



HAL
open science

Variabilité de la pression artérielle et risque cérébro-vasculaire : confirmation et nouvelles méthodes

Hugues De Courson

► **To cite this version:**

Hugues De Courson. Variabilité de la pression artérielle et risque cérébro-vasculaire : confirmation et nouvelles méthodes. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0277 . tel-04114470

HAL Id: tel-04114470

<https://theses.hal.science/tel-04114470>

Submitted on 2 Jun 2023

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

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

Thèse présentée pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

École doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique
Spécialité Santé Publique, option Épidémiologie

Soutenue publiquement le 19 octobre 2022

Par Hugues de Courson

**Variabilité de la pression artérielle et risque cérébro-vasculaire,
confirmation et nouvelles méthodes.**

Sous la direction de Christophe TZOURIO et Karen LEFFONDRE

Membres du jury

JACQMIN-GADDA Hélène	Directrice de recherche, INSERM U1219	Présidente
LUKASZEWICZ Anne-Claire	PU-PH, Université de Lyon	Rapporteur
HANON Olivier	PU-PH, Université de Paris	Rapporteur
BIAIS Matthieu	PU-PH, Université de Bordeaux	Examineur
LEFFONDRE Karen	PU, Université de Bordeaux	Directrice de thèse
TZOURIO Christophe	PU-PH, Université de Bordeaux	Directeur de thèse

Résumé

La variabilité de la pression artérielle (VPA) à long terme semble liée aux événements cérébro-vasculaires. L'étude de cette association repose généralement sur une approche en deux étapes : 1) calcul de la VPA à partir des mesures de pression artérielle (PA) observées lors d'un suivi longitudinal, et 2) inclusion de cette valeur de VPA unique dans un modèle de Cox, impliquant un conditionnement sur le futur, ignorant l'incertitude des mesures, et supposant que la VPA est constante au cours du temps. L'objectif général de cette thèse était d'évaluer l'impact des méthodes statistiques employées pour estimer la VPA et son association avec le risque d'évènements cérébro-vasculaires, sur l'association estimée.

Dans un premier chapitre, nous avons mené une revue systématique des méthodologies employées pour estimer l'association entre la VPA et le risque de 1^{er} accident vasculaire cérébral (AVC). L'extraction des données de 28 articles a montré que la VPA était le plus souvent définie comme l'écart-type (ET) des mesures observées de PA. 14 études utilisaient toutes les mesures, dont 11 incluaient celles observées après l'évènement. Les 14 autres calculaient la VPA sur une 1^{ière} période de suivi seulement. Toutes les études incluaient la valeur unique de la VPA ainsi calculée dans un modèle de Cox. L'association estimée avec le risque d'AVC était plus forte lorsque le calcul de la VPA incluait les mesures post-évènement.

Dans un 2^{ième} chapitre, nous avons comparé sur données réelles les résultats de ces trois approches couramment utilisées à ceux de trois approches plus avancées tenant compte de l'incertitude des mesures de PA ou VPA, et évitant le conditionnement sur le futur et/ou l'hypothèse d'une VPA constante au cours du temps. Les données provenaient de l'essai clinique randomisé PROGRESS évaluant un traitement anti-hypertenseur en prévention secondaire d'AVC. 6000 sujets ayant au moins 2 mesures de PA standardisées ont été inclus, dont 693 ont présenté l'évènement (1^{ière} récurrence d'AVC). Les trois approches couramment utilisées étaient des modèles de Cox où la VPA était considérée fixe dans le temps et calculée dans une 1^{ière} étape comme l'ET des mesures de PA observées sur 1) tout le suivi incluant les mesures post-évènement ; 2) tout le suivi excluant les mesures post-évènement ; 3) la 1^{ière} année de suivi seulement. Les trois approches plus avancées étaient 4) un modèle de Cox incluant la VPA en variable dépendante du temps mise à jour à chaque visite ; et deux modèles conjoints à effets aléatoires partagés tenant compte des erreurs de mesures

et modélisant conjointement le risque d'évènement avec 5) les trajectoires individuelles de PA dans lequel la VPA était considérée comme la variance résiduelle constante spécifique à chaque sujet ; ou 6) les trajectoires individuelles de VPA mise à jour à chaque visite. Les résultats des trois approches classiquement utilisées étaient contradictoires, tandis que ceux des trois approches plus avancées étaient similaires et suggéraient une association positive plus modérée.

Dans un 3^{ème} chapitre en cours, nous souhaitons comparer les résultats des approches précédentes et d'une extension du modèle 5, pour étudier l'association entre la VPA et le vasospasme cérébral post-hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). Nous avons pour cela constitué une cohorte de 206 patients hospitalisés au moins 10 jours dans l'unité de neuro-réanimation du CHU de Bordeaux, pour une prise en charge d'une HSA entre le 01/06/2018 et le 30/06/2019. La PA était rapportée chaque heure dans le dossier médical. L'extension du modèle 5 tient compte de la variabilité potentielle de la VPA au cours du temps et est en cours de développement dans le cadre d'une autre thèse.

L'ensemble de ce travail met en évidence l'impact de la modélisation de la VPA sur l'estimation de son association avec le risque d'évènement cérébro-vasculaires, et ouvre le champ à de futurs développements méthodologiques et applications.

Abstract

Long-term blood pressure variability (BPV) seems to be related to cerebrovascular events. The study of this association is generally based on a two-step approach: 1) calculation of BPV from blood pressure (BP) measurements observed during a longitudinal follow-up, and 2) inclusion of this single value BPV into a Cox model, conditioning on the future, ignoring measurement uncertainty, and assuming that BPV is constant over time. The overall aim of this work was to assess the impact of the statistical methods used to estimate BPV and its association with risk of cerebrovascular events on the estimated association.

In the first part, we performed a systematic review of the methods used to estimate the association between BPV and the risk of a first stroke. Data extraction from 28 articles showed that BPV was most frequently defined as the standard deviation (SD) of the observed BP measurements. Fourteen studies used all measurements, 11 of which included those observed after the event. The remaining 14 studies calculated BPV only over an initial follow-up period. All studies included the single value of calculated BPV in a Cox model. The estimated association with stroke risk was stronger when the BPV calculation included post-event measurements.

In a second part, we compared the results of these 3 commonly used approaches with those of 3 more advanced approaches that account for uncertainty in BP or BPV measurements and avoid conditioning on the future and/or assuming a constant BPV over time. Data are from the PROGRESS randomized clinical trial evaluating antihypertensive treatment for secondary stroke prevention. 6000 subjects with at least 2 standardized BP measurements were included, 693 of whom had the event (1st stroke recurrence). The 3 most used approaches were Cox models, in which BPV was considered fixed over time and calculated in a 1st stage as the SD of the observed BP measurements over 1) the entire follow-up, including the post-event measurements; 2) the entire follow-up, excluding the post-event measurements; 3) the 1st year of follow-up only. The three more advanced approaches were 4) a Cox model with APV as a time-dependent variable updated at each visit, and two joint random effects models accounting for measurement error and modeling event risk jointly with 5) individual AP trajectories in which APV was considered a subject-specific constant residual variance, or 6) individual APV trajectories updated at each visit. Results from the three classically used approaches were mixed, while results from the three more

advanced approaches were similar and indicated a more moderate positive association.

In an ongoing part 3, we aim to compare the results of the previous approaches and an extension of model 5 to examine the association between BPV and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH). To this end, we assembled a cohort of 206 patients who were hospitalized for at least 10 days in the neuro-resuscitation unit of the College Hospital of Bordeaux between June 01, 2018, and June 30, 2019, for the treatment of SAH. BP was recorded hourly in the medical record. The extension of model 5 accounts for the potential variability of BPV over time and is currently being developed in another work.

Overall, this work highlights the impact of BPV modeling on estimating the association with risk of cerebrovascular events and opens the field for future methodological developments and applications.

Remerciements

Il est évidemment impossible de résumer 4 années de travail de thèse en quelques pages de remerciements tant les différentes rencontres qui ont émaillé le chemin sont nombreuses, donc désolé pour celles ou ceux que j'ai pu oublier (qui comptent pourtant tout autant).

Merci à mes directeur(trice) de thèse

Christophe, tu es le premier à m'avoir fait confiance en acceptant de recevoir comme stagiaire de M2 quelqu'un sorti de nulle part. Un premier coup de téléphone où tu as su tout de suite me mettre à l'aise avec le tutoiement puis 5 années pendant lesquelles j'ai eu la chance de bénéficier de ton expérience et consécration me retrouver du même côté de l'amphi que toi. Tu es pour moi l'exemple du Scientifique brillant, curieux et avec une volonté permanente de faire avancer les choses. Ton parcours exceptionnel en est la preuve !

Karen, merci de m'avoir également fait confiance si rapidement. Merci pour toute cette bienveillance, cet accompagnement, ce bureau à la porte toujours entrouverte pour nous accueillir et cette exigence permanente et juste qui nous pousse à nous dépasser. Merci pour les multiples annotations fines au crayon à papier qui partent dans tous les sens et qui représentent tellement bien ton perfectionnisme et ton sens du détail, rien n'échappe à ton œil de lynx. Merci pour tes engagements dans l'enseignement et la recherche, que l'on sent sincères et passionnés et surtout d'une grande qualité !

En plus des remerciements individuels, je souhaitais vous remercier pour cette double direction. Vos points de vue parfois radicalement opposés, vos façons de travailler très différentes auront été un enrichissement supplémentaire que l'on pourrait résumer ainsi : il n'y a pas qu'une seule façon de bien faire !

Merci aux membres du jury

Madame Anne-Claire Lukaszewicz, merci d'avoir pris le temps parmi l'ensemble de vos activités pour rapporter ce travail de thèse et pour vos remarques constructives. C'est

un honneur pour moi d'être jugé par un membre aussi investi et reconnu de notre spécialité.

Monsieur Olivier Hanon, merci également d'avoir rapporté ce travail et accepté de le juger ainsi que pour vos remarques riches.

Hélène, merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et de présider le jury depuis le versant méthodologique. Merci de m'avoir fait confiance en me proposant d'être un de tes partenaires scientifiques. Merci également pour ton investissement dans l'enseignement et dans la vie de l'équipe Biostat' !

Matthieu, un énorme merci pour tout. Sans toi je ne serai pas allé jusqu'à ce jour. Merci de m'avoir fait confiance alors que je n'étais qu'un jeune interne, m'avoir inculqué le goût pour la recherche, merci pour m'avoir facilité la vie pour arriver à conjuguer la vie de clinicien et de chercheur, merci pour nous avoir offert les conditions de travail et l'équipe dans laquelle nous sommes aujourd'hui. Merci également pour tout ce travail inspirant que l'on a pu réaliser et surtout pour tout celui qui reste à venir. Merci pour ton investissement dans notre spécialité, des leçons cliniques au lit du malade jusqu'aux présentations en congrès. Merci pour l'exemple que tu es en tant que médecin, enseignant ou chercheur, tu es un des rares que je connais qui excelle dans ces 3 domaines. Merci enfin et surtout pour le reste et notamment les bons moments hors et au boulot !

