hormonal. Ainsi, l'HTA découle de l'interaction extrêmement complexe de tous ces systèmes.

#### **Rôle du système nerveux sympathique autonome**

Le système nerveux agit entre autres sur les vaisseaux et sur le cœur, agissant ainsi sur le débit cardiaque et sur la résistance totale périphérique. Afin de réguler la pression artérielle, il existe des barorécepteurs dans l'arc aortique et dans les sinus carotidiens. Ces barorécepteurs vont détecter la tension qui s'exerce sur les vaisseaux, tension exercée par la pression artérielle. Si la pression baisse trop, les barorécepteurs détecteront ce changement. Par une boucle réflexe, dont la description va au-delà des besoins du mémoire, le système nerveux contractera la musculature des vaisseaux via l'activation des récepteurs adrénergiques. De plus, le système nerveux sympathique augmentera le débit cardiaque via un effet inotrope et chronotrope (16). Le système nerveux provoque une contraction du système veineux, occasionnant une augmentation du débit cardiaque par augmentation de la précharge. Il y aura augmentation de la pression, qui sera détectée par les barorécepteurs, entraînant une diminution de l'intensité du réflexe ci-haut décrit. Chez les patients hypertendus, il a été démontré de nombreuses fois

qu'une suractivation du système nerveux sympathique conduit au développement de l'HTA (17).

### **Rôle du système rénal**

Les reins ont plusieurs fonctions, entre autres celle de contrôler la quantité de volume plasmatique. Une augmentation de plasma entraînera une augmentation de la pression veineuse, une augmentation du retour veineux au cœur, une augmentation de la pré-charge et selon la loi de Frank-Starling une augmentation du débit cardiaque. Une diminution de la quantité de plasma produira une diminution de la pression artérielle par les mêmes mécanismes (16). Si la pression artérielle est trop élevée, il y aura une augmentation de perfusion rénale. Bien que les reins aient des mécanismes permettant de garder le débit de filtration glomérulaire presque constant à l'intérieur de certaines valeurs, la pression artérielle a quand même un effet sur la diurèse. Ainsi, une augmentation de la pression artérielle entraînera une augmentation de la diurèse, favorisant l'élimination d'un surplus de liquide. Il s'agit de la natriurèse de la pression. Au contraire, lorsque la pression artérielle n'est pas suffisamment élevée, les reins seront moins perfusés. La diminution du débit de filtration glomérulaire entraînera une diminution de sodium et de chlore dans les tubules rénaux. Elle entraînera également une diminution de la pression dans l'artériole afférente. Le rein augmentera ainsi sa réabsorption de sodium, entre autres via le système rénine-angiotensine-aldostérone, phénomène qui sera décrit plus loin (16). Un des éléments centraux dans la pathophysiologie rénale de l'hypertension est la capacité des reins à excréter le sodium.

### **Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone**

Le système rénal peut aussi influencer la pression artérielle par un mécanisme endocrinien : celui de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. Dans des conditions physiologiques, il y aura une sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire lorsqu'une moins grande quantité de sodium parviendra au tubule distal contourné, lorsque cet appareil détectera une baisse de la pression dans l'artère rénale afférente ou lorsque les cellules de l'appareil seront stimulées par des catécholamines. La rénine transformera l'angiotensinogène produite par le foie en angiotensine I. Celle-ci sera elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une enzyme endothéliale, qui est d'ailleurs une cible pharmacologique pour le traitement de l'hypertension. L'angiotensine II aura des effets



vasoconstricteurs, ce qui augmentera de cette façon la pression artérielle. L'angiotensine II est aussi un secrétagogue de l'aldostérone. Cette dernière hormone augmentera la réabsorption de sodium, ce qui favorisera une augmentation du volume plasmatique et donc de pression artérielle. À long terme, l'angiotensine II et l'aldostérone ont des effets inflammatoires et fibrotiques et sont ainsi impliquées dans le remodelage vasculaire.

### **Rôle du système vasculaire**

Un autre système impliqué de façon importante dans le développement de l'HTA est le système vasculaire. Une augmentation de la résistance totale périphérique, causée par la vasoconstriction artérielle, augmente la pression artérielle. Dans des conditions physiologiques, le rayon de ces artères est finement régulé par plusieurs systèmes, dont le système nerveux. Cependant, une des premières étapes menant à l'apparition de l'HTA est la vasoconstriction anormale dans un contexte d'augmentation de pression artérielle. Un des principaux agents vasodilatateurs est l'oxyde nitrique (NO). Cette molécule, une fois synthétisée, entraîne une cascade de signalisation moléculaire qui mène ultimement à une vasodilatation et à une diminution de l'agrégation plaquettaire. Or, dans un contexte pro-inflammatoire, les radicaux libres produits par l'endothélium pathologiquement inflammé vont tamponner la production d'oxyde nitrique, menant à une vasoconstriction ainsi qu'à une fibrose des tissus (24). Les radicaux libres produits par l'endothélium joueront aussi un rôle dans le remodelage vasculaire.

Au niveau des gros vaisseaux, comme l'aorte ou les artères musculaires, les radicaux libres augmenteront la synthèse de médiateurs profibrotiques (25). Cela entraînera un remodelage hypertrophique, c'est-à-dire une augmentation de l'épaisseur des vaisseaux, diminuant le rayon des artères et augmentant ainsi la résistance totale périphérique, ainsi qu'une augmentation de la rigidité artérielle (25). C'est cette rigidité artérielle qui est impliquée dans l'hypertension systolique isolée que l'on observe chez les personnes âgées (26). Au niveau des petits vaisseaux, la vasoconstriction chronique entraînera un remodelage eutrophique : la lumière des vaisseaux diminue, mais la quantité de tissus au niveau transversal reste la même (25). Ce processus semble aussi stimulé par l'angiotensine II, et la diminution de la lumière des petits vaisseaux augmentera la résistance totale périphérique (22). L'augmentation de la résistance totale périphérique est le mécanisme pathophysiologique principal de l'hypertension diastolique, aussi appelé hypertension essentielle (22).

## **Principales complications de l'hypertension artérielle**

L'HTA peut entraîner la dysfonction de plusieurs organes et entraîner ultimement la mort du patient. Les complications classiques de l'hypertension artérielle sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : Principales complications de l'HTA

---

### **Complications cardiovasculaires**

- HVG
- Maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS)
- Insuffisance cardiaque
- Fibrillation auriculaire
- Anévrisme de l'aorte abdominale
- Claudication intermittente

### **Complications neurologiques**

- Démence vasculaire
- AVC

### **Complications rénales**

- Insuffisance rénale chronique

### **Complications oculaires**

- Rétinopathie hypertensive

---

À partir de Harrison's Principles of Internal Medicine (23)

## **1.1.3. Diagnostic de l'hypertension artérielle**

Depuis 2015, Hypertension Canada s'est doté d'un nouvel algorithme pour le diagnostic de l'HTA (27). Le diagnostic se base sur une mesure en clinique, idéalement la MPAC-OS. Suite à cette mesure en clinique, des mesures de pression artérielle doivent être complétées en ambulatoire afin de confirmer une pression artérielle élevée en évitant le phénomène de sarrau blanc. Ce phénomène est défini par une augmentation de la pression artérielle dans un contexte de soins. La pression artérielle redescend une fois le rendez-vous médical terminé. Cette augmentation transitoire peut ainsi faussement orienter vers un diagnostic d'hypertension artérielle, où même les mesures à l'extérieur du contexte de soins sont élevées. Dans

l'algorithme diagnostique d'Hypertension Canada, si les mesures ambulatoires ne sont pas disponibles, les cliniciens peuvent toujours utiliser les mesures qu'ils ont réalisées lors de plusieurs visites dans leur bureau. Cette méthode ne tient toutefois pas compte des mesures de pression artérielle ambulatoire et est donc à éviter. L'algorithme diagnostique est présenté dans la figure 1.

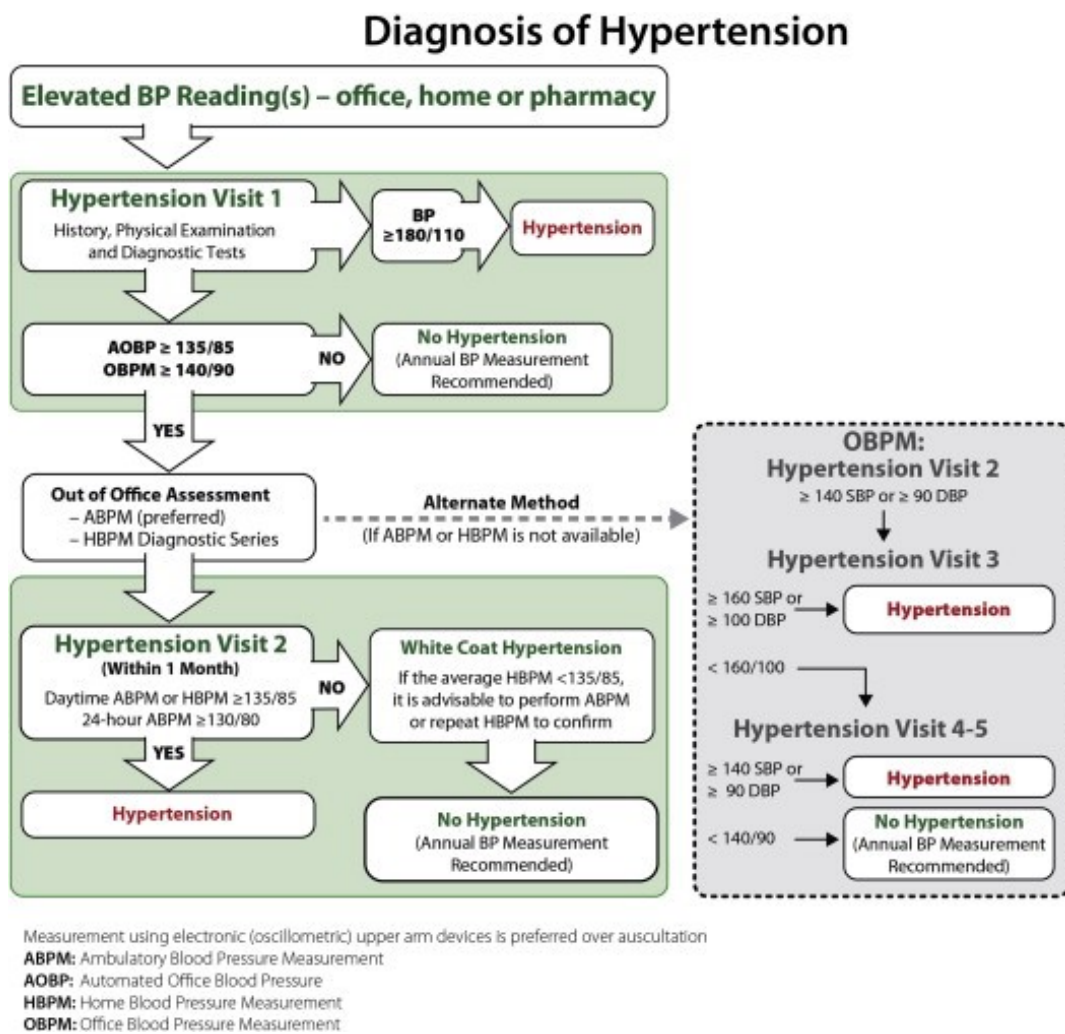


Figure 1 : Algorithme de diagnostic de l'hypertension au Canada  
 Contenu dans l'article de Cloutier et collaborateurs (27) dans le *Canadian Journal of Cardiology*. Image sous licence réservée.

Comme nous pouvons le constater, le diagnostic de l'HTA ne repose que sur la mesure de pression artérielle. Cependant, comme chacune des méthodes de mesure est imparfaite, le diagnostic doit reposer sur plusieurs méthodes, afin de s'assurer de la qualité du diagnostic. Ces mesures doivent aussi être réalisées selon certains standards, afin de limiter la variabilité. Une

fois le diagnostic fait, Hypertension Canada recommande de prescrire des examens de laboratoires, tels l'hémoglobine glyquée ou le profil lipidique, afin de mieux déterminer le risque cardiovasculaire du patient. L'analyse des électrolytes sériques et une analyse d'urine pourront également orienter vers des causes dites secondaires d'HTA. Un électrocardiogramme à 12 dérivations devrait être demandé lorsqu'un diagnostic d'HTA est posé (28). Finalement, selon la suspicion clinique, d'autres examens pourraient être demandés pour éliminer des causes secondaires.

### 1.1.4. Traitements de l'hypertension artérielle

Les traitements non pharmacologiques reposent principalement sur l'adoption de saines habitudes de vie. Certaines de ces habitudes sont présentées dans le Tableau II.

Tableau II : Exemples de traitements non pharmacologiques

<b>Saines des habitudes de vie</b>	
Alimentation saine (Diète DASH)	Faible consommation d'alcool
Alimentation faible en sodium	Activité physique régulière
Tour de taille et poids corporel adéquat	Cessation tabagique

Les traitements pharmacologiques, quant à eux, sont multiples. Les bloqueurs des canaux calciques opéreront en empêchant la contraction des cellules musculaires lisses des artères et de ce fait, en vasodilatant les artères, menant à une diminution de la résistance vasculaire périphérique. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IECA) agissent tous deux sur l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. En plus de leurs effets vasculaires, les ARA et les IECA vont venir diminuer la sécrétion d'aldostérone. Finalement, les bêta bloqueurs vont venir en bloquant les récepteurs  $\beta$ -1 adrénergiques au niveau du cœur, entraînant des effets chronotropes et inotropes négatifs (22).

Une méta-analyse de Law en 2009 prenant en compte près d'un demi-million de patients a montré que toutes les classes de médicaments antihypertenseurs prévenaient de façon significative la MCAS ou les AVC (44). Les bêtabloqueurs semblaient par contre plus efficaces pour diminuer la mortalité chez les patients ayant fait un syndrome coronarien aigu et chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Pour prévenir les AVC, les bêta-bloqueurs seraient moins efficaces, alors que les bloqueurs des canaux calciques le seraient beaucoup plus. La méta-analyse conclut que la prévention de la MCAS et des AVC dépend principalement de la baisse de pression artérielle. Les médicaments n'auraient pas d'effet propre à leur classe.

Quand le traitement antihypertenseur devrait-il être initié? Autrement dit, qui peut le plus bénéficier du traitement antihypertenseur? Nous avons précédemment vu que l'augmentation de la pression artérielle était associée à une augmentation des événements cardiovasculaires, peu importe l'âge (9). Par contre, le fait de prendre des médicaments antihypertenseurs est associé à des effets secondaires. Une étude rapporte que les patients prenant des médicaments antihypertenseurs auraient plus de journées non considérées comme « en santé » que les patients ne prenant pas cette médication (45). Ainsi, bien que le fait de traiter les patients peut améliorer significativement leur pronostic, cela peut être associé à des désavantages. Il n'est donc pas recommandé de traiter les patients sans autres facteurs de risques si leur pression artérielle se situe en deçà de 160 mmHg (28). Par contre, si ces patients présentent une atteinte des organes cibles, comme une protéinurie ou une HVG, ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, il y a indication de traitement afin de baisser la pression artérielle sous 140/90 mmHg. Le seuil de 140 mmHg de pression systolique est basé principalement sur des études telle l'étude *The Felodipine Event Reduction (FEVER)* (46).

Concernant les patients diabétiques, il est évident que ceux-ci présentent un risque cardiovasculaire plus important de par leur maladie. L'augmentation de la pression artérielle augmente le risque de façon beaucoup plus importante chez les patients atteints de diabète que ceux qui n'en sont pas atteints (47). Concernant la pression systolique, il a été montré dans une étude de cohorte importante, celle du *United-Kingdom Prospective Diabetes Study 38 (UKPDS38)*, que l'augmentation de la pression artérielle était associée à une augmentation des complications du diabète (48). Ces résultats ont été répétés dans une étude contrôlée randomisée comparant un contrôle intensif contre un contrôle standard de la pression artérielle. (49). L'étude

*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure (ACCORD-BP)*, quant à elle, n'a pas rapporté de diminution statistiquement importante de la mortalité dans son groupe de patients dont la pression artérielle était traitée de façon intensive par rapport au groupe contrôlé de façon standard (50). Cette étude comprenait toutefois des problèmes de puissance importants. Dans cette étude, le groupe contrôle avait une pression beaucoup plus basse et de ce fait, a eu beaucoup moins d'évènements cardiovasculaires. Concernant la pression diastolique, l'étude *Hypertension optimal treatment (HOT)* a démontré une plus grande protection cardiovasculaire chez les patients avec diabète lorsque la pression artérielle diastolique se situait sous 80 plutôt que 90 mmHg (51). Hypertension Canada recommande ainsi de viser une pression artérielle sous 130/80 mmHg chez les patients diabétiques (52). Comme les cibles à atteindre sont différentes entre les patients avec diabète et ceux sans, les études publiées dans ce mémoire rapporteront des résultats selon le statut diabétique.

Concernant les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé, ceux-ci peuvent bénéficier davantage d'un traitement intensif que les patients avec un faible risque. La récente étude *SPRINT (Systolic blood pressure intervention trial)* a montré qu'un traitement agressif, soit viser une pression systolique sous 120 mmHg comparés à viser une pression systolique sous 140 mmHg diminuait de façon importante la mortalité, toutes causes confondues (53). Les critères d'inclusion de l'étude *SPRINT* étaient entre autres l'insuffisance rénale chronique, un risque de Framingham plus élevé que 15% ou un âge plus élevé que 75 ans. Ces patients ne doivent pas être diabétiques ou avoir fait un AVC : ces deux comorbidités ont été étudiées dans les études *ACCORD* et *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3)*. Ces deux études n'avaient pas montré de bénéfices à traiter intensivement la pression artérielle (50, 54). Ainsi, plus les patients ont un risque cardiovasculaire important, plus ceux-ci bénéficieront d'un traitement agressif de la pression artérielle. Cette étude a fait écho dans les recommandations d'Hypertension Canada, qui recommande maintenant de viser une pression systolique inférieure à 120 mmHg chez les patients se qualifiant pour une telle intervention (52). Il est intéressant de noter que cette étude a sélectionné la MPAC-OS pour estimer la pression de ces patients. La cible utilisée pour ces patients à risque cardiovasculaire élevé devrait donc être guidée par une telle mesure. Un résumé des différentes recommandations selon les sociétés savantes est présenté au tableau III.

Tableau III : Cibles de pression artérielle selon différentes sociétés savantes

	<b>Hypertension Canada (52)</b>	<b>ACC/AHA** (55)</b>	<b>European Society of Hypertension (56)</b>
<b>Patients sans autres facteurs de risque*</b>	<b>&lt; 140 / 90</b>	<b>&lt; 140 / 90</b>	<b>&lt; 140 / 90</b>
<b>Patients diabétiques</b>	<b>&lt; 130 / 90</b>	<b>&lt; 130 / 80</b>	
<b>Patients non- diabétiques avec facteurs de risque*</b>	<b>&lt; 120 / ?</b>		

\*Facteur de risque cardiovasculaire tel que défini dans l'étude SPRINT

\*\*ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association

Ainsi, le seuil de contrôle de la pression artérielle doit être individualisé pour chaque patient. Il est normal de faire ainsi, dans le sens où la pression artérielle est une donnée continue et non dichotomique. De plus, le contrôle de la pression artérielle est déterminé par la mesure de pression artérielle : si celle-ci présente de nombreux biais et surestime la vraie pression artérielle du patient, cela aura des conséquences cliniques assez importantes : un surtraitement de la maladie, associé à d'importants effets secondaires, ou une inertie thérapeutique, associé à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les différentes façons de mesurer la pression artérielle seront approfondies dans les pages suivantes.

## **1.2 Mesure de la pression artérielle**

Les premières tentatives de mesure de pression artérielle remontent à l'an 1733. À cette époque, le révérend Hales avait canulé l'artère fémorale d'un cheval avec un long tube de verre et avait pu observer que la colonne de sang dans le tube s'élevait à plus de deux mètres. Il s'en suit par la suite une multitude de tentatives de mesure de pression, allant de la mesure au mercure par canulation par Jean Poiseuille, au brassard de pression artérielle par Scipione Riva Roci à la description des bruits de Korotkov par Nikolai Sergeivich Korotkov au début du 20<sup>e</sup> siècle (58-60). Aujourd'hui, les techniques et les technologies de mesure de pression artérielle sont perfectionnées : les procédures se sont standardisées, les techniques d'auscultation sont bien décrites et les appareils oscillométriques, de même que les appareils oscillométriques en série ont été développés. Par contre, beaucoup d'études doivent être réalisées pour améliorer la validité de chacune de ces techniques et chacun de ces appareils.

### **1.2.1. Mesures en clinique**

#### **Mesure manuelle en clinique**

La mesure manuelle repose sur l'auscultation des bruits de Korotkov, décrit en 1905. La technique consiste d'abord à comprimer l'artère brachiale avec une pression plus importante dans le brassard. Par la suite, l'observateur diminue progressivement la pression dans le brassard. Lorsque la pression systolique de l'artère est plus importante que celle du brassard, le flot turbulent arrivant à s'échapper de l'artère lors de la systole pourra être ausculté en aval de celle-ci. Lorsque la pression diastolique de l'artère sera plus grande que la pression du brassard, le flot cessera d'être turbulent et il y aura disparition du bruit de Korotkov. Les pressions auxquelles apparaissent et disparaissent les sons correspondent respectivement à la pression artérielle systolique et diastolique. Les caractéristiques de ces bruits sont décrites dans le Tableau IV.



Tableau IV : Bruits de Korotkov

Phase	Description
Phase 1	Première apparition des sons. Le début de la phase 1 correspond à la pression artérielle systolique.
Phase 2	Période dans laquelle les sons changent de caractéristiques et deviennent plus sourds
Trou auscultatoire	Possible disparition des bruits
Phase 3	Réapparition des bruits
Phase 4	Période dans laquelle les sons changent de caractéristiques et redeviennent plus sourds
Phase 5	Disparition des bruits. La fin des bruits, donc les bruits de Korotkov, correspond à la pression artérielle diastolique.

À partir de Beevers et collaborateurs (61)

La procédure par laquelle la mesure auscultatoire manuelle avec un appareil au mercure anéroïde est réalisée doit être standardisée. D'abord, les patients ne doivent pas avoir consommé de caféine ou de tabac durant les 30 dernières minutes précédant la mesure. La température de la pièce ne doit pas être trop froide. Le patient doit être assis depuis 5 minutes, le dos appuyé, les jambes décroisées et le bras supporté à la hauteur du cœur. Par la suite, il faut appliquer un brassard au-dessus du pli du coude dont la chambre pneumatique est d'une largeur et d'une longueur d'environ 40% et d'environ 80% de la circonférence du bras, respectivement. Le brassard doit être relié à un manomètre de mercure ou un appareil anéroïde, de façon à bien indiquer la pression artérielle. Par la suite, il faut gonfler le brassard jusqu'à la disparition du pouls palpé. Le brassard doit alors être dégonflé et regonflé, cette fois avec 30 mmHg au-dessus de la pression où le pouls palpé disparaissait. Puis, à l'aide du stéthoscope, il faut ausculter l'artère brachiale au niveau du pli du coude, dégonfler le brassard à une vitesse de 2 mmHg par seconde et attendre l'apparition des bruits de Korotkov (28, 62). Toute déviation du protocole peut entraîner des erreurs dans l'estimation de la pression artérielle. De façon générale, cette méthode de mesure tend à être remplacée par la méthode oscillométrique en série. Les faiblesses de la mesure manuelle seront abordées dans les prochaines sections.

## Mesure de la pression artérielle en clinique – oscillométrique non en série

Les appareils automatisés se basent sur la technologie de l'oscillométrie. Contrairement à la mesure manuelle où les pressions artérielles systoliques et diastoliques se basent sur les sons de Korotkov, les appareils oscillométriques se basent sur les oscillations du brassard à chaque battement cardiaque. Ces oscillations avaient précédemment été décrites par Étienne Jules Marey, un physiologiste français (58). Ces oscillations sont créées lorsque l'artère est partiellement ou complètement comprimée par la pression du brassard. Un algorithme va par la suite estimer la pression artérielle systolique et diastolique à partir des oscillations. Premièrement, l'appareil gonflera le brassard de façon automatique, déterminé environ à 160 ou 180 mmHg. Si le brassard n'est pas suffisamment gonflé, l'appareil oscillométrique le détectera et gonflera le brassard de nouveau. Par la suite, l'appareil diminuera la pression du brassard par paliers ou de façon continue, afin de détecter le plus d'oscillations possible du brassard. L'amplitude de ces oscillations augmentera à partir de la pression artérielle systolique jusqu'aux alentours de la pression artérielle moyenne, puis diminuera progressivement jusqu'à la pression artérielle diastolique. Bien que l'appareil ne soit pas capable de détecter les pressions artérielles systoliques ou diastoliques, elle se servira de la pression artérielle moyenne, déterminée habituellement par la pression où l'amplitude de l'oscillation est maximale, puis calculera les pressions systoliques et diastoliques à l'aide d'algorithmes (65). Ces calculs mathématiques diffèrent selon chaque compagnie produisant les appareils, ce qui ouvre la porte à une certaine variabilité. Par contre, les appareils doivent être validés dans une population suffisamment diversifiée afin d'atteindre une validité minimale (66). Des critères de validation ont été définis par la Société européenne d'hypertension en 2010 (67). Un protocole a aussi été développé par la *British Hypertension Society* (68). Ces critères spécifient que l'appareil doit être testé dans un environnement contrôlé sur au moins 33 personnes, dont au moins 10 hommes et 10 femmes. Les pressions enregistrées par l'appareil sont confrontées aux mesures manuelles prises simultanément de deux techniciens formés en hypertension. Il est nécessaire pour l'appareil d'obtenir un certain pourcentage de mesures équivalentes aux mesures prises par les techniciens. Une comparaison entre la méthode auscultatoire et oscillométrique est illustrée à la figure 2.

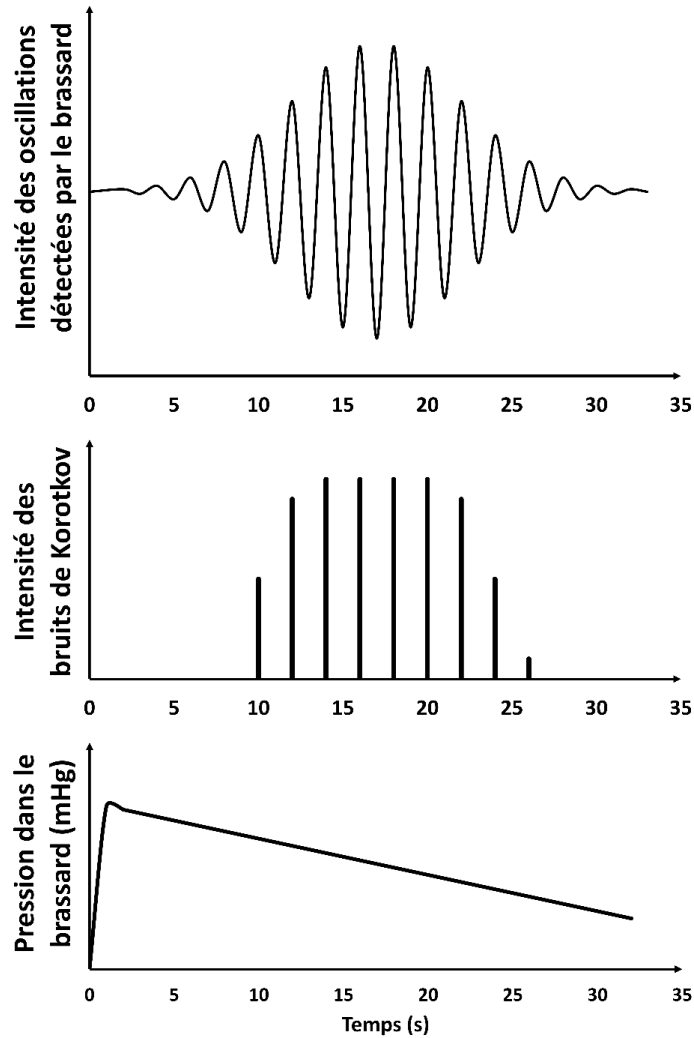


Figure 2 : Relations entre l'oscillométrie et la méthode auscultatoire

Adapté de l'article de Bruce S. Alpert (65). Sur cette figure, il est frappant de constater que les bruits de Korotkov ne correspondent pas au début ou à la fin du changement de l'intensité des oscillations. En effet, les bruits de Korotkov ne sont reliés à aucune oscillation en particulier.

De nombreux appareils oscillométriques ne prenant qu'une seule mesure existent et sont couramment utilisés dans différents contextes cliniques. C'est d'ailleurs le type de mesure dont se servira la mesure de la pression artérielle à domicile (MPAD) et le monitoring de la pression artérielle ambulatoire (MAPA). En ne prenant qu'une seule mesure, les appareils oscillométriques ne sont pas exempts de l'effet de sarrau blanc (63).

## **Mesure de la pression artérielle en clinique – oscillométrique en série**

Avec la standardisation de la mesure de la pression artérielle, la mesure de pression artérielle est devenue plus fiable et sa précision, grandement augmentée. Cependant, deux problèmes majeurs persistaient : les lignes directrices étaient peu suivies par les médecins et les infirmières, et le problème de l'effet du sarrau blanc, défini comme une augmentation de la pression artérielle dans un contexte de soins, n'était pas pris en compte. Un article de Myers (63) montre que l'effet du sarrau blanc n'est pas seulement causé par la présence du médecin, mais par d'autres facteurs.

En 2001, un médecin de Vancouver, du nom de Mark Gelfer, s'associe avec la compagnie BpTRU medical devices pour inventer un appareil automatique, permettant de prendre plusieurs mesures de suite sans la présence d'un opérateur (64). Il s'agira du premier appareil de MPAC-OS. Le fonctionnement de cet appareil est simple : une première mesure est faite pour tester le bon fonctionnement de l'appareil, et la machine donne une estimation des cinq prochaines mesures de pression artérielle prise à une ou deux minutes d'intervalle. Cet appareil a été validé selon les critères du British Hypertension Society (69) et a vu son algorithme perfectionné pour tenir compte des pressions artérielles plus importantes (70).

Cet appareil permet de prendre des estimations de pression artérielle en l'absence d'un opérateur dans la pièce. De plus, comme la procédure est automatisée, elle est exempte d'erreur de lecture, comme les erreurs de parallaxe ou la préférence pour les derniers chiffres. L'année suivant la sortie du BpTRU, l'Omron HEM 907 a été mis en marché (71). Cet appareil peut être programmable pour attendre cinq minutes avant de prendre successivement trois mesures à une minute d'intervalle. Le processus de prise de mesures est donc différent de celui du BpTRU BPM-100. L'appareil Omron HEM-907 est l'appareil qui a été utilisé dans la récente étude SPRINT (53).

Dans les années suivantes, plusieurs études ont montré l'importante différence qu'avaient les mesures manuelles typiques, c'est-à-dire respectant plus ou moins les procédures standardisées, aux mesures prises par oscillométrie en série. Dépendamment de la qualité de la mesure manuelle, la différence entre celle-ci et la MPAC-OS était de 10 mmHg (72-85). D'autres études sont venues confirmer la pertinence d'utiliser des appareils automatisés : les

mesures prises par appareil automatisé sont autant associées avec l'index de masse ventriculaire gauche que le MAPA (86) et sont plus corrélées avec l'épaisseur de l'intima dans les carotides que la mesure manuelle (87). Ces deux paramètres cliniques témoignent de l'atteinte d'organes cibles. Finalement, la MPAC-OS est une modalité diagnostique autant efficace que le MPAD afin de prédire la survenue des événements cardiovasculaires (88).

## **1.2.2. Mesures à l'extérieur de la clinique**

### **Mesure de la pression artérielle à domicile**

Afin d'éviter l'effet du sarrau blanc, il est nécessaire d'obtenir des mesures de pression artérielle à l'extérieur du contexte clinique. La MPAD constitue une de ces alternatives. Dans ce type de mesure, le patient prend lui-même ses mesures de pression artérielle à la maison. Par contre, cette procédure doit être standardisée : au Canada, Hypertension Canada recommande que le patient prenne les mesures avec un appareil validé, avec un brassard de taille adéquate, que le patient soit assis au repos depuis au moins 5 minutes, le dos soutenu et le milieu du bras au niveau du cœur (28). Hypertension Canada recommande l'utilisation de la MPAD chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale chronique (28). La MPAD est aussi très répandue : en 2009, près de la moitié des Canadiens atteints d'hypertension mesuraient leur pression artérielle à la maison. Par contre, cette méthode doit être enseignée et une proportion importante de patients sont incapables de prendre une mesure de qualité (90). De plus, même lorsque cette méthode est bien réalisée, certains patients tendent à ne rapporter que les résultats avantageux, ou les mesures de pression artérielle basse (90, 91). Cet effet est connu sous le nom de « reporting bias », ou biais de déclaration.

Lorsque bien effectuée, ce type de mesure génère des résultats dont la valeur pronostique est supérieure par rapport à la mesure manuelle (92, 93). L'étude Ohasama est une étude descriptive japonaise (94) de plusieurs milliers de patients dont les résultats ont été rapportés la première fois en 1993. Cette étude a mis en évidence la supériorité pronostique du MPAD sur la mesure manuelle en clinique pour la prédiction des AVC (95). L'étude PAMELA (*Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni*), une étude descriptive des habitants de Monza, en Italie, a quant à elle montré la supériorité du MPAD sur la mesure manuelle quant à la prédiction de la mortalité cardiovasculaire, toutes causes confondues (96). L'étude finlandaise Finn-Home

(92) et l'étude grecque Didima (97) abondent dans le même sens que l'étude PAMELA. Plusieurs autres études ont aussi montré que le type de mesure MPAD pouvait prédire l'atteinte d'organes cibles, des atteintes telles l'HVG, l'albuminurie et la rigidité artérielle (98-101). Ce type de mesure augmente aussi la compliance du patient à son traitement antihypertenseur (102).

Concernant la mesure de pression artérielle, plusieurs sujets sont encore objets de débat. Un de ces sujets est le nombre de mesures minimales nécessaires à demander au patient afin d'obtenir une moyenne valide permettant de prédire adéquatement le risque cardiovasculaire. Plusieurs études ont tenté de déterminer combien de mesures étaient nécessaires, sans qu'il n'y ait de consensus clair (103-105). Il est toutefois connu que même une seule mesure de pression artérielle permet de prédire le risque cardiovasculaire (106). Hypertension Canada recommande de prendre deux mesures le matin et deux mesures le soir pendant 7 jours, totalisant 28 mesures. Les mesures de la première journée sont exclues, et les pressions systoliques et diastoliques sont arrondies afin de donner une moyenne de pression artérielle pour la semaine. Le nombre minimal pour obtenir une bonne précision en plus d'une bonne validité reste inconnu.

### **Mesure de la pression artérielle ambulatoire**

Le MAPA, ou *ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)*, est une méthode de mesure de pression artérielle permettant de mesurer la pression artérielle de manière régulière et répétée sur une période de 24 heures. Le patient doit se faire installer un brassard ainsi qu'un petit appareil servant à la fois d'enregistreur et de pompe, qu'il portera dans une bandoulière ou à la taille. Cet appareil utilise la méthode oscillométrique. L'appareil collecte les données et calcule par la suite une moyenne diurne, nocturne et sur 24 heures. Un des avantages de cet appareil est qu'il permet de prendre la pression artérielle la nuit, permettant l'émergence de concept important en prévention cardiovasculaire comme le *dipping* ou le *early morning surge* (107). Ces concepts ne seront pas abordés dans ce mémoire.

De façon générale, la mortalité des patients atteints d'hypertension augmente au fur et à mesure que leur pression artérielle enregistrée par MAPA augmente (108, 109). La valeur pronostique de la MAPA était confirmée en 1983, mais était utilisée bien avant ces années (110). Les sociétés savantes recommandent que le statut d'hypertension soit attribué lorsque le MAPA montre une moyenne de mesures de pression artérielle diurnes au-dessus de 135 / 85 mmHg et

une moyenne sur 24h de 130/80 mmHg (52, 111), bien que les seuils de pression associés à un risque cardiovasculaire plus grand seraient plus bas (112).

## 1.3 Phénotypes d'hypertension artérielle

### 1.3.1. Hypertension de sarrau blanc

L'hypertension de sarrau blanc, ou *white coat hypertension*, est définie par une pression au bureau au-dessus du seuil diagnostique (donc au-dessus de 140/90 mmHg pour la mesure manuelle ou au-dessus de 135/85 mmHg pour la MPAC-OS) et une pression mesurée hors clinique sous le seuil diagnostique (donc sous 135/85 mmHg pour la MPAD ou sous 130/80 mmHg pour le MAPA) (27). La prévalence de l'hypertension de sarrau blanc est d'environ 15% dans les cohortes étudiées, bien que très variables d'une cohorte à l'autre (113, 114). La figure 3 met en relation l'hypertension masquée et les autres types d'hypertension.

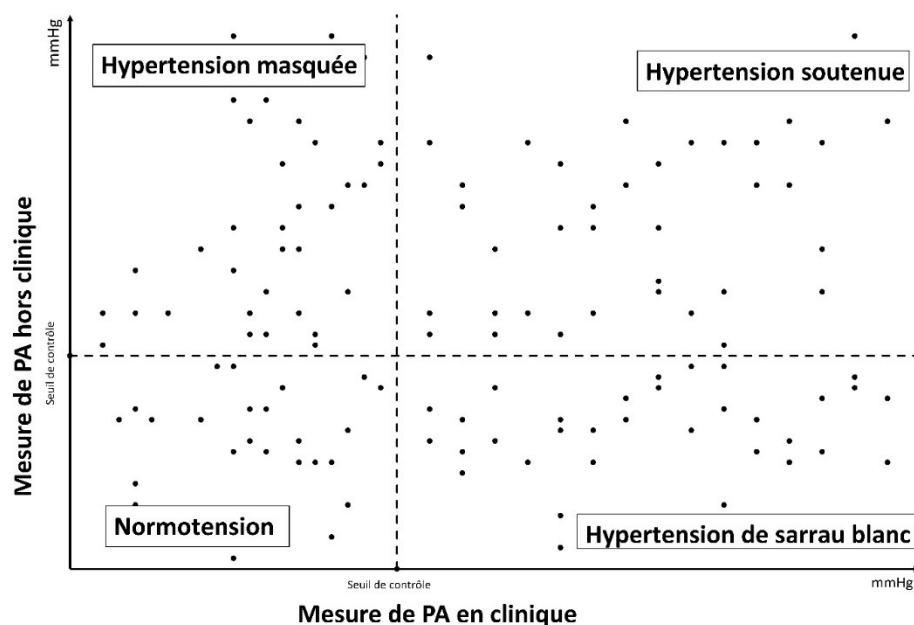


Figure 3 : Relation entre hypertension masquée et hypertension de sarrau blanc

Les points noirs représentent les mesures réalisées. Les mesures de pression artérielle en clinique sont la mesure manuelle et la MPAC-OS. Les mesures de pression artérielle réalisées hors clinique sont la MPAD et le MAPA.

Le pronostic de l'hypertension de sarrau blanc est débattu : certaines études ont montré l'absence de risque relatif élevé par rapport aux personnes normotendues (114), alors que d'autres études y ont montré un risque plus élevé (113). Le statut d'hypertension de sarrau blanc

serait un facteur de risque de développer de l'HTA (115). En effet, dans cette étude publiée en 2009, le risque de développer de l'HTA chez les patients avec hypertension de sarrau blanc serait de plus de 40% sur 10 ans, alors que le risque chez les patients normotendus serait de moins de 20%. L'hypertension de sarrau blanc n'est pas une condition bénigne : les gens atteints de cette maladie auraient une plus grande proportion d'HVG (116) et de rigidité artérielle (117) que les patients atteints de préhypertension. Malgré tout, Hypertension Canada recommande de ne pas traiter les patients atteints d'hypertension de sarrau blanc (28), faute d'évidences sur le traitement pharmacologique dans cette situation (118). Il faut par contre continuer à suivre ces patients, en insistant sur le maintien de bonnes habitudes de vie afin de diminuer le risque d'incidence d'HTA.

### **1.3.2. Hypertension masquée**

À l'inverse de l'hypertension de sarrau blanc, l'hypertension masquée, ou *masked hypertension*, survient lorsque les mesures de pression artérielle en clinique indiquent que la pression ne dépasse pas les seuils diagnostiques, alors que les mesures de pression artérielle hors clinique indiquent que oui. Le nom vient ainsi du fait que l'HTA du patient est cachée du clinicien. Ce phénotype d'hypertension artérielle est donc définie par une pression manuelle sous 140/90 mmHg ou MPAC-OS sous 135/85 mmHg ainsi qu'une pression MPAD au-dessus de 135/85 mmHg ou une mesure MAPA au-dessus de 135/85 mmHg pour le jour ou une mesure MAPA 24h au-dessus de 130/80 mmHg.

La prévalence de l'hypertension masquée varie beaucoup selon les critères utilisés. Au niveau populationnel, les différentes études portant sur ce sujet ont montré que la prévalence varie entre 9,0 et 30,4% des sujets (119). Elle serait davantage présente chez les patients atteints de diabète (120). L'hypertension masquée est un phénomène comportant autant de risque cardiovasculaire que l'hypertension dite soutenue. Elle serait associée, tout comme les patients hypertendus, à l'atteinte des organes cibles (121, 122) et à un mauvais pronostic cardiovasculaire (113, 123).

Un nouveau concept en émergence est celui de l'hypertension masquée non contrôlée, ou *masked uncontrolled hypertension*. Il s'agit simplement du contexte où un patient est traité, que sa pression au bureau est contrôlée, mais que sa pression artérielle à domicile est élevée. La



proportion des patients avec hypertension masquée serait plus grande parmi la population traitée (119), serait davantage associée au diabète (120) et présenterait aussi un risque cardiovasculaire plus élevé que les patients dont leur hypertension est contrôlée par la médication (113, 124).

## **1.4 Biais existant dans la mesure de pression artérielle**

Les biais existant dans la mesure de la pression artérielle ont classiquement été séparés en 4 groupes : les biais liés au patient, les biais liés à l'appareil utilisé, les biais liés à la procédure et les biais liés à l'observateur (125). Afin de standardiser le plus possible la mesure de la pression artérielle et obtenir une mesure de qualité, plusieurs études ont été effectuées afin de déterminer l'impact d'une multitude de facteurs sur la mesure. Certains de ces biais sont rapportés dans le tableau V.

Concernant les biais liés au patient, il a été dit plus tôt que la pression artérielle est un paramètre biologique qui fluctue continuellement dans le temps. La pression artérielle suit habituellement un rythme circadien : elle s'élève le matin et redescend durant le sommeil (126). Certaines activités peuvent faire considérablement monter la pression artérielle par rapport à un état de repos, comme le travail, les rencontres ou le simple fait de parler (127).

L'ingestion de nourriture est associée à une diminution de la pression artérielle d'environ 6/5 mmHg par rapport au stade de jeune (128). Les auteurs de cette étude ont supposé que la vasodilatation splanchnique qui s'opérait faisait diminuer la pression artérielle. Une autre étude n'a cependant pas rapporté de diminution importante (129), bien que la quantité de nourriture donnée aux sujets semble moindre que l'étude décrite plus haut. Il est possible qu'il y ait un biais de publication, car malgré les recommandations des sociétés (28) concernant l'ingestion de nourriture, très peu d'études rapportent des résultats non significatifs.

Tableau V : Biais survenant lors des mesures de pression artérielle

---

**Biais potentiels lors de la mesure de la pression artérielle**

---

**Biais liés aux patients**

Ingestion de nourriture  
Consommation d'alcool  
Consommation de caféine  
Tabagisme  
Activité physique avant la mesure  
Exposition au froid  
Vessie surdistendue

**Biais liés aux appareils**

Différence entre les méthodes de mesures  
Différence entre les algorithmes des appareils

**Biais liés à la procédure**

Temps de repos inadéquat  
Position debout ou couchée  
Jambes croisées  
Dos non appuyé  
Bras non soutenu  
Bras plus haut que le coeur  
Grandeur du brassard inadéquate

**Biais liés à l'observateur**

Manque d'expérience de l'observateur  
Préférence des chiffres terminaux (0 et 5)  
Profession de l'observateur

**Biais propres à la mesure de pression à domicile**

Mesures non enregistrées  
Mesures non rapportées  
Mesures prises lors de symptômes

---

Inspiré de Kallioinen et collègues (125)

## **Biais liés aux patients**

La consommation aiguë d'alcool peut aussi entraîner une variabilité dans la pression artérielle. Comme le rapporte la méta-analyse de Kallioinen (125), la consommation d'alcool cause une augmentation de la pression artérielle dans la première heure, comme montrée dans l'étude de Carter (130), alors que dans les heures suivantes la pression artérielle diminue (131). Une étude rapporte une augmentation de la pression artérielle systolique jusqu'à 24 mmHg chez les patients hypertendus (132).

Concernant la consommation de caféine, une méta-analyse de 2011 incluant 5 études randomisées rapporte une augmentation de pression artérielle de 8.1/5.7 mmHg (133). Cet effet se poursuivait jusqu'à 180 minutes après l'ingestion de café.

Le tabagisme ainsi que la consommation de produits nicotiques peuvent causer une augmentation de pression artérielle qui est assez variable (125, 134, 135). L'augmentation peut aussi varier selon le type de consommation : par exemple, une étude comparant l'effet du tabac avec la consommation via les cigarettes électroniques rapportait une moins grande augmentation de la pression artérielle chez les fumeurs avec cigarettes électroniques que les fumeurs standards (135). Comme cet effet est aigu, Hypertension Canada recommande que les patients n'aient pas fumé dans les trente dernières minutes précédant leur prise de mesure de pression artérielle (28). Certaines études ont aussi rapporté une augmentation de la pression artérielle suite à l'exposition à la fumée secondaire. Les recommandations portant sur ce type d'informations s'appliqueraient surtout à la mesure de pression artérielle.

L'exposition au froid (136) ainsi que le fait d'avoir une vessie surdistendue (137) ont aussi un impact sur la mesure de la pression artérielle.

## **Biais liés aux appareils**

Les biais reliés aux appareils apparaissent lorsque l'on change d'appareil pour mesurer la pression artérielle d'un patient. Concernant la mesure de la pression artérielle oscillométrique, la pression artérielle systolique et diastolique n'est pas directement mesurée, mais est plutôt estimée à partir de l'oscillation maximale. Or, la façon d'obtenir des pressions artérielles systoliques et diastoliques provient d'un calcul mathématique, différent entre les compagnies

fabriquant les appareils. Ainsi, il existera nécessairement des résultats différents entre les appareils utilisés.

### **Biais liés à la procédure**

Concernant les biais reliés à la procédure, il est important que l'endroit et la façon de prendre la pression artérielle soient toujours les mêmes. Idéalement, il faudrait que le patient ait eu suffisamment de temps pour se reposer, qu'il soit assis, les jambes décroisées, le dos appuyé, le bras appuyé et à la hauteur du cœur.

Le temps de repos est un biais important. Des chercheurs ont précédemment démontré que la pression artérielle baisse progressivement jusqu'à l'atteinte d'un plateau 16 minutes après que le patient soit assis, sans bouger (138). Une équipe de chercheurs a démontré plus tard que la pression enregistrée après 10 minutes de repos est plus basse d'environ 4 mmHg systolique par rapport à la pression artérielle enregistrée à 5 minutes de repos (139). Ainsi, plus les patients sont laissés au repos, plus la pression semble baisser. Pour des raisons pratiques, les lignes directrices canadiennes ne recommandent qu'un repos de 5 minutes avant de prendre des mesures manuelles (28). Concernant la mesure de pression artérielle automatisée, la stratégie de mesure palie au temps de repos. Pour ce qui est du BpTRU, l'appareil prend des mesures successives à 1 minute d'intervalle, sans repos préalable. Par la suite, l'appareil fait la moyenne de toutes les mesures, excluant la première. Un des constats de cet appareil est que les pressions enregistrées semblent faire un plateau à la cinquième et sixième mesure. Quant au Omron HEM 907, l'appareil attend 5 minutes avant de réaliser trois mesures. Ainsi, le temps de repos semble moins être un problème pour les appareils de mesure oscillométrique – en série. La position du patient est aussi importante. La position couchée est généralement associée à une mesure de pression artérielle plus élevée (140). Les lignes directrices canadiennes recommandent donc de prendre la pression artérielle en position assise à des fins de comparaison.

Le fait de croiser les jambes fait augmenter la pression artérielle systolique d'environ 10 mmHg et la pression artérielle diastolique de 8 mmHg diastolique. La principale théorie pour expliquer ce phénomène est une augmentation de retour veineux due à la compression des veines des jambes. Ce retour veineux augmenté va par la suite augmenter le débit cardiaque et subséquemment, la pression artérielle.

## Biais liés aux observateurs

Les observateurs, surtout dans la mesure manuelle de la pression artérielle, peuvent avoir un grand impact dans l'exécution et l'interprétation des données. Lors de l'auscultation des sons de Korotkov, il est important de bien pouvoir cerner la phase 1 et la phase 5, qui correspondent respectivement à la pression artérielle systolique et diastolique. Une étude en Corée a montré que des déficits auditifs peuvent entraîner une sous-estimation de la pression systolique et une surestimation de la pression diastolique (141). De la même manière, si l'on utilise les colonnes de mercure lors de la mesure, il faut s'assurer que le regard soit parallèle aux échelles de mesure, afin de ne pas entraîner des erreurs de parallaxe.

Concernant l'interprétation de la mesure, une erreur fréquente est la préférence des chiffres terminaux, ou *terminal digit preference*. Cette erreur est le fait d'arrondir les mesures, habituellement vers le nombre qui se termine par zéro ou par cinq. Ce biais peut être inexistant chez le personnel bien formé (74) ou peut atteindre près de 100% des mesures chez le personnel moins bien entraîné (142). Au Québec, une étude de 2008 rapporte que 81% des mesures prises par des médecins de famille se terminaient par 0 (143), ce qui est très loin du 20% attendu. Bien qu'il surestime ou sous-estime la pression artérielle de 2 ou 3mmHg, ce biais peut entraîner d'importantes erreurs de classification. Par exemple, un patient non diabétique sans risque cardiovasculaire important obtenant une mesure de pression artérielle de 137/85mmHg aura une pression artérielle qui sera considérée comme contrôlée. Or, si le personnel arrondit 137 vers 140mmHg, la pression systolique ne sera plus considérée comme contrôlée. Au niveau clinique, ce biais peut être ignoré par l'équipe traitante, tandis que ce biais entraîne une importante augmentation de la variabilité et a des impacts importants au niveau des études de validation et des études épidémiologiques.

Finalement, même l'identité de l'observateur peut entraîner une certaine variabilité. Une méta-analyse de Clark rapporte que les médecins prennent des mesures de pression artérielle qui serait en moyenne 7/3.8 mmHg plus élevés que les infirmières, lorsque ces mesures sont prises chez les mêmes patients (144). La principale explication de cette étude est que l'effet du sarrau blanc serait plus important en présence d'un médecin plutôt que d'une infirmière.

## **Chapitre 2 Méthodologie**

### **2.1 Première étude**

#### **Rationnelle**

La mesure de la pression artérielle manuelle doit être standardisée afin d'être la plus précise possible. Le protocole pour la mesure de la pression artérielle en clinique habituellement utilisée dans les protocoles de recherche consistait en la prise de 3 mesures après 5 minutes de repos, une minute d'intervalle entre chaque mesure. Or, il est possible que le contexte clinique puisse diminuer la qualité des mesures manuelles prises, faute de temps. Nous savons aussi que la différence qui existe entre une mesure manuelle prise de façon typique et la mesure par MPAC-OS est d'environ de 7 à 10 mmHg. Ainsi, comment se comporterait cette différence lorsque la mesure manuelle est prise de façon optimale?

#### **Objectifs**

L'objectif de cette étude était d'évaluer la différence qui pouvait exister entre une seule mesure manuelle exécutée par des infirmières spécialisées en HTA et la mesure estimée par MPAC-OS dans un contexte de recherche. Le second objectif était d'évaluer comment se transposait cette différence dans un contexte clinique.

#### **Devis de l'étude**

Deux cohortes de patients ont été sélectionnées pour participer à cette étude, soit une cohorte d'un contexte clinique et une cohorte d'un contexte de recherche. Pour réaliser la partie clinique de l'étude, une étude rétrospective sous forme de revue de dossiers a été effectuée parmi les patients de la clinique d'hypertension de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). En janvier 2016, la clinique a implanté systématiquement la mesure de la MPAC-OS chez tous les patients. Les mesures manuelles des patients avant cette date ont donc été recueillies, de même que les mesures par appareil automatisées après cette date. Le seul critère d'exclusion était d'avoir eu un changement dans les médicaments antihypertenseurs entre ces deux dates. Pour réaliser la partie recherche de cette étude, les données de deux précédentes études faites à l'IRCM (80) (une étude non publiée) ont été recueillies. Seule la première mesure

manuelle a été recueillie. La mesure manuelle et la mesure automatisée ont été comparées pour chaque patient.

### **Approche statistique**

Les différences considérées comme cliniquement significatives étaient des différences de 5 mmHg de pression systolique et diastolique entre la mesure manuelle et automatisée. La variabilité prédite de la pression artérielle était de 15 mmHg. Ainsi, afin de détecter des différences avec une puissance de 80% et une erreur alpha de 5%, au moins 142 patients devaient être inclus dans le groupe clinique et dans le groupe de recherche. Des patients additionnels ont été inclus pour de potentielles analyses supplémentaires.

Pour vérifier la significativité de la différence entre les mesures, le test de Student T pairé a été effectué. La différence entre la moyenne des écarts de chacune des cohortes a aussi été comparée, à l'aide du test de Student non-pairé. Les données sociodémographiques de la cohorte clinique et de la cohorte recherche ont été comparées entre elles.

## **2.2 Deuxième étude**

### **Rationnelle**

Afin de dépister l'hypertension masquée et de suivre la pression artérielle à l'extérieur de la clinique, la MPAD se fait habituellement sous forme de calendrier de mesure, constitué de 28 mesures prises deux fois le matin et deux fois le soir sur sept jours. Or, il n'existe pas de nombres de mesures minimales à rapporter afin de déterminer si le calendrier est valide, comme c'est le cas pour le MAPA. Ainsi, quel est l'impact du nombre de mesures absentes d'un calendrier sur la précision et sur la validité diagnostique de celui-ci?

### **Objectifs**

L'objectif de cette étude était de voir l'impact du retrait aléatoire d'une mesure, deux mesures et ainsi de suite jusqu'à 27 mesures sur la précision et la validité diagnostique d'un calendrier incomplet par rapport au calendrier complet des patients.

### **Devis de l'étude**

Afin de réaliser nos objectifs, cette étude était une étude statistique basée sur une méthode de rééchantillonnage. Pour ce faire, les calendriers de MPAD de 108 patients ont été obtenus d'une étude antérieure (non publiée). Les données sociodémographiques ont aussi été rassemblées. Cinq patients ont été exclus de l'étude sous faute de ne pas avoir suffisamment de mesures. La démarche statistique pour arriver à quantifier l'impact des retraits de plusieurs mesures est décrite plus bas.

### **Approche statistique**

L'étude était une étude statistique centrée sur une méthode de rééchantillonnage. La méthode de rééchantillonnage a progressivement retiré une mesure, puis deux mesures, etc. des calendriers de chaque patient. Pour chaque nombre de retraits aléatoires, le pourcentage de calendriers incomplets ayant un écart de plus de 5mmHg de pression systolique et 3mmHg de pression diastolique par rapport au calendrier complet a été calculé. De plus, la sensibilité et la spécificité pour le mauvais contrôle de la pression artérielle ont aussi été calculées, en gardant toujours le calendrier complet comme référence. Plusieurs vagues de retrait ont été effectuées pour chaque nombre de mesures enlevées. Des intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour le pourcentage d'écart, la sensibilité et la spécificité.

## **2.3 Troisième étude**

### **Rationnelle**

Comme nous l'avons mentionné précédemment, plusieurs appareils ont été étudiés pour ce qui est de la MPAC-OS. D'une part, il existe une littérature de plus en plus abondante sur le BpTRU BPM-100. D'autre part, l'appareil Omron HEM-907 a été utilisé dans plusieurs études cliniques majeures, telles ACCORD (50) ou SPRINT (53). Comme les appareils proviennent de compagnies différentes, les algorithmes de calculs sont différents et il est donc normal de se questionner sur l'équivalence de ces appareils. De plus, le lieu dans lequel les mesures de pression sont effectuées à l'IRCM est un environnement clinique ouvert. Plusieurs patients peuvent se trouver simultanément dans la pièce. Or, cet environnement est différent de celui rapporté dans l'étude SPRINT, où les mesures étaient prises dans des locaux où le patient était seul. Le fait que le patient ne se trouve pas seul dans la pièce pourrait biaiser la mesure de



pression artérielle. Ainsi, il est légitime de se questionner sur l'application des résultats de l'étude SPRINT chez les patients dont la mesure est prise dans un environnement ouvert.

## **Objectifs**

Les objectifs de cette étude étaient de déterminer la différence qui existe entre l'appareil Omron HEM 907 ainsi que l'appareil BpTRU BPM 100, dans un contexte d'aire ouverte et d'aire fermée.

## **Devis de l'étude**

Pour réaliser cette étude, plus de 260 patients des cliniques de l'IRCM ont été recrutés dans une étude factorielle. Une mesure par MPAC-OS était prise chez tous les sujets de l'étude. Cette mesure est prise par un appareil BpTRU et est habituellement utilisée par les cliniciens pour le suivi des patients. Puis, les sujets étaient répartis dans quatre groupes, soit avec un ou l'autre des appareils dans une salle ouverte, avec plusieurs autres patients, ou une salle fermée. Les données anthropométriques et sociodémographiques ont aussi été récupérées. La différence entre la première mesure et la deuxième a été calculée, puis comparée entre les quatre groupes.

## **Approche statistique**

Nous souhaitons détecter des différences d'au moins 5 mmHg systoliques et diastoliques entre la première et la deuxième mesure dans un des groupes. Afin de garder une puissance de 80% avec une erreur alpha de 5%, 60 patients devaient être inclus dans chaque groupe. Nous avons estimé une variabilité de la différence de pression artérielle entre la première et la deuxième mesure d'environ 10 mmHg.

Afin de comparer les différences qui existaient entre la première et la deuxième mesure dans chacun des groupes, le test statistique ANOVA a été utilisé. Par la suite, afin de déterminer quels groupes différaient des autres, le test de Student t non-pairé a été utilisé. Des tables de contingence ont été faites pour chacun des 4 groupes, et les coefficients kappa de Cohen ont été calculés. Par la suite, des analyses supplémentaires ont été faites afin de déterminer si d'autres facteurs pouvaient influencer la différence entre les appareils ou entre les environnements. Des tests ANOVA ont été effectués en prenant les catégories de pression artérielle et le nombre de médicaments antihypertenseurs. De plus, des modèles de régression linéaires univariés ont été

faits en prenant les variables de l'âge, de la pression artérielle systolique, de l'indice de masse corporelle et de la circonférence du bras comme variable indépendante.

## **Chapitre 3 The Gap Between Manual And Automated Office Blood Pressure Measurements Results At A Hypertension Clinic**

Ce premier article porte sur la comparaison entre la mesure manuelle effectuée par des infirmières de recherche spécialisées dans le traitement de l'HTA et la mesure automatisée. L'objectif de cette étude était de comparer ces deux types de mesures, tant dans un contexte de recherche que dans un contexte clinique.

Concernant cet article, mes rôles ont été de faire la revue de dossier et de recueillir les données (avec la précieuse aide d'Hélène L'Archevêque), de réaliser la base de données avec les données de la cohorte clinique et de la cohorte de recherche, de faire une revue de littérature sur le thème de l'article, planifier, réaliser les analyses statistiques, rédiger l'article et soumettre celui-ci.

Le manuscrit de l'article a été soumis le 30 novembre 2016 au *Canadian Journal of Cardiology* et a été publié dans l'édition de mai 2017 (145) se concentrant sur l'HTA. J'ai aussi pu présenter ce projet par affiche à deux reprises : lors du congrès annuel de la Société québécoise d'HTA le 23 janvier 2017 ainsi que lors de l'assemblée générale annuelle de la Société canadienne de néphrologie le 5 mai 2017.

## THE GAP BETWEEN MANUAL AND AUTOMATED OFFICE BLOOD PRESSURE MEASUREMENTS RESULTS AT A HYPERTENSION CLINIC

Félix Rinfret<sup>1,2</sup>, Lyne Cloutier<sup>3</sup>, Hélène L'Archevêque<sup>2</sup>, Martine Gauthier<sup>2</sup>, Mikhael Laskine<sup>2,4</sup>, Pierre Larochelle<sup>2</sup>, Monica Ilinca<sup>2</sup>, Leora Birnbaum<sup>2</sup>, Nathalie Cheong<sup>2</sup>, Robert Wistaff<sup>2</sup>, Paul V. Nguyen<sup>2</sup>, Ghislaine Roederer<sup>2</sup>, Michel Bertrand<sup>2</sup>, Maxime Lamarre-Cliche<sup>2</sup>

1 Département des sciences biomédicales, Université de Montréal (UdeM)

2 Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

3 Département des sciences infirmières, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR)

4 Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

### Abstract

**Background:** Blood pressure (BP) readings taken in the clinics are often greater than BP readings from a research setting. Recent guidelines and clinical trials have highlighted the necessity of using automated office blood pressure (AOBP) devices and standardizing measurement procedures. The goal of the present study is to compare AOBP versus manual BP measurement, in both research and clinical environments when operators and devices are the same and measurement procedures are standardized and optimal.

**Methods:** Clinical manual BP and AOBP measurement estimates were gathered from a retrospective cohort of patients followed in a hypertension clinic. Research AOBP and manual BP measurement data were obtained from past research studies. Descriptive statistics and agreement analyses with Cohen's kappa coefficients were developed. The AOBP-manual BP measurement gap between clinical and research follow-up was compared by unpaired t-test.

**Results:** 288 patients were included in the clinical cohort, and 195 patients contributed to research grade BP data. All patients were hypertensive. AOBP averages were lower than manual measurement averages in both clinical ( $-3.6 \pm 14.9 / -3.0 \pm 8.8$  mm Hg) and research ( $-2.7 \pm 10.0 / -2.4 \pm 6.3$  mmHg) environments. The gap between measurement methods did not differ between research and clinical data. Cohen's kappa coefficient was lower in the clinical context because of greater variability and more time between BP measurements ( $5.5 \pm 2.9$  months).

**Conclusion:** In conclusion, manual BP readings were slightly higher than AOBP estimates. The difference was not influenced by the real world context of clinical practice. Office non-

automated BP measurements may still be valuable if measurement procedures are well-standardized and taken by trained nurses.

## **Introduction**

Hypertension, a major cardiovascular risk factor, occurs in 22.6% of Canadians [1]. Its treatment has been shown to reduce stroke, ischemic heart disease [2] and mortality [3]. To address the disease adequately, clinicians must have reliable tools to estimate blood pressure (BP). Manual BP measurement by sphygmomanometer has historically been considered as the reference method to evaluate other types of BP measurement, but its validity depends on operator expertise and standard measurement procedures. Its use has been found to be associated with many biases [4], such as suboptimal adherence to measurement recommendations, preferential recording of 0 and 5 end digits or inappropriate patient preparation and installation. Others, mainly white coat effect, are inherent to operator presence.

In the past 10 years, there has been rising interest in automated office BP (AOBP) measurement. AOBP essentially refers to serial BP measurements taken by a device without human intervention between readings. AOBP has been shown to eliminate much of white coat effect linked with office environments [5, 6]. Systolic blood pressure (SBP) measurement with AOBP has been determined to be about 10 mmHg lower than standard, manual office BP. Recently, the Cardiovascular Health Awareness Program study demonstrated that AOBP measurements predicted cardiovascular events [7]. AOBP is recommended in Canada as the preferred in-office BP measurement method for hypertension diagnosis [8].

In 2015, the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) study[9] redefined targeted BP in a large subset of hypertensive patients according to AOBP measurements. Multinational and Canadian guidelines have acknowledged the SPRINT results and recommended lower BP goals with AOBP-based measurement protocols. Many clinics have had to modify their BP measurement procedures for application of these recommendations. At the IRCM Hypertension Clinic, BP was quantified manually by one of two specially-trained nurses (HLA or MG) on the basis of two previous studies showing that, in a research environment, they obtained manual BP estimates equivalent to 24-hour ambulatory BP measurement and BpTRU monitoring (one study with unpublished results)[10]. In February

2016, BP measurement procedures were nonetheless reassessed, and AOBP was implemented as mandatory BP measurement in all patient visits.

The general goal of the present study was to evaluate the performance of clinical AOBP measurements in an environment where manual BP measurement was optimal. More specifically, the objective was to measure the gap between standardized, manual BP and AOBP estimates, and isolate the impact of clinical environment on this gap. Change in the relationship from a research to a clinical perspective with otherwise the same factors would strongly suggest that even well-standardized BP measurement skills cannot compensate for the advantages of AOBP in real world situations.

## **Methods**

This chart-based retrospective cohort study assessed the gap between manual BP and AOBP measurements and compared the data obtained in research and clinical environments. It was performed at the IRCM Hypertension Clinic after approval by the local research ethics committee. Clinical BP estimates were taken from Hypertension Clinic patient files.

Inclusion criteria for the selection of clinic patients/charts were the following: 1) past regular follow-up at the Hypertension Clinic, with at least one visit before and after February 2016; 2) clinical manual BP recording by one of two specially-trained nurses (HLA and MG) before February 2016; 3) clinical AOBP recording after February 2016. Patients with change in hypertension treatment between the last medical visit before February 2016 and the first medical visit after February 2016 were excluded.

Manual BP data were collected during visits before the implementation of mandatory AOBP measurements in February 2016. AOBP data were obtained during visits after February 2016. For research environment data, study files from two past studies were reviewed (one study with unpublished results)[10]. These investigations were selected because they assessed manual BP and AOBP measurements in hypertensive patients, and all data were collected by the same two Hypertension Clinic nurses. When subjects were included in both studies (6 patients), only data from the most recent study were retained. Patient charts and study files were reviewed to extract clinical manual BP and AOBP data.

For research data, three manual BP measurements were recorded, but only the first measurement was used, for better comparison with single BP measurement in the clinical

environment. Socio-demographic data, body mass index and arm circumference were also collected. Information on length of follow-up, antihypertension drug use and number of past visits was collected from clinical patient charts.

All manual BP measurements were recorded with mercury sphygmomanometers. All clinical and research AOBP measurements were obtained with BpTRU monitors (Model BPM-100, VSM MedTech Ltd., Vancouver, BC, Canada). All BP measurements were recorded according to Canadian Hypertension Education Program guidelines[8]. Briefly, patients were seated in a chair with back support, legs uncrossed and touching the floor, with arm rest at heart level. They were instructed not to eat or drink anything other than water or smoke 30 minutes before their BP measurement. For manual BP assessment, patients remained seated for five minutes in a quiet, well-lit room before measurement. All clinical and research manual BP measurements were recorded by the same specially-trained nurses (HL and MG). The BpTRU monitor was operated by the same nurses and was set for one-minute intervals between measurements. The operator left the patient alone during the entire cycle. The first reading was automatically discarded, and the five subsequent measurements were averaged by the monitoring device.

Clinical and research manual BP and AOBP estimates were first analyzed descriptively. The main outcome was the gap in SBP between manual BP and AOBP values. The data were assessed for normal distribution and presented with means and standard deviation (SD). Diagnostic agreement analyses were performed with contingency tables, and Cohen's kappa coefficients were calculated. The control threshold in non-diabetic patients was defined as being below 140/90 mmHg for manual BP and below 135/85 mmHg for AOBP measurement. The BP control threshold in diabetic patients was defined as being below 130/80 mmHg for both manual BP and AOBP measurements.

Before and after BP measurements were compared by paired t-test. Clinical and research BP estimates were compared by unpaired t-test after patient files representing both research and clinical data were discarded (23 patient files).

The main hypothesis is that the gap between manual BP and AOBP measurements is different in clinical and research environments. At least 142 patient files per group needed to be included ( $\alpha$  of 0.05 and  $\beta$  of 0.20) to demonstrate a clinically significant 5 mmHg difference with 15 mmHg SD. Additional patient files were added for data exclusion and subanalyses.

Prespecified subanalyses assessed interactions between BP estimates and age, number of visits before study, and cuff size.

## **Results**

In total, 288 clinical patient files and 195 research patient files were reviewed. Patient characteristics are enumerated in Table 1. Mean follow-up time of clinical patients before the study was  $14.8 \pm 11.2$  years. The average time lapse between manual BP and AOBP measurements was  $5.5 \pm 2.9$  months.

Table 2 reports average AOBP and manual BP estimates and gaps obtained in the clinical environment. No interaction was found between the BP results and age, past number of visits and cuff size. Table 2 also presents average BP estimates and gaps encountered in the research environment. There were no significant differences in the AOBP-manual BP gap between the data from clinical and research settings. Figure 1 depicts SBP Bland-Altman graphs of the research and clinical data. For clinical SBP, two SD from mean BP values ranged between -33.2 and 26.0 mmHg. For research SBP, two SD from the mean ranged between -23.4 and 16.9 mmHg.

Contingency Tables 3A and 3B provide diagnostic performance comparisons of manual BP versus AOBP measurements in clinical and research environments. In the clinical environment, diagnostic agreement occurred 74% of the time with Cohen's kappa coefficient of 0.472 (Standard error(SE) $\pm 0.052$ ). In the research environment, agreement ranged to 83%, with Cohen's kappa of 0.651 (SE $\pm 0.054$ ).

## **Discussion**

The present study shows that when BP is measured manually according to all recommended standards, the resulting BP estimates are only slightly higher than AOBP, and the difference between them is not influenced by comparison of the research and clinical environments.

A significant number of trials have compared manual oscillometric or auscultatory BP and AOBP measurements directly or indirectly with ambulatory blood pressure measurement (ABPM) [5, 6, 10-21]. In contrast to our study, they have disclosed that clinical manual BP measurements are greater than manual research BP estimates which, in turn, exceed AOBP and



ABPM measurements. They have also largely demonstrated that manual SBP is greater than AOBP estimates by about 10 mmHg. In these studies, environment, operator and device differences were aggregated when comparing clinical manual BP and research manual or AOBP measurements. It may therefore be difficult to isolate the contribution of each factor to the resulting gap between clinical manual BP and research BP measurements. Another important factor to be considered is the identity of the operator measuring BP. A study led by Mancia and al[22] found that manual BP estimates taken by a physician were approximately 10 mmHg higher than BP estimates taken by a nurse. These findings are consistent with a recent meta-analysis from Clark and al[23], which found a difference of 7 mmHg between BP estimates taken from nurses and physicians. Several studies[5, 6, 12, 14-16] comparing directly and indirectly manual BP estimates and AOBP estimates used the referral physician BP estimate. In these studies, the physician taking the BP measurement could explain the observed 10mmHg difference.

In the present study, operators and devices were the same for all clinical and research measurements, and adherence to standardized procedures was optimal for all measurements. The results consequently reflect more adequately the impact of environment on the gap between manual BP and AOBP estimates. It can be suggested that the observed gap of less than 4 mmHg between manual and AOBP measurements and the apparent lack of impact of clinical environment indicate that adherence to measurement recommendations has a major impact on manual BP estimates. The small residual gap is due to the nature of the AOBP multiple measurement strategy and operator absence during measurement. This study also demonstrates that standardized and reliable BP procedures can be implemented in clinical environments.

Manual BP measurements were recorded with mercury devices but aneroid or oscillometric devices are more common in the clinic. The latter two could have been used and would have resulted in similar BP estimates. The choice of mercury devices should not be detrimental to the conclusions drawn from this study. In some respects, these well calibrated instruments add validity to manual measurements. Similarly to other devices, they are sensitive to any operator-related biases that could impact on BP estimates.

Variability in the gap between manual BP and AOBP measurements was greater in the clinical compared to the research environment in the present study. This observation is evident from the Bland-Altman graphs. It can also be seen in agreement analyses, demonstrating lower

Cohen's kappa coefficients in the clinical environment. This could be due to the more stressful nature of real world clinical situations and the impact of measurement procedures as well as patient hemodynamics. The authors of the current study believe though that it is due to the much greater time difference between manual BP and AOBP measurements in the clinical environment. This difference was inherent to the contrast in experimental methodology for clinical and research cohorts. Research BP measurements were obtained prospectively and in a limited timeline, as they were planned beforehand and recorded optimally. The clinical data, on the other hand, were obtained retrospectively and were observational in nature, inherent to real world environments. This methodology is advantageous as the nurses quantifying BP were not aware that their measurements would be analyzed, obviating the possibility of a Hawthorne effect. Consequently, the clinical BP observations adequately reflect real world clinical environments. Clinical measurements were always recorded in the same manual-first and AOBP-second sequence as reported in the Methods section. Regression to the mean could have influenced the results, but this was probably not the case as the great majority of subjects were long-time patients, and no statistical interaction was observed between length of follow-up before the first visit and the BP results.

Hypertension guidelines underline the importance of AOBP measurement strategies to help in hypertension diagnosis and treatment. Many have introduced AOBP measurements in their clinical practice but others have not been able to do so. The acquisition of AOBP devices and mostly the identification of isolated space for BP measurement can be challenging. The results of this study should not be interpreted such that manual BP is equated with AOBP measurement. The latter is much less prone to operator-derived biases and has been shown to reduce white coat effect. Nonetheless, there are many types of BP measurement devices still in use and some questions about the way they relate to AOBP. Should casual unstandardized SBP results be interpreted as AOBP plus 10 mmHg? Data from this study suggest that well-standardized, manual BP measurements by nurses are higher than AOBP estimates by less than 5 mmHg on average, even in a clinical setting. It should be emphasized that the results of our study may not apply to a majority of clinical settings, as for practical reasons BP measurement procedures are not optimal. Previous studies [5, 6, 12, 14-16] showed that the clinical difference between AOBP and manual measurements are greater when the quality of the BP measurement is not standardized.

In conclusion, the present work emphasizes that non-automated BP measurements can still be valuable diagnostic tools generalizable from a research to a clinical perspective. As long as they are well standardized and performed by well-trained nurses, our study suggests that manual BP estimates should stay within a 5 mmHg margin of AOBP measurements

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors thank Ovid Da Silva for editing this manuscript.

## References

1. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NR. Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32:687-694.
2. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3.
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2015;387:957-967.
4. Patterson HR. Sources of error in recording the blood pressure of patients with hypertension in general practice. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1984;289:1661-1664.
5. Myers MG, Valdivieso MA. Use of an automated blood pressure recording device, the BpTRU, to reduce the "white coat effect" in routine practice. *American journal of hypertension*. 2003;16:494-497.
6. Beckett L, Godwin M. The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC cardiovascular disorders*. 2005;5:18.
7. Ye C, Foster G, Kaczorowski J, et al. The impact of a cardiovascular health awareness program (CHAP) on reducing blood pressure: a prospective cohort study. *BMC public health*. 2013;13:1230.
8. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32:569-588.
9. Group TSR. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373:2103-2116.

10. Lamarre-Cliche M, Cheong NN, Larochelle P. Comparative assessment of four blood pressure measurement methods in hypertensives. *The Canadian journal of cardiology*. 2011;27:455-460.
11. Campbell NR, Conradson HE, Kang J, Brant R, Anderson T. Automated assessment of blood pressure using BpTRU compared with assessments by a trained technician and a clinic nurse. *Blood pressure monitoring*. 2005;10:257-262.
12. Myers MG. Automated blood pressure measurement in routine clinical practice. *Blood pressure monitoring*. 2006;11:59-62.
13. Myers MG, McInnis NH, Fodor GJ, Leenen FH. Comparison between an automated and manual sphygmomanometer in a population survey. *American journal of hypertension*. 2008;21:280-283.
14. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *Journal of hypertension*. 2009;27:280-286.
15. Godwin M, Birtwhistle R, Delva D, et al. Manual and automated office measurements in relation to awake ambulatory blood pressure monitoring. *Family practice*. 2011;28:110-117.
16. Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2011;342:d286.
17. Edwards C, Hiremath S, Gupta A, McCormick BB, Ruzicka M. BpTRUth: do automated blood pressure monitors outperform mercury? *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2013;7:448-453.
18. Myers MG. A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. *Journal of hypertension*. 2010;28:703-708.
19. Graves JW, Nash C, Burger K, Bailey K, Sheps SG. Clinical decision-making in hypertension using an automated (BpTRU) measurement device. *Journal of human hypertension*. 2003;17:823-827.
20. O'Shaughnessy M M, Newman CA, Kinsella SM, Reddan DN, Lappin DW. In-office assessment of blood pressure in chronic kidney disease: usual measurement versus automated BpTRU measurement. *Blood pressure monitoring*. 2011;16:124-128.

21. Garcia-Donaire JA, Dalfo Baque A, Sanclemente Anso C, et al. [Measurement of blood pressure in consultation and automated measurement (BPTru((R))) to evaluate the white coat effect]. *Medicina clinica*. 2012;138:597-601.
22. 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;9:209-215.
23. Clark CE, Horvath IA, Taylor RS, Campbell JL. Doctors record higher blood pressures than nurses: systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice*. 2014;64:e223-e232.

## Tables

Table 1 : Baseline characteristics of participants

	Clinical	Research
Number of patients	288	195
Age (years)	66.6±12.6	63.2±12.8
Gender: Male	147 (51%)	102 (52%)
Body mass index	28.7 ± 5.8	28.6±6.11
Number of patients with cuff size:		
-small	9 (3.1%)	7 (3.6%)
-regular	202 (70.1%)	144 (73.8%)
-large	74 (25.7%)	39 (20.0%)
-extra-large	0	5 (2.6%)
Number of antihypertensive drugs	2.3 ± 1.2	1.8±1.3
Smokers (%)	21 (7.3%)	30 (15.4%)
Diabetes (%)	55 (19.1%)	27 (13.8%)

Estimates are mean and SD unless specified otherwise.

Table 2 : Blood pressure data

	mmHg
Clinical environment	
AOBP	129.5±17.2/74.3±10.8
Manual	133.1±14.9/77.3±10.2
AOBP-Manual*	-3.6±14.8*/-3.0±8.8*
Research environment	
AOBP	132.6±19.4/75.8±11.0
Manual	135.3±19.5/78.2±11.4
AOBP-Manual	-2.7±10.0*/-2.4±6.3*

AOBP: Automated office blood pressure.

Estimates are mean and SD unless specified otherwise.

\*p<0.001 (paired t-test)

Table 3A : Achievement of therapeutic goals determined by BP measurement type in a clinical context

		AOBP		Total
		Yes	No	
Manual BP	Yes	124	34	158
	No	41	89	130
Total		165	123	288

73.9% of agreement

Kappa=0.472 (SE=0.052)

Table 4B : Achievement of therapeutic goals determined by BP measurement types in a research context

		AOBP		Total
		Yes	No	
Manual BP	Yes	84	20	104
	No	14	77	91
Total		98	97	195

82.6% of agreement

Kappa=0.651 (SE=0.054)



## Figures

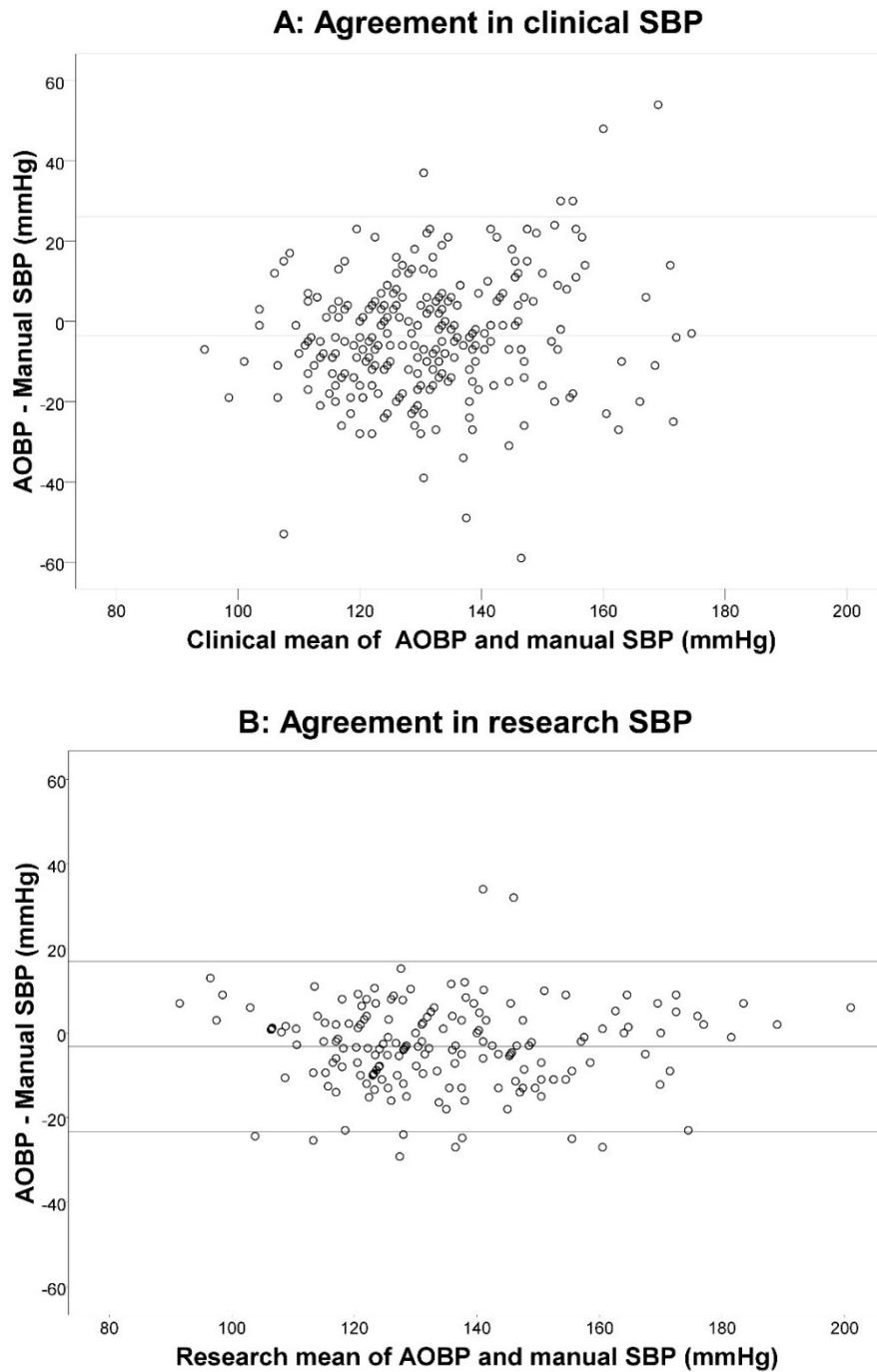


Figure 1 : Bland-Altman plots of SBP in (A) clinical and (B) research settings.

AOBP: automated office blood pressure SBP: systolic blood pressure

## **Chapitre 4 The Impact Of Unrecorded Readings On The Precision And Diagnostic Performance Of Home Blood Pressure Monitoring: A Statistical Study**

Ce deuxième article porte sur la précision et la validité diagnostique d'un calendrier de la MPAD dans un contexte de retrait aléatoire des mesures. En d'autres termes, à quel point un calendrier de mesure rapporté par un patient est précis et valide diagnostiquement lorsque des valeurs sont aléatoirement retirées et que le calendrier est incomplet.

Concernant cet article, mes rôles ont été d'aider à concevoir le protocole, de faire une revue de littérature sur le thème de l'article, d'écrire le manuscrit et de soumettre celui-ci. Comme les procédures statistiques comprenaient des techniques itératives d'échantillonnage, les analyses ont été laissées à un biostatisticien expérimenté.

Cet article a été soumis le 10 avril 2017 au Journal of Human Hypertension et a été accepté avec corrections le 1<sup>er</sup> juin 2017 (146).

# THE IMPACT OF UNRECORDED READINGS ON THE PRECISION AND DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF HOME BLOOD PRESSURE MONITORING: A STATISTICAL STUDY

Félix Rinfret<sup>1, 2</sup>, Lyne Cloutier<sup>3</sup>, Hélène L'Archevêque<sup>2</sup>, Martine Gauthier<sup>2</sup>, Mikhael Laskine<sup>2, 4</sup>, Pierre Larochelle<sup>2</sup>, Monica Ilinca<sup>2</sup>, Leora Birnbaum<sup>2</sup>, Nathalie Cheong<sup>2</sup>, Robert Wistaff<sup>2</sup>, Paul V. Nguyen<sup>2</sup>, Ghislaine Roederer<sup>2</sup>, Michel Bertrand<sup>2</sup>, Maxime Lamarre-Cliche<sup>2</sup>

1 Département des sciences biomédicales, Université de Montréal (UdeM)

2 Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

3 Département des sciences infirmières, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR)

## Abstract

Hypertension is a major cardiovascular risk factor. To address the disease adequately, most clinicians rely on home blood pressure monitoring (HBPM). However, the impact of unrecorded BP values on the precision and diagnostic performance of BP schedules is unknown.

We obtained 103 HBP patients schedules from a previous study. Then, readings were randomly removed from each schedule in order to create new incomplete schedules using a resampling technique. We obtained 10,000 new incomplete schedules. For each number of randomly removed readings, the percentages of incomplete schedules outside a systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP) range of 5/3 mmHg were calculated from the same complete patient's schedule. The sensitivity and specificity of incomplete HBPM schedules regarding BP control were also assessed.

One hundred and three HBPM schedules were analyzed. Mean patients' age was  $67.9 \pm 9.9$  years. In non-diabetic patients, the mean BP of complete schedules' means was  $131.9 \pm 12.4 / 75.5 \pm 10.5$ . In diabetic patients, the mean BP of complete schedules' means was  $135.5 \pm 14.0 / 73.4 \pm 8.2$  mmHg. When schedules were composed of 14 and 21 random measures, differences over 5mmHg were seen in 2.6% and 0.1% of non-diabetic patients' schedule and 3.7% and 0.1% of diabetic patients' schedule, respectively. At 21 measurements, sensitivity and specificity were approximately 95% and 98% in non-diabetic patients and 90% and 99% in non-diabetic patients, respectively.

HBPM precision and diagnostic performance improve rapidly with accumulation of readings. Incomplete schedules composed of twenty-one readings can provide an almost perfect diagnostic tool compared to the complete schedule reference.

## **Introduction**

Hypertension occurs in 22.6% of Canadians [1] and is a major cardiovascular risk factor [2]. Its treatment has been shown to reduce stroke, ischemic heart disease [3] and mortality [4]. To address the disease adequately, clinicians must have reliable tools to watch blood pressure (BP). Home BP monitoring (HBPM) is a reliable measurement method that can be used in the diagnosis of hypertension [5]. The Canadian Hypertension Education Program (CHEP) recommends HBPM in the follow-up of hypertension patients, especially those with diabetes mellitus, chronic kidney disease or demonstrated white coat effect [6]. Various authors have demonstrated the prognostic superiority of HBPM over manual office measurement [7, 8], with its predictive potential being confirmed by Stergiou et al.[9] in the Didima study, Bobrie et al.[10] in the Self measurement of blood pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up (SHEAF) study, Sega et al.[11] in the The Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study and Ohkubo et al.[12] in the Ohasama study. About one-half of Canadians with hypertension monitor their BP at home [13]. CHEP guidelines [6] call for 28 HBP measurements, taken over a 1-week period and averaged. Less than 1 in 6 Canadians measures his or her BP at home according to recommendations and communicates the results to healthcare professionals [13]. Clinicians receiving HBPM data from their patients frequently have to consider biases and estimate HBP from incomplete datasets [14].

Although HBP estimates are made according to the recommended procedure, a question remains: what is the threshold in the number of readings where HBPM schedules can be considered as valid? Currently, there are no recommended absolute or percentage thresholds in the number of HBPMs needed. The present study was designed to estimate the impact of missing readings on the precision and diagnostic performance of BP estimates.

## Methods

This study analyzed the influence of random removal of BP measurements from HBPM datasets on average estimates and diagnostic performance. Data were obtained from available datasets of 109 hypertensive patients who participated in a previous HBPM protocol (unpublished results). It was approved by the IRCM's ethics committee. Informed consent was obtained from all subjects.

Patients had to be followed at the IRCM Hypertension Clinic to be included in the study. They had been told to measure their BP twice in the morning and twice in the evening, and had been given verbal instructions on how to measure BP adequately. The 7-day HBPM schedule resulted in a maximum number of 28 BP estimates. One of the 109 patients did not complete or return the BP log, and 5 others had 5 or more missing BP readings. These patients were removed from the reference dataset, leaving 77 patients with all 28 BP measurements, and 26 patients with 4 or less missing measurements. Missing BP measurements in the latter patients were replaced by mean systolic and diastolic BP (SBP and DBP) derived from available patient data. No inclusion of random error terms was done in these patients. The mean of 28 HBPMs was calculated for each patient and served as BP control reference.

Statistical analysis focused on the influence of random removal of BP estimates, a step-by-step resampling procedure. As a first step, only 1 BP measurement was randomly removed per HBPM patient schedules, giving 103 27-measurement samples. Average SBP, DBP and diagnostic performance were measured from each incomplete dataset. The process was repeated 10,000 times. In the second step, 2 BP measurements were randomly removed per HBPM patient schedule. Calculations were then repeated, as described above. The following steps were defined with the removal of up to 27 BP measurements per HBPM patient schedule and repetitive calculation, as mentioned earlier.

HBPM precision was explored with proportions of average estimates lying within pre-set boundaries. Mean SBP and DBP within a  $\pm 5/\pm 3$ -mmHg range were judged acceptable. Percentage estimates within pre-set boundaries and 95% confidence intervals were calculated at every step of the analysis. Similarly, specificity and sensitivity of HBPM regarding BP control and their 95% confidence intervals were estimated. The precision and diagnostic BP control reference was the complete 28-HBPM readings schedule.

Achievement of therapeutic goals was defined as SBP<135 mmHg and DBP<85 mmHg. Thresholds were set at 130 and 80 mmHg for diabetic patients.

## Results

One hundred and three HBPM patient schedules were analyzed. Patients' characteristics are presented in Table 1.

Figure 1 depict the percentages of patients with calculated mean BP outside pre-set boundaries, stratified by diabetes status. As the number of available BP measurements increased, so did the precision of estimates. In non-diabetic patients, incomplete schedules composed of 7, 14 and 21 random readings had respectively 14.3%, 2.6% and 0.1% of schedules means outside a 5 mmHg range. Concerning the DBP in the non-diabetic patients, incomplete schedules composed of 7, 14 and 21 random readings had respectively 12.3%, 1.4% and <0.1% of schedules means outside a 3 mmHg range.

In diabetic patients, there was a decreased precision of incomplete schedules regarding SBP when compared to the non-diabetic patients. Incomplete schedules composed of 7, 14 and 21 random readings, had respectively 19,2%, 3.7% and 0.1% of schedules means outside a 5 mmHg range. DBP precision of incomplete schedules in diabetic patients are somehow similar to non-diabetic patients. Concerning the DBP, incomplete schedules composed of 7, 14 and 21 random readings had respectively 12.8%, 1.6% and <0.1% of schedules means outside a 3 mmHg range.

Sensitivity and specificity regarding BP control compared to the complete schedule are reported in figure 2. Diagnostic performance increased as the number of available BP measurements rose. In non-diabetic patients, incomplete schedules composed of 7, 14 and 21 random readings had a sensitivity of 90.3%, 93.8% and 96.0%, respectively. The specificity in these respective incomplete schedules were 94.1%, 96.6% and 98.1%. In diabetic patients' schedules, the sensitivity was lower and specificity was higher when compared to non-diabetic patients' schedules. In these patients, incomplete schedules composed of 7, 14 and 21 random readings had a sensitivity of 83.2%, 87.2% and 90.2%, respectively. The specificity in these respective incomplete schedules were 98.5%, 99.0% and 99.4%.

## Discussion

The present study measured how random unrecorded of BP readings influenced the precision and diagnostic performance of HBPM. It demonstrated the relative robustness of HBPM, even when up to one-half of 28 readings were missing.

The threshold number of BP estimates to ensure the validity of means has long been a matter of discussion. CHEP and the European Society of Hypertension recommend 70% successful measurements of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), with a minimum of 20 and 7 day-time and night-time readings[6, 15]. Chatellier et al.[16] suggested that HBPM should include at least 15 measurements to maximize reproducibility. Okhubo et al.[12] indicated that 14 readings may be enough for adequate prediction of stroke risk. The DIDIMA cohort study[17] concluded that at least 12 BP readings were needed for maximal prognostic power. On behalf of International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDHOCO) investigators, Niiranen et al.[18] reported that even 1 measurement day would provide minimal prognostic power to HBPM. The work described here is in agreement with the available literature and suggests that 14 readings may be minimally sufficient for adequate HBPM evaluation. However, it remains unclear whether the absolute or relative number of readings is more important when evaluating HBPM datasets. If the missing data are missing in a completely random way, then the precision of the schedule depends only on the absolute number of readings composing the schedule. However, if the data are missing selectively, then the greater the percentage of missing data, the greater the bias will be. Overall, while there is very little information regarding selective missing HBPM data, clinicians may want to consider the proportion of readings obtained as well as the absolute number.

The generalization of these study results may be influenced by certain procedural characteristics. Choice of the 7-day HBPM schedule was mainly based on Canadian guidelines[6] and was concordant with the recommendations of other international societies[19-21]. It is not possible to measure the impact of unrecorded information on HBPM datasets unless patients have been given a clear measurement protocol. Extrapolating the conclusions of the present study to the unstructured measurement plan that patients frequently adopt is inappropriate. More specifically, it is impossible to

generalize from this work that 14 measurements are enough, whatever the context and whatever the measurement strategy adopted by patients. It should be highlighted that the study presented here focuses on random unrecorded of BP readings. In the real-life context, missing BP readings is probably not random. First, if a patient missed a first morning measure, chances are he also missed the second one. Also, if a patient missed morning measures, chances are he also missed the evening measures. Measures taken at the same time of the day or at the same day tend to be more correlated. Thus, unrecording of two measures planned on the same time of the day will have a greater impact on the precision than unrecording of two completely random measures. Second, BP measurement and recording are influenced by the environment, context, patient beliefs and their emotional state. A patient may be tempted to not take his BP measure when he is stressed, thus underestimating the true mean of his HBPM schedule. Third, it is possible that patients would not register measurements considered as “not-controlled”, which would also underestimate the true BP mean of his HBPM schedule. These factors not only influence the number of readings but also bias averages that could be calculated from datasets. Finally, one must remember that these results were obtained from a small cohort of hypertensive patients, mostly composed of Caucasian patients, treated in a specialized hypertension clinic, thus limiting generalizability of our findings.

One may infer different assumptions from presented data on the minimal number of BP readings necessary to draw diagnostic and therapeutic conclusions. It is clear from the data that precision and diagnostic performance are enormously improved with accumulation of 10 to 15 measurements and much less so afterwards. Three-quarters of datasets confer diagnostic conclusions that are almost always the same as with complete datasets. Also, precision and diagnostic performance differed between diabetic patients' schedules and non-diabetics patients' ones. The lower precision observed in diabetic patients' schedules could be due to their increased BP variability. Indeed, the mean of within-schedule SBP standard deviation in the diabetic population was 11.5, when compared to 10.1 for the non-diabetic population. The lower sensitivity and higher specificity could also be due to the difficulty regarding the BP control in these patients. Mean BP in diabetic patients was  $135.5 \pm 14.0 / 73.4 \pm 8.2$ , which is somehow far from the 130 SBP threshold. Finally, it should be underlined that HBPM is only one of the tools



deployed by clinicians to evaluate patients' BP. Office BP, ABPM, past BP results and the complex intricacies of full medical pictures play an immense role in clinical judgment and therapeutic decisions.

The present study measures the impact of unrecorded readings but does not tackle other HBPM deficiencies. HBPM devices are extremely popular as they provide both precision and ease of use. Patients easily adopt an acquire-a-device-and-start-measuring-your-BP strategy without being aware of all the potential caveats of poor measuring practices. HBPM results are influenced by measurement and reporting biases in most patients [22-24]. Failure to record BP is only one of the potential errors that can be observed. It has been shown that deficient patient preparation, inappropriate selection of measurement periods and procedural mistakes are extremely frequent [25]. Passive poster-based strategies have been found to be ineffective [23], and few clinics have the resources to implement active, person-to-person teaching. HBPM deficiencies can probably be best addressed by systematized strategies and, in the future, by more automated measurement methods. At present, the results of this study could help clinicians assess the importance of incomplete datasets, but leave them with the very arduous task of estimating the magnitude and direction of all other potential biases. Treated hypertensives were selected for this investigation. It seemed natural, in the design phase, to focus on a group that would directly benefit from study conclusion. Patients treated for hypertension will tend to concentrate BP results around treatment goals. This will decrease population variability and BP range across the spectrum. The low variability in this treated hypertensive patients' cohort could increase the precision and thus allowing an important amount of readings to be randomly removed before observing an impact on mean BP. The diagnostic performance of HBPM would probably decrease when many patients are close to diagnostic and therapeutic boundaries. Sensitivity and specificity results should consequently be viewed as conservative estimates that are generalizable to most hypertensive populations.

In conclusion, the precision and diagnostic performance of a week-long HBPM strategy greatly improve with the first accumulated 10 to 15 BP readings. The random removal of one-half of 28 readings does not have a great impact on precision and diagnostic performance. Three-quarters of readings provide an almost perfect diagnostic tool

compared to complete schedule in an HBPM strategy where patients adhere perfectly to BPM recommendations.

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

This study would not have been possible without the precious statistical work of Mr. Louis Coupal, biostatistician at the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). We are indebted to Hélène L'Archevêque and Martine Gauthier for their precious collaboration to this project. FR holds a scholarship from la Société québécoise d'hypertension artérielle.

## References

1. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NR, Outcomes Research Task Force of the Canadian Hypertension Education Program. Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; **32**(5): 687-94.
2. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Journal of the American Medical Association* 1996; **275**(20): 1571-1576.
3. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N *et al.* Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *British Medical Journal Open* 2013; **3**(8).
4. 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. *The Lancet* 2015; **387**(10022): 957-967.
5. Cloutier L, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Lamarre-Cliche M, Bolli P, McLean D *et al.* A New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension in Canada. *Canadian Journal of Cardiology* 2015; **31**(5): 620-630.
6. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K *et al.* Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *The Canadian journal of cardiology* 2016; **32**(5): 569-88.
7. Niiranen TJ, Hänninen M-R, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-Measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010; **55**(6): 1346-1351.
8. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N *et al.* Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *Journal of Hypertension* 1998; **16**(7): 971-5.
9. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens* 2007; **25**(8): 1590-6.
10. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B *et al.* Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *Journal of the American Medical Association* 2004; **291**(11): 1342-9.

11. 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**(14): 1777-1783.
12. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J *et al.* How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *Journal of Hypertension* 2004; **22**(6): 1099-1104.
13. Bancej CM, Campbell N, McKay DW, Nichol M, Walker RL, Kaczorowski J. Home blood pressure monitoring among Canadian adults with hypertension: results from the 2009 Survey on Living with Chronic Diseases in Canada. *Canadian journal of cardiology* 2010; **26**(5): e152-7.
14. Nordmann A, Frach B, Walker T, Martina B, Battagay E. Reliability of patients measuring blood pressure at home: prospective observational study. *British Medical Journal* 1999; **319**(7218): 1172-1172.
15. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G *et al.* European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 2013; **31**(9): 1731-68.
16. Chatellier G, Day M, Bobrie G, Menard J. Feasibility study of N-of-1 trials with blood pressure self-monitoring in hypertension. *Hypertension* 1995; **25**(2): 294-301.
17. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Kalogeropoulos PG, Pantazis N, Baibas NM. The optimal home blood pressure monitoring schedule based on the Didima outcome study. *Journal of human hypertension* 2010; **24**(3): 158-64.
18. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Hara A, Hozawa A *et al.* Optimal number of days for home blood pressure measurement. *American journal of hypertension* 2015; **28**(5): 595-603.
19. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y *et al.* European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *Journal of human hypertension* 2010; **24**(12): 779-85.
20. Imai Y, Kario K, Shimada K, Kawano Y, Hasebe N, Matsuura H *et al.* The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertension Research* 2012; **35**(8): 777-95.
21. National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. In. London: NICE: NICE clinical guideline 127, 2011.
22. Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *American journal of hypertension* 1998; **11**(12): 1413-7.

23. Milot JP, Birnbaum L, Laroche P, Wistaff R, Laskine M, Van Nguyen P *et al.* Unreliability of home blood pressure measurement and the effect of a patient-oriented intervention. *Canadian journal of cardiology* 2015; **31**(5): 658-63.
24. Myers MG, Stergiou GS. Reporting bias: Achilles' heel of home blood pressure monitoring. *Journal of the American Society of Hypertension* 2014; **8**(5): 350-7.
25. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *Journal of Hypertension* 2017; **35**(3): 421-441.

## Tables

Table 1 : Baseline characteristics of participants

	Diabetic patients	Non-diabetic patients	Total
Number of patients	23	80	103
Age (years)	69.8±5.9	67.3±10.8	67.9±9.9
Gender: Male n (%)	12 (52%)	44 (55%)	56 (54%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	32.8±7.6	28.4±5.2	29.4±6.0
Complete schedule SBP (mmHg)	135.5±14.0	131.9±12.4	132.7±12.6
Within-schedule variability for SBP (SD)	11.5	10.1	10.4
Complete schedule DBP (mmHg)	73.4±8.2	75.5±10.5	75.0±10.0
Within-schedule variability for DBP (SD)	5.7	5.7	5.7
Treated for hypertension n (%)	23 (100%)	77 (96.3%)	100 (97.1%)
Ethnic group n(%)			
-White	21 (91.3%)	73 (91.3)	94 (91.3%)
-Black	1 (4.3%)	3 (3.8)	4 (3.9%)
-Asian	1 (4.3%)	3 (3.8)	4 (3.9%)
-Other	0	1 (1.3)	1 (1.0%)
Smokers n (%)	2 (8.7%)	6 (7.5)	8 (7.8%)
Stroke n (%)	0	3 (3.8%)	3 (2.9%)
Chronic renal failure n (%)	4 (17.4%)	4 (5.0%)	8 (7.8%)
Cardiac atherosclerotic disease n (%)	3 (13.0%)	11 (13.8%)	14 (13.6%)
Vascular atherosclerotic disease n (%)	3 (13.0%)	2 (2.5%)	5 (4.9%)

Estimates are mean and standard deviation unless specified otherwise.

SBP=Systolic blood pressure

DBP=Diastolic blood pressure

SD= Standard-deviation

## Figures

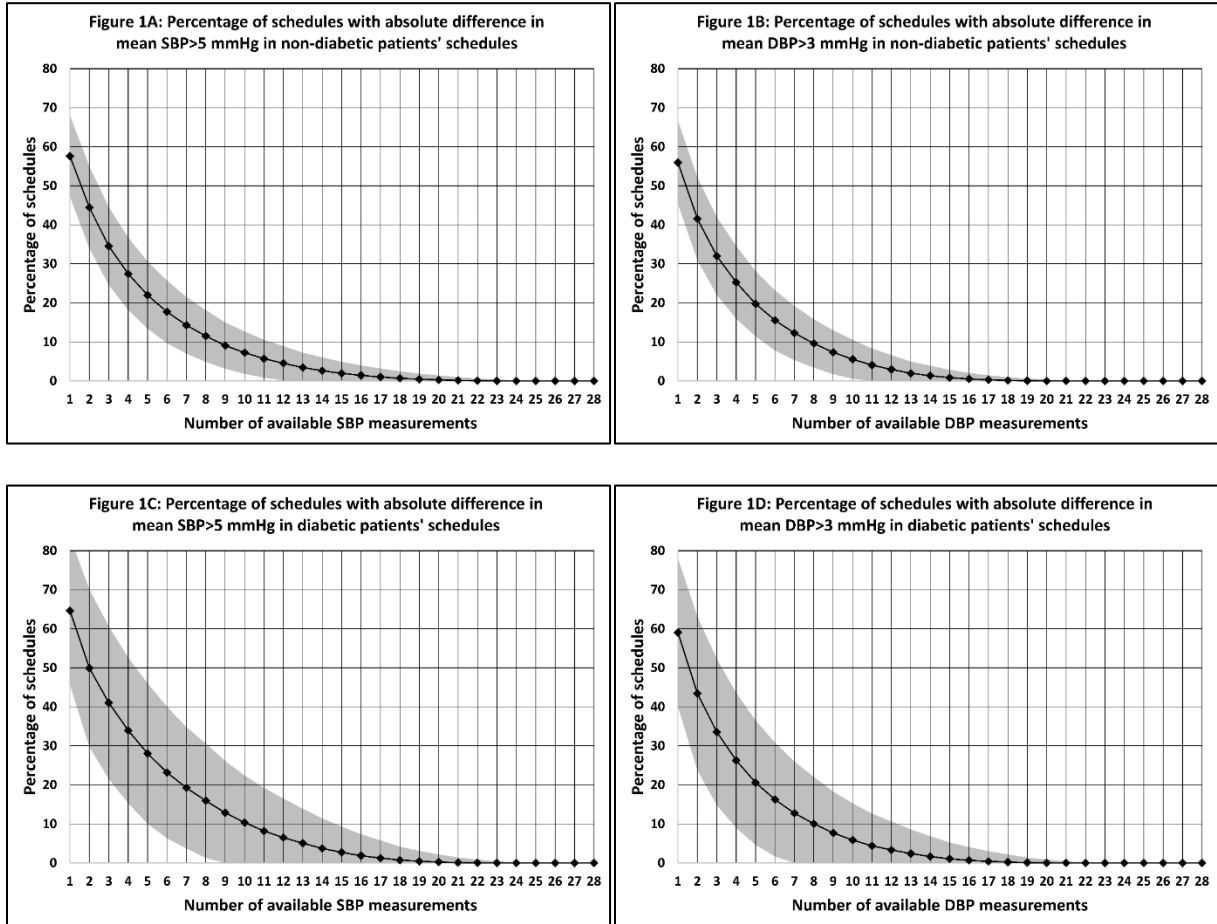


Figure 1 : Percentage of schedules with absolute difference in mean SBP and DBP in populations with and without diabetes

SBP= Systolic blood pressure

DBP = Diastolic blood pressure

The gray shaded area represents the 95% confidence interval, estimated empirically based on 10,000 random incomplete schedules. In this figure, the CI represents the distribution of the proportions of random schedules that would be outside the SBP range of 5 mmHg and DBP of 3 mmHg, given by a sequence of resampling method. It does not represent the uncertainty of a point estimate given by a statistical inference test.

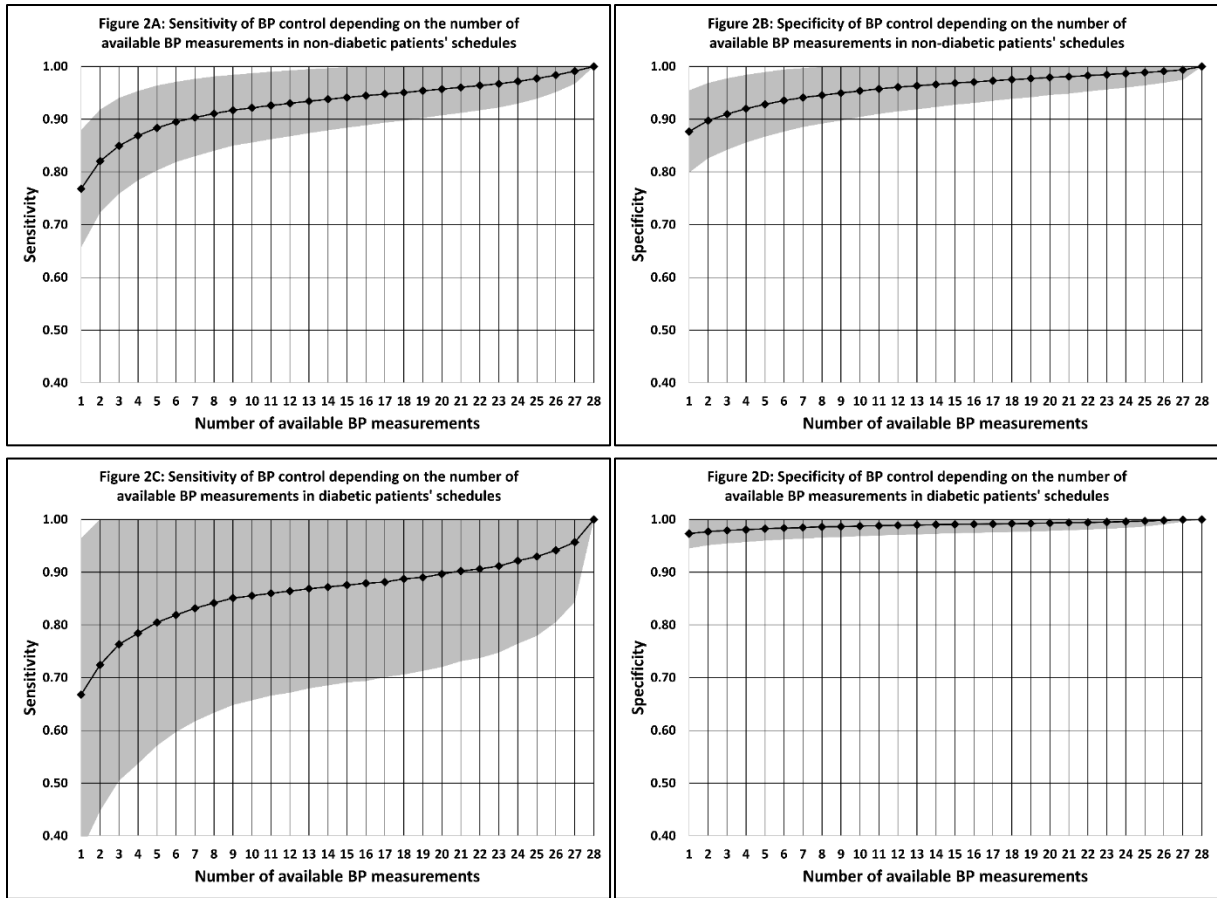


Figure 2 : Sensitivity and specificity of BP control depending on the number of available BP measurements in populations with and without diabetes

The gray shaded area represents the 95% confidence interval (CI), estimated empirically based on 10,000 random incomplete schedules. In this figure, the CI represents the distribution of the sensitivity and specificity of random schedules concerning the BP control, given by a sequence of resampling method. It does not represent the uncertainty of a point estimate given by a statistical inference test.



## **Chapitre 5 Comparison Of Different Automated Office Blood Pressure Measurement Devices - Evidence Of Nonequivalence And Clinical Implications**

Le troisième et dernier article portent sur la comparaison entre deux appareils de MPAC-OS couramment utilisés: le BpTRU BPM-100 et le Omron HEM-907.

Concernant cet article, mes rôles ont été d'écrire le protocole de recherche, de créer les formulaires d'information et de consentement, de participer à la collecte de données, de faire les analyses statistiques, d'écrire le manuscrit et de le porter à la publication. Toutes ces étapes se sont faites grâce à la supervision de Dr Maxime Lamarre-Cliche et Lyne Cloutier, en plus de la précieuse aide de Martine Gauthier et Hélène L'Archevesque.

Le manuscrit de l'article a été soumis le 8 août 2017 au Canadian Journal of Cardiology et a été publié dans l'édition de décembre 2017 (147). J'ai aussi pu présenter ce projet par affiche à deux reprises : lors du Canadian Cardiovascular Congress à Vancouver le 23 octobre 2017 ainsi que lors du congrès annuel de la Société québécoise d'hypertension artérielle le 25 janvier 2018.

## COMPARISON OF DIFFERENT AUTOMATED OFFICE BLOOD PRESSURE MEASUREMENT DEVICES- EVIDENCE OF NONEQUIVALENCE AND CLINICAL IMPLICATIONS

Félix Rinfret<sup>1-2</sup>, Lyne Cloutier<sup>3</sup>, Robert Wistaff<sup>1</sup>, Leora M. Birnbaum<sup>1</sup>, Nathalie Ng Cheong<sup>1</sup>, Mikhael Laskine<sup>1-4</sup>, Ghislaine Roederer<sup>1</sup>, Paul Van Nguyen<sup>1</sup>, Michel Bertrand<sup>1</sup>, Remi Rabasa-Lhoret<sup>1-5</sup>, Robert Dufour<sup>1</sup>, Maxime Lamarre-Cliche<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup>Département des sciences biomédicales, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup>Département des sciences infirmières, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, Québec, Canada

<sup>4</sup>Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>5</sup>Département de nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

### Abstract

**Background:** Automated office blood pressure (AOBP)-measuring devices are increasingly recommended as preferred BP diagnostic tools, but it is unclear how they compare and how clinical environments impact their performance.

**Methods:** This prospective, randomized, factorial, parallel, 4-group study compared blood pressure (BP) estimates by BpTRU and Omron HEM 907 devices in closed versus open areas. Patients diagnosed with hypertension were recruited during office visits. After baseline open-room AOBP measurement with the BpTRU, patients submitted to a second BP measurement with either the BpTRU or HEM 907, in either open or closed areas. Absolute BP levels and differences between the first and second measurements were compared. Diagnostic performance was also assessed.

**Results:** 258 patients were studied. Mean age was 66.2±12.0 years, and 62% were male. The mean of first AOBP estimates was 127.4/73.3 mmHg. Analyses of subsequent measurements revealed no influence of open or closed areas on BP means and diagnostic performance. On the other hand, the Omron HEM 907 exceeded BpTRU systolic BP measurements by 4.6 mmHg (<0.01) in closed areas and by 3.9 mmHg (<0.01) in open areas. Discrepancy between devices was amplified at lower BP levels.

**Conclusion:** In conclusion, while different areas did not influence BP estimates, the Omron HEM 907 significantly exceeded BpTRU measurements on average and especially at lower BP

levels. These differences should be considered when interchanging devices and could have clinical decision impacts in a population of treated hypertensive patients. Our results support the constant use of only one device type in a given clinic.

**Keywords:** hypertension, blood pressure, automated blood pressure measurement, physician offices, blood pressure monitoring, oscillometric device.

## **Introduction**

In 2010, hypertension was the most important risk factor accounting for global disease burden [1]. Its diagnosis, follow-up and treatment decrease mortality and cardiovascular events [2, 3]. Management of hypertension is a multidisciplinary task that involves repeated blood pressure (BP) measurements. Precise and validated diagnostic tools are required for optimal hypertension control.

Automated office blood pressure (AOBP) devices have grown in popularity since their introduction in 2001. They measure BP multiple times and average readings to give reliable estimates. They reduce white-coat effect, compared to standard, manual BP measurements [4], and correlate well-with 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) [5]. The BpTRU is a widely-used, validated AOBP device [6, 7]. Its prognostic capability has been confirmed in the Cardiovascular Health Awareness Program study [8].

Recently, the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) suggested that the BP treatment goals should be lowered in patients with high cardiovascular risk [9]. It was a landmark study with far-reaching clinical implications. In SPRINT, BP estimates were obtained with an AOBP device, the Omron HEM 907, in specific measurement sequence, with patients left alone and seated in closed rooms. In Canada, many clinicians use AOBP devices with measurement procedures that are not necessarily standardized. Because of space constraints, patients are frequently evaluated in open rooms, where anthropometric and medical data can be collected on several patients at the same time. It is unclear how these procedural variations influence BP estimates. To understand how SPRINT results could be applied in clinical practice, it is important to measure the effect of interchanging AOBP devices and of clinical environments on BP levels.

The objective of this study is to measure the influence of BpTRU and Omron HEM 907 and the differential impact of open and closed rooms on BP estimates.

## Methods

This prospective, parallel-design study compared the BpTRU (Model BPM-100, VSM MedTech Ltd., Vancouver, BC, Canada) and Omron HEM 907 (Omron Healthcare Co. Ltd., Kyoto, Japan) in closed and open room environments. It was undertaken at the IRCM after approval by the local ethics committee. All selected patients gave informed consent.

Inclusion criteria were the following: being over 18 years of age, having a diagnosis of hypertension, being followed in one of the IRCM's cardiovascular risk-factor clinics, and without contraindication to AOBP measurements. Recruitment occurred between December 2016 and March 2017.

Open room areas were dedicated spaces separate from the waiting room where nurses performed all BP and anthropometric measurements (Supplemental Figure 1). Up to four patients can be seated at a time in an open room at any given time. Closed room areas were physician examination spaces specifically designated for the study. Patients were seated alone in these areas, with the door closed for BP measurement. All BP measurements were taken according to Canadian Hypertension Education Program guidelines [10]. Patients were seated with back support, legs uncrossed, feet on the floor, with arm supported at heart level. They were required not to talk or use electronic devices. Appropriate cuff size was ascertained by arm circumference before any BP measurements. No resting period was required before initiating the AOBP measurement sequence. The BpTRU device was set at 1-minute intervals between the beginning of each measurement, without a 5-minute wait. The first reading was discarded, and 5 subsequent measurements were averaged by the monitoring device. The Omron HEM 907 was set to wait 5 minutes before 3 BP measurements with 1-minute intervals between assessments.

Patients were recruited before their medical visit. Before taking any AOBP measurements, manual measurement were done on each of the patient's arms. The AOBP cuff was applied to the arm who had the higher BP. Baseline AOBP measurements were performed and recorded as required for any regular medical appointment at the IRCM. These baseline BP assessments were obtained with a BpTRU device in open room areas. Anthropometric and sociodemographic data were collected, along with co-morbidities and number of antihypertension drugs. Arm circumference was used to determine the size of the cuff. While

both devices suggested similar cuff size for the same arm circumference (32-43 cm for the large cuff and 41-52 cm for the extra large cuff), devices were not concordant for the small cuff (18-26 cm for BpTRU and 17-22 cm for Omron HEM 907) and the medium cuff (26-34 cm for BpTRU and 22-32 for Omron HEM 907). Patients were then randomized to one of four subsequent AOBP measurements as follows: BpTRU measurement in open room areas, BpTRU measurement in closed room areas, Omron HEM 907 measurement in open rooms or Omron HEM 907 measurement in closed room areas. Randomization was computer-generated by the block method. Patient allocation was hidden from nurses until inclusion. In cases where patients were randomized to open room measurements, they were required to change seats between baseline and second BP measurements.

The primary outcome of this study was systolic BP (SBP) difference between first baseline and second study-specific AOBP measurements. Secondary outcomes were the diastolic counterpart of primary outcomes and absolute, uncorrected-for-baseline study AOBP estimates. One-way analysis of variance (ANOVA) compared BP between study groups. Unpaired two-tailed t tests were performed for comparisons between any two groups. Paired t tests compared first and second BP measurements within groups. Diagnostic agreement analyses were undertaken with contingency tables, and Cohen's kappa coefficients were calculated. The control threshold was defined as being below 135/85 mmHg for non-diabetic patients, and 130/80 mmHg for diabetic patients. At least 60 patients had to be included in each study group ( $\alpha$  of 0.05 and  $\beta$  of 0.20) to demonstrate between-group difference of 5 mmHg with 10 mmHg standard deviation. Additional patients were included in case of data exclusion and sub-analyses. Statistics were analyzed by IBM SPSS Statistics 24. Sample size was calculated by G\*Power [11].

Exploratory one-way ANOVA estimated the interaction of cuff size and number of antihypertension drugs on the device measurements. Univariate linear regression models explored the impact of age, SBP, body mass index (BMI) and arm circumference (treated as a continuous variable) on device measurements.

## Results

In total, 260 patients were included and randomized. Two were excluded from the analyses due to device inability to measure their BP. Figure 1 is a flow chart of the study. Table 1 reports baseline characteristics.

First baseline and second study-specific AOBP measurements can be found in Table 2. SBP and diastolic BP (DBP) correlations between baseline BpTRU and second BpTRU measurements were 0.906/0.901 in open rooms and 0.921/0.944 in closed rooms. SBP and DBP correlations between baseline BpTRU and second HEM 907 measurements were 0.888/0.919 in open rooms and 0.840/0.877 in closed rooms. Supplemental Figures 2 and 3 represent AOBP series and Bland-Altman graphs.

Within study groups, paired comparisons demonstrated that open and closed room Omron HEM 907 SBP estimates were higher than baseline open room BpTRU SBP. No within group differences were evident when second BpTRU measurements were compared to baseline. Between-group analysis of differences from baseline and absolute BP did not show significant influence of room context either for the BpTRU or HEM 907. Combining BpTRU and HEM 907 adjusted for baseline data revealed a non-significant increase of 1.0 ( $p=0.33$ )/0.6 ( $p=0.325$ ) mmHg between open and closed areas. Significant differences, adjusted for baseline and absolute SBP, were observed between the BpTRU and HEM 907. Combined open and closed rooms, adjusted for baseline data, demonstrated that HEM 907 estimates exceeded BpTRU SBP by 4.3 mmHg ( $p<0.001$ ) on average. Analysis of all measurements by both devices indicated that only the second BpTRU measurement (and first (baseline) measurement) was similar to any of the HEM 907 measurements. The four subsequent BpTRU estimates were lower than any HEM 907 measurements.

Diagnostic agreement between standard baseline and second study AOBP measurements is presented in Figure 2. When used to identify patients with well-controlled hypertension, open and closed room BpTRU estimates provided very good diagnostic agreement compared to baseline BpTRU measurement. Agreement between the 2 devices was fair but not excellent.

Exploratory tests were conducted to better understand the differences between HEM 907 and BpTRU measurements. Variance between the HEM 907 and BpTRU was not associated with age, BMI or antihypertension medication. However, in the HEM 907 device groups,

baseline BpTRU and second Omron measurements differed according to mean SBP ( $\beta=0.22$ ) and arm circumference treated as a continuous variable ( $\beta=0.49$ ) ( $p<0.01$  and  $p<0.012$ , respectively). When mean SBP was below 120, between 120 and 130, between 130 and 140 or over 140 mmHg, Omron exceeded BpTRU estimates by 6.6, 6.9, 3.1 and 1.3 mmHg, respectively. The smaller the arm circumference, the more HEM 907 exceeded BpTRU BP estimates. Differences ranged from 7 mmHg for smaller arms to 3 mmHg for larger arms.

## **Discussion**

This was the first time that 2 widely-used AOBP devices, the Omron HEM 907 and the BpTRU BPM-100, were directly compared in both open and closed areas. While area privacy did not influence BP estimates, AOBP device type had a significant effect on SBP. HEM 907 SBP measurements exceeded BpTRU SBP ones by almost 5 mmHg on average. Exploratory analyses demonstrated interaction between arm circumference, BP levels and differences in BP estimates between the 2 devices.

Two recent studies have suggested that AOBP estimates obtained in open and closed rooms are similar [12, 13]. These studies had a different design and focused only on the BpTRU device. The present work confirms past suggestions and expands results to the Omron HEM 907. Myers et al. [14] recently reported that HEM 907- and BpTRU-derived SBP and DBP do not differ. The present data indicate that HEM 907 BP estimates exceed BpTRU correlates by a clinically-significant margin. This margin of 5 mmHg can make the difference in the intensity of treatment of hypertensive patients. Both devices have been validated according to standard protocols [6, 7, 15-18], and should provide similar BP estimates. The present study population had lower average BP levels that could have accrued differences between HEM 907 and BpTRU. Lower BP estimates, especially below 130 mm Hg, were associated with greater discrepancy between devices. This observation is based on a small number of patients but such an interaction has been observed in the past. In the SPRINT ABPM study, AOBP were lower than awake ABPM estimates in the subgroup of patient with low BP ( $<130$ mmHg), [19]. A recent article has also demonstrated that office BP was lower than awake ABPM estimates at lower BP levels [20]. Present study results cannot be explained by different measurement timelines. All BpTRU measurements 3 to 6 minutes after start of the cycle were lower than all HEM 907 measurements 5 to 8 minutes after the beginning of its countdown. Arm

circumference (hence, cuff size) influenced the discrepancy between BpTRU and HEM 907. Threshold values for small cuffs were not the same for BpTRU and HEM 907 [21, 22], and different cuff sizes on the same patients may have influenced the results.

In accordance with the BP results, diagnostic agreement between the first and second BpTRU measurements was good but was lower between the BpTRU and HEM 907. Diagnostic disagreements were almost always associated with Omron HEM 907 results over and BpTRU results under therapeutic thresholds.

Our study contains some limitations. First, ABPM is sometimes considered to be reference BP, allowing supplemental comparison with baseline. The goal of this study was to compare two AOBP devices and measure the interaction of open and closed rooms on BP estimates. Thus, ABPM was not expected to add essential information. Second, could baseline BP measurement with BpTRU introduce a differential impact on second measurement? The psychological influence of a different AOBP device for second measurement could have induced a small BP increase. This bias cannot be addressed directly but appears unlikely due to the benign nature of the challenge and because another potentially stressful challenge, i.e., closed and open room contexts, did not have a similar effect. Third, measurements done in this study were made in an experimental setting and may limit generalizability to the clinical environment. Fourth, Finally, the discrepancies found between the devices might be partially due to the use of different bladder sizes in some patients.

In conclusion, the open area configuration had little impact on AOBP measurements compared to closed environments. Rooms where nurses measure anthropometrics and where several patients can be seated are as good as clinicians' rooms. However, our results suggest that HEM 907 SBP measurements exceed BpTRU measurements by almost 5 mmHg with greater discrepancy at low BP thresholds (below 130 mm Hg) and almost none at higher BP levels. This difference can translate into therapeutic disagreements especially for patients with a high cardiovascular risk. Knowledge translation from Omron HEM 907-derived data to BpTRU practice should be undertaken with care, especially in case of low BP values. Different devices may translate into different clinical risks. Our results support the constant use of only one device type in a given clinic.



## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Pierre Larochelle for his wise comments and Martine Gauthier (RN) and Helene L'Archevêque (RN) for invaluable technical assistance and counselling. We thank Ovid DaSilva for editing the manuscript. FR holds a scholarship from *Société québécoise d'hypertension artérielle*, and RRL is *J.A. DeSève Research Chair*.

## Conflicts of interest

None

**Funding source:** This study did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial or non-profit sectors.

## References

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2015;386:2287-2323.
2. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2008;336:1121-1123.
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387:957-967.
4. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *Journal of hypertension*. 2009;27:280-286.
5. Beckett L, Godwin M. The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC cardiovascular disorders*. 2005;5:18.

6. Mattu GS, Perry TL, Jr., Wright JM. Comparison of the oscillometric blood pressure monitor (BPM-100(Beta) ) with the auscultatory mercury sphygmomanometer. *Blood pressure monitoring*. 2001;6:153-159.
7. Wright JM, Mattu GS, Perry Jr TL, et al. Validation of a new algorithm for the BPM-100 electronic oscillometric office blood pressure monitor. *Blood pressure monitoring*. 2001;6:161-165.
8. Myers MG, Kaczorowski J, Paterson JM, Dolovich L, Tu K. Thresholds for Diagnosing Hypertension Based on Automated Office Blood Pressure Measurements and Cardiovascular Risk. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2015;66:489-495.
9. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*. 2015;373:2103-2116.
10. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32:569-588.
11. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. 2007;39:175-191.
12. Greiver M, White D, Kaplan DM, Katz K, Moineddin R, Dolabchian E. Where should automated blood pressure measurements be taken? Pilot RCT of BpTRU measurements taken in private or nonprivate areas of a primary care office. *Blood pressure monitoring*. 2012;17:137-138.
13. Armstrong D, Matangi M, Brouillard D, Myers MG. Automated office blood pressure - being alone and not location is what matters most. *Blood pressure monitoring*. 2015;20:204-208.
14. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A, Tobe SW. Comparison of two automated sphygmomanometers for use in the office setting. *Blood Pressure Monitoring*. 2009;14:45-47.

15. El Assaad MA, Topouchian JA, Darne BM, Asmar RG. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. *Blood pressure monitoring*. 2002;7:237-241.
16. Omboni S, Riva I, Giglio A, Caldara G, Groppelli A, Parati G. Validation of the Omron M5-I, R5-I and HEM-907 automated blood pressure monitors in elderly individuals according to the International Protocol of the European Society of Hypertension. *Blood pressure monitoring*. 2007;12:233-242.
17. Osthega Y, Nwankwo T, Sorlie PD, Wolz M, Zipf G. Assessing the validity of the Omron HEM-907XL oscillometric blood pressure measurement device in a National Survey environment. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2010;12:22-28.
18. White WB, Anwar YA. Evaluation of the overall efficacy of the Omron office digital blood pressure HEM-907 monitor in adults. *Blood pressure monitoring*. 2001;6:107-110.
19. Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, et al. Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension* 2017;69:42-50.
20. Myers MG, Kaczorowski J. Office blood pressure is lower than awake ambulatory blood pressure at lower targets for treatment (In press). *J Clin Hypertens*. 2017.
21. Omron Healthcare Inc. IntelliSense Blood Pressure Monitor Model HEM 907XL. Vol 2017. Illinois, USA2009.
22. BpTRU Medical Devices. Operator's Manual. Vol 20172014.

## Tables

Table 1 : Characteristics of patients per setting

Second measurements	<b>Group 1</b> <b>Open area BpTRU</b>	<b>Group 2</b> <b>Closed area BpTRU</b>	<b>Group 3</b> <b>Open area HEM 907</b>
Number of patients	65	65	64
Age (years)	65.2±11.4	66.3±13.0	67.2±11.0
Gender: Male n (%)	42 (64.6)	44 (67.7)	41 (64.1)
Smoking n (%)	4 (6.2)	3 (4.9)	3 (4.9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.3±4.7	30.1±5.7	28.9±4.8
Arm circumference (cm)	28.8±5.2	29.0±6.3	29.2±5.1
Manual blood pressure (mmHg)	135.8±15.2/76.4±8.5	136.5±16.7/77.1±11.8	135.9±16.8/78.6±8.9
Number of antihypertension drugs	2.3±1.1	2.32±1.2	2.3±1.2
CKD n (%)	7 (10.8)	10 (15.4)	12 (18.8)
CVD n (%)	13 (20.0)	15 (23.1)	9 (14.1)
Diabetes n (%)	23 (35.4)	15 (23.1)	16 (25.0)
Stroke n (%)	4 (6.2)	5 (7.7)	3 (4.7)

BMI: body mass index; CKD: chronic kidney disease (<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); CVD: cardiovascular disease

Table 2 : SBP/DBP measurements per setting

	<b>Group 1 (n=65)</b>	<b>Group 2 (n=65)</b>	<b>Group 3 (=64)</b>	<b>Group 4 (n=64)</b>	<b>ANOVA (p value)</b>
<b>First measure ment (mmHg)</b>	<b>BpTRU open area</b>	<b>BpTRU open area</b>	<b>BpTRU open area</b>	<b>BpTRU open area</b>	
	126.7±16.1/73 .4±8.1	127.4±15.9/72. 6±11.3	126.4±15.4/72. 9±11.3	129.3±14.7/74. 1±9.6	0.718/0. 829
<b>Second measure ment (mmHg)</b>	<b>BpTRU closed area</b>	<b>BpTRU open area</b>	<b>HEM 907 closed area</b>	<b>HEM 907 open area</b>	
	126.9±17.3 <sup>a</sup> /7 2.7±8.7	128.6±16.4 <sup>a</sup> /72 .1±10.6	130.9±16.4/71. 6±10.7	134.7±14.1/73. 8±10.4	0.043/0. 649
<b>Differen ce (mmHg)</b>	0.2±7.3 <sup>a,b</sup> /0.7± 3.8	- 1.2±6.5 <sup>a,b</sup> /0.5± 3.7	- 4.4±7.7 <sup>c</sup> /1.3±4. 2	- 5.1±8.2 <sup>c</sup> /0.5±5 .0	<0.001/0 .622

All values presented here are BP mean ± SD

<sup>a</sup>p<0.05 compared to HEM 907 closed area. <sup>b</sup>p<0.05 compared to HEM 907 open area.

<sup>c</sup>p<0.05 paired comparison

Table 3 : Suggested cuff size in each devices

	<b>BpTRU BPM 100</b>	<b>Omron HEM 907</b>
Small	18-26	17-22
Medium	26-34	22-32
Large	32-43	32-42
Extra large	41-52	42-50

All size are in centimeters

## Figures

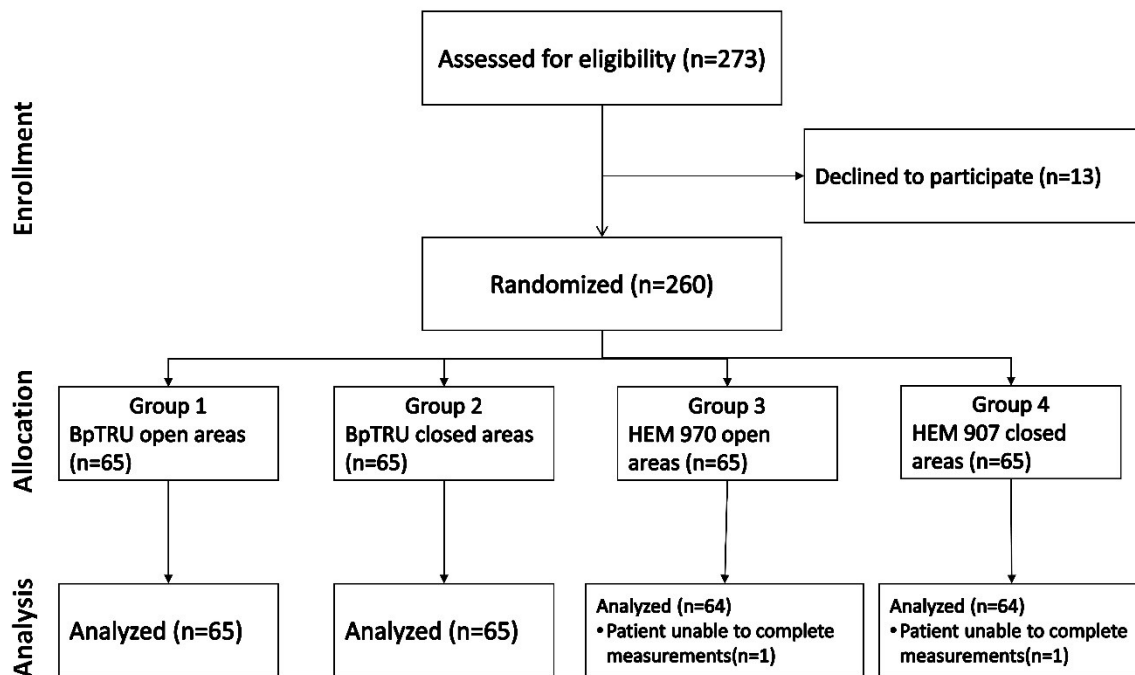


Figure 1 : Flow chart of the study

This figure describes the number of patients for the enrollment, the allocation and the analysis steps. Patients unable to complete the measurements refers to the inability of the automated device to estimate blood pressure.

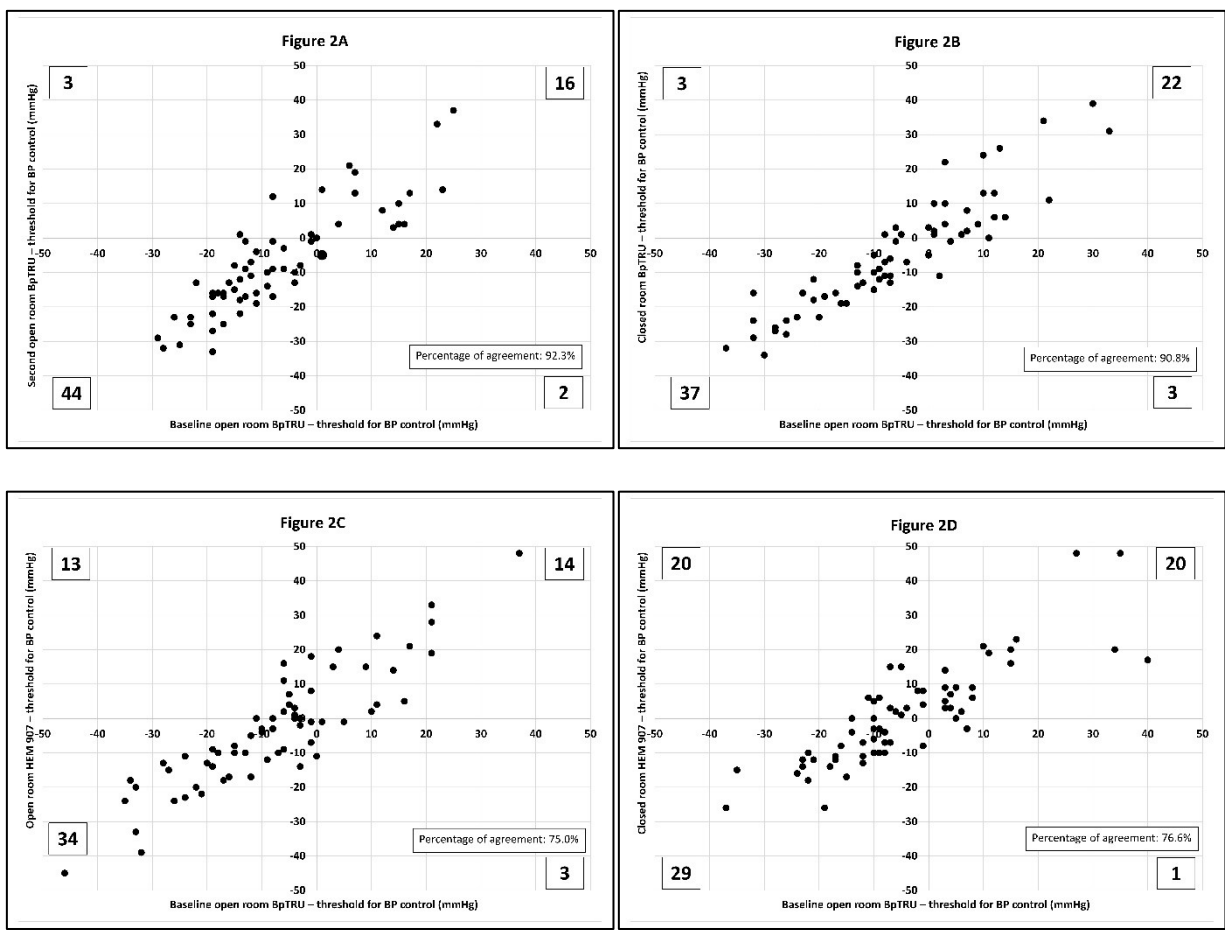


Figure 2 : Diagnostic agreement on SBP control

Baseline open room BpTRU estimates relative to second AOBP device estimates. The 4 graphs (2A-2D) represent the 4 study groups. Data are adjusted for therapeutic goal threshold (<135/85 mmHg for non-diabetics and <130/80 for diabetics). Upper right and lower left quadrants show concordant results for uncontrolled and well-controlled hypertension, respectively. The upper left quadrant discloses discordant results with uncontrolled hypertension on the Y axis. The lower right quadrant presents discordant results with uncontrolled hypertension on the X axis. Numbers of subjects in each quadrant appear in boxes.



SUPPLEMENTAL FIGURES

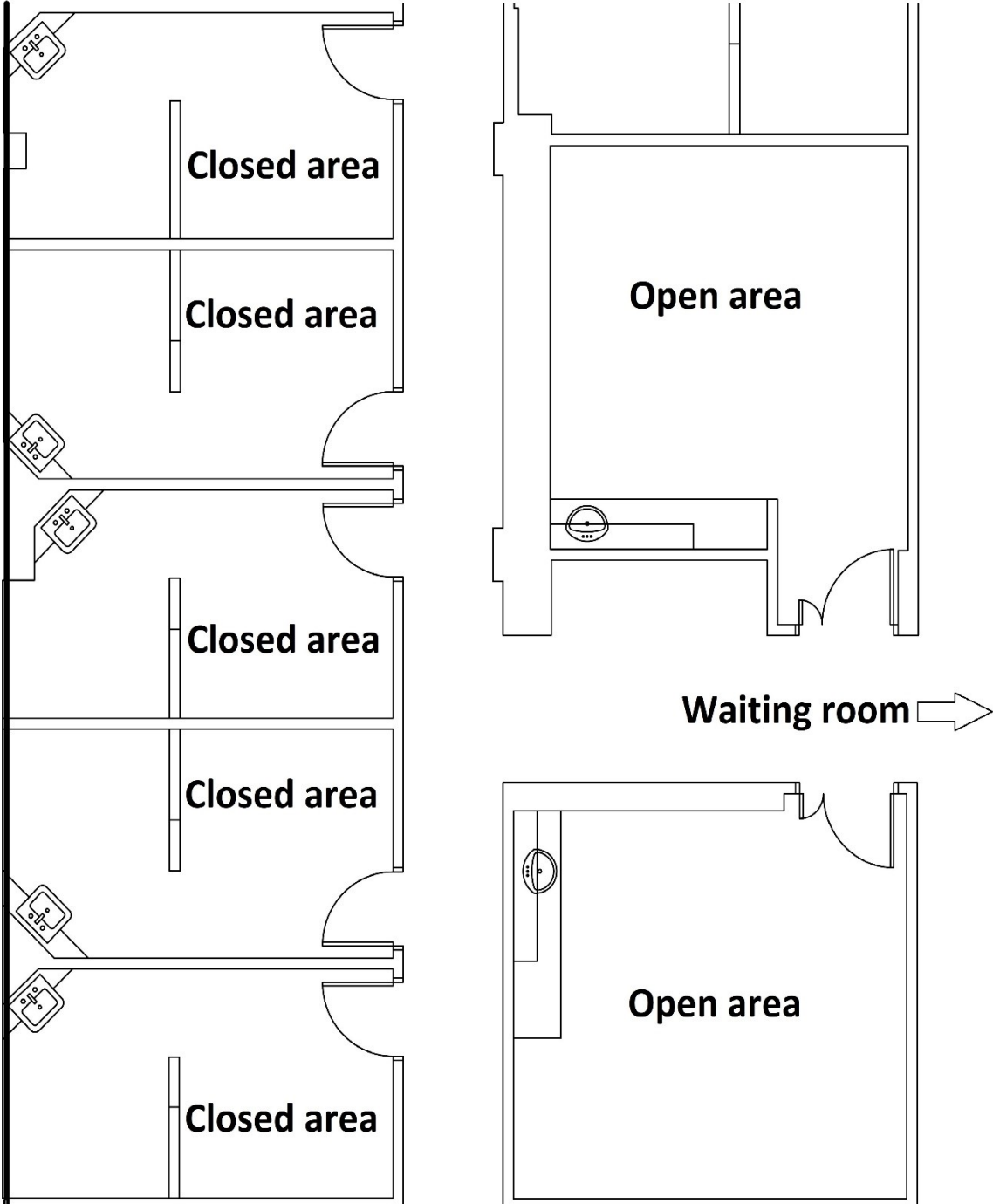


Figure S 1 : Architectural plan of closed and open areas

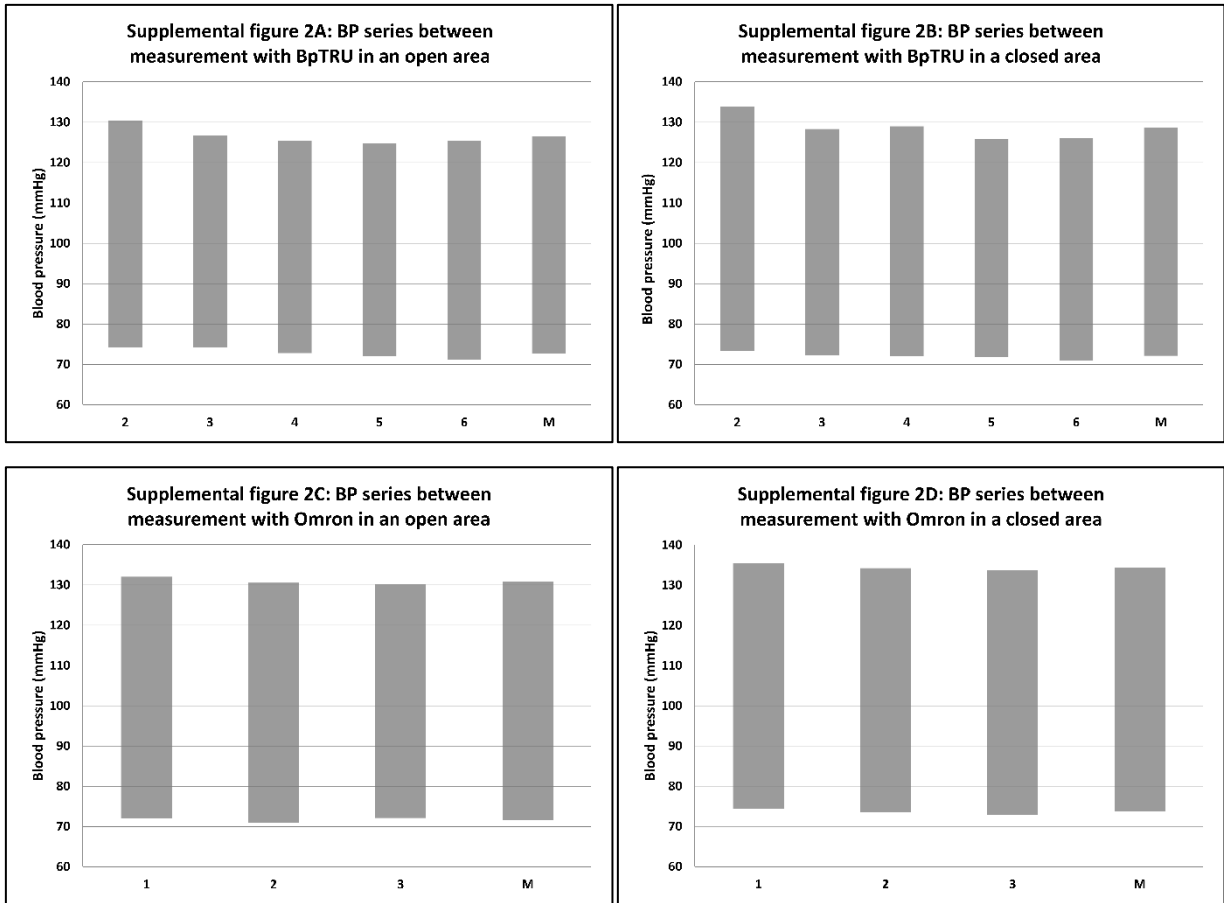


Figure S 2 : BP series for each setting

Numerals represent measurement series. M depicts the means of measurements 1-3.

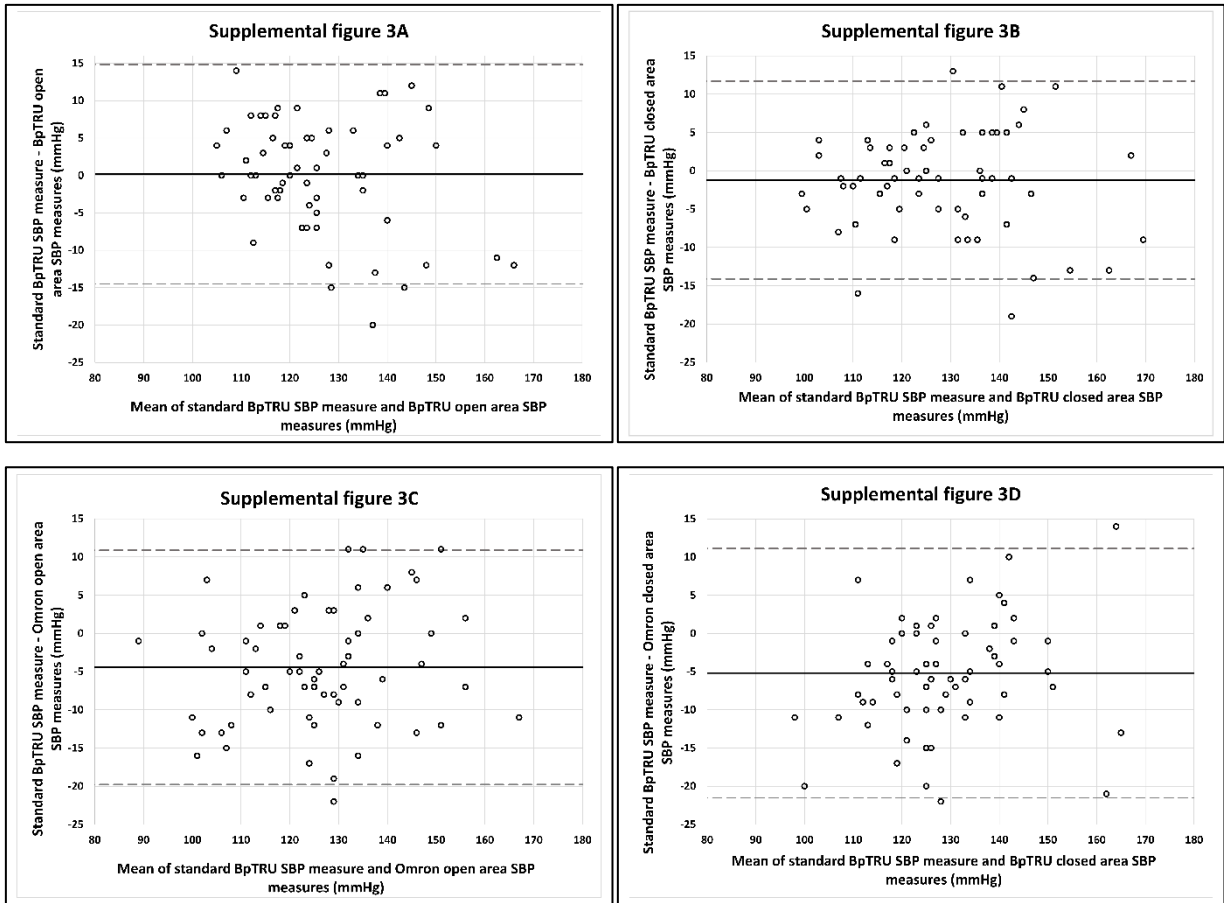


Figure S 3 : Bland-Altman graph comparing measurements

In all settings, the middle horizontal line in the graphs represents the means of differences between first and second measurements. The upper and lower interrupted lines are standard deviations from the means.

## **Chapitre 6 Discussion générale**

Ce présent mémoire portait sur les biais introduits lors de différentes façons de mesure la pression artérielle. Plus précisément, les études décrites dans ce mémoire se sont penchées sur l'équivalence entre la MPAC-OS la mesure manuelle protocolaire, sur les biais introduits par des calendriers de MPAD incomplets ainsi que sur l'équivalence entre les deux appareils les plus fréquemment utilisés de MPAC-OS. Pour chacun des thèmes abordés, une discussion complète a été faite dans chacun des articles rapportés plus haut. Cette discussion générale se veut un retour sur les principaux éléments des articles.

### **6.1 Premier article**

La première étude de ce mémoire portait sur la comparaison entre les mesures manuelles prises par une infirmière spécialisée en hypertension artérielle et les mesures prises par MPAC-OS.

Les avantages d'utiliser ce type de devis sont une plus grande faisabilité et l'obtention de mesures en clinique exemptes de l'effet Hawthorne. Dans le contexte de l'étude, l'effet Hawthorne implique que les résultats obtenus auraient pu être biaisés par le fait que les infirmières avaient connaissance du fait qu'elles étaient en recherche. En faisant une revue des dossiers, nous avons ainsi accès à des données réalisées totalement dans un contexte de soins. Par contre, le désavantage de procéder par revue de dossier est que la différence entre la mesure par MPAC-OS et la mesure manuelle a pu être influencée par beaucoup de facteurs entre les deux visites, bien que le changement de médication entre les deux visites constituait un facteur d'exclusion. Bref, une comparaison plus directe entre la mesure manuelle prise par des infirmières et la MPAC-OS aurait diminué ces biais, mais n'aurait pas permis d'obtenir des mesures dans un cadre clinique.

Concernant les résultats de l'étude, la différence entre la mesure manuelle et la MPAC-OS était de 3.6 / 3.0 dans un contexte clinique et 2.7 / 2.4 dans un contexte de recherche. Il existait donc une différence statistiquement significative entre la mesure manuelle et la MPAC-OS, tant dans un contexte de recherche qu'un contexte de clinique. Or, cette différence existant entre les

deux types de méthodes n'était pas influencée de façon statistiquement significative par quelque contexte que ce soit.

Nos résultats sont surprenants, car la différence que nous avons trouvée entre une mesure manuelle protocolisée et la MPAC-OS est beaucoup plus petite que l'écart de 10 mmHg rapporté dans la plupart des études (73-79, 81, 82). Dans ces études, la plupart des mesures de pression artérielle étiquetées comme manuelles étaient des pressions de référence prises par les médecins référents. Or, l'identité de l'opérateur peut avoir un impact sur la pression artérielle. Une méta-analyse rapporte que les médecins surestiment en moyenne jusqu'à 7mmHg la pression artérielle par rapport aux infirmières (144).

Quelques limitations entourent l'étude. La mesure manuelle a été prise par des infirmières spécialisées en hypertension. Cette étude ne peut donc pas s'appliquer à la majorité des cliniques. Globalement, lorsque la mesure manuelle de pression artérielle est effectuée de façon protocolisée par des infirmières, cette mesure ne s'écartera pas plus de 5mmHg par rapport à la MPAC-OS. Cette première étude a aussi montré que l'écart entre la mesure manuelle et la MPAC-OS était peu influencé par le contexte, qu'il soit de recherche ou de clinique. Le biais causé par l'interchangeabilité de la mesure manuelle protocolisée à la MPAC-OS est donc minimal selon nos résultats. Cette étude adresse une question importante : est-ce que les résultats des études antérieures dont la pression artérielle était mesurée manuellement sont transposables lorsque la mesure automatisée est utilisée? Notre étude montre que oui, pour autant que cette mesure manuelle soit protocolisée et réalisée par une infirmière.

## **6.2 Deuxième article**

Le deuxième article concernait la MPAD et s'intéressait sur le biais introduit lors de la remise de calendrier incomplet. En d'autres termes, quel était l'impact du retrait aléatoire des mesures composant le calendrier de MPAD sur la précision de celui-ci?

Ce devis d'étude est intéressant, car il permet de déterminer combien de mesures il est nécessaire afin d'avoir une précision et une validité diagnostique minimale sans avoir d'impact clinique. Par contre, comme il est discuté plus loin, ce devis rend impossible l'application des résultats à des patients qui retirent non aléatoirement des mesures de leurs calendriers. Un devis

intéressant à explorer serait de constituer une banque de calendriers complets et de demander par la suite aux patients de retirer arbitrairement une mesure, deux mesures jusqu'à 27 mesures. Cela permettrait ainsi une meilleure validité externe.

Ce sont les calendriers de 103 patients qui ont été sélectionnés pour réaliser les études statistiques. La moyenne de la pression artérielle des patients inclus était de  $132.7 \pm 12.6 / 75.0 \pm 10.0$  mmHg. Selon cette étude, lorsque 21 mesures sur 28 composent le calendrier, celui-ci atteint une sensibilité et une spécificité optimales, en plus d'atteindre une précision presque parfaite.

Par contre, cette étude est sujette à de nombreuses limitations. Premièrement, les patients ayant fourni leurs calendriers de MPAD sont des patients avec un diagnostic d'hypertension, dont la grande majorité était sous médication. Ainsi, cela peut grandement réduire la variabilité de leurs mesures et ainsi augmenter la précision des calendriers incomplets. Par contre, il est aussi légitime de penser que la médication peut aussi augmenter la variabilité des mesures en perturbant le cycle circadien de pression artérielle. Par exemple, si un patient prenait une médication à courte durée d'action, cette médication pourrait affecter seule les mesures du matin. Deuxièmement, étant donné les caractéristiques des patients inclus dans l'étude, la sensibilité et la spécificité des calendriers s'en trouvent biaisées, car la mesure moyenne de pression artérielle de cette cohorte était de  $132.7 \pm 12.6$  mmHg. En effet, la pression artérielle moyenne du patient affectera grandement la sensibilité et la spécificité du calendrier. La mesure moyenne de pression artérielle de notre cohorte était de  $132.7 \pm 12.6$  mmHg. Si un patient non diagnostiqué avec de l'hypertension présente une pression systolique de 150 mmHg, le calendrier de MPAD de ce patient a moins besoin d'être précis qu'un patient avec une pression systolique autour de 135 mmHg. Ainsi, la sensibilité et la spécificité rapportées dans notre étude ne s'appliquent que pour une population avec une pression artérielle similaire à celle de notre cohorte. Troisièmement, les valeurs de la première journée de mesure n'ont pas été retirées comme il est recommandé par Hypertension Canada (52) ou par la *European Society of Hypertension* (56). Cette recommandation vient d'une étude faite en 1998, démontrant que les mesures de la première journée étaient plus élevées que les six autres journées(148). Comme les mesures de la première journée des calendriers n'ont pas été retirées, cela pourrait augmenter la variabilité des mesures du calendrier et ainsi, diminuer la précision des calendriers incomplets. Ce biais est tout de même

avantageux par rapport à nos résultats. Finalement, la plus importante de ces limitations est le fait que les mesures ont été retirées aléatoirement. Comme il a été longuement argumenté dans la portion de la discussion de l'article, un pourcentage important de patients ne rapportent pas adéquatement les mesures : certains ne les prennent simplement pas, d'autres ne les écrivent pas et certains peuvent n'écrire que les pressions qui plairont au médecin (90, 91, 149). Le devis de notre étude ne permet pas de généraliser nos résultats aux patients qui retirent les mesures de leurs calendriers de façon non aléatoire.

Le principal impact de notre étude est de guider les cliniciens vers un seuil d'acceptabilité quant au nombre de mesures constituant un calendrier de MPAD. Par exemple, concernant une autre méthode de mesure, la MAPA, Hypertension Canada recommande que la mesure ne soit valide que si plus de 70% des mesures sont présentes et valables. Or, aucune indication semblable n'est donnée pour la MPAD. Nous espérons que les résultats de notre étude serviront à mieux guider les sociétés savantes dans la détermination de ce qu'est un calendrier de MPAD acceptable.

### **6.3 Troisième article**

Le troisième article concernait la MPAC-OS et s'intéressait sur le biais introduit lorsque les appareils, soit le BpTRU BPM-100 et l'Omron HEM 907, étaient interchangeables. Plus particulièrement, existe-t-il une différence dans la façon dont les deux appareils estiment la pression artérielle? L'avantage d'utiliser cette forme d'étude était la faisabilité. En greffant la seconde mesure à la mesure de base, nous avons pu maximiser le taux de recrutement. Celui-ci aurait sans doute baissé si les patients avaient à revenir une seconde fois à l'IRCM et cette baisse aurait pu compromettre la puissance statistique de l'étude, voire sa faisabilité. Par contre, le désavantage de procéder ainsi est que les résultats de l'étude prêteront flanc à de nombreuses critiques. D'abord, la séquence utilisée dans l'étude voulait que la mesure par BpTRU précède toujours la mesure par Omron. Ainsi, un effet d'ordre a pu influencer la deuxième mesure. Par contre, nous avons vu dans les comparaisons entre les deux mesures de BpTRU que cet effet d'ordre est minimal, et que la différence observée entre les deux appareils a peu de chances d'avoir été influencée par cet effet d'ordre. D'autres formes d'études auraient aussi pu être utilisées, bien que moins facilement réalisables. D'une part, nous aurions pu randomiser aussi

l'ordre des mesures par les machines. Ainsi, au lieu d'avoir deux groupes avec deux mesures de BpTRU, nous aurions pu remplacer ces groupes par des groupes où la mesure d'Omron vient en premier et la mesure par BpTRU, en second. D'autre part, nous aurions pu comparer les appareils directement. Cependant, cette façon de faire aurait été plus techniquement difficile à réaliser.

Les résultats de cette étude nous démontrent qu'il existe une différence entre les deux appareils, surtout lorsque ceux-ci tentent d'estimer des pressions artérielles basses. En effet, la différence moyenne entre les deux appareils s'approchait de 4mmHg et était amplifiée lorsque la pression à estimer était basse. En effet, cette différence tournait aux alentours de 7mmHg lorsque la pression artérielle se situait entre 120 et 130 mmHg. Cette étude a aussi démontré qu'il n'existe pratiquement pas de différence entre les estimations de pression artérielle dans les environnements où le patient est seul contre les environnements où plusieurs patients sont présents, mais restent calmes.

Ces résultats sont relativement surprenants concernant la différence qui existe entre les appareils. En effet, une étude publiée (77) en 2009 montrait qu'il n'existait pas de différence entre les appareils BpTRU BPM-100 et l'Omron HEM 907. Or, dans cette étude, les patients sélectionnés n'étaient pas nécessairement des patients hypertendus et les pressions artérielles enregistrées étaient beaucoup plus hautes, ce qui pouvait diminuer la différence qui existait entre les appareils. Comme il est décrit plus haut, une différence systolique de 5mmHg de pression artérielle systolique peut avoir des conséquences cliniques importantes. Cela peut faire la différence entre l'initiation d'un traitement ou non. De plus, cette différence est particulièrement marquée dans les zones de pression artérielle où existe la cible systolique recommandée de 120 mmHg pour les patients à haut risque cardiovasculaire (52).

Concernant l'impact de l'environnement sur la pression artérielle, un environnement où plusieurs patients sont assis calmement en silence aura un impact minimal sur la pression artérielle par rapport à un environnement où le patient est seul. Les résultats de cette étude sont appuyés par deux autres études tirant des conclusions similaires (150, 151).

Finalement, la pression artérielle manuelle calculée dans la présente étude était plus élevée d'environ 5 à 10 mmHg que les mesures de MPAC-OS. Ces résultats pourraient contredire les conclusions du premier article dans ce mémoire. Cependant, les mesures manuelles effectuées



dans la troisième étude de ce mémoire étaient des mesures qui servaient à vérifier quel bras présentait la pression artérielle la plus haute, afin d'y mettre le brassard. Elles ne suivaient pas rigoureusement le protocole recommandé par Hypertension Canada. Ainsi, les mesures manuelles n'étaient pas de même qualité dans les deux études, expliquant ainsi la contradiction apparente des résultats des deux projets.

Cette étude comportait plusieurs limitations. D'une part, il est impossible de savoir si l'Omron HEM 907 surestimait la pression artérielle ou bien s'il s'agissait du BpTRU qui sous-estimait la pression artérielle par rapport à la véritable pression du patient. Il est légitime de penser que des mesures par MAPA, souvent considérées comme la mesure étalon d'or, aurait pu aider à discerner quel appareil est le plus fidèle à la véritable pression du patient. Or, il existe de base une différence entre la MPAC-OS et le MAPA, surtout les valeurs de jour de pression artérielle pour le MAPA. Récemment, une étude comparant la MPAC-OS à la MAPA de jour a identifié une différence d'environ 14 mmHg entre les deux méthodes (152). Bien que l'étude ne comportait que peu de patients, elle témoigne de la différence importante entre les méthodes. Ainsi, l'utilisation de la MAPA aurait eu une implication minimale dans les résultats ou les conclusions de notre étude et aurait peu apporté à notre étude, dont l'objectif était de comparer deux appareils de MPAC-OS préalablement validés. D'autre part, la différence entre les appareils peut être en partie due à une différence dans la taille recommandée des brassards, comme cela est illustré dans la table 3 du troisième article.

Les impacts de notre étude sont multiples. Premièrement, suite à la sortie de l'étude SPRINT (53), Hypertension Canada recommande maintenant un seuil de pression systolique en deçà de 120 mmHg chez les patients à haut risque cardiovasculaire et n'ayant pas de contre-indications à le faire (52). L'organisme recommande aussi de viser sous ce seuil de pression artérielle en utilisant la MPAC-OS. Or, dans l'étude SPRINT, l'appareil utilisé était l'Omron HEM-907. Dans notre étude, nous avons montré que les mesures de pression artérielle estimée par cet appareil étaient supérieures d'environ 5 mmHg en moyenne par rapport au BpTRU BPM-100. Ainsi, si le BpTRU est utilisé pour atteindre ce seuil, notre étude montre que les patients peuvent être surtraités, ayant potentiellement atteints le seuil de 120 mmHg avec l'Omron, mais étant considéré comme hors cible par une mesure 5 mmHg supérieure estimée par BpTRU. Deuxièmement, notre étude a montré qu'il existe une certaine variabilité entre les appareils.

Ainsi, les professionnels de la santé devraient se limiter à l'utilisation d'un seul appareil afin d'éliminer un potentiel biais. Finalement, notre étude a aussi montré que dans les zones diagnostiques de pression artérielle, les différences entre les appareils sont minimales. Ainsi, l'interchangeabilité des appareils lorsque la pression à estimer tourne autour des cibles diagnostiques de 135 mmHg en pression artérielle systolique aurait un faible impact clinique.

## Chapitre 7 Conclusion

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et touche une partie importante de la population. Afin d'adresser adéquatement le problème qu'est l'HTA, les cliniciens doivent se doter d'outils de mesure de pression artérielle précis et valides. Différentes méthodes de mesure de pression artérielle existent et ont été décrites dans ce mémoire. Le présent mémoire adressait trois biais potentiels et cherchait à quantifier leurs impacts. Les mesures principalement étudiées dans ce mémoire ont été la mesure manuelle auscultatoire, la MPAC-OS et la MPAD.

Le premier article portait sur l'équivalence entre la mesure manuelle auscultatoire et la MPAC-OS. Les données ont démontré que lorsque la mesure manuelle est effectuée selon un protocole précis et effectuée par une infirmière, il n'existe pas de différence considérée comme cliniquement significative entre la mesure manuelle auscultatoire et la MPAC-OS. Le deuxième article portait sur la MPAD. Il a été démontré dans cette étude que les calendriers incomplets de MPAD ont un impact sur la précision et la validité diagnostique. Bien qu'il n'existe pas de limites claires, nos données suggèrent qu'un minimum de 21 mesures sur les 28 mesures possibles offre une précision et une validité diagnostique presque parfaite, comparée au calendrier complet. Finalement, la dernière étude portait sur l'équivalence entre deux appareils de MPAC-OS fréquemment utilisée, l'Omron HEM-907 et le BpTRU BPM-100. Il a été démontré sont relativement équivalents dans les zones de pression artérielle autour des seuils diagnostiques. Par contre, lorsque les pressions estimées sont basses, les appareils tendent à avoir des différences cliniquement et statistiquement significatives.

## Bibliographie

1. Giles TD, Berk BC, Black HR, Cohn JN, Kostis JB, Izzo JL, Jr., et al. Expanding the definition and classification of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(9):505-12.
2. Cloutier L. L'évaluation des connaissances théoriques et pratiques des infirmières à l'égard de la mesure de la pression artérielle. Canada: Université de Sherbrooke; 2007.
3. Haynes RB, Lacourciere Y, Rabkin SW, Leenen FH, Logan AG, Wright N, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Diagnosis of hypertension in adults. *CMAJ*. 1993;149(4):409-18.
4. Organization WH. Global status report on noncommunicable diseases 2010 2011 [Available from: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/)].
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
6. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):568-77.
7. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(8).
8. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NRC. Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):687-94.
9. Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
10. Moser M. Historical perspectives on the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(8 Suppl 2):15-20; quiz 39.

11. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336(7653):1121-3.
12. Asayama K, Ohkubo T, Yoshida S, Suzuki K, Metoki H, Harada A, et al. Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan arteriosclerosis longitudinal study. *J Hypertens*. 2009;27(2):357-64.
13. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, et al. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension*. 2014;63(6):1189-97.
14. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens*. 2003;21(9):1635-40.
15. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2012;30(4):802-10; discussion 10.
16. Mohrman D, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology*, 8e2014. 276 p.
17. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(3):199-205.
18. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S170-80.
19. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens*. 2006;24(6):983-91.
20. Franklin SS. Elderly hypertensives: how are they different? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):779-86.
21. Kaplan NM, Ronald VG. *Kaplan's clinical hypertension*. Eleventh edition.. ed. Victor RG, Flynn JT, editors: Philadelphia : Wolters Kluwer; 2015.
22. Kotchen TA. Hypertensive Vascular Disease. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.

23. Cloutier L, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Lamarre-Cliche M, Bolli P, McLean D, et al. A New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension in Canada. *Can J Cardiol.* 2015;31(5):620-30.
24. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol.* 2017;33(5):557-76.
25. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338.
26. Hayes DK, Denny CH, Keenan NL, Croft JB, Greenlund KJ. Health-related quality of life and hypertension status, awareness, treatment, and control: National Health and Nutrition Examination Survey, 2001--2004. *J Hypertens.* 2008;26(4):641-7.
27. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23(12):2157-72.
28. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-44.
29. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):412-9.
30. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61(3):1086-97.
31. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
32. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351(9118):1755-62.

33. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol.* 2017;33(5):557-76.
34. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
35. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9891):507-15.
36. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2017.
37. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm 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). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
38. Chung E, Chen G, Alexander B, Cannesson M. Non-invasive continuous blood pressure monitoring: a review of current applications. *Front Med.* 2013;7(1):91-101.
39. O'Brien E, Fitzgerald D. The history of blood pressure measurement. *J Hum Hypertens.* 1994;8(2):73-84.
40. Pickering T. Ambulatory blood pressure monitoring: an historical perspective. *Clin Cardiol.* 1992;15(5 Suppl 2):Ii3-5.
41. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. Blood pressure measurement : Part II—Conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ.* 2001;322(7293):1043-7.
42. Bickley L, Szilagyi PG. *Bates' guide to physical examination and history-taking*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
43. Alpert BS, Quinn D, Gallick D. Oscillometric blood pressure: a review for clinicians. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(12):930-8.

44. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Non-invasive sphygmomanometers - Part 2: Clinical validation of automated measurement type. Arlington, Virginia; 2013. Contract No.: ANSI/AAMI/ISO 81060-2: 2013 Association for the Advancement of Medical Instrumentation.
45. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, et al. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit.* 2010;15(1):23-38.
46. O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens.* 1990;8(7):607-19.
47. Myers MG, Meglis G, Polemidiotis G. The impact of physician vs automated blood pressure readings on office-induced hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997;11(8):491-3.
48. Myers MG, Godwin M. Automated Office Blood Pressure. *Can J Cardiol.* 2012;28(3):341-6.
49. Mattu GS, Perry TL, Jr., Wright JM. Comparison of the oscillometric blood pressure monitor (BPM-100(Beta) ) with the auscultatory mercury sphygmomanometer. *Blood Press Monit.* 2001;6(3):153-9.
50. Wright JM, Mattu GS, Perry Jr TL, Gelferc ME, Strange KD, Zorn A, et al. Validation of a new algorithm for the BPM-100 electronic oscillometric office blood pressure monitor. *Blood Press Monit.* 2001;6(3):161-5.
51. El Assaad MA, Topouchian JA, Darne BM, Asmar RG. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. *Blood Press Monit.* 2002;7(4):237-41.
52. Myers MG, Valdivieso MA. Use of an automated blood pressure recording device, the BpTRU, to reduce the "white coat effect" in routine practice. *Am J Hypertens.* 2003;16(6):494-7.
53. Beckett L, Godwin M. The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5(1):18.



54. Campbell NR, Conradson HE, Kang J, Brant R, Anderson T. Automated assessment of blood pressure using BpTRU compared with assessments by a trained technician and a clinic nurse. *Blood Press Monit.* 2005;10(5):257-62.
55. Myers MG. Automated blood pressure measurement in routine clinical practice. *Blood Press Monit.* 2006;11(2):59-62.
56. Myers MG, McInnis NH, Fodor GJ, Leenen FH. Comparison between an automated and manual sphygmomanometer in a population survey. *Am J Hypertens.* 2008;21(3):280-3.
57. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *J Hypertens.* 2009;27(2):280-6.
58. 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(1):110-7.
59. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Grant FC, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ.* 2011;342:d286.
60. Lamarre-Cliche M, Cheong NN, Larochelle P. Comparative assessment of four blood pressure measurement methods in hypertensives. *Can J Cardiol.* 2011;27(4):455-60.
61. Edwards C, Hiremath S, Gupta A, McCormick BB, Ruzicka M. BpTRUth: do automated blood pressure monitors outperform mercury? *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(6):448-53.
62. Myers MG. A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2010;28(4):703-8.
63. Graves JW, Nash C, Burger K, Bailey K, Sheps SG. Clinical decision-making in hypertension using an automated (BpTRU) measurement device. *J Hum Hypertens.* 2003;17(12):823-7.
64. O'Shaughnessy M M, Newman CA, Kinsella SM, Reddan DN, Lappin DW. In-office assessment of blood pressure in chronic kidney disease: usual measurement versus automated BpTRU measurement. *Blood Press Monit.* 2011;16(3):124-8.
65. Garcia-Donaire JA, Dalfo Baque A, Sanclemente Anso C, Urdiales Castillo D, Martinez Deben F, Ortega Lopez N, et al. [Measurement of blood pressure in consultation and automated measurement (BpTRU((R))) to evaluate the white coat effect]. *Med Clin (Barc).* 2012;138(14):597-601.

66. Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *Am J Hypertens*. 2011;24(6):661-6.
67. Campbell NR, McKay DW, Conradson H, Lonn E, Title LM, Anderson T. Automated oscillometric blood pressure versus auscultatory blood pressure as a predictor of carotid intima-medial thickness in male firefighters. *J Hum Hypertens*. 2007;21(7):588-90.
68. Andreadis EA, Papademetriou V, Geladari CV, Kolyvas GN, Angelopoulos ET, Aronis KN. Home, automated office, and conventional office blood pressure as predictors of cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(3):165-70.e2.
69. Milot J-P, Birnbaum L, Laroche P, Wistaff R, Laskine M, Van Nguyen P, et al. Unreliability of Home Blood Pressure Measurement and the Effect of a Patient-Oriented Intervention. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):658-63.
70. Myers MG, Stergiou GS. Reporting bias: Achilles' heel of home blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(5):350-7.
71. Niiranen TJ, Hänninen M-R, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-Measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension*. 2010;55(6):1346-51.
72. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16(7):971-5.
73. Imai Y, Satoh H, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Minami N, et al. Characteristics of a community-based distribution of home blood pressure in Ohasama in northern Japan. *J Hypertens*. 1993;11(12):1441-9.
74. Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Kanno A, et al. Stroke risk of blood pressure indices determined by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *Stroke*. 2009;40(8):2859-61.
75. 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(14):1777-83.

76. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens.* 2007;25(8):1590-6.
77. Stergiou GS, Argyraki KK, Moyssakis I, Mastorantonakis SE, Achimastos AD, Karamanos VG, et al. Home blood pressure is as reliable as ambulatory blood pressure in predicting target-organ damage in hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20(6):616-21.
78. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Optimal schedule for home blood pressure monitoring based on a clinical approach. *J Hypertens.* 2010;28(2):259-64.
79. Niiranen TJ, Jula AM, Kantola IM, Kahonen M, Reunanen A. Home blood pressure has a stronger association with arterial stiffness than clinic blood pressure: the Finn-Home Study. *Blood Press Monit.* 2009;14(5):196-201.
80. Niiranen TJ, Jula AM, Kantola IM, Karanko H, Reunanen A. Home-measured blood pressure is more strongly associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy than is clinic blood pressure: the Finn-HOME study. *J Hum Hypertens.* 2007;21(10):788-94.
81. Marquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillen V, de la Figuera-Von Wichmann M, Casado-Martinez JJ, Martin-de Pablos JL, et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens.* 2006;24(1):169-75.
82. Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AGH, de Leeuw PW. Home Blood Pressure Measurement: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(5):743.
83. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens.* 2004;22(6):1099-104.
84. Chatellier G, Day M, Bobrie G, Menard J. Feasibility study of N-of-1 trials with blood pressure self-monitoring in hypertension. *Hypertension.* 1995;25(2):294-301.
85. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Hara A, Hozawa A, et al. Optimal number of days for home blood pressure measurement. *Am J Hypertens.* 2015;28(5):595-603.
86. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2368-74.
87. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension.* 2005;45(4):499-504.

88. 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(6):793-801.
89. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983;249(20):2792-8.
90. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Biló G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66.
91. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007;115(16):2145-52.
92. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675-82.
93. 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.
94. 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(2):226-32.
95. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001;104(12):1385-92.
96. Sung SH, Cheng HM, Wang KL, Yu WC, Chuang SY, Ting CT, et al. White coat hypertension is more risky than prehypertension: important role of arterial wave reflections. *Hypertension*. 2013;61(6):1346-53.
97. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertension*. 2013;62(6):982-7.
98. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res*. 2015;38(1):1-7.

99. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*. 2013;61(5):964-71.
100. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesaniemi YA, Kahonen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens*. 2013;31(6):1136-43.
101. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Untreated Masked Hypertension and Subclinical Cardiac Damage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):806-13.
102. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26(9):1715-25.
103. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Porreca E. Prognosis of Masked and White Coat Uncontrolled Hypertension Detected by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Elderly Treated Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2017;30(11):1106-11.
104. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35(3):421-41.
105. Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int*. 2007;71(9):855-60.
106. Clark LA, Denby L, Pregibon D, Harshfield GA, Pickering TG, Blank S, et al. A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. *J Chronic Dis*. 1987;40(7):671-81.
107. Taylor JL, Curry TB, Matzek LJ, Joyner MJ, Casey DP. Acute effects of a mixed meal on arterial stiffness and central hemodynamics in healthy adults. *Am J Hypertens*. 2014;27(3):331-7.
108. Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):298-303.
109. Carter JR, Stream SF, Durocher JJ, Larson RA. Influence of acute alcohol ingestion on sympathetic neural responses to orthostatic stress in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(5):E771-8.

110. Barden AE, Croft KD, Beilin LJ, Phillips M, Ledowski T, Puddey IB. Acute effects of red wine on cytochrome P450 eicosanoids and blood pressure in men. *J Hypertens.* 2013;31(11):2195-202; discussion 202.
111. Hering D, Kucharska W, Kara T, Somers VK, Narkiewicz K. Potentiated sympathetic and hemodynamic responses to alcohol in hypertensive vs. normotensive individuals. *J Hypertens.* 2011;29(3):537-41.
112. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1113-26.
113. Rhee MY, Na SH, Kim YK, Lee MM, Kim HY. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20(6):637-41.
114. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:78.
115. Koutnik AP, Figueroa A, Wong A, Ramirez KJ, Ormsbee MJ, Sanchez-Gonzalez MA. Impact of acute whole-body cold exposure with concurrent isometric handgrip exercise on aortic pressure waveform characteristics. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(9):1779-87.
116. Choi EJ, Jeong DW, Lee JG, Lee S, Kim YJ, Yi YH, et al. The impact of bladder distension on blood pressure in middle aged women. *Korean J Fam Med.* 2011;32(5):306-10.
117. Sala C, Santin E, Rescaldani M, Magrini F. How long shall the patient rest before clinic blood pressure measurement? *Am J Hypertens.* 2006;19(7):713-7.
118. Nikolic SB, Abhayaratna WP, Leano R, Stowasser M, Sharman JE. Waiting a few extra minutes before measuring blood pressure has potentially important clinical and research ramifications. *J Hum Hypertens.* 2014;28(1):56-61.
119. Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. Both body and arm position significantly influence blood pressure measurement. *J Hum Hypertens.* 2003;17(7):459-62.
120. Song S, Lee J, Chee Y, Jang DP, Kim IY. Does the accuracy of blood pressure measurement correlate with hearing loss of the observer? *Blood Press Monit.* 2014;19(1):14-8.

121. Roubanthisuk W, Wongsurin U, Saravich S, Buranakitjaroen P. Blood pressure determination by traditionally trained personnel is less reliable and tends to underestimate the severity of moderate to severe hypertension. *Blood Press Monit.* 2007;12(2):61-8.
122. Niyonsenga T, Vanasse A, Courteau J, Cloutier L. Impact of terminal digit preference by family physicians and sphygmomanometer calibration errors on blood pressure value: implication for hypertension screening. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):341-7.
123. Clark CE, Horvath IA, Taylor RS, Campbell JL. Doctors record higher blood pressures than nurses: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2014;64(621):e223-32.
124. Rinfret F, Cloutier L, L'Archevêque H, Gauthier M, Laskine M, Larochelle P, et al. The Gap Between Manual and Automated Office Blood Pressure Measurements Results at a Hypertension Clinic. *Can J Cardiol.* 2017;33(5):653-7.
125. Rinfret F, Ouattara F, Cloutier L, Larochelle P, Ilinca M, Lamarre-Cliche M. The impact of unrecorded readings on the precision and diagnostic performance of home blood pressure monitoring: a statistical study. *J Hum Hypertens.* 2018.
126. Rinfret F, Cloutier L, Wistaff R, Birnbaum LM, Ng Cheong N, Laskine M, et al. Comparison of Different Automated Office Blood Pressure Measurement Devices: Evidence of Nonequivalence and Clinical Implications. *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1639-44.
127. Stergiou GS, Skeva, II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens.* 1998;16(6):725-31.
128. Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1998;11(12):1413-7.
129. Greiver M, White D, Kaplan DM, Katz K, Moineddin R, Dolabchian E. Where should automated blood pressure measurements be taken? Pilot RCT of BpTRU measurements taken in private or nonprivate areas of a primary care office. *Blood Press Monit.* 2012;17(3):137-8.
130. Armstrong D, Matangi M, Brouillard D, Myers MG. Automated office blood pressure - being alone and not location is what matters most. *Blood Press Monit.* 2015;20(4):204-8.
131. Ringrose JS, Cena J, Ip S, Morales F, Hamilton P, Padwal R. Comparability of Automated Office Blood Pressure to Daytime 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. *Can J Cardiol.* 2017.

# Autorisation d'utilisation des figures

Voici la réponse à la demande permettant d'intégrer la Figure 1 à mon mémoire.

Rightslink® by Copyright Clearance Center

https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet



RightsLink®

Home

Create Account

Help



**Title:** A New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension in Canada  
**Author:** Lyne Cloutier, Stella S. Daskalopoulou, Raj S. Padwal, Maxime Lamarre-Cliche, Peter Boli, Donna McLean, Alain Milot, Sheldon W. Tobe, Guy Tremblay, Donald W. McKay, Raymond Townsend, Norm Campbell, Mark Gelfer  
**Publication:** Canadian Journal of Cardiology  
**Publisher:** Elsevier  
**Date:** May 2015  
Copyright © 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc.

**LOGIN**  
If you're a copyright.com user, you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a RightsLink user or want to learn more?

## Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License (CC BY NC ND)

This article is published under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License \(CC BY NC ND\)](#). For non-commercial purposes you may copy and distribute the article, use portions or extracts from the article in other works, and text or data mine the article, provided you do not alter or modify the article without permission from Elsevier. You may also create adaptations of the article for your own personal use only, but not distribute these to others. You must give appropriate credit to the original work, together with a link to the formal publication through the relevant DOI, and a link to the Creative Commons user license above. If changes are permitted, you must indicate if any changes are made but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use of the work.

Permission is not required for this non-commercial use. For commercial use please continue to request permission via Rightslink.

BACK

CLOSE WINDOW

Copyright © 2017 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) [Terms and Conditions](#).  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customerscare@copyright.com](mailto:customerscare@copyright.com)