

# **HYPERTENSION ARTERIELLE BLOUSE BLANCHE**

**Mémoire présenté par :  
Docteur EL Ismaili Fatima-zahra**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE**

**OPTION : CARDIOLOGIE**

**Sous la direction du Professeur : HAFID AKOUDAD**

**Session Octobre 2023**

# **SOMMAIRE**

|                                                                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SOMMAIRE .....</b>                                                                                          | <b>2</b>  |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>                                                                            | <b>5</b>  |
| <b>LISTE DES FIGURES.....</b>                                                                                  | <b>6</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>                                                                                | <b>7</b>  |
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                                                                       | <b>8</b>  |
| <b>I. METHODOLOGIE .....</b>                                                                                   | <b>10</b> |
| 1. Critères d'inclusion .....                                                                                  | 10        |
| 2. Paramètres analysés : .....                                                                                 | 11        |
| 3. Matériel utilisé :.....                                                                                     | 11        |
| 4. Protocole de branchement de la MAPA :.....                                                                  | 13        |
| 5. Protocole d'interprétation de la MAPA .....                                                                 | 13        |
| <b>RESULTATS .....</b>                                                                                         | <b>16</b> |
| <b>I. Données épidémiologiques.....</b>                                                                        | <b>17</b> |
| 1. Prévalence :.....                                                                                           | 17        |
| 2. Caractéristiques épidémiologiques : .....                                                                   | 17        |
| 1.1. Age : .....                                                                                               | 17        |
| 1.2. Répartition selon le sexe:.....                                                                           | 17        |
| 3. Facteurs de risque cardio-vasculaire :.....                                                                 | 18        |
| 4. Les antécédents :.....                                                                                      | 19        |
| 5. Le bilan biologique : .....                                                                                 | 19        |
| 6. L'électrocardiogramme: .....                                                                                | 19        |
| <b>II. Analyse comparative entre l'HTA blouse blanche et l'HTA nouvellement diagnostiquée à la MAPA :.....</b> | <b>20</b> |
| 1. Facteurs de risque cardio-vasculaire :.....                                                                 | 20        |
| 2. Les antécédents :.....                                                                                      | 21        |
| 3. Pression artérielle en consultation : .....                                                                 | 21        |
| 4. Données de l'électrocardiogramme.....                                                                       | 22        |

|                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| 5. Données du bilan biologique : .....                    | 23        |
| III. Résultat de la MAPA de contrôle : .....              | 24        |
| <b>DISCUSSION .....</b>                                   | <b>27</b> |
| I. Définition de l'HTA blouse blanche : .....             | 28        |
| II. Physiopathologie de l'HTA blouse blanche: .....       | 29        |
| III. Prévalence de l'HTA blouse blanche: .....            | 30        |
| IV. HTA blouse blanche et troubles métaboliques :.....    | 31        |
| V. HTA blouse blanche et risque d'HTA soutenue :.....     | 33        |
| VI. HTA blouse blanche et risque cardio-vasculaire: ..... | 35        |
| VII. HTA blouse blanche et risque de mortalité :.....     | 40        |
| VIII. Prise en charge del'HTA blouse blanche.....         | 42        |
| <b>CONCLUSION .....</b>                                   | <b>46</b> |
| <b>RESUME .....</b>                                       | <b>48</b> |
| <b>REFERENCES.....</b>                                    | <b>50</b> |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

|                |                                                                                                                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AVC</b>     | : Accident vasculaire cérébral                                                                                                |
| <b>AVCI</b>    | : Accident vasculaire cérébral ischémique.                                                                                    |
| <b>ECG</b>     | : Electrocardiogramme                                                                                                         |
| <b>ELSA</b>    | : European Lacidipine Study on Atherosclerosis                                                                                |
| <b>HAG</b>     | : Hypertrophie auriculaire gauche                                                                                             |
| <b>HARVEST</b> | : Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study                                                                         |
| <b>HDL</b>     | : high density lipoprotein                                                                                                    |
| <b>HVG</b>     | : Hypertrophie ventriculaire gauche                                                                                           |
| <b>HTA</b>     | : Hypertension artérielle                                                                                                     |
| <b>IDACO</b>   | : International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in<br>Relation to Cardiovascular Outcomes                    |
| <b>IMC</b>     | : Indice de masse corporel                                                                                                    |
| <b>JNC 8</b>   | : Eighth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,<br>Evaluation and treatment of high blood pressure. |
| <b>LDL</b>     | : Low Density Lipoprotein                                                                                                     |
| <b>MAPA</b>    | : Mesure ambulatoire de la pression artérielle                                                                                |
| <b>NICE</b>    | : National Institute for Health and Clinical Excellence                                                                       |
| <b>OG</b>      | : oreillette gauche                                                                                                           |
| <b>PA</b>      | : Pression artérielle                                                                                                         |
| <b>PAD</b>     | : Pression artérielle diastolique                                                                                             |
| <b>PAMELA</b>  | : Pressioni Arteriose Monitorizzate E Loro Associazioni                                                                       |
| <b>PAS</b>     | : Pression artérielle systolique                                                                                              |
| <b>TG</b>      | : Triglycerides.                                                                                                              |
| <b>VG</b>      | : Ventricule gauche                                                                                                           |

### LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Appareils utilisés pour la MAPA.....                                                                                                                                                                                                              | 12 |
| Figure 2. Répartition selon le sexe.....                                                                                                                                                                                                                    | 17 |
| Figure 3. Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires .....                                                                                                                                                                                        | 18 |
| Figure 8. Schéma représentatif des résultats due la MAPA de contrôle<br><b>Erreur ! Signet non défini.</b>                                                                                                                                                  |    |
| Figure 9. Evolution des chiffres tensionnels diurne chez les patients ayant développé une HTA<br>(n=5) .....                                                                                                                                                | 25 |
| Figure 10. Variables métaboliques chez les patients normotendus (N), HTA blouse blanche<br>(WCH) et hypertendus (SH) dans l'étude PAMELA .....                                                                                                              | 32 |
| Figure 11. Index de masse VG (LVMI), (b) E/A ratio et (c) diameter de l'OG chez les<br>normotendus (NT), HTA blouse blanche (WCH) et HTA soutenu (SH) .....                                                                                                 | 36 |
| Figure 12. Risque cumulé d'accident vasculaire cérébral dans les 3 groupes (sujets<br>normotendus, HTA blouse blanche et hypertension).....                                                                                                                 | 38 |
| Figure 13. Courbe de Kaplan-Meier pour la mortalité cardiovasculaire (CV) et tout cause<br>confondu chez les normotendus (NT), HTA blouse blanche (WCH), et hypertension<br>soutenu (HT). .....                                                             | 41 |
| Figure 14. Réduction de l'HTA en cabinet et MAPA de 24-h (systolic blood pressure (SBP) chez<br>les patients hypertendus de l'étude ELSA trial (European Lacidipine Study on<br>Atherosclerosis) traité par traitement antihypertenseurs pendant 4 ans..... | 44 |

### LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1. Caractéristiques des différents appareils utilisés pour la MAPA.....                                                                                     | 11 |
| Tableau 2. Valeurs seuils pour définir une HTA à la MAPA .....                                                                                                      | 14 |
| Tableau 3. Facteurs de risque cardio-vasculaire .....                                                                                                               | 20 |
| Tableau 4. Antécédents .....                                                                                                                                        | 21 |
| Tableau 5. Profil tensionnel en consultation.....                                                                                                                   | 21 |
| Tableau 6. Grade de l'HTA en consultation .....                                                                                                                     | 22 |
| Tableau 7. Données de l'électrocardiogramme chez les sujets HTA blouse blanche et les sujets hypertendus.....                                                       | 22 |
| Tableau 8. Données du bilan biologique .....                                                                                                                        | 23 |
| Tableau 9. Différentes études examinant la progression vers une HTA soutenue chez les patients ayant une HTA blouse blanche par rapport aux sujets normotendus. ... | 34 |

# **INTRODUCTION**

L'hypertension artérielle blouse blanche, est une situation fréquente en pratique clinique courante. Elle correspond à un profil tensionnel caractérisé par des chiffres élevés en consultation contrastant avec une pression artérielle normale en dehors de la consultation à l'auto-mesure ou à la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).

L'HTA blouse blanche est un phénomène important à comprendre car elle est considérée comme un facteur de risque pour le développement d'hypertension soutenue, des lésions des organes cibles et éventuellement la survenue d'événements cardiovasculaires.

Le traitement antihypertenseur chez les patients porteurs d'une HTA blouse blanche est un sujet de discussion, mais dans tous les cas, la modification du mode de vie (Réduction pondérale, régime modéré en sel, exercice physique), le contrôle des facteurs de risque et la surveillance de la pression artérielle par MAPA constituent actuellement l'essentiel de la prise en charge de cette entité.

### **I. METHODOLOGIE**

Notre étude se base sur l'analyse du registre prospectif de la mesure ambulatoire de la pression artérielle au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès.

Sur une période de 5 ans entre septembre 2018 et décembre 2022, 2035 patients ont bénéficié d'une MAPA pour diverses indications.

L'objectif de notre travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques des patients ayant présenté une HTA blouse blanche et de mettre en évidence l'évolution vers une HTA au cours d'un suivi d'au moins un an. L'HTA blouse blanche a été retenue chez 94 patients qui ont été inclus dans notre étude. Parmi ces patients, 32 malades ont bénéficié d'une MAPA de contrôle dans un délai d'au moins une année après la première MAPA.

#### **1. Critères d'inclusion**

Les patients obéissant aux critères suivants ont été inclus dans notre étude:

- ✓ Non connus hypertendus et ne prenant pas de médicaments antihypertenseurs.
- ✓ Pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg en consultation.
- ✓ Pression artérielle diurne  $< 135/85$  mmHg à la MAPA.

### 2. Paramètres analysés :

Nous avons analysé les paramètres suivant chez tous les patients inclus dans notre étude :

- ✓ Les données épidémiologiques
- ✓ Le résultat du bilan biologique
- ✓ La valeur de la pression artérielle en consultation
- ✓ Les résultats de la MAPA
- ✓ Une évolution vers une HTA dans la MAPA de contrôle.

### 3. Matériel utilisé :

La mesure ambulatoire de la pression artérielle a été réalisé par 3 appareils de marque Schiller, Agilis et Spacelabs 90207 validés par les instances internationales (tableau 1).

**Tableau 1. Caractéristiques des différents appareils utilisés pour la MAPA**

|                        | Schiller                         | Agilis          | Spacelabs 90207    |
|------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------|
| Méthode de mesure      | Auscultatoire<br>oscillométrique | oscillométrique | Oscillométrique    |
| Alimentation           | 2 piles AA                       | 2 piles AA      | 3 piles AA         |
| Durée d'enregistrement | 24 à 48 heures                   | 52 heures       | 24 à 48 heures     |
| Dimensions             | 101cm*69cm*28cm                  | 12cm*7cm*3cm    | 2,8cm*11,4cm*8,6cm |
| Poids (piles incluses) | 198g                             | 256g            | 345,9g             |
| Nombre de mesures      | + que 400 mesures                | 250 mesures     | 240 mesures        |



*Figure 1. Appareils utilisés pour la MAPA*

### 4. Protocole de branchement de la MAPA :

Toutes les MAPA réalisées chez nos patients ont obéi au même protocole de branchement :

- ◆ Brassard placé au niveau du bras gauche pour les droitiers.
- ◆ Brassard adapté à la circonférence du bras.
- ◆ Utilisation d'un appareil validé par les instances internationales.
- ◆ Information du patient sur le fonctionnement de l'appareil.
- ◆ Journal d'activité remis au patient.
- ◆ Enregistrement d'une durée de 24 heures.
- ◆ Paramètres d'enregistrement :
  - Gonflage du brassard toutes les 15 minutes le jour et toutes les 30 minutes la nuit.
  - Réglage du seuil définissant une hypertension artérielle diurne à 135/85 mmHg et une hypertension artérielle nocturne à 120/70 mmHg.
- ◆ Recueil des données sur le registre au moment du branchement : Données épidémiologiques, cliniques et électrocardiographiques du patient, indication de la MAPA, nom du médecin prescripteur et/ou le service demandeur, le nom de l'infirmier ayant placé l'enregistrement et le type d'appareil utilisé.

### 5. Protocole d'interprétation de la MAPA

L'analyse de l'enregistrement de la MAPA a obéi au protocole suivant :

- ◆ Transfert des données de l'enregistreur vers l'ordinateur.
- ◆ Elimination des artéfacts : toute PAD > PAS, toute PAS < 60mmHg, toute PAD < 40mmHg, toute PAS > 250mmHg, toute PAD > 150mmHg, toute PA différentielle < 10mmHg pour les PAS > 110mmHg.

- ♦ Elimination des données aberrantes: si elles ne sont pas compatibles avec le journal d'activité du patient.
- ♦ Appréciation de la qualité de l'enregistrement :celui-ci est jugé de bonne qualité si un minimum de 50 mesures est exploitable sur 24 heures. Au-dessous de ce seuil, l'examen n'est pas interprétable. Il est refait dans de conditions meilleurs.
- ♦ Analyse des résultats :Les seuils normaux de la pression artérielle au cours des 24 heures, durant le jour et durant la nuit ont été établis sur la base d'études épidémiologiques. Les normes recommandées sont transcrites dans le tableau 2.

**Tableau 2. Valeurs seuils pour définir une HTA à la MAPA**

| Seuils de définition de l'HTA à la MAPA |                                           |                                            |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                         | Pression artérielle systolique<br>(mm Hg) | Pression artérielle diastolique<br>(mm Hg) |
| <b>24heures</b>                         | <b>130</b>                                | <b>80</b>                                  |
| <b>Jour</b>                             | <b>135</b>                                | <b>85</b>                                  |
| <b>Nuit</b>                             | <b>120</b>                                | <b>70</b>                                  |

Interprétation des données fournies par l'enregistreur :

- ♦ Une HTA est retenue si la moyenne des chiffres tensionnels est au-delà des seuils de référence.
- ♦ Le caractère diurne et/ou nocturne, diastolique et/ou systolique de l'HTA est précisé.
- ♦ Le pourcentage de diminution systolique nocturne « Dipping » est également évalué selon la formule  $(PAS \text{ diurne} - PAS \text{ nocturne}) / PAS \text{ diurne}$ .

- ♦ La fenêtre réactionnelle est analysée : il s'agit des valeurs les plus élevées de la pression artérielle systolique et diastolique durant la 1<sup>ère</sup> heure de l'enregistrement et permet de mettre en évidence le phénomène de la « blouse blanche ».
- ♦ Les variations nycthémérales de la fréquence cardiaque sont analysées.

## **RESULTATS**

### I. Données épidémiologiques

#### 1. Prévalence :

2035 MAPA ont été réalisées durant la période de notre étude entre septembre 2018 et décembre 2022. L'HTA blouse blanche a été retenue chez 94 patients, soit 4.6% des cas.

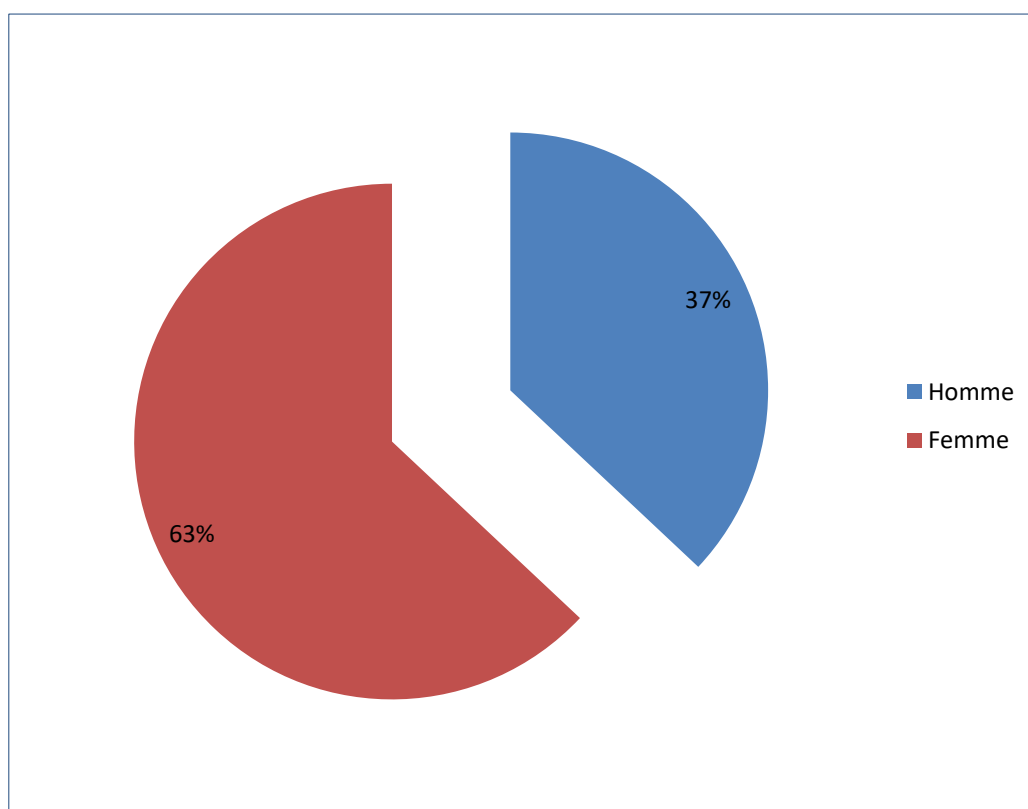
#### 2. Caractéristiques épidémiologiques :

##### 1.1. Age :

La moyenne d'âge était de 57.3 ans avec des extrêmes d'âge allant de 30 à 82 ans. 27.7% des patients sont âgés de plus de 65 ans.

##### 1.2. Répartition selon le sexe:

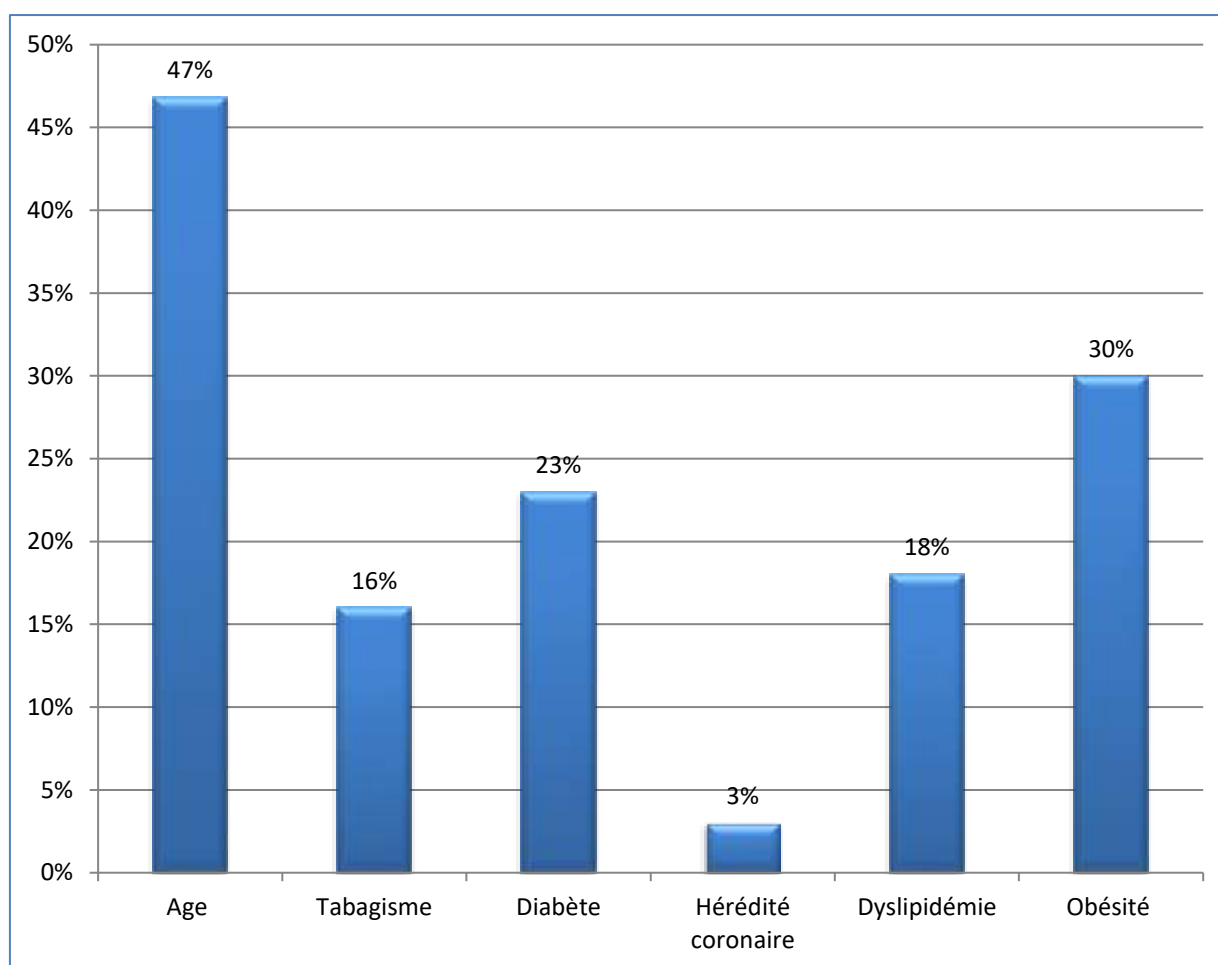
On note une nette prédominance féminine (63% de femmes) avec un sexe ratio de 0.6.



*Figure 2. Répartition selon le sexe*

### 3. Facteurs de risque cardio-vasculaire :

L'âge est le facteur de risque cardio-vasculaire le plus fréquemment rencontré (47% des patients) devant l'obésité, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme et l'hérédité coronarienne (30%, 23%, 18%, 16% et 3% respectivement). 63% des femmes de notre série étaient ménopausées.



*Figure 3. Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires*

### **4. Les antécédents :**

Un antécédent d'AVCI a été retrouvé chez 1% de nos patients et 3% ont un antécédent de coronaropathie.

### **5. Le bilan biologique :**

Le bilan lipidique a mis en évidence un taux de LDLc au-delà de 1g/l chez 63% des patients et une hypertriglycéridémie définie par un taux de triglycérides supérieur ou égal à 1,5% est retrouvée chez 19% des patients. La glycémie à jeun est revenue élevée ( $>1.10\text{g/l}$ ) dans 33% des cas. La microalbuminurie de 24h réalisée chez nos patients est revenue positive dans 12% des cas.

### **6. L'électrocardiogramme:**

L'ECG réalisé chez nos patients systématiquement avant le branchement de la MAPA a révélé une hypertrophie auriculaire gauche dans 11% des cas et une hypertrophie ventriculaire gauche chez 2% des patients.

## II. Analyse comparative entre l'HTA blouse blanche et l'HTA nouvellement diagnostiquée à la MAPA :

Nous avons réalisé une étude comparative entre les patients diagnostiqués d'une HTA blouse blanche et les patients hypertendus nouvellement diagnostiqués à la MAPA qui répondent aux critères suivants :

- ♦ Des patients ne prenant pas de médicaments antihypertenseurs.
- ♦ Une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg en consultation.
- ♦ Une pression artérielle diurne  $\geq 135/85$  mmHg à la MAPA.

### 1. Facteurs de risque cardio-vasculaire :

En ce qui concerne les facteurs de risque cardio-vasculaire, l'analyse comparative entre les sujets diagnostiqués d'une HTA blouse blanche et les sujets hypertendus nouvellement diagnostiqués a révélé une prédominance de la dyslipidémie dans le premier groupe (18,1% vs 7,2%,  $p=0,01$ ). L'obésité est plus fréquente chez les patients hypertendus (29% vs 50%,  $p=0,002$ ). La comparaison n'a pas révélé de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant aux autres facteurs de risque (Tableau 3).

**Tableau 3. Facteurs de risque cardio-vasculaire**

|                                               | HTA blouse<br>blanche<br>N (%) | HTA diagnostiquée à la<br>MAPA<br>N (%) | p            |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------|
| Age $\geq 65$ ans                             | 26 (27,7%)                     | 28 (22,4%)                              | 0,37         |
| Sexe masculin                                 | 35 (37,2%)                     | 62 (49,6%)                              | 0,06         |
| Tabagisme                                     | 15 (16%)                       | 26 (20,8%)                              | 0,36         |
| Diabète                                       | 22 (23,4%)                     | 18 (14,6%)                              | 0,09         |
| Dyslipidémie                                  | 17 (18,1%)                     | 9 (7,2%)                                | <b>0,01</b>  |
| Hérédité coronaire                            | 3 (3,2%)                       | 7 (5,6%)                                | 0,39         |
| Obésité<br>(IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) | 27 (29%)                       | 62 (50%)                                | <b>0,002</b> |

## 2. Les antécédents :

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les antécédents (Tableau 4).

**Tableau 4. Antécédents**

|                              | HTA blouse blanche<br>N (%) | HTA diagnostiquée à la MAPA<br>N (%) | p    |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------|
| Coronaropathie               | 3 (3,2%)                    | 2 (1,6%)                             | 0,43 |
| Accident vasculaire cérébral | 1,1 (%)                     | 2 (1,6%)                             | 0,73 |

## 3. Pression artérielle en consultation :

La pression artérielle on consultation est essentiellement systolique et de grade I en cas d'HTA blouse blanche, alors qu'elle est systolo-diastolique et de grade II à III en cas d'HTA nouvellement diagnostiquée à la MAPA (Tableau 5 et tableau 6).

**Tableau 5. Profil tensionnel en consultation**

|                             | HTA blouse<br>blanche<br>N (%) | HTA diagnostiquée à la<br>MAPA<br>N (%) | p            |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------|
| HTA systolique              | 60 (63,8%)                     | 45 (36%)                                | <b>0,000</b> |
| HTA diastolique             | 7 (7,4%)                       | 3 (2,4%)                                |              |
| HTA systolo-<br>diastolique | 27 (28,7%)                     | 77 (61,6%)                              |              |

**Tableau 6. Grade de l'HTA en consultation**

|               | HTA blouse blanche<br>N (%) | HTA diagnostiquée à la MAPA<br>N (%) | p            |
|---------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------|
| HTA grade I   | 72 (76,6%)                  | 63 (50,4%)                           |              |
| HTA Grade II  | 20 (21,3%)                  | 48 (38,4%)                           | <b>0,000</b> |
| HTA Grade III | 2 (2,1%)                    | 14 (11,2%)                           |              |

#### 4. Données de l'électrocardiogramme

A l'électrocardiogramme, la présence ou non d'une hypertrophie auriculaire gauche et d'hypertrophie ventriculaire gauche n'a pas montré de différence significative entre les 2 populations groupes de comparaison (Tableau 7).

**Tableau 7. Données de l'électrocardiogramme chez les sujets HTA blouse blanche et les sujets hypertendus**

|            | HTA blouse blanche N (%) | HTA diagnostiquée à la MAPAN (%) | p    |
|------------|--------------------------|----------------------------------|------|
| <b>HAG</b> | 10 (10,6%)               | 8 (6,4%)                         | 0,25 |
| <b>HVG</b> | 2 (2,1%)                 | 2 (1,6%)                         | 0,77 |

## 5. Données du bilan biologique :

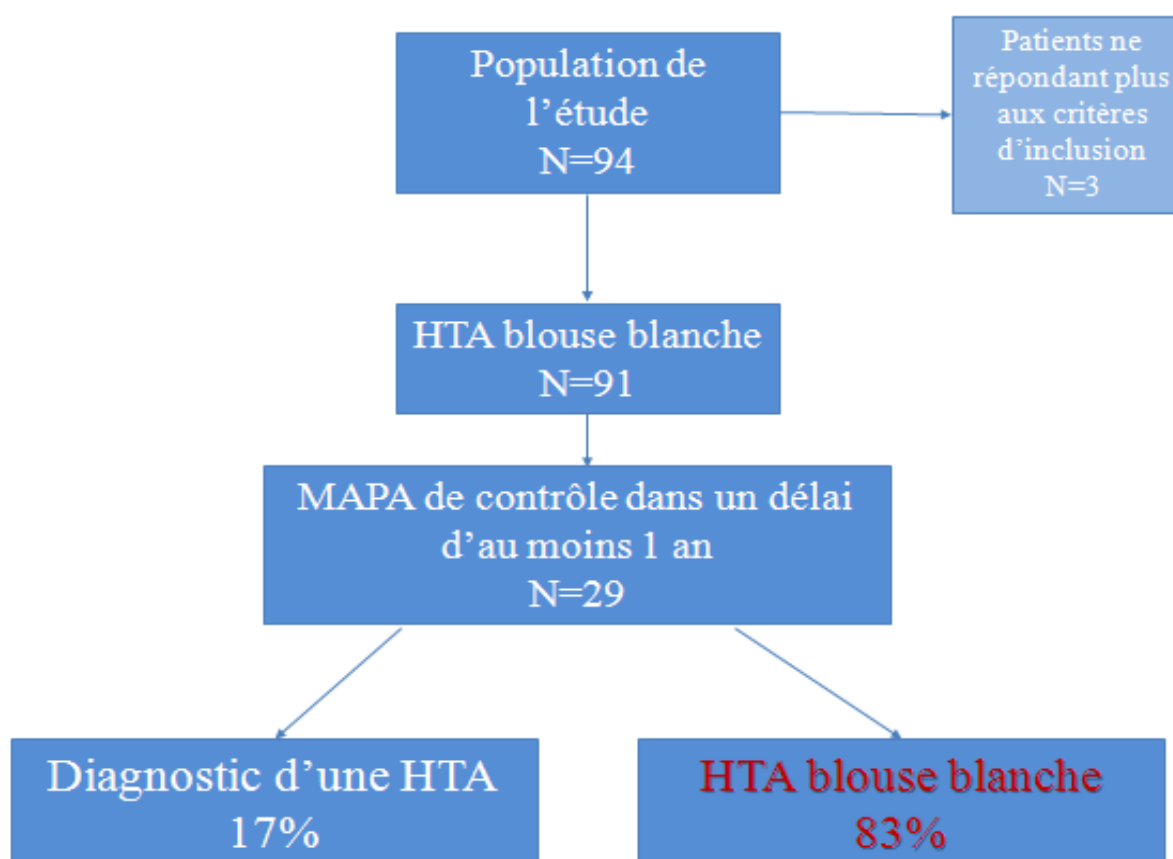
L'analyse n'a pas révélé de différence significative entre les deux groupes concernant les valeurs du bilan lipidique, de l'acide urique et de la microalbuminurie de 24h (Tableau 8).

**Tableau 8. Données du bilan biologique**

|                                     | HTA blouse<br>blanche<br>N (%) | HTA diagnostiquée à la<br>MAPA<br>N (%) | p    |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|------|
| HDLc < 0,45 g/l                     | 22 (37,3%)                     | 42 (49,4%)                              | 0,15 |
| LDL c ≥ 1 g/l                       | 37 (62,7%)                     | 61 (71,8%)                              | 0,25 |
| TG ≥ 1,5 g/l                        | 11 (19%)                       | 27 (31,8%)                              | 0,08 |
| Acide urique ≥ 60 mg/l              | 14 (29,8%)                     | 5 (27,8%)                               | 0,87 |
| Microalbuminurie de 24h<br>positive | 6 (11,8%)                      | 9 (13,6%)                               | 0,76 |

### III. Résultat de la MAPA de contrôle :

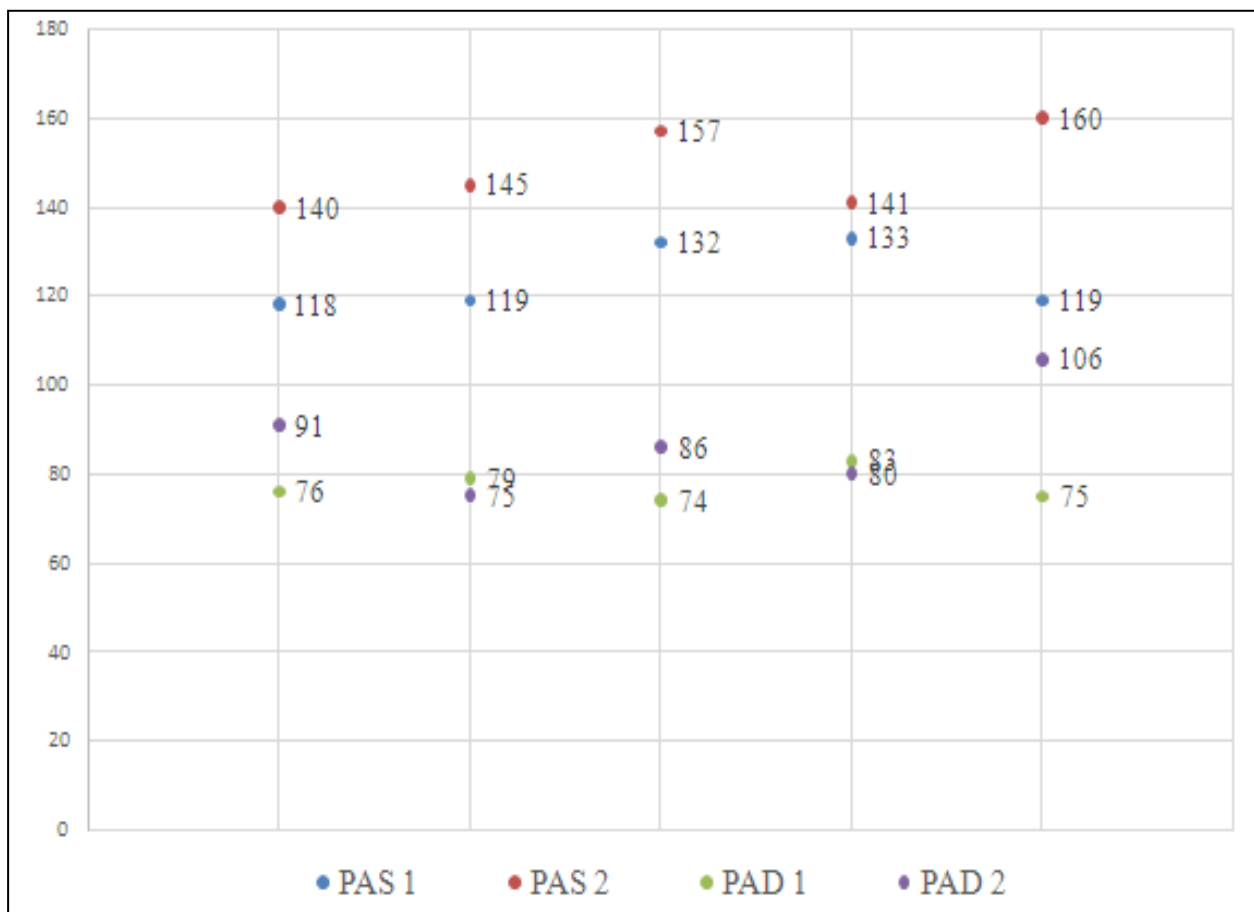
Chez les patients diagnostiqués d'une HTA blouse blanche, une MAPA de contrôle a été réalisée dans au moins une année après la première MAPA. L'examen de contrôle a pu être réalisé chez seulement 29 patients joignables et 3 ont été exclus devant la notion de prise de traitement antihypertenseur. Tous les malades ont été recontactés sauf 3 patients chez qui un traitement anti hypertenseur a été prescrit. L'évolution vers une vraie HTA a été mise en évidence chez 5 patients, soit 17% des patients(Figure4).



*Figure 4. Schéma représentatif des résultats due la MAPA de contrôle*

## Hypertension artérielle blouse blanche

La figure 5 met en évidence l'évolution des chiffres tensionnels diurne entre la première MAPA (diagnostic d'une HTA blouse blanche) et la MAPA de contrôle (diagnostic d'une HTA) chez les malades ayant développé une HTA. On note que l'élévation des chiffres tensionnels est plus notable pour les chiffres de pression artérielle systolique.



*Figure 5. Evolution des chiffres tensionnels diurne chez les patients ayant développé une HTA (n=5)*

### NOTRE ETUDE EN BREF

- ♦ Entre septembre 2018 au décembre 2022, l'HTA blouse blanche a été diagnostiquée sur 4.6% des MAPA réalisées durant cette période.
- ♦ L'âge moyen des patients était de 57.3ans.
- ♦ L'âge est le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent, devant l'obésité et le diabète (30% et 23% respectivement). Un taux de LDLc élevé a été retrouvé chez 63% des patients.
- ♦ Une analyse statistique comparant les patients diagnostiqués d'une HTA blouse blanche et les sujets hypertendus nouvellement diagnostiqués à la MAPA a montré que l'obésité est un facteur de risque prédominant dans le 2<sup>ème</sup> groupe. Les chiffres tensionnels en consultation sont souvent en faveur une HTA systolique et de grade I en cas d'HTA blouse blanche et une HTA systolo-diastolique et de grade II à III chez les hypertendus.
- ♦ La MAPA de contrôle faite dans un délai d'au moins 1 an chez les patients porteur d'une HTA blouse blanche a mis évidence une évolution vers une vraie HTA chez 17% des patients.

## **DISCUSSION**

### **I. Définition de l'HTA blouse blanche :**

L'hypertension artérielle "blouse blanche" définit les sujets non hypertendus, qui ne prennent pas de traitement antihypertenseur et dont les chiffres tensionnels élevés en consultation (pression artérielle  $\geq 140$  mmHg et/ou  $\geq 90$  mmHg), contrastant avec une pression artérielle normale en dehors de la consultation confirmée par une auto-mesure de la pression artérielle ou une MAPA (pression artérielle diurne inférieure à 135/85 mmHg)(1). Cette définition a été adoptée et affinée pour la première fois par Pickering et al (2)(3) et adoptée ultérieurement par les sociétés savantes (1).

Les recommandations européennes les plus récentes proposent une autre définition de l'hypertension artérielle blouse blanche, qui englobe les sujets dont la pression artérielle systolique/diastolique en cabinet est  $\geq 140/90$  mm Hg avec une pression artérielle sur 24 heures inférieure à 130/80 mmHg à la MAPA (4), en raison de la contribution de la pression artérielle pendant le sommeil en tant que facteur prédictif important du risque cardiovasculaire (5)(6).

### **II. Physiopathologie de l'HTA blouse blanche:**

La physiopathologie de l'HTA blouse blanche est complexe dérive de plusieurs théories. L'élévation de la pression artérielle en consultation était considérée comme une réaction de défense médiée par le système nerveux sympathique. Toutefois, la base physiopathologique de ce phénomène est vraisemblablement plus complexe. En effet, l'HTA blouse blanche ne s'accompagne pas d'une élévation de la fréquence cardiaque conformément à cette théorie. Grassi et al soulèvent une autre hypothèse qui incrimine le système nerveux central, plus exactement le diencephale où l'intégration des émotions participerait à la modification des paramètres du système cardiovasculaire notamment la pression artérielle (7)(8). Les auteurs ont constaté que la mesure de la pression artérielle par le médecin entraîne une activation des nerfs cutanés avec une inhibition sympathique concomitante du trafic nerveux musculaire. Cette situation ressemble à une "réaction de défense" régulée par des zones du diencephale qui ajustent la réponse cardiovasculaire au comportement émotionnel, y compris l'anxiété (7)(8).

### III. Prévalence de l'HTA blouse blanche:

L'hypertension artérielle blouse blanche survient chez 13 % des individus en moyenne dans la population générale, une prévalence qui varie entre 9% à 16% (4)(9). Dans notre série, sur un total de 2035 MAPA, l'HTA blouse blanche a été diagnostiquée chez 4.9% des patients.

La probabilité de diagnostiquer une HTA blouse blanche augmente si le nombre de mesures de la pression artérielle en consultation est bas. Il existe des facteurs corrélés à la survenue d'une HTA blouse blanche comme l'âge, le sexe féminin et le statut non tabagique avec absence de retentissement sur les organes cibles.(4)(10)

L'HTA blouse blanche est plus fréquente si le niveau des chiffres tensionnels en consultation est en faveur d'une HTA stade 1 (140–159/90–99mmHg), si elle est de découverte récente ou si la mesure est effectuée par un médecin (10)(11).

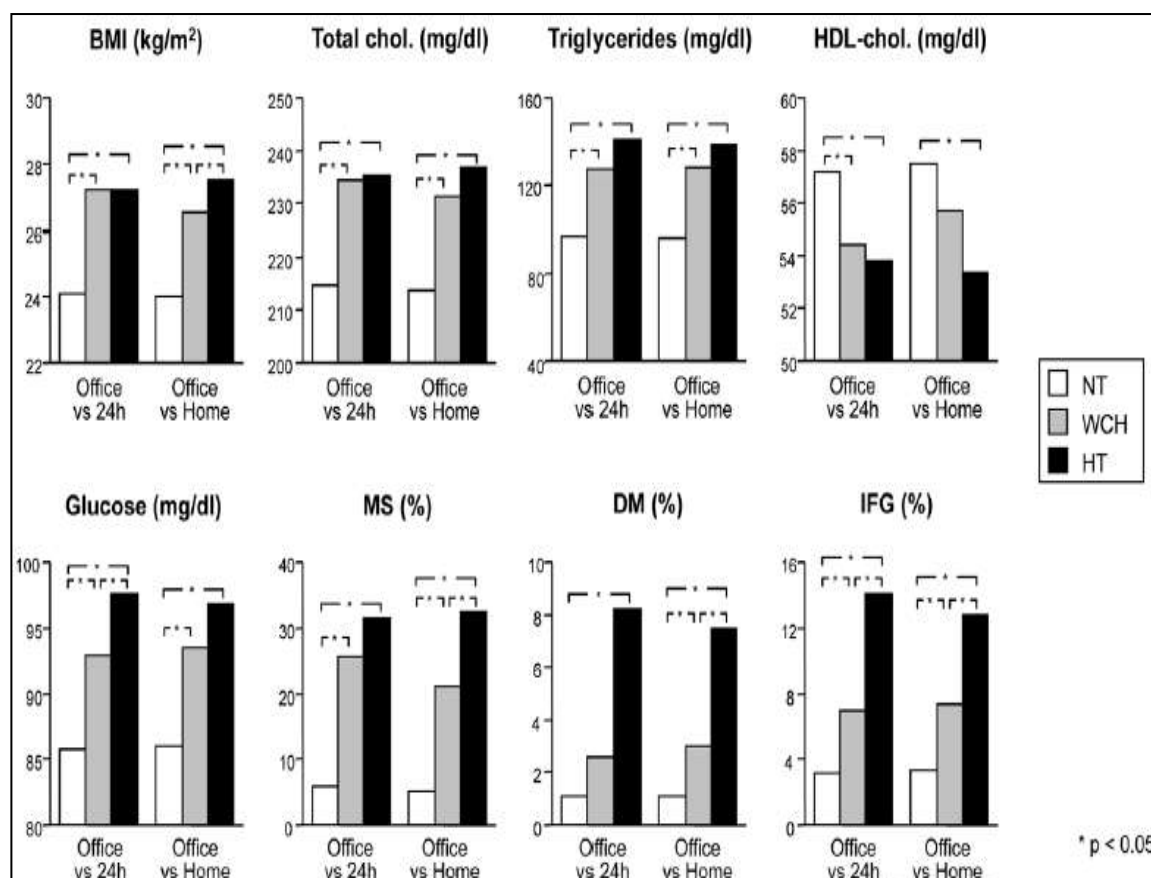
Dans notre série l'HTA blouse blanche est retrouvée plus fréquemment chez les sujets ayant une HTA systolique et de stade I en consultation ( $p=0,000$ ).

### **IV. HTA blouse blanche et troubles métaboliques :**

Il a été prouvé que les sujets atteints d'une HTA blouse blanche ont un profil métabolique défavorable. Cela a été observé il y a de nombreuses années et a été confirmé par la quasi-totalité des études qui ont abordé cette question(12).

L'étude PAMELA (PressioniArterioseMonitorizzate ELoroAssociazioni), plusieurs variables métaboliques ont été comparées entre les sujets normotendus, les sujets hypertendus et les sujets qui présentent une HTA blouse blanche (13). Les sujets atteints d'HTA blouse blanche (identifiées par MAPA 24 heures ou par une automesure de la pression artérielle)présentaient des taux de glycémie, de cholestérol total et de triglycérides plus élevés par rapport aux sujets normotendus avec des données plus proches de celles observées en cas d'hypertension artérielle (Figure 6) (13).

Dans une analyse plus récente de la base de données de l'étude PAMELA, le taux d'acide urique chez les patients ayant une HTA blouse blanche est également plus élevé par rapports aux sujets normotendus et plus faible qu'en cas hypertension soutenue (14).



**Figure 6. Variables métaboliques chez les patients normotendus (N), HTA blouse blanche (WCH) et hypertendus (SH) dans l'étude PAMELA**

D'autres auteurs qui se sont intéressés à l'évaluation de l'albumine urinaire sur 24 heures entre les sujets normotendus et les patients qui présentent une HTA blouse blanche, n'ont pas retrouvé de différences significatives entre les deux groupes (15)(16).

Dans notre série, il n'y avait pas de différences significatives entre les patients hypertendus et ceux ayant une HTA blouse blanche en ce qui concerne les valeurs du bilan lipidique, du dosage de l'acide urique et de la microalbuminurie.

### **V. HTA blouse blanche et risque d'HTA soutenue :**

L'évolution d'une HTA blouse blanche vers une HTA soutenue est la principale crainte du praticien. Ce risque est imprévisible ce qui impose une surveillance rigoureuse des patients porteurs d'une HTA blouse blanche(17)(18).

Ugajin et al ont démontré sur un suivi de 8 ans, que les patients présentant une HTA blouse blanche sont devenus hypertendus dans 47 % des cas en comparaison avec 22 % des patients initialement normotendus ( $p < 0.001$ ) (19).

Grandi et al ont également mis en évidence une évolution à 3 ans vers une HTA chez 72% des patients porteur d'une HTA blouse blanche alors qu'aucun sujet normotendu n'a développé une HTA (20).

Dans le même contexte, les auteurs dans l'étude PAMELA ont suivi les participants pendant 10 ans et ont évalué la fréquence de l'HTA nouvellement diagnostiquée en mesurant la pression artérielle à domicile et en effectuant une MAPA. 18,2% des patients normo-tendues et 42,6% des patients présentant une HTA blouse blanche ont évolué vers une HTA. Le risque de développer une HTA est 2.5 fois plus élevé en cas d'HTA blouse blanche (HR 2.51, IC à 95% 1.79–3.54,  $p < 0.001$ ) (21).

Siven et al ont également prouvé à travers un suivi de 11 ans que l'HTA blouse blanche augmente le risque relatif d'HTA soutenue 3 fois plus qu'un profil tensionnel normal (22).

Dans notre étude 17% de nos patients HTA blouse blanche ont développé une HTA après un suivi d'au moins une année.

**Tableau 9. Différentes études examinant la progression vers une HTA soutenue chez les patients ayant une HTA blouse blanche par rapport aux sujets normotendus.**

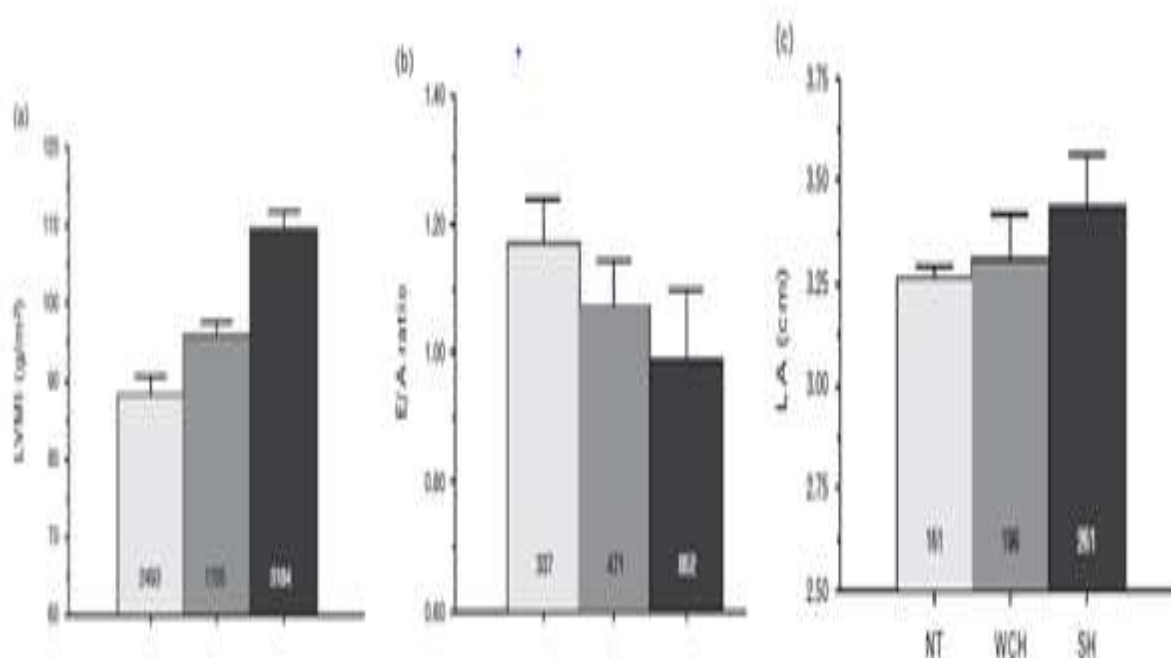
|               |                      |                | Développement d'une HTA (%) |            |
|---------------|----------------------|----------------|-----------------------------|------------|
| Etudes        | Méthode d'évaluation | Nombre d'année | HTA blouse blanche          | Normotendu |
| Grandi et al. | MAPA                 | 3              | 72.1%                       | 0%         |
| Ugajin et al. | MAPA                 | 8.2            | 47%                         | 22%        |
| Mancia et al. | Auto-mesure          | 10             | 42.6%                       | 18%        |

### **VI. HTA blouse blanche et risque cardio-vasculaire:**

L'HTA blouse blanche est une catégorie de risque cardiovasculaire intermédiaire, entre les sujets normotendus et ceux présentant une hypertension(23).

Dans une méta-analyse ayant évalué l'impact de l'HTA blouse blanche sur la structure et la fonction cardiaque, un total de 7382 sujets issues de 25 études ont été inclus dont 2493 sont normotendus, 1705 présentent une HTA blouse blanche et 3184 sont hypertendus (24). La pression artérielle clinique et la MAPA ont été utilisées pour définir chaque phénotype et une échocardiographie a été utilisée pour évaluer la masse et la fonction VG, le rapport E sur A et le diamètre de l'oreillette gauche (Figure 6) (24). Il existe une augmentation significative de la masse VG dans le groupe HTA blouse blanche et le groupe HTA soutenue et le rapport E/A est plus faible chez les normotendus (24).

Le diamètre de l'OG a été évalué et des valeurs moyennes ont été attribuées aux sujets normotendus ( $3.26 \pm 0.03$  cm,  $n = 161$ ), aux sujets qui ont une HTA blouse blanche ( $3.31 \pm 0.11$  cm,  $n = 193$ ) et aux patients hypertendus ( $3.44 \pm 0.13$  cm,  $n = 261$ ). Le diamètre de l'OG est plus élevé en cas d'HTA blouse blanche par rapport au profil tensionnel normal. (24)



**Figure 7. Index de masse VG (LVMI), (b) E/A ratio et (c) diamètre de l'OG chez les normotendus (NT), HTA blouse blanche (WCH) et HTA soutenu (SH)**

Dans le même contexte, l'étude HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study) a également montré que la masse ventriculaire gauche était significativement plus élevée dans le groupe HTA blouse blanche que dans le groupe de patients normotendus (25).

L'étude PAMELA a également montré que les sujets présentant une HTA blouse blanche avaient des indices cardiaques morphologiques et fonctionnels qui sembleraient être intermédiaires entre ceux des sujets normotendus et des sujets hypertendus (26). L'étude a porté sur un large échantillon randomisé (53 200 sujets) représentatif de la population de Monza (Milan). Les participants à l'étude (64 % de l'échantillon) ont subi des mesures de la pression artérielle au bureau, à domicile et sur 24 heures, ainsi qu'une échocardiographie. L'HTA blouse blanche était définie par des valeurs systoliques ou diastoliques de 140 mm Hg ou 90 mmHg respectivement. La pression

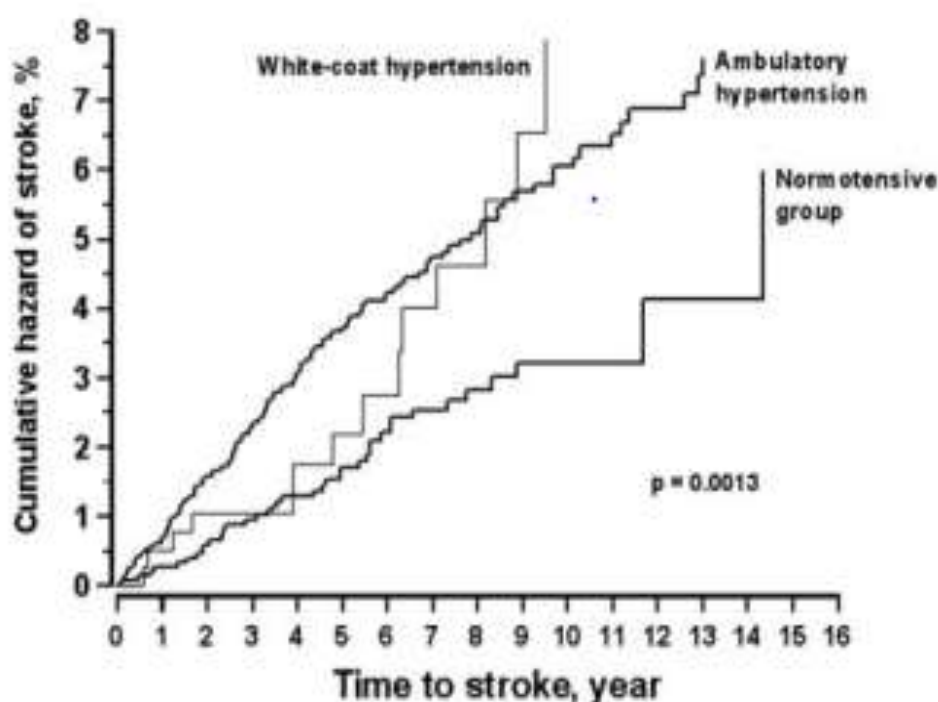
artérielle normale a été définie par une valeur inférieure à 132/83 mm Hg (systolique/diastolique) à domicile et 125/79 mm Hg en ambulatoire. Les sujets hypertendus traités ont été exclus de l'analyse. L'étude avait conclu que l'index de masse ventriculaire gauche était plus élevé dans le groupe HTA blouse blanche par rapport aux sujets normotendus (26).

Etant donné que l'épaisseur intima-média de l'artère carotide est corrélée à la maladie coronarienne (27)(28) et prédit la survenue des maladies cardiovasculaires après ajustement des facteurs de risque traditionnels (29)(30), des études ont comparé des individus atteints d'HTA blouse blanche aux sujets normotendus ou à ceux qui présentent une HTA soutenue.

Les patients atteints d'HTA blouse blanche avaient un indice d'épaisseur intima-média plus élevé et des plaques plus fréquentes que les individus normotendus (30)(31).

D'autres auteurs ont montré l'absence d'association entre l'HTA blouse blanche et la maladie vasculaire (32)(33).

Paolo Verdecchia et al ont montré que le risque d'AVC chez les patients porteurs d'une HTA blouse blanche augmente et atteint celui du patient hypertendu après 6 ans d'évolution (Figure 7) (34).



**Figure 8. Risque cumulé d'accident vasculaire cérébral dans les 3 groupes (sujets normotendus, HTA blouse blanche et hypertension).**

Cela contraste avec d'autres études, qui ont montré que les patients atteints d'HTA blouse blanche ne présentaient pas de risque cardio-vasculaire supplémentaire. Pierdoemnico et al qui ont analysé les données de 8 études comprenant 3050 normotendus, 1279 sujets porteurs d'une HTA blouse blanche et 3953 hypertendus après un suivi moyenne de 4,5 ans, ont montré que le taux d'événements cardiovasculaires dans le groupe HTA blouse blanche était significativement plus bas que celui observé chez les personnes atteintes d'une HTA soutenue (0,38 vs 1,39 événements pour 100 personnes-années) et n'était pas différent de celui d'un groupe témoin de sujets normotendus (0,27 événements pour 100 personnes-années) (35).

Dans méta-analyse réalisée par le groupe IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes) les auteurs n'ont pas trouvé d'augmentation des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'HTA blouse blanche (36). Cependant, il y a eu une augmentation

significative du risque dans des sous-groupes spécifiques, y compris les hommes et les patients atteints de diabète (36). Cette méta-analyse a également clairement montré le risque de subir un événement cardiovasculaire futur en raison de l'HTA blouse blanche était assez faible et nettement inférieur au risque observé en cas d'HTA soutenue ou d'HTA masquée (36).

## **VII. HTA blouse blanche et risque de mortalité :**

Les études et les méta-analyses sur la relation entre l'HTA blouse blanche et le risque de mortalité cardio-vasculaire et la mortalité de toutes cause confondues publiées au cours ces dernières années, ont presque systématiquement montré que l'HTA blouse blanche non traitée est associée à un risque inférieur par rapport à l'HTA soutenue, mais supérieur aux risques observés chez les sujets normotendus (37) (38).

Dans l'étude PAMELA, le risque de mortalité cardio-vasculaire et de toutes causes confondues a été évalué sur une période de 16 ans, et les données ont été ajustées sur d'autres variables cardiovasculaires potentiellement contributives, y compris le traitement antihypertenseur (Figure 8) (39).

Le résultat est conforme à celui des méta-analyses récentes. Par rapport aux sujets normotendus, le risque de mortalité cardio-vasculaire et de toute cause confondue est plus élevé en cas d'HTA blouse blanche et d'HTA soutenus (39).

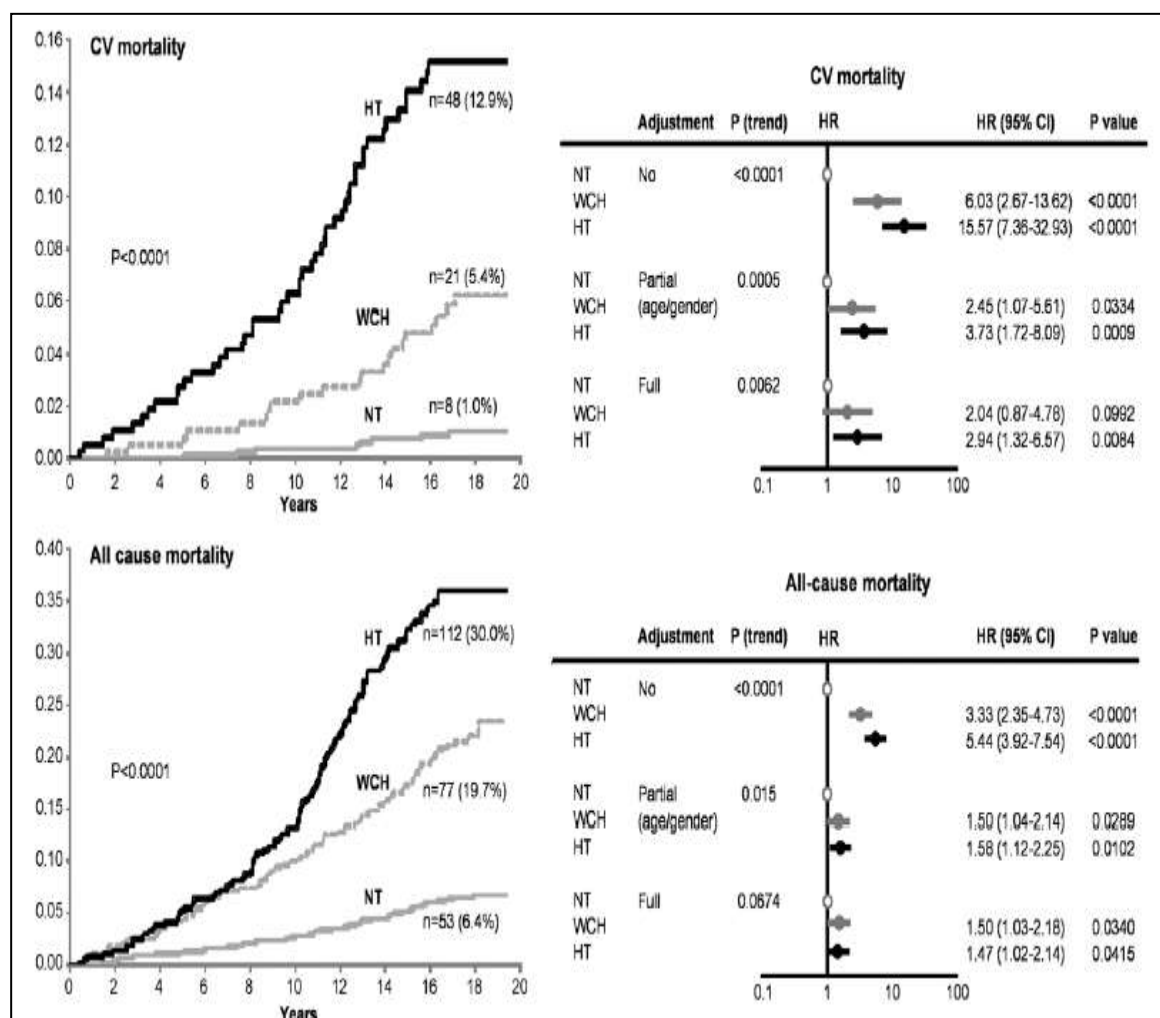


Figure 9. Courbe deKaplan-Meier pour la mortalité cardiovasculaire (CV) et tout cause confondu chez les normotendus (NT), HTA blouse blanche (WCH),et hypertension soutenu (HT).

Dans la méta-analyse de Huang et al, portant sur plus de 50 000 sujets non traités, l'HTA blouse blanche a été associée à un risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité totale après ajustement pour les variables démographiques et cliniques de base, respectivement 38 % et 20 % supérieur à celui des normotendus (40).

### **VIII. Prise en charge de l'HTA blouse blanche**

Le risque cardiovasculaire élevé attribué à l'HTA blouse blanche par différents auteurs impose de la part du clinicien une attention particulière vis-à-vis de ce sous-groupe de patients. Le point essentiel à discuter dans la prise en charge d'HTA blouse blanche est l'intérêt d'instaurer un traitement antihypertenseur. Dans les dernières recommandations de la société européenne d'hypertension et la société européenne de cardiologie la prise en charge de l'HTA blouse blanche suit le protocole suivant (41) :

- ♦ Modification du mode de vie visant à réduire le risque cardiovasculaire, ainsi qu'un suivi régulier avec une surveillance périodique de la tension artérielle hors du cabinet médical (Classe IC).
- ♦ Traitement médicamenteux chez les patients présentant des preuves de lésions d'organe cible ou dont le risque cardiovasculaire est élevé ou très élevé (Classe IIbC) .
- ♦ Traitement médicamenteux de routine n'est pas indiqué (IIIC).

En revanche, dans les directives émises par le National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE), l'HTA blouse blanche est assimilée au profil tensionnel normal et ne nécessite pas de visites médicales, d'examens spécifiques ou de traitement au cours des 5 années suivant le diagnostic (42).

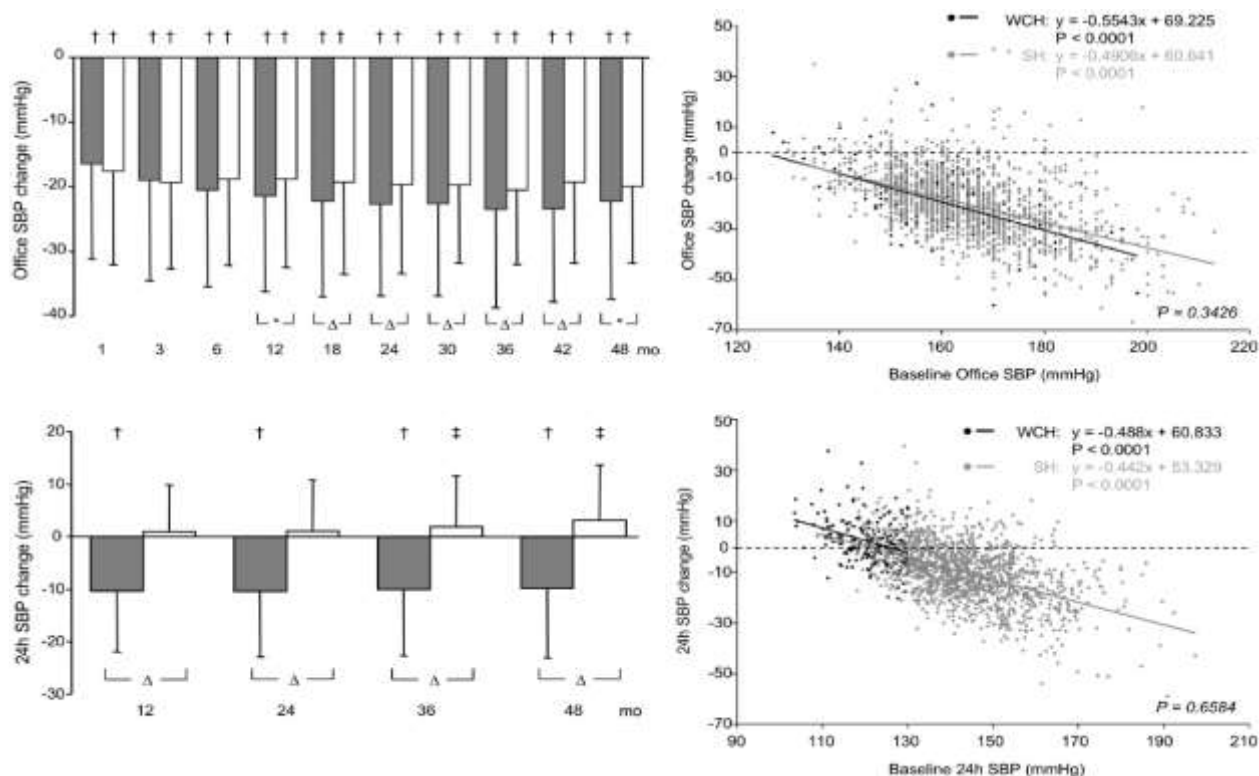
Le Huitième Comité National Mixte (JNC 8) n'a pas mentionné l'HTA blouse blanche dans les lignes directrices sur la prise en charge de l'hypertension artérielle (43).

Cependant, comme il n'existe pas d'essais cliniques randomisés abordant la prise en charge des patients atteints d'HTA blouse blanche, les experts n'ont pas pu parvenir à une conclusion définitive. De plus, les grands essais cliniques randomisés

évaluant le traitement de l'HTA utilisent généralement les mesures de pression artérielle en consultation et non pas les mesures de la MAPA ou de l'automesure sauf dans de petits sous-groupes.

Dans un sous-groupe de l'essai Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) ayant inclus des patients âgés souffrant d'hypertension systolique isolée, on a démontré qu'il n'y a pas de bénéfice de traitement, chez les patients atteints d'HTA blouse blanche (44). La pression artérielle à la MAPA et le nombre d'événements (morbidité et la mortalité cardiovasculaires) n'était pas significativement différent entre les groupes traités et les groupes recevant un placebo(44).

L'European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), dans laquelle un inhibiteur calcique ou un bêta-bloquant a été administré pendant 4 ans à environ 2200 patients hypertendus, chez qui la tension artérielle en cabinet médical et en ambulatoire a été mesurée à des intervalles de 6 et 12 mois, respectivement, les auteurs ont trouvé que la thérapie antihypertensive chez les patients qui présentent une HTA blouse blanche a réduit la tension artérielle en cabinet médical dans une mesure quantitativement similaire à celle observée chez les patients hypertendus soutenus, voire légèrement moins marquée, alors qu'elle n'avait aucun effet sur la pression artérielle sur 24 heures, pendant la journée et la nuit(figure 9)(45). Ceci dit, qu'en cas d'HTA blouse blanche, on ne devrait pas s'attendre à ce que le traitement antihypertenseur ait un effet significatif sur la tension artérielle ambulatoire, même lorsque la pression artérielle en cabinet médical subit une réduction concomitante marquée et persistante.



**Figure 10. Réduction de l'HTA en cabinet et MAPA de 24-h (systolic blood pressure (SBP) chez les patients hypertendus de l'étude ELSA trial (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) traité par traitement antihypertenseurs pendant 4 ans.**

Les recommandations de 2017 pour la prévention, la détection, l'évaluation et la gestion de l'hypertension artérielle chez les adultes, la recherche de l'HTA blouse blanche par une MAPA (ou surveillance de la pression artérielle à domicile) est recommandée afin d'éviter d'initier par excès un traitement anti hypertenseur chez ces individus. Une fois que l'HTA blouse blanche est identifiée (pression artérielle en journée ou à domicile <130/80 mmHg), une modification du mode de vie et une MAPA annuelle ou une surveillance de la pression artérielle à domicile pour détecter une progression vers une hypertension soutenue sont les options mise à la disposition des cliniciens (46).

Par conséquent, la décision clinique de commencer un traitement chez un patient atteint d'HTA blouse blanche est empirique et doit tenir compte des risques cardiovasculaires et des preuves de lésions des organes cibles.

De nouveaux essais cliniques randomisés avec des objectifs différents pour la MAPA ou la surveillance de la pression artérielle à domicile devraient être réalisés afin d'établir les lignes directrices pour le traitement de l'HTA blouse blanche.

## **CONCLUSION**

L'HTA blouse blanche représente une situation assez fréquente en pratique clinique courante. C'est un phénomène important à rechercher vu le risque de développement d'une HTA soutenue, d'atteintes d'organes cibles et de survenue d'événement cardio-vasculaire et de mortalité cardiovasculaire.

L'auto-mesure ou la mesure ambulatoire de la pression artérielle devrait être effectuée lorsqu'une HTA blouse blanche est suspectée, en particulier devant des chiffres tensionnels en consultation en faveur d'une HTA au moins grade 1.

L'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire et de l'atteinte des organes cibles doivent être systématiques chez tous les sujets présentant une HTA blouse blanche.

Une surveillance rapprochée de la pression artérielle chez les sujets atteints d'HTA blouse blanche par une auto mesure ou une MAPA est fortement recommandée ainsi qu'une modification du mode de vie visant à réduire les risques cardiovasculaires.

La place du traitement anti hypertenseur est encore mal élucidée en l'absence d'une atteinte d'organe cible et/ou d'un risque cardiovasculaire élevé.

## **RESUME**

L'hypertension artérielle (HTA) blouse blanche correspond à un profil tensionnel caractérisé par des chiffres élevés en consultation contrastant avec une pression artérielle normale en dehors de la consultation à l'auto-mesure ou à la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).

Le but de ce travail réalisé au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fés est d'analyser la prévalence de l'HTA blouse blanche sur le registre de MAPA tenu au département de cardiologie. Un suivi des patients au-delà de 1 an a été réalisé.

### **Matériel et méthodes :**

Notre étude s'est basée sur le registre de la MAPA tenu au service où sont répertoriés tous les patients ayant bénéficié de cette exploration

Nous avons extrait de cette population tous les patients ayant présenté une HTA blouse blanche sur une période qui s'est étalée de Septembre 2018 à décembre 2022

### **Paramètre à analyser :**

- Les caractéristiques épidémiologiques des patients ayant présenté une HTA blouse blanche.
- Le suivi au moins à 1 an de ces patients pour détecter une éventuelle évolution vers une vraie HTA.

## **REFERENCES**

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25:1105–1187.
2. Pickering TG, James GD, Boddie C, et al. How common is white coat hypertension? *JAMA.* 1988; 259:225–228.
3. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al. Masked hypertension. *Hypertension.* 2002; 40:795–796.
4. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European society of hypertension position paper on ambulatory, *Journal of Hypertension.* 2013 ;31:1731–1768
5. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46:156–161.
6. Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57:3–10.
7. Grassi G, Turri C, Vailati S, et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the “white-coat” effect. *Circulation.* 1999;100:222–5.
8. Grassi G, Seravalle G, Buzzi S, et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during physician and nurse blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2013;31:1131–5.
9. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2007; 25:2193–2198

10. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl.* 1994; 12:S1-12.
11. Dolan E, Stanton A, Atkins N, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 2004; 9:307-309.
12. Weber MA, Neutel JM, Smith DH, et al. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation.* 1994; 90:2291-2298.
13. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension.* 2017; 70:668-675.
14. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. White-Coat Hypertension: Pathophysiological and Clinical Aspects: Excellence Award for Hypertension Research 2020. *Hypertension.* 2021; 78:1677-1688.
15. Kamel N, Gursoy A, Koseoglu O, et al. Isolated office hypertension: Association with target organ damage and cardiovascular risk indices. *J. Natl Med. Assoc.* 2006; 98: 601-6.
16. Ihm SH, Youn HJ, Park CS et al. Target organ status in white-coat hypertensives: usefulness of serum procollagen type I propeptide in the respect of left ventricular diastolic dysfunction. *Circ. J.* 2009; 73: 100-5.
17. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White coat hypertension: not guilty when correctly defined. *Blood Press Monit* 1998; 3:147-52.
18. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White-coat hypertension. *Lancet* 1996; 348:1444-1445.
19. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: The Ohasama study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1541-6.

20. Grandi AM, Solbiati F, Laurita E et al. Isolated office hypertension: A 3-year follow-up study. *Blood Press.* 2005; 14: 298-305.
21. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 226-32.
22. Sivén SSE, Niiranen TJ, Kantola IM, et al. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension : the Finn-Home study. *J Hypertens* 2016 ; 34 : 54-60.
23. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:846-853.
24. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, et al. Whitecoat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *J Hypertens* 2015; 33: 24-32.
25. Palatini P, Pessina AC, Dal Palù C. The Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST): a trial on the predictive value of ambulatory blood pressure monitoring for the development of fixed hypertension in patients with orderline hypertension. *High Blood Press.* 1993;2:11-18.
26. Segà R et al. Alterations of Cardiac Structure in Patients with Isolated Office, Ambulatory, or Home Hypertension Data From the General Population (Pressione Arteriosa Monitorata E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation.* 2001;104:1385-1392
27. Allan PL, Mowbray PJ, Lee AJ, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Stroke.* 1997;28:348-353.

28. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*. 1995; 92:720–726.
29. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:483–494.
30. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999; 340:14–22.
31. Muldoon MF, Nazzaro P, Sutton–Tyrrell K, et al. White–coat hypertension and carotid artery atherosclerosis. A matching study. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1507–1512.
32. Landray MJ, Sagar G, Murray S, et al. White coat hypertension and carotid atherosclerosis. *Blood Press*. 1999; 8:134–140.
33. Zakopoulos N, Papamichael C, Papaconstantinou H, et al. Isolated clinic hypertension is not an innocent phenomenon: effect on the carotid artery structure. *Am J Hypertens*. 1999; 12:245–250.
34. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F et al. Short and long– term incidence of stroke in white–coat hypertension. *Hypertension*. 2005; 45: 203–8.
35. Pierdomenico SD et Cuccurullo F. Prognostic value of white–coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011; 24: 52–58
36. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel–Vinaya N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008; 26:1715–1725.

37. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:508–515.
38. Sung SH, Cheng HM, Wang KL, et al. White coat hypertension is more risky than prehypertension: important role of arterial wave reflections. *Hypertension.* 2013;61:1346–1353.
39. Mancia G, Bombelli M, et al. Long-Term Prognostic Value of White Coat Hypertension: An Insight From Diagnostic Use of Both Ambulatory and Home Blood Pressure Measurements. *Hypertension.* 2013;62(1):168–74.
40. Huang Y, Huang W, Mai W, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens.* 2017;35:677–688.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39, 3021–3104
42. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011 [cited 2011 Aug].
43. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507–520.
44. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Circulation.* 2000;102:1139–1144.

45. Mancia G, Facchetti R, Parati G, et al. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. *Hypertension*. 2014;64:1388–1398.
46. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 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* 2018;71:e13–115.