Merci à l'ISPED

Quelle belle structure où règne recherche de pointe et ambiance familiale ! Ce fut pour moi une découverte loin du monde de l'hôpital et je regrette de ne pas y avoir passé plus de temps !

Merci à toute la bande du M2 Epi pour cette année riche et pour avoir accueilli un « vieux ». Avec une mention particulière pour Allison, Aline, Coralie et Jérémie que je prends toujours plaisir à croiser. Merci également à l'encadrement de ce master (Rodolphe et Karen) pour la qualité ce dernier !

Merci à l'équipe Biostat' pour l'accueil d'un clinicien, pour toute cette bonne ambiance qui y règne dans les visio comme en présentiel avec les réunions-repas ou autres activités sympas ! Même si je n'ai clairement pas tout compris, j'ai été ébloui par votre

dynamisme, votre production scientifique et votre humilité. Merci particulièrement à Cécile pour sa collaboration sur nos données clinique (j'espère qu'il y en aura d'autre). Merci au deux sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour : Loïc à l'accent chantant et Antoine le battant (quelle force tu as !!) qui m'auront permis de ne pas me perdre dans toutes ces lignes de code et surtout d'arriver à les écrire ! Merci également à Léonie et Anthony pour leur collaboration et à Antoine et Simon pour le travail colossal de recueil effectué ! Merci à tous les autres, que j'aurais pu croiser de près ou de loin mais qui font que l'Ispeped est ce qu'il est : Émilie L, Chloé P (les « grandes »), Romain G, Edouard L, Eric F, Mathilde P, Bénédicte D ... Mention particulière à Lisa qui est passé de co-desar(de) à co-thésar(de) ! Tu as l'air d'avoir trouvé ta voie et ça fait plaisir à voir !

Merci à tous les collègues de l'hôpital

Et surtout à toute l'équipe de neuro-réanimation, à commencer à Éric notre RUF qui grâce à une écriture savante du planning a su me libérer du temps pour travailler ma thèse, à toute la bande des jeunes : Delphine (pense à la manœuvre d'Allen), Philippe (mon colloc'), Julien (partenaire de calembours), Greg et Greg, Ben, Thomas, des moins jeunes Allia, Gaëlle, Matthieu et des encore moins jeunes Siyana, Amer, Daniel et Musa (je vais avoir des problèmes). Merci à tous pour m'avoir libéré quand vous le pouviez et pour faire de chaque jour une joie de venir travailler ! Sans oublier ceux qui sont passés (et qu'on espère voir revenir un jour) Adrien, Pierre, Sébastien, Julie et Émeline (heureusement j'ai la joie de voir grandir nos loulous ensemble). Et évidemment merci à Clémentine de tous nous supporter et pour sa veille permanente du respect de la Sainte Orthographe. A tous les paramédicaux de la neuro-anesthésie-réa, IDE, IADE, AS, ASH. Tous les maillons d'une grande chaîne, tous acteurs de l'ambiance géniale qui règne dans notre unité avec ce parfait mélange entre sérieux et bonne humeur. A nos collègues neurochirurgiens, pour ces moments partagés au bloc, avec parfois des frictions mais finalement toujours cette volonté de soigner au mieux à toute heure du jour et de la nuit. Merci particulièrement au Pr Loiseau, pour son aide, son intérêt marqué pour notre travail clinique et de recherche et pour avoir régulièrement poussé la porte de mon bureau pour surveiller le bon avancement de mon travail de thèse.

A nos collègues neuroradiologues, Xavier, Jérôme, Patrice, Florent, Jean et surtout Gaultier pour ces heures passées au téléphone à balayer un peu de médecine, un peu de recherche et surtout de blagues. Merci à tous ceux qui m'ont fait confiance

pour encadrer leurs thèses, mémoires etc. C'était à chaque fois une expérience différente mais géniale ! A toutes celles et ceux que j'ai pu ou que je croise encore dans les couloirs, en garde, au bloc, au self etc. La liste est si longue qu'il faudrait un manuscrit entier !

Merci à tous les copains

La bande de médecine (de la P1 à l'internat), la bande des palois (de la naissance au collège-lycée), la bande des Bordelais (des voisins aux autres), tous se reconnaîtront ! Merci pour tous ces moments passés qui permettent de sortir la tête du boulot ! Merci particulièrement à Parrain Jules et Maitresse Camille, nos compagnons de voyage, voisins et surtout copains !

Merci à ma famille

A mes grands-parents qui me manquent tous mais dont le souvenir est toujours réconfortant. A mes parents pour m'avoir fait grandir et donné tous ces outils pour évoluer dans la vie tout en étant heureux. Et merci pour leur fierté qui fait toujours chaud au cœur même devenu adulte. A mes frères et sœur, pour la fratrie que l'on est, pour tous ces moments et pour faire semblant de s'intéresser à ce travail (en même temps à votre place je ferai pareil).

A tous les oncles, tantes, cousins, cousines pour ces moments passés, présents et à venir !

A ma belle-famille et surtout à mes beaux-parents qui répondent toujours présents pour nous aider !

Merci à Nadège

Merci de supporter et d'encourager mes études plus qu'à rallonge, merci d'avoir été là pour tous ces concours, examens, debriefs de gardes difficiles mais aussi et surtout pour tous ces voyages, week-ends, moments de la vie quotidienne. J'ai de la chance de t'avoir à mes côtés. Et merci particulièrement de nous avoir offert notre trésor et surtout d'être une si bonne mère pour elle !

Merci à Anouk

Pour la joie de te voir grandir, pour tes sourires, tes pleurs, tes rires, tes crises, pour tous ces moments de joie ou difficiles qui nous permettent de nous sentir vivants !

Table des matières

Valorisation scientifique	11
Enseignements	14
Liste des abréviations	17
Liste des figures	19
Liste des tableaux	21
Introduction	23
0-1 Les accidents vasculaires cérébraux	23
0-1-1 Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux	23
0-1-2 Facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux	25
0-1-3 Prévention des accidents vasculaires cérébraux	29
0-2 La variabilité de la pression artérielle	33
0-2-1 Définitions	33
0-2-2 Conséquences de la variabilité de la pression artérielle	35
0-3 Problématiques	41
0-3-1 Définition de la variabilité de la pression artérielle	41
0-3-2 Estimation de l'effet de la VPA sur la survenue d'événements	42
0-4 Méthodologies alternatives	43
0-5 Objectifs du travail de thèse	45
Chapitre 1 : Revue systématique et méta-analyse	47
1-1 Méthodes	47
1-1-1 Recherche dans la littérature	47
1-1-2 Sélection des études	48
1-1-3 Extraction des données	49
1-1-4 Méthodologie de la méta-analyse	50
1-2 Résultats	50
1-2-1 Sélection des études	50
1-2-2 Caractéristiques des études	51
1-2-3 Indicateurs de VPA utilisés	52
1-2-4 Valeurs de la PA utilisées pour le calcul de la VPA	53
1-2-5 Facteurs d'ajustement	53
1-2-6 Estimation de l'association entre la VPA et le risque d'AVC	53
1-3 Discussion	76
1-4 Conclusion du chapitre	78
Chapitre 2 : Évaluation de l'impact de la méthode statistique sur l'estimation de l'association entre la VPA et le risque d'AVC	79
2-1 Méthodes	79
2-1-1 Schéma et population d'étude	79
2-1-2 Évènement d'intérêt	80
2-1-3 Mesure de la pression artérielle	80
2-1-4 Analyse statistique	80
2-1-6 Analyse de sensibilité	93
2-2 Résultats	93
2-2-1 Caractéristiques de la population	93

2-2-2	Résultats des modèles	94
2-3	Discussion	97
2-3-1	Synthèse des résultats	97
2-3-2	Choix entre les différentes méthodes statistiques	97
2-3-3	Confrontation à la littérature	99
2-3-4	Forces et limites.....	100
2-4	Conclusion de chapitre	101
Chapitre 3 : Association entre la VPA à court terme et le vasospasme cérébral post hémorragie sous-arachnoïdienne : estimation et comparaison de méthodes statistiques		103
3-1	Introduction.....	103
3-1-1	Généralités sur l'hémorragie sous-arachnoïdienne	103
3-1-2	Le vasospasme cérébral	107
3-1-3	Variabilité de la pression artérielle et vasospasme cérébral.....	110
3-1-4	Objectif du chapitre	110
3-2	Matériels et méthodes	111
3-2-1	Schéma et population d'étude.....	111
3-2-2	Données recueillies.....	111
3-2-3	Évènement d'intérêt	112
3-2-4	Analyse statistique	112
3-3	Résultats	115
3-3-1	Sélection des sujets	115
3-3-2	Description des sujets.....	115
3-3-3	Données longitudinales	115
3-3-4	Résultats des analyses.....	115
3-4	Discussion	119
3-5	Conclusion de chapitre	120
Conclusion générale.....		121
Références		125
Annexes.....		151

Valorisation scientifique

Publications dans le cadre de la thèse

1. **de Courson H**, Cremer A, Liegey JS, Tzourio C, Tully P, Leffondré K. Long-term blood pressure variability and risk of stroke: systematic review of methodological aspects and meta-analysis. Article soumis à Hypertension
2. **de Courson H**, Ferrer L, Barbieri A, Tully PJ, Woodward M, Chalmers J, Tzourio C, Leffondré K. Impact of Model Choice When Studying the Relationship Between Blood Pressure Variability and Risk of Stroke Recurrence. Hypertension 2021 Nov; 78(5):1520-1526. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16807>
3. **de Courson H**, Leffondré K, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of cardiovascular event is it appropriate to use the future for predicting the present. Eur Heart J. 2018 Dec 14; 39(47):4220. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy825>

Publications en parallèle de la thèse

1. **de Courson H**, Proust-Lima C, Tuaz E, Georges D, Verchère E, Biais M. Relationship Between Brain Tissue Oxygen and Near-Infrared Spectroscopy in Patients with Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care. 2022 Jul;25 Online
2. **de Courson H**, Julien-Lafférière T, Georges D, Boyer P, Verchère E, Biais M. The ability of Oxygen Reserve Index® to detect hyperoxia in critically ill patients. Ann Intensive Care. 2022 May;12(1):40.
3. Gauss T, Quintard H, Bijok B, Bouhours G, Clavier T, Cook F, **de Courson H**, David JS, Duracher-Gout C, Garrigue D, Geeraerts T, Hamada S, Joannes-Boyau O, Jouffroy R, Lamblin A, Langeron O, Lanot P, Lasocki S, Leone M, Mirek S, Muller L, Pasquier P, Brunet B, Perbet S, Raux M, Richards J, Roger C, Roquilly A, Weiss E, Bouzat P, Pottecher J. Intrahospital trauma flowcharts-Cognitive aids for intrahospital trauma management from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) and the French Society of

Emergency Medicine (SFMU). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022 Apr 22;41(3):101069.

4. **de Courson H**, Georges D, Boyer P, Futier E, Biais M. Relationship between variations in cardiac output and end-tidal CO₂ after phenylephrine infusion in anaesthetized patients. *Br J Anaesth.* 2021 May;126(5):e174-e176.
5. Roquilly A, Chanques G, Lasocki S, Foucrier A, Fermier B, **de Courson H**, Carrie C, Danguy des Deserts M, Gakuba C, Constantin JM, Lagarde K, Holleville M, Blidi S, Sossou A, Cailliez P, Monard C, Oudotte A, Mathieu C, Bourenne J, Isetta C, Perrigault PF, Lakhal K, Rouhani A, Asehnoune K, Guerci P, Tran Dinh A, Chousterman B, Cupaciu A, Dahyot-Fizelier C, Bellier R, Au Duong J, Mansour A, Morel J, Beauplet G, Vibet MA, Feuillet F, Sébille V, Leone M. Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 5;73(7):e1601-e1610.
6. **de Courson H**, Chauvet J, Le Gall L, Georges D, Verchère E, Nouette-Gaulain K, Biais M. Utility of changes in end-tidal carbon dioxide after volume expansion to assess fluid responsiveness in the operating room: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2020 Nov;125(5):672-679.
7. Robin F, **de Courson H**, Roy M, Lemeux J, Philip P, Bioulac S, Nouette-Gaulain K. EQSAR: A national survey of sleep duration among French Anaesthesiologists and Intensivists. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Dec;39(6):759-764.
8. Lannou A, Carrié S, Rubin S, **de Courson H**, Biais M. Renal response after traumatic brain injury: a physiopathological relationship between augmented renal clearance and salt wasting syndrome? *Anaesth Crit Pain Med.* 2020 Apr;39(2):239-241.
9. **de Courson H**, Michard F, Chavignier C, Verchère E, Nouette-Gaulain K, Biais M. Do changes in perfusion index reflect changes in stroke volume during preload-modifying manoeuvres ? *J Clin Monit Comput* 2020 Dec;34(6):1193-1198.
10. Carrié C, Chadefaux G, Sauvage N, **de Courson H**, Petit L, Nouette-Gaulain K, Pereira B, Biais M. Increased beta-lactams dosing regimens improve clinical outcome in critically ill patients with augmented renal clearance treated for a

first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia: before and after study. Crit Care. 2019 Nov 27;23(1):379.

11. **de Courson H**, Boyer P, Grosbost R, Lanchon R, Sesay M, Nouette-Gaulain K, Futier E, Biais M. Changes in dynamic arterial elastance induced by volume expansion and vasopressor in the operating room: a prospective bicentre study. Ann Intensive Care. 2019 Oct 11(1):117.
12. **de Courson H**, Ferrer L, Cane G, Verchère E, Sesay M, Nouette-Gaulain K, Biais M. Evaluation of least significant changes of pulse contour analysis-derived parameters. Ann Intensive Care. 2019 Oct 11 ;9(1) :116.
13. Carrier C, Lannou A, Rubin S, **de Courson H**, Petit L, Biais M. Augmented renal clearance in critically ill trauma patients: a physiopathologic approach using renal vascular index. Anaesth Crit Care Pain Med. 2019 Aug ;38(4) :371-375.

Communications dans le cadre de la thèse

1. **de Courson H**, Ferrer L, Barbieri A, Tully P. Woodward M, Chalmers J, Leffondre K, Tzourio C. Impact of model choice when studying the relationship between blood pressure variability and risk of stroke. The 42th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Virtual Lyon, France, 18-22 Juillet 2021.
2. **de Courson H**, Ferrer L, Barbieri A, Tully P. Woodward M, Chalmers J, Leffondre K, Tzourio C. Impact of model choice when studying the relationship between blood pressure variability and risk of stroke. 15^e Conférence francophone d'Epidémiologie clinique, Marseille, France, June 9-11, 2021. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2021; 69(Supplement 1):S57. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2021.04.095>
3. **de Courson H**, Ferrer L, Barbieri A, Tully P. Woodward M, Chalmers J, Leffondre K, Tzourio C. Impact of model choice when studying the relationship between blood pressure variability and risk of stroke. Joint Meeting ESH-ISH, Glasgow (Virtual), United Kingdom, April 11-14, 2021. Journal of Hypertension. 2021 March 1(39): e149. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746008.48773.4c>

Projets financés

2021-2025 Projet « Joint Model for Epidemiology and Clinical Research “ (PI H el ene Jacqmin-Gadda), financement Agence Nationale de Recherche. Partenaire scientifique WorkPackage 4 – Applications cliniques et épidémiologiques.

Enseignements

Cours :

- Cours à l'Université de Bordeaux de **Lecture Critique d'Articles** aux étudiants en DFAMS1 et DFAMS3
- Cours à l'** cole des Infirmiers Anesthésiste de Bordeaux** : « Anesthésie en neurochirurgie ».
- Cours aux étudiants en **double cursus INSERM** : « Hémodynamique Macrocirculatoire appliquée en Anesthésie-Réanimation : la Recherche Clinique au bénéfice des Patients ».
- Cours dans le cadre du **DES d'Anesthésie-réanimation** de Bordeaux : « Monitoring Hémodynamique ».
- Cours dans le cadre du **Master de Circulation extra-corporelle et assistance circulatoire de La Sorbonne** : « Monitoring hémodynamique, du moins au plus invasif ».

Encadrement de mémoires :

- Marie Falcou, Les dispositifs Supra-glottiques sous pression : Une revue systématique sur l'utilisation de la Pression Expiratoire Positive avec les DSG lors de la ventilation mécanique. Mémoire pour l'obtention du **Diplôme d'état d'infirmier anesthésiste**. Mémoire présenté le 14 septembre 2021.
- Lisa Le Gall, Capacité des variations de la fraction expirée en CO₂ à identifier une réponse à un remplissage vasculaire de 250ml de cristaallo ides au bloc opératoire. Mémoire de **Master 2** mention Biologie – Santé, Parcours RECLIN, Université RENNES 1. Mémoire présenté le 17 juin 2019.

Encadrement de thèse d'exercice :

- **Dr Camille Chavigner**, Les variations de l'indice de perfusion périphérique reflètent-elles les variations du volume d'éjection systolique au cours d'une

manœuvre de recrutement alvéolaire. Soutenue le 14 avril 2022. *Mention très honorable avec félicitations du jury.*

- **Dr Antoine d'Auzac de Lamartinie.** Augmentation de la Clairance rénale et hémorragie méningée : données épidémiologiques et mécanismes physiopathologiques. Soutenue le 8 novembre 2021. *Mention très honorable avec félicitations du jury.*
- **Dr Estelle Tuaz.** Monitoring de l'oxygénation cérébrale chez le patient cérébrolésé : Interchangeabilité de la Near-InfraRed Spectroscopy et de la Pression Tissulaire en Oxygène. Soutenue le 20 octobre 2021. *Mention très honorable avec félicitations du jury.*
- **Dr Jean-Philippe Vest.** Caractérisation par STRAIN des effets myocardiques du remplissage vasculaire – Étude Fluid Strain. Soutenue le 13 octobre 2021. *Mention honorable.*
- **Dr Simon Derot.** Prédiction du vasospasme cérébral par différents biomarqueurs dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne. Soutenue le 11 octobre 2021. *Mention très honorable avec félicitations du jury.*
- **Dr Julien Thomas-Laferrrière.** L'indice de réserve en oxygène (ORI) est-il corrélé à la Pression artérielle en Oxygène (PaO₂) chez les patients de réanimation ? Une étude monocentrique. Soutenue le 5 octobre 2021. *Mention très honorable avec félicitations du jury.*
- **Dr Grégoire Cane.** Évaluation du plus petit changement significatif des paramètres dérivés de l'analyse du contour de l'onde de pouls. Soutenue le 14 juin 2021. *Mention très honorable avec félicitations du jury.*
- **Dr Julie Chauvet.** Capacité des variations de la fraction expirée en CO₂ à identifier une réponse au remplissage vasculaire de 250 ml de cristalloïdes au bloc opératoire – Étude REVCO₂. Soutenue le 4 septembre 2020. *Mention très honorable avec félicitations du jury.*
- **Dr Emilie Laporte.** Impact d'une manœuvre de recrutement alvéolaire sur l'hémodynamique systémique et intra-cérébrale. Soutenue le 17 juin 2019. *Mention très honorable.*
- **Dr Pierre Sioniac.** Impact de la trachéotomie percutanée sur la durée de ventilation en neuroréanimation. Soutenue le 24 avril 2019. *Mention très honorable.*

Liste des abréviations

AIT : accident ischémique transitoire

ARV : variabilité réelle moyenne

AVC : accident vasculaire cérébral

CV : coefficient de variation

ET : écart-type

HAS : haute autorité de santé

HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne

HTA : hypertension artérielle

HR : hazard ratio

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

ICR : ischémie cérébrale retardée

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : indice de masse corporelle

IQR : rang interquartile

IRM : imagerie par résonance magnétique

mmHg : millimètre de mercure

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAS : pression artérielle systolique

PROGRESS : Perindopril-based blood pressure lowering regimen on the risk or recurrent stroke

RMSE : carré de l'erreur moyenne

TDM : tomodensitométrie

VC : vasospasme cérébral

VCS : vasospasme cérébral symptomatique

VIM : variation indépendante de la moyenne

VPA : variabilité de la pression artérielle

WFNS : World Federation of Neurosurgical Societies

Liste des figures

Figure 1. Types d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).....	24
Figure 2. Recommandations des autorités de santé sur la prise en charge des facteurs de risque modifiables d'accident vasculaire cérébral.	31
Figure 3. Recommandations sur la prise en charge de l'hypertension artérielle en prévention secondaire des accidents vasculaire cérébraux.....	32
Figure 4. Principes du conditionnement sur le futur.	43
Figure 5. Flow Chart.....	54
Figure 6. Forrest Plot.....	75
Figure 7. Histogramme des valeurs de la Pression Artérielle Systolique (PAS) des 6000 sujets inclus dans les analyses.	88
Figure 8. Représentation graphique des valeurs individuelles de la pression artérielle systolique (PAS). Figure portant sur les 6000 sujets inclus dans les analyses, obtenue à l'aide d'une fonction de lissage (de type generalized additive model), l'intervalle de confiance à 95% est ajouté en gris.	88
Figure 9. Trajectoires individuelles de la pression artérielle systolique observée de plusieurs échantillons de 30 sujets, depuis la première mesure de PA (randomisation) jusqu'au temps de survie observé.....	89
Figure 10. Pression artérielle systolique (PA) (haut) et variabilité de la PA observée (bas) de 4 patients hypothétiques suivis pendant 2,5 ans avec des mesures de PA tous les 6 mois et qui ne présente pas d'accident vasculaire cérébral.	90
Figure 11. Histogramme des valeurs de la variabilité de la pression artérielle (VPA) des 6000 sujets inclus dans les analyses. Données issues de l'étude PROGRESS.	91
Figure 12. Représentation graphique de la moyenne des valeurs individuelles de la variabilité de la pression artérielle (VPA) définie par l'écart-type des mesures individuelles de pression artérielle à chaque visite	91
Figure 13. Trajectoires individuelles de la variabilité de la pression artérielle systolique observée de plusieurs échantillons de 30 sujets, depuis la deuxième mesure de PA jusqu'au temps de survie observé.....	92
Figure 14. Physiopathologie et traitement des anévrismes intracrâniens.....	104

Figure 15. Sélection des sujets inclus dans la cohorte rétrospective des hémorragies sous-arachnoïdiennes hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019. 116

Liste des tableaux

Tableau 1. Indicateurs utilisés pour le calcul de la variabilité individuelle de la pression artérielle (PA)	36
Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion des études.....	49
Tableau 3. Résumé des méthodes statistiques.....	52
Tableau 4. Caractéristiques des études	55
Tableau 5. Méthodes statistiques et résultats.	59
Tableau 6. Prise en compte des différentes problématiques méthodologiques par les différents modèles	93
Tableau 7. Caractéristiques des patients à la randomisation et durant le suivi dans PROGRESS.....	95
Tableau 8. Effet estimé de la variabilité de la pression artérielle (VPA) sur le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC) par l'utilisation de différentes représentations de la VPA dans les modèles.	96
Tableau 9. Score de la World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS).	105
Tableau 10. Scores de gravité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) à l'imagerie cérébrale.....	105
Tableau 11. Complications de l'hémorragie sous-arachnoïdienne.....	106
Tableau 12 Listes des données recueillies à partir de données rétrospectives portant sur des hémorragies méningées hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019	113
Tableau 13. Principales caractéristiques des sujets inclus dans la cohorte rétrospective des hémorragies sous-arachnoïdiennes hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019.....	117
Tableau 14. Nombre de mesures longitudinales par sujet, cohorte rétrospective incluant 206 hémorragies sous-arachnoïdiennes hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019.	118

Introduction

0-1 Les accidents vasculaires cérébraux

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), première cause de handicap moteur non traumatique acquis, constituent un groupe hétérogène de pathologies intracérébrales. Ils se divisent en deux grandes familles : en premier lieu les AVC ischémiques, largement majoritaires, correspondant à l'arrêt du flux sanguin dans un vaisseau, le plus souvent par un caillot et ainsi à la privation d'oxygène du tissu cérébral d'aval jusqu'à une nécrose (mort cellulaire) ; suivi par les AVC hémorragiques qui correspondent à un saignement intracrânien soit directement dans le parenchyme cérébral, soit par l'extravasation de sang dans le liquide céphalo-rachidien, entité appelée hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) (Figure 1). Bien que leurs mécanismes diffèrent, il s'agit dans tous les cas de pathologies fréquentes, brutales, aux facteurs de risques communs et responsables d'une forte morbi-mortalité dans les pays développés.

0-1-1 Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux

0-1-1-1 En France

Les AVC constituent aujourd'hui en France la première cause de handicap moteur non traumatique acquis, la deuxième cause de démence et sont ainsi responsables d'une dépendance majeure. Ils constituent également la 3^{ème} cause de mortalité chez l'homme et la 1^{ère} chez la femme. Au-delà des aspects cliniques, par leur fréquence et leur gravité, ils sont responsables d'importantes dépenses de santé.

Santé Publique France, à travers l'étude des données d'hospitalisation de 2008 à 2014 extraites des bases nationales du Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique (PMSI-MCO) a ainsi pu publier un large rapport synthétisant les données épidémiologiques récentes des AVC. Rien que sur l'année 2014, plus de 110 000 personnes ont ainsi été hospitalisées pour un AVC avec une prépondérance d'accidents ischémiques par rapport aux hémorragiques (71% vs 25%). De plus, la tendance semblait à l'augmentation sur la période d'étude

avec une croissance de 13,7 % du nombre de patients hospitalisés pour un AVC, plus marquée pour les phénomènes ischémiques (Lecoffre et al., 2017).

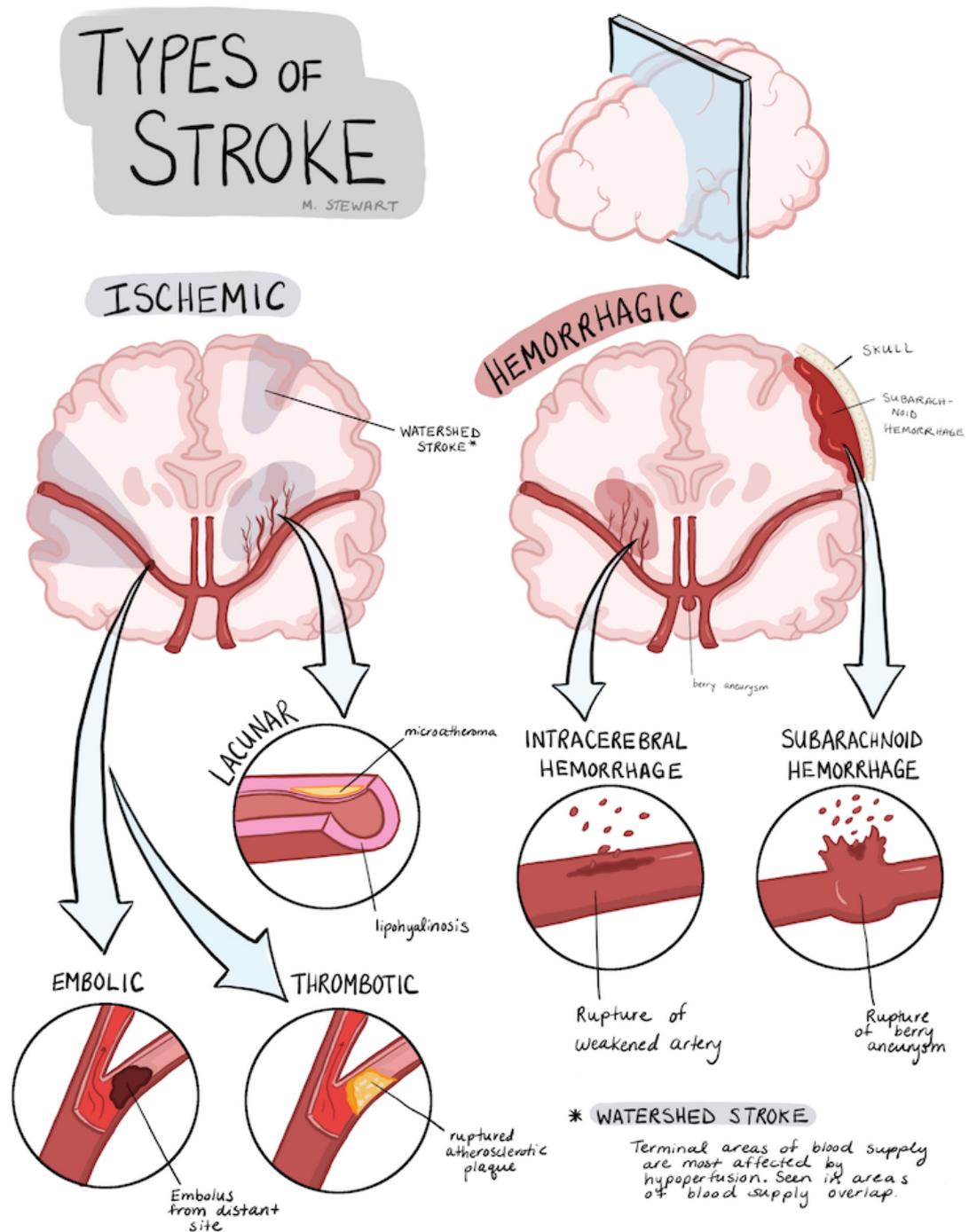


Figure 1. Types d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Credits : Mai Stewart
www.maidoodles.com

0-1-1-2 En Europe et dans le Monde

Les AVC constituent également un ensemble de pathologies très fréquentes dans le reste de l'Europe avec une incidence estimée de 95 à 290/100 000 par an, toujours avec une large prédominance d'AVC ischémiques. De plus, bien que l'incidence semble à la baisse, le vieillissement de la population laisse supposer une augmentation importante du nombre absolu d'AVC dans les prochaines décades, avec 1,5 millions de cas annuels estimés d'ici 2025 (Béjot et al., 2016).

Concernant le reste du monde, on retrouve des résultats similaires avec un risque global d'AVC au cours de la vie estimé à partir de l'âge de 25 ans de 24,9 % (23,5 – 26,2). Cependant, il semble exister d'importantes disparités géographiques avec notamment un risque plus important pour les populations d'Asie de l'Est, d'Europe centrale et de l'Est et un risque moins important pour les populations d'Afrique Sub-Saharienne (The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, 2018).

0-1-1-3 Cas particulier des hémorragies sous-arachnoïdiennes

L'hémorragie sous-arachnoïdienne est un sous-type rare d'AVC. En France son incidence est estimée entre 3 et 8 pour 100 000 habitants et par an (Wolfe et al., 2000). Il existe également d'importantes disparités dans le monde avec une incidence maximale estimée à 22,5/100 000 habitants/an en Finlande et une minimale estimée à 3/100 000 habitants/an en Chine (Ingall et al., 2000). Enfin l'HSA représenterait seulement 5% des AVC en France et 3% des AVC aux États-Unis (Lecoffre et al., 2017; Mozaffarian et al., 2015).

0-1-2 Facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux

Les facteurs de risques démontrés d'AVC sont nombreux et sont classiquement dichotomisés en modifiables et non modifiables (Meschia et al., 2014).

0-1-2-1 Facteurs de risques non modifiables

Ils comprennent :

- **L'âge**, avec une augmentation du risque à mesure que l'âge augmente, probablement en lien avec une durée d'exposition plus longue aux autres facteurs de risque.
- **Le petit poids de naissance** qui semble associé à la survenue d'un AVC dans certaines populations. Cependant, son rôle causal n'est pas encore établi, le petit poids de naissance pouvant être le simple reflet d'un terrain particulier (mères dénutries, socialement défavorisées...).
- **L'origine ethnique** semble jouer un rôle, avec certaines données épidémiologiques supportant l'idée d'un risque majoré dans certaines population par exemple Latino-américaines. Cependant le lien direct est discuté, le surrisque pouvant être en lien avec une plus haute prévalence d'autres facteurs de risques dans certaines populations.
- Des **facteurs génétiques** semblent également associés à un surrisque d'AVC comme le laisse supposer le rôle des antécédents familiaux sur le risque d'AVC.

0-1-2-2 Facteurs de risques modifiables

Il existe à ce jour un grand nombre de facteurs de risques modifiables d'AVC au sens large identifiés dans la littérature. Certains ont pu être bien démontrés, d'autres restent moins certains.

Parmi l'ensemble de ces facteurs de risques, un se démarque par sa fréquence et son association forte avec les différents sous-types d'AVC, il s'agit de **l'hypertension artérielle (HTA)**.

L'hypertension artérielle est extrêmement fréquente avec une prévalence mondiale estimée à près 1,13 Milliards d'individus dans le monde et 150 Millions en Europe centrale et de l'Est. La prévalence globale est estimée à environ 30 – 45% des adultes (Chow, 2013). En France, une enquête menée en 2015 portant sur plus de 3000 sujets âgés de 18 à 74 ans retrouvait une prévalence de l'hypertension de 31,4%. Enfin, dans ce travail, près de la moitié des sujets hypertendus s'ignoraient (Vallée et al., 2020). Sa fréquence augmente également avec l'âge avec une prévalence supérieure à 60% chez les sujets âgés de plus de 60 ans (Chow, 2013).

Sa définition est régulièrement révisée et dépend des sociétés savantes. Les recommandations américaines publiées en 2020 définissent ainsi l'HTA par une Pression artérielle Systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une Pression artérielle Diastolique (PAS) ≥ 90 mmHg (Unger et al., 2020). Les recommandations européennes, publiées en 2018 définissent également l'HTA comme une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg mais en ajoutant la notion de grade en fonction de l'importance de celle-ci (Mancia et al., 2018).

La relation entre l'HTA et les AVC est forte, continue, graduelle, cohérente à travers la littérature. **Plus la PA augmente, plus le risque d'AVC augmente également.** En effet, un large travail de méta-analyse portant sur données individuelles et incluant près d'1 million de sujets mettait en évidence que pour la tranche d'âge des 40-69 ans, chaque augmentation de 20 mmHg de la PAS ou de 10 mmHg de la PAD était associée à un doublement de la mortalité par AVC, et ce, même en dehors des ranges habituels de définition de l'HTA (Lewington et al., 2002). D'autres travaux plus récents, ont ainsi estimé que le risque d'AVC attribuable à l'HTA est situé aux alentours de 25-30 % (Clark et al., 2019; Willey et al., 2014). Enfin, les stratégies de réduction de la PA ont pu prouver leur efficacité dans la réduction du risque d'AVC. Ceci est bien illustré par un large travail de méta-analyse de 16 essais contrôlés et randomisés incluant un total de plus de 70000 sujets qui mettait en évidence une réduction du risque d'AVC de 22% chez les patients traités (Sipahi et al., 2012). Le niveau de PA est donc directement lié aux AVC, avec une dose-dépendance et son traitement permet la réduction du risque d'évènement. Ces éléments soulignent l'importance de l'HTA comme facteur de risque modifiable de la survenue d'AVC, le plaçant d'ailleurs en première position de ces facteurs (Hankey, 2020).

Au-delà de l'HTA il existe également d'autres facteurs de risques reconnus associés à la survenue d'AVC. Ils sont parfaitement explicités dans les recommandations Américaine de 2014 sur la prévention primaire des AVC (Meschia et al., 2014).

On retrouve ainsi plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires tels que **le diabète**, qui se complique de micro et macro angiopathie responsables de complications cardiovasculaires y compris les AVC. Ainsi le diabète est un facteur de risque indépendant d'AVC avec un risque presque doublé dans cette population. De la même façon **la dyslipidémie** et notamment l'augmentation du cholestérol total et la diminution du taux d'HDL-cholestérol est un facteur de risque d'AVC. **Le tabagisme**

augmente également le risque d'accidents ischémiques et d'HSA, son lien avec les hématomes intracérébraux reste cependant incertain. **L'obésité** est également un facteur de risque reconnu, même s'il manque à ce jour de consensus quant à sa définition précise (Indice de Masse Corporelle, périmètre abdominal...).

Certains sont plus liés au mode de vie comme l'**inactivité physique** qui est associée à la survenue d'AVC, ou encore le **régime nutritionnel** qui semble également jouer un rôle avec notamment moins d'évènements chez les sujets ayant un régime de type méditerranéen.

D'autres sont plutôt en lien avec des pathologies favorisantes comme **la fibrillation atriale** qui est un des facteurs causaux et donc de risque des AVC ischémiques par embolies ; **certaines pathologies cardiaques** : cardiomyopathies, infarctus du myocarde, valvulopathie, foramen ovale perméable ; **la sténose carotidienne** qui correspond au rétrécissement des artères carotides en rapport avec de l'athérome peut également être responsable d'un AVC ischémique par la migration d'embolies ; ou encore **la Drépanocytose** maladie responsable de la déformation des globules rouges pouvant entraîner la formation de caillots sanguins, constitue également un facteur de risque d'AVC ischémique.

Enfin, il existe également d'autres facteurs de risques moins formels dans la littérature, notamment du fait de l'absence d'essais cliniques randomisés mettant en évidence une réduction du risque d'AVC lors de la prise en charge de ces facteurs. Ils sont nombreux et on peut ainsi citer les plus fréquents comme **les migraines**, en particulier celles avec aura semblent associées à la survenue d'AVC chez les femmes de moins de 55 ans, bien que le lien entre ces deux pathologies ne soit pas clair à ce jour ; **le Syndrome métabolique** correspond à l'association d'une obésité abdominale, d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle et d'une glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/l. Les différentes composantes de ce syndrome étant liées à la survenue d'AVC, il constitue en soi un facteur de risque ; **la consommation d'alcool** semble associée à la survenue d'accidents hémorragiques. Elle est également fortement liée à la survenue d'HSA ; **la consommation de drogue** est également associée à la survenue des deux grandes familles d'AVC ; **le syndrome d'apnées du sommeil** est également contributif du risque d'AVC ; **l'hyperhomocystéinémie** est responsable d'athérosclérose elle-même responsable d'AVC notamment ischémiques ; **l'augmentation de la Lp(a)** qui est un sous-type particulier de LDL cholestérol semble

associée à un surrisque d'AVC ; l'**hypercoagulabilité** correspond à un état favorisant la formation de thromboses. Bien que l'association avec des thromboses veineuses soit clairement établie, celle avec des phénomènes thrombotiques artériels reste incertaine ; **les états inflammatoires et les infections** sont à la fois liés à l'évolution de l'athérosclérose et à la survenue d'une fibrillation atriale, tous deux facteurs de risques d'AVC. Il est ainsi considéré que ces états pourraient être à risque d'AVC.

Ainsi, il existe un grand nombre de facteurs de risques d'AVC, plus ou moins démontrés dans la littérature et s'intéressant à différentes voies physiopathologiques de ce groupe hétérogène de pathologies. Parmi ces facteurs de risque, l'HTA est l'un des plus fortement lié à la pathologie cérébro-vasculaire sous toutes ses formes. Tout l'enjeu du clinicien sera ainsi de repérer ces facteurs pour éventuellement les traiter afin de réduire la survenue d'un évènement, ceci appartenant au champ de la **prévention**.

0-1-3 Prévention des accidents vasculaires cérébraux

Selon la Haute Autorité de Santé, la **prévention** consiste à « éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités. Sont classiquement distinguées la prévention primaire qui agit en amont de la maladie, la prévention secondaire qui agit à un stade précoce de son évolution, et la prévention tertiaire qui agit sur les complications et les risques de récurrence ».

0-1-3-1 *Prévention primaire*

La prévention primaire des AVC repose sur la correction des facteurs de risques modifiables. Elle a fait l'objet de recommandations nationales et internationales ainsi que de larges campagnes d'information de la part des autorités de santé.

En France elle repose sur le dépistage et le traitement de 10 facteurs de risques modifiables des AVC, résumés dans la **Figure 2**. On constate l'importance donnée au traitement de l'hypertension artérielle du fait de son positionnement en tête de liste.

0-1-3-2 *Prévention secondaire*

La prévention secondaire des AVC quant à elle repose à la fois sur la correction des facteurs de risques modifiables, le traitement des causes ou facteurs favorisants de l'AVC. Elle a fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé mises à jour en 2018 ainsi que de recommandations de l'American Heart Association en 2021. Ces deux recommandations majeures mettent en avant l'importance d'un contrôle tensionnel strict comme on peut le voir dans la **Figure 3**. Elles prennent également en compte le traitement des autres facteurs de risques modifiables, des facteurs causaux et d'une prévention pharmacologique par l'administration d'un traitement antiagrégant plaquettaire notamment en cas d'AVC ou d'AIT d'origine non cardioembolique (Kleindorfer et al., 2021; Mancia et al., 2018).

En conclusion, les accidents vasculaires cérébraux représentent un groupe de pathologies fréquentes en faisant un problème important de santé publique. Parmi ses facteurs de risques on notera le rôle prépondérant de l'hypertension artérielle motivant son contrôle en prévention des AVC.

10
FACTEURS

de risque potentiellement modifiables sont associés à 90% du risque d'AVC. (Etude Interstroke , actualisée 2016)

il est recommandé de :

- ❑ Contrôler l'hypertension artérielle
- ❑ Perdre du poids en cas de surpoids ou d'obésité
- ❑ Éviter de fumer. Si vous fumez, demandez de l'aide pour arrêter (3989, <http://www.tabac-info-service.fr>)
- ❑ Pratiquer régulièrement une activité physique (au moins 30 mn par jour, 5 jours par semaine ou plus) et réduire la sédentarité
- ❑ Équilibrer son alimentation, consommer des fruits et légumes et réduire sa consommation de sel
- ❑ Limiter sa consommation d'alcool
- ❑ Suivre et surveiller le traitement prescrit en cas d'affection cardiaque préexistante telle que la fibrillation auriculaire
- ❑ Contrôler le diabète ou une dyslipidémie
- ❑ Réduire l'exposition au stress
- ❑ Surveiller son taux de cholestérol

Figure 2. Recommandations des autorités de santé sur la prise en charge des facteurs de risque modifiables d'accident vasculaire cérébral.

Contrôle des facteurs de risque

Pression artérielle (PA)	Traitement antihypertenseur chez tout hypertendu (PA supérieure ou égale à 140/90 mmHg) après un IC ou un AIT	A
	Objectif de pression artérielle : < 140/90 mmHg À moduler en fonction de l'âge, de l'existence d'une sténose > 70 % (critères NASCET) ou d'une occlusion des artères cervicales ou intracrâniennes, des comorbidités	AE
	Mesurer le niveau et la variabilité de la PA par l'automesure ou à défaut par la MAPA	AE
	Traitement initial : diurétiques thiazidiques, IEC, inhibiteurs calciques (dihydropyridines)	B
	Les autres classes médicamenteuses peuvent être choisies en fonction des comorbidités, de la tolérance et du niveau de PA visé	AE

A

4.2. Hypertension

Recommendations for Hypertension		
Referenced studies that support recommendations are summarized in online Data Supplements T1 and T2.		
COR	LOE	Recommendations
1	A	1. In patients with hypertension who experience a stroke or TIA, treatment with a thiazide diuretic, angiotensin-converting enzyme inhibitor, or angiotensin II receptor blockers is useful for lowering BP and reducing recurrent stroke risk. ¹⁸⁵⁻¹⁸⁹
1	B-R	2. In patients with hypertension who experience a stroke or TIA, an office BP goal of <130/80 mmHg is recommended for most patients to reduce the risk of recurrent stroke and vascular events. ^{185,190-194}
1	B-NR	3. In patients with hypertension who experience a stroke or TIA, individualized drug regimens that take into account patient comorbidities, agent pharmacological class, and patient preference are recommended to maximize drug efficacy. ^{188,189,195,196}
2a	B-R	4. In patients with no history of hypertension who experience a stroke or TIA and have an average office BP of ≥130/80 mmHg, antihypertensive medication treatment can be beneficial to reduce the risk of recurrent stroke, ICH, and other vascular events. ^{190,191,193,197}

B

Figure 3. Recommandations sur la prise en charge de l'hypertension artérielle en prévention secondaire des accidents vasculaire cérébraux.

- A. Recommandations émises par la Haute Autorité de Santé en 2018
- B. Recommandations émises par l'American Heart Association en 2021

0-2 La variabilité de la pression artérielle

Au-delà du niveau de pression artérielle, il émerge dans la littérature un nouveau facteur de risque cardio et cérébro-vasculaire qu'est la variabilité de la pression artérielle (VPA). Il s'agit d'un concept relativement ancien car évoqué dès la fin 19^{ème} siècle. Ce n'est que dans les années 1960 du fait de l'existence d'un monitoring fiable de la pression artérielle (PA) qu'il a pu être constaté une variation de la PA au cours du nycthémère. Après un temps de latence, ce concept a été de nouveau étudié au cours des années 1990 notamment par les travaux de G. Manci et G. Parati qui faisaient déjà suspecter un lien entre VPA et des lésions d'organes (Parati et al., 1998). Ce n'est qu'à partir de 2010 et notamment grâce aux travaux de PM Rothwell que la littérature sur la VPA s'est développée de manière croissante (Rothwell et al., 2010).

0-2-1 Définitions

La VPA correspond à la façon dont la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) ou moyenne ($PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3$) varie au cours du temps pour un même sujet.

0-2-1-1 *Temporalité*

La VPA peut être définie selon sa temporalité. On distingue ainsi plusieurs sous-types de variabilités :

- **La variabilité à court terme**, qui correspond à la manière dont la PA varie sur une courte durée. Elle peut être à très court terme (battement cardiaque par battement cardiaque) ou à court terme (minute à minute, à l'échelle d'une journée).
- **La variabilité à moyen terme**, qui correspond à la VPA d'un jour à l'autre à l'échelle d'une semaine ou d'un mois.
- **La variabilité à long terme**, qui correspond à la VPA visite-à-visite c'est-à-dire entre deux visites chez un professionnel de santé à l'échelle de plusieurs mois ou années.

Il n'existe pas à ce jour de consensus sur la signification clinique précise de l'une ou l'autre de ces définitions de la VPA ni d'ailleurs sur leur relation (Tao et al., 2017).

0-2-1-2 Méthodes de calcul

La VPA peut être calculée de différentes façons. Il n'existe à ce jour pas non plus de consensus quant à la méthode à privilégier parmi l'ensemble de ces méthodes de calcul. La plus fréquemment utilisée semble être l'écart-type (ET), suivie par le coefficient de variation (CV). De plus, un grand nombre de travaux incluent plusieurs définitions de la VPA. En effet, dans une méta-analyse publiée en 2016, parmi 27 études, 23 d'entre elles (85%) estimaient la VPA par l'ET, 14 (52%) par le CV et 13 (48%) combinaient les deux méthodes (Stevens et al., 2016). Ceci est également confirmé par la revue systématique menée par Smith *et al.* qui retrouvaient une large majorité d'ET et de CV comme méthodes d'estimations de la VPA (Smith et al., 2020).

Il existe ainsi de nombreuses méthodes de calcul de la VPA, mêlant des concepts physiopathologiques différents ou dédiées à un type particulier de VPA. Dans leur travail de synthèse dédié à la VPA, G. Parati et J.E. Ochoa proposaient ainsi de classer ces méthodes de calcul par type d'estimation ou en fonction du type de VPA auxquelles elles se réfèrent (Dorobantu et al., 2019).

On peut ainsi classer ces méthodes par types :

- Étude en fréquence : analyses spectrales
- Étude de la dispersion : ET, CV, VIM
- Étude en séquence : ARV, Taux de changement
- Étude de l'instabilité : étendue de la PA, taille du PIC, taille du « creux »
- Étude de patterns spécifiques : chute nocturne de la PA, ratio nuit/jour, première PA du matin, PA pendant la sieste de l'après-midi, chute postprandiale de la PA.

Il est également possible de les classer en fonction du type de VPA auxquelles elles se rapportent :

- VPA à très court terme : analyses spectrales

- VPA à court terme : analyses spectrales, ET, CV, VIM, ARV, taux de changements, patterns spécifiques, étendue de la PA, taille du pic et du creux
- VPA à moyen terme : ET, CV, ARV, VIM, taux de changement, taille du pic et du creux
- VPA à long terme : ET, CV, VIM, ARV, taux de changement (Tableau 1).

0-2-2 Conséquences de la variabilité de la pression artérielle

Plusieurs études ont démontré une association entre la VPA et la survenue d'évènements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde par exemple) et ce indépendamment du niveau de pression artérielle (Chia et al., 2017; Diaz et al., 2014; Y. Hata et al., 2000; Lau et al., 2014; Muntner et al., 2015). De la même façon, la VPA serait liée à la mortalité globale et par causes cardio-vasculaires. En effet, dès 2007, l'équipe de Mancia à travers l'analyse de plus de 2000 sujet a pu mettre en évidence une relation entre la mortalité par évènement cardiovasculaire et l'augmentation de la variabilité de la PAD (Mancia et al., 2007). Plus tard, en 2013, l'analyse de plus de 14 000 sujets hypertendus a mis en évidence une augmentation de la mortalité (toutes causes, par évènement cardiovasculaire ou non cardiovasculaire) lorsque la VPA définie par l'ARV augmentait (Hastie et al., 2013). Ces résultats ont été répliqués puis confirmés à travers une méta-analyse qui mettait en évidence une augmentation de la mortalité toutes causes lorsque la VPA augmentait (HR : 1,12 IC95% [1,05 – 1,20]) (Chowdhury et al., 2018; Muntner et al., 2011; Stevens et al., 2016; Weiss et al., 2017). D'autres conséquences ont également été mises en évidence, comme une atteinte de la fonction rénale ou des fonctions cognitives, notamment chez les sujets âgés (Chia et al., 2016; de Heus et al., 2021; Kawai et al., 2012; Nagai et al., 2011; Qin et al., 2016).

Il semble donc exister un lien fort entre la VPA et le risque cardiovasculaire global et des lésions d'organes faisant suspecter des conséquences cérébro-vasculaires de la VPA.

Tableau 1. Indicateurs utilisés pour le calcul de la variabilité individuelle de la pression artérielle (PA)

Mesure	Formule	Caractéristiques
Écart-type (ET)	$\sqrt{\frac{\sum (PA_i - \overline{PA})^2}{n - 1}}$ <p>où PA_i est la $i^{\text{ème}}$ mesure observée de la PA chez le sujet, \overline{PA} la moyenne des mesures observées de la PA, et n le nombre de mesures observées de la PA</p>	Reflète la dispersion des valeurs autour de la moyenne. L'ET peut également être corrélé au niveau de PA moyen (une VPA plus importante peut être observée si les niveaux de PA moyens sont plus élevés et vice-versa).
Coefficient de variation (CV)	$\frac{ET}{\overline{PA}} \times 100$	Reflète la dispersion des valeurs autour de la moyenne mais en prenant en compte le niveau moyen de PA. L'utilisation du CV permet de comparer des variabilités lorsque les moyennes sont différentes.
Taux de changement	$\sum \frac{n - 1 r_i }{n - 1}$ <p>Où $r_i = \frac{PA_{i+1} - PA_i}{t_{i+1} - t_i}$, et t_i le temps de mesure de la $i^{\text{ème}}$ mesure observée de la PA</p>	Reflète la vitesse de changement de la PA et montre à quel point la PA change d'une mesure à l'autre, d'un jour à l'autre...
Variation indépendante de la moyenne (VIM)	$\frac{ET}{\overline{PA}^c} \times k$ <p>où c est la puissance à laquelle la moyenne de la PA est élevée et qui provient de la courbe d'ajustement. k est une constante calculée selon la méthode de (Rothwell et al., 2010)</p>	Il s'agit d'une transformation de l'ET dans laquelle la moyenne est élevée à une certaine puissance pour tenter de retirer toute corrélation entre l'ET et le niveau moyen de PA.
Variabilité réelle moyenne (ARV)	$\frac{1}{n - 1} \sum_{i=1}^{n-1} PA_{i+1} - PA_i $	Représente la variabilité moyenne entre deux mesures de PA consécutives
Racine de l'erreur quadratique moyenne (RMSE)	$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\widehat{PA}_i - PA_i)^2}{n}}$ <p>où \widehat{PA}_i est la valeur de la $i^{\text{ème}}$ mesure de PA prédite par un modèle de régression linéaire portant sur les n observations de la PA et supposant une tendance linéaire de la PA dans le temps.</p>	Plus le RMSE est faible, plus la PA suit une tendance linéaire au cours du temps avec peu de variation autour de cette tendance linéaire.
Analyses spectrales	-	Analyse dédiée à la variabilité à très court terme
Étude de pattern spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> - Chute nocturne de la PA - Ratio nuit/jour - Première PA du matin - PA pendant la sieste de l'après-midi - Chute post-prandiale de la PA 	Analyses liées à la VPA à court terme
Étude de l'instabilité de la PA	<ul style="list-style-type: none"> - Taille du pic de PA (PA max) - Étendue (PA max – min) - Taille du « creux » (PA moyenne – PA min) 	Indices liés à « l'instabilité » de la PA

PA : pression artérielle ; VPA : variabilité de la pression artérielle

0-2-2-1 Variabilité de la pression artérielle à court terme et risque cérébro-vasculaire

Le rôle de la VPA à court terme sur la survenue des AVC à la fois ischémiques ou hémorragiques reste à ce jour mal connu. Peu de travaux ont spécifiquement étudié cette relation.

Concernant les AVC ischémiques, pour ce qui est d'une relation directe, une étude au large effectif a pu mettre en évidence un lien entre une augmentation de la VPA calculée à partir de mesures de PA recueillies sur 24h et un risque augmenté d'AVC. Cependant, lorsque les auteurs ajustaient sur le niveau moyen de PA sur cette même période, l'effet persistait mais demeurait très modeste (Hansen et al., 2010). Un autre travail plus ancien allait dans le même sens avec un risque accru « d'évènements cérébro-vasculaires » sans précision lorsque la VPA augmentait (Verdecchia et al., 2007). Il existe également d'autres signaux dans la littérature, notamment à travers plusieurs travaux dans lesquels il a été mis en évidence un lien entre la VPA à court terme et un critère composite d'évènements cardiovasculaires dont la majorité était composée d'AVC (Hoshida et al., 2018; Palatini et al., 2014; Pierdomenico et al., 2006). De plus, un travail s'intéressant à la VPA estimée à partir de mesures matinales de la PA pendant une durée de 4 semaines, retrouvait également une augmentation du risque d'AVC lorsque la VPA augmentait (Hashimoto et al., 2012). Cependant, cette méthode de calcul de la VPA est à la frontière entre la VPA à court et long terme, un travail utilisant une méthode similaire (VPA calculée à partir d'une mesure quotidienne de PA également sur 4 semaines mais cette fois-ci le soir) ne mettait pas en évidence d'association entre la VPA et l'incidence des AVC (Asayama et al., 2013). Il semble également exister un lien indirect du fait de l'influence de la VPA à court terme sur l'épaisseur de la media de l'artère carotide interne, elle-même représentant un marqueur d'athérosclérose, facteur de risque d'AVC ischémique (Chen et al., 2015; Mancina et al., 2001; Shintani et al., 2007; P. Sun et al., 2020). De la même manière, Duan *et al.* ont mis en évidence une association entre la VPA à court terme et la survenue d'infarctus lacunaire, pathologie assimilée aux AVC (Duan et al., 2009).

Concernant les AVC hémorragiques, le travail sus-cité d'Hashimoto *et al.* mettait en évidence une association entre la VPA à court terme et le risque d'AVC à la fois ischémiques et hémorragiques, cependant ces derniers représentaient un peu moins d'un quart des évènements recensés dans cette étude rendant toute conclusion difficile. D'autres travaux incluant des effectifs hétérogènes et des méthodologies diverses ont pu relier une augmentation de la VPA à court terme dans les suites d'un

AVC hémorragique et un mauvais devenir neurologique (Lattanzi et al., 2015; J. Sun et al., 2014; Tanaka et al., 2014). Ces résultats ont été ensuite appuyés par le travail de Manning et son équipe à travers l'analyse post-hoc de l'essai INTERACT-2, essai contrôlé et randomisé comparant deux stratégies de contrôle tensionnel dans les suites d'un AVC hémorragique. Cette analyse incluant plus de 2500 individus montrait qu'une augmentation de la VPA semblait prédire le mauvais devenir à 90 jours (L. Manning et al., 2014). Plus tard, toujours l'équipe de Manning, à travers une revue systématique incluant 18 études dont 7 ont pu être méta-analysées retrouvait une mortalité ainsi qu'un handicap accru lorsque la VPA augmentait (L. S. Manning et al., 2015), ces résultats ayant été répliqués plusieurs fois (Minhas et al., 2019; Zhang et al., 2019).

Pour conclure, l'association entre la VPA à court terme et le risque d'AVC est encore à ce jour peu démontrée, même si dans la littérature plusieurs signaux semblent aller dans ce sens.

Dans un travail publié en 2017, Tao et son équipe ont comparé le risque de récurrence d'AVC en relation avec la variabilité à court terme et à long terme. A travers l'analyse de plus de 1500 sujets bénéficiant à la fois de mesures répétées de PA sur une durée de 24h et d'automesures à domicile, les auteurs ont pu mettre en évidence un lien entre la récurrence et la VPA à long terme mais pas à court terme (Tao et al., 2017). Ainsi, le lien entre VPA à court terme et la survenue d'un AVC semble discutable. Cependant, la relation VPA à long terme et AVC semble à ce jour plus convaincante.

0-2-2-2 Variabilité de la pression artérielle à long terme et risque cérébro-vasculaire

Il existe à ce jour de nombreux travaux s'intéressant au lien entre la VPA à long terme et les maladies cérébro-vasculaires.

Concernant les AVC ischémiques, Rotwell *et al* ont étudié à partir d'une analyse secondaire de 4 essais contrôlés et randomisés incluant des sujets hypertendus (pour un effectif total de plus de 7000 sujets), le lien entre la VPA à long terme et la survenue d'AVC. Les auteurs ont ainsi pu mettre en évidence une association forte entre la VPA et les AVC ischémiques, et ce, indépendamment du niveau de pression artérielle

(Rothwell et al., 2010). Cependant, cette analyse portant uniquement sur des essais contrôlés et randomisés, la transposition des résultats en population générale est difficile. Plus tard, Shimbo *et al.* ont pu répliquer ces résultats, à travers l'analyse d'une large cohorte prospective de près de 58 000 femmes en post-ménopause avec un suivi médian de 4,5 ans. La VPA était définie comme l'écart-type des mesures de PA découpé en quartiles. Le rapport des risques instantanés était en faveur d'un surrisque d'AVC lorsque la VPA augmentait (HR 4^{ème} quartile vs 1^{er} quartile = 1,72 [IC_{95%} : 1,28 – 2,32]) (Shimbo et al., 2012). Ces études incluaient néanmoins des populations spécifiques ou à très haut risque d'AVC, c'est pourquoi Yu *et al.* se sont quant à eux, intéressés à la relation entre la VPA à long terme et la survenue d'AVC dans une large cohorte de sujets hypertendus « dans la vraie vie ». Cette dernière incluait plus de 120 000 individus sans antécédent d'AVC dans laquelle les auteurs ont pu mettre en évidence un lien entre la VPA à long terme (définie par l'écart-type des mesures de PA) et le risque d'AVC (toutes causes confondues : ischémique, hémorragique ou AIT) avec un rapport des risque instantané HR = 1,042 [IC_{95%} : 1,021-1,064] pour une augmentation d'environ 9 mmHg (ce qui correspondait à la valeur moyenne de l'ET des mesures de PA) de la VPA et ce, indépendamment du niveau de PA (Yu et al., 2014). Ainsi d'après ces études majeures, il semblerait exister un lien, retrouvé de manière répétée, entre la VPA à long terme et les AVC, indépendamment du niveau de PA.

Concernant les AVC hémorragiques, peu de travaux y sont spécifiquement dédiés. Les études citées plus haut incluaient à la fois des AVC ischémiques et hémorragiques. Celle de Shimbo *et al.* présentait en analyse secondaire l'effet de la VPA sur la survenue d'un AVC hémorragique avec un rapport des risques instantanés à HR = 1,18 [IC_{95%} : 1,00-1,40] pour une augmentation de 5 mmHg de l'ET des mesures de PA (ce qui correspondait environ à un écart-type). Ces résultats ont ensuite été répliqués mais toujours dans des travaux mêlant des AVC ischémiques et hémorragiques et dans des populations particulières (Dai et al., 2017; Toyoda et al., 2021). Enfin, bien qu'il n'existe ainsi pas de preuve directe dans la littérature d'un lien entre la VPA à long terme et les AVC hémorragiques, celui-ci reste plausible notamment du fait d'un lien entre cette VPA et la survenue de micro-saignements, eux-mêmes étant prédicteurs de la survenue d'AVC hémorragiques (Lee et al., 2004; Liu et al., 2012).

Ainsi, dans la littérature, il existe plusieurs travaux de grands effectifs mettant en évidence un lien fort entre la VPA à long terme et les événements ischémiques, avec un signal moins fort mais présent pour les accidents hémorragiques.

0-2-2-3 Variabilité de la pression artérielle et hémorragie sous-arachnoïdienne

La relation entre la VPA et les hémorragies sous-arachnoïdienne (HSA) a été très peu étudiée dans la littérature, avec des résultats parfois divergents.

L'essentiel de ces travaux se sont intéressés au lien entre la VPA à court terme dans les suites d'une HSA et le devenir neurologique des sujets. En 2007, un premier travail incluait 31 sujets analysés rétrospectivement avec définition de la VPA à court terme à la fois comme le CV de mesure de PA et par des analyses fractales. Les auteurs retrouvaient une association entre réduction de la VPA et un mauvais devenir neurologique (Soehle et al., 2008). Deux ans plus tard une autre équipe retrouvait des résultats divergents avec une VPA à très court terme associée à un bon devenir et une VPA à court terme associée à un moins bon devenir (Kirkness et al., 2009). Néanmoins, il s'agissait de simples analyses de corrélations portant sur 90 sujets. Plus tard, à travers une analyse plus robuste de près de 300 sujets, l'équipe de Yang a pu mettre en évidence une association défavorable entre une majoration de la VPA définie par 4 différentes méthodes de calcul (ET, CV, variations successives et la différence entre le minimum et le maximum de la PA) et le mauvais devenir neurologique (Yang et al., 2019). Cependant une étude d'effectif similaire ne retrouvait quant à elle pas d'effet de la VPA définie par le CV et l'ET sur le mauvais devenir neurologique, mais un effet de la PA minimale (Ascanio et al., 2020).

Ensuite, dans une revue systématique avec méta-analyse récente les auteurs retrouvaient ce résultat avec un moins bon pronostic neurologique à distance associé à la VPA définie dans ce travail comme la différence absolue entre la PA à baseline (première mesure) et la PA minimale au cours du suivi (Konar et al., 2021).

D'autres travaux ont quant à eux lié la VPA dans les suites d'une HSA à d'autres événements. Un premier reposant sur une analyse cas-témoins a pu mettre en évidence un risque supérieur de resaignement après une HSA lorsque la VPA définie comme l'ET de mesure de PA augmentait. Enfin, une étude a pu mettre en évidence les bonnes performances prédictive de la VPA définie comme les variations de PA induites par la prise d'un traitement anti-hypertenseur utilisé systématiquement dans

les suites d'une HSA à une complication majeure de l'HSA appelée l'ischémie cérébrale retardée (Fischer et al., 2019; Lin et al., 2016).

Ainsi, quelques travaux ont exploré le rôle potentiel de la VPA dans les suites d'une HSA. Cependant il s'agit d'une littérature relativement maigre, s'intéressant uniquement à la VPA à court terme et avec des méthodes d'analyses basées essentiellement sur des régressions logistiques afin d'estimer la probabilité d'évènement en lien avec la VPA. Il semble ainsi exister un signal, notamment d'une association entre la VPA à court terme et un mauvais devenir neurologique après une HSA, cependant la littérature est largement insuffisante pour conclure formellement.

0-3 Problématiques

0-3-1 Définition de la variabilité de la pression artérielle

Comme vu précédemment, il existe à ce jour plusieurs définitions de la VPA avec plusieurs méthodes de calcul. A ce jour l'absence de consensus est responsable d'une importante hétérogénéité compliquant la validité externe et la reproductibilité des résultats obtenus dans les différentes études. Il semblerait cependant que la plupart des auteurs associent plusieurs méthodes, notamment une méthode simple comme l'écart-type et parfois des méthodes plus complexes.

Au-delà de la définition même de la VPA, il semble que nombre d'auteurs utilisent pour un même sujet une seule valeur de VPA, calculée à partir de plusieurs mesures de PA. Ainsi, la VPA est implicitement considérée comme une caractéristique intrinsèque du sujet et surtout comme stable au cours du temps. Bien que les mécanismes exacts de la VPA soient méconnus, il semble que la considérer comme fixe soit une hypothèse très forte qui paraît peu robuste d'un point de vue clinique. En effet, de nombreux facteurs, pas forcément stables au cours de la vie d'un sujet, semblent influencer la PA elle-même, comme des facteurs hormonaux, émotionnels, certains traitements ou des facteurs extrinsèques comme la température ambiante (Schutte et al., 2022). D'ailleurs un travail récent a pu mettre en évidence une diminution de la VPA au cours du temps chez des sujets âgés traités pour une HTA, illustrant ainsi la possibilité d'une « variabilité variable » au cours du temps (Chowdhury et al., 2019).

0-3-2 Estimation de l'effet de la VPA sur la survenue d'évènements

Dans de nombreux travaux, l'estimation de l'effet de la VPA sur la survenue d'un évènement est menée de la façon suivante :

- Étape 1 : estimation de la VPA à partir de plusieurs mesures de PA, par le calcul de l'ET ou autre méthode, en utilisant l'ensemble des mesures de PA disponibles sur le suivi, parfois même celles situées après la survenue de l'évènement ;
- Étape 2 : utilisation de cette VPA comme variable d'exposition dans un modèle de régression de type modèle de Cox afin d'estimer l'association entre la VPA et l'évènement.

Cette méthodologie, largement déployée dans ce domaine pose plusieurs problèmes majeurs :

- Premièrement, **l'incertitude de la mesure** de la VPA obtenue en étape 1 est le plus souvent non prise en compte dans l'étape 2, ceci pouvant biaiser l'association entre la VPA et l'évènement (Barrett et al., 2019).
- Deuxièmement, l'utilisation de mesures de PA futures pour la calcul de la VPA implique un problème méthodologique majeure intitulé **conditionnement sur le futur** (Andersen & Keiding, 2012). En effet, l'estimation du rapport de risque instantané d'évènement dans le modèle de Cox se fait en comparant à chaque temps d'évènement, la valeur de la VPA du sujet présentant l'évènement à celles des sujets à risque et ce, en ce temps d'évènement. Les valeurs utilisées en chaque temps doivent être basées uniquement sur l'information disponible en ce temps, et non sur des valeurs ultérieures. Cependant, comme illustré en figure 4, l'utilisation de mesures de PA situées en particulier après les temps d'évènement, viole ce principe de base (de Courson et al., 2018; Torp-Pedersen et al., 2018).
- Enfin, une telle approche suppose également que la VPA serait stable au cours du temps avant l'évènement, et même après l'évènement dans les études qui utilisent les mesures de PA post-évènement pour le calcul de la VPA. Toute la variabilité serait ainsi résumée sur une valeur constante tout au long du suivi.

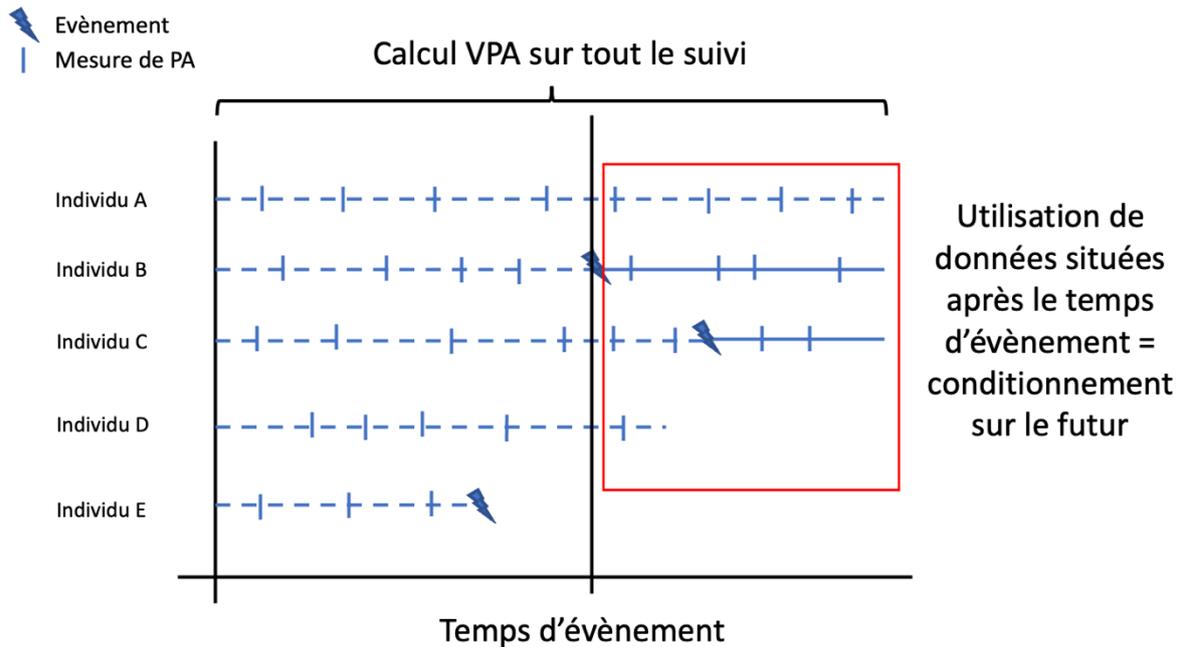


Figure 4. Principes du conditionnement sur le futur.
VPA : variabilité de la pression artérielle
PA : pression artérielle

0-4 Méthodologies alternatives

Nous avons donc vu précédemment que la méthode classique utilisant une seule valeur de VPA stable au cours du temps calculée à partir de l'ensemble des mesures de PA au cours du suivi expose à plusieurs problèmes méthodologiques. Il existe cependant des méthodes alternatives permettant leur prise en compte :

- L'utilisation d'une méthode en deux étapes, dite Landmark dans laquelle la VPA est calculée à partir d'une première période de suivi et cette valeur ainsi obtenue est incluse comme variable fixe dans le temps et à baseline dans un modèle de Cox dont le suivi débuterait à l'issue de la première période de calcul de la VPA. Ainsi, il n'y aurait plus de conditionnement sur le futur et la mise en œuvre d'un tel modèle est simple et applicable avec des logiciels classiques. Cependant, persiste la problématique de l'incertitude de la mesure et la VPA est toujours considérée comme fixe dans le temps. S'ajoutent potentiellement les problématiques d'une perte de puissance et de biais de sélection. En effet, sont inclus dans l'analyse finale uniquement les sujets ayant survécu sans présenter l'évènement à l'issue de la période de calcul de la VPA. Si les sujets

ayant présenté l'évènement précocement sont précisément ceux qui ont une forte variabilité de la PA (ce qui peut être le cas si en effet une forte VPA est associée à un plus fort risque d'évènement), alors cette approche aura tendance à sous-estimer l'association.

- L'utilisation d'un modèle de Cox dépendant du temps, dans lequel, la valeur de la VPA ne serait non plus fixe mais variable au cours du temps. La VPA est ainsi réajustée régulièrement au cours du suivi, par exemple à chaque nouveau temps de mesure de la PA. Ce modèle permet également de résoudre partiellement le problème de conditionnement sur le futur, mais ne prend pas non plus en compte l'incertitude de la mesure. Sa mise en œuvre est potentiellement plus complexe qu'un modèle de Cox standard mais reste accessible dans les logiciels les plus fréquemment utilisés.
- L'utilisation d'une modélisation conjointe. Un tel modèle couple l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires permettant de modéliser la trajectoire individuelle d'un biomarqueur et d'en estimer l'association avec le risque de survenue d'un évènement à travers un modèle à risques instantanés proportionnels (Tsiatis & Davidian, 2004). Cette méthode permet à la fois de ne plus conditionner sur le futur, de prendre en compte l'incertitude de la mesure, et de considérer la VPA comme variable ou fixe au cours du temps. Ces modèles détaillés au Chapitre 2 sont cependant complexes à mettre en œuvre même s'ils sont implémentés dans certains logiciels spécifiques (Rizopoulos, 2011) et peuvent être sensibles aux mauvaises spécifications de modèle (Ferrer et al., 2019).

Ainsi, la littérature s'intéressant au lien entre la VPA et le risque d'évènement semble reposer sur des analyses posant plusieurs problèmes méthodologiques, bien qu'il existe à ce jour des alternatives plus satisfaisantes. Cependant, l'impact de ces méthodes sur l'estimation de la mesure d'association entre VPA à court ou long terme et évènements cérébro-vasculaires n'est pas clair, puisqu'à notre connaissance, aucune étude ne l'a encore évalué.

0-5 Objectifs du travail de thèse

Les objectifs de ce travail de thèse étaient de :

- 1- Identifier les méthodes statistiques employées dans la littérature pour estimer l'association entre la VPA à long terme et les AVC et comparer leur résultat par la réalisation d'une revue systématique avec méta-analyse (Chapitre 1).
- 2- Comparer les résultats de ces méthodes à des méthodes statistiques plus avancées capables de prendre en compte la potentielle variabilité de la VPA, ne conditionnant pas sur le futur, et/ou tenant compte de l'incertitude des mesures pour estimer l'association entre VPA à long terme et risque de récurrence d'AVC, à partir des données de l'essai clinique multicentrique international PROGRESS (Chapitre 2).
- 3- Estimer l'association entre la VPA à court terme et le vasospasme cérébral post hémorragie sous-arachnoïdienne et comparer les résultats des approches précédentes, à partir d'une large base de données cliniques constituée au Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux. (Chapitre 3).

Chapitre 1 : Revue systématique et méta-analyse

Le premier objectif de ce travail de thèse, était d'identifier les méthodes utilisées dans les études précédentes pour quantifier la VPA et pour estimer son association avec le risque d'AVC à l'aide d'une revue systématique de la littérature avec, si les données extraites le permettaient, une méta-analyse.

1-1 Méthodes

1-1-1 Recherche dans la littérature

La revue systématique de la littérature était menée selon les recommandations Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses Statement (PRISMA) (Page et al., 2021). Nous avons restreint nos critères de recherche à l'association entre la VPA à long terme et le risque d'AVC. Les études étaient sélectionnées à partir des bases de données MEDLINE, EMBASE et SCOPUS. La période de publication était limitée du 01/01/1900 au 31/12/2020. Nous avons recherché les termes suivants :

« blood pressure variability » or « variability in blood pressure »

Et

« stroke » ou « cardiovascular disease ».

Les algorithmes de recherche étaient les suivants :

Pour MEDLINE :

("blood pressure variability"[All Fields] OR "variability in blood pressure"[All Fields]) AND ("stroke"[All Fields] OR "cerebrovascular disease"[All Fields]) AND 1900/01/01:2020/12/31 [Date - Publication]

Pour SCOPUS :

TITLE-ABS-KEY("blood pressure variability" OR "variability in blood pressure") AND TITLE-ABS-KEY("stroke" OR "cerebrovascular disease") AND (LIMIT-TO (

DOCTYPE,"ar") AND (EXCLUDE (PUBYEAR,2021)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR (LIMIT-TO (LANGUAGE, "French"))

Pour EMBASE:

('blood pressure variability' OR 'variability in blood pressure') AND ('stroke' OR 'cerebrovascular disease') AND [1900-2020]/py AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

1-1-2 Sélection des études

Chaque étude était sélectionnée de manière indépendante selon les critères d'inclusion et d'exclusion (Tableau 2) par deux investigateurs (Jean-Sebastien Liegey – JSL et Hugues de Courson – HdC). La procédure de sélection consistait en trois étapes successives : premièrement la sélection sur le titre, deuxièmement sélection sur le résumé et enfin, sélection après avoir lu le texte entier. En cas de désaccord entre les deux premiers investigateurs, un troisième (Christophe Tzourio – CT) était consulté afin de trancher sur le fait qu'il faille inclure ou non l'étude.

Critères d'inclusion :

Toutes les études en anglais ou en français s'intéressant au risque de premier AVC en rapport avec la variabilité de la pression artérielle à long terme, basées sur des cohortes ou des essais contrôlés et randomisés. Aucune restriction n'était appliquée sur la taille de l'échantillon.

Critères d'exclusion :

Toutes les études non basées sur des données originales telles que les revues systématiques, les méta-analyses, les lettres ou les éditoriaux, ainsi que les études s'intéressants à la récurrence d'AVC ou le devenir après AVC. Les études cas-témoins ou transversales n'étaient pas retenues. Enfin, les travaux s'intéressant à la VPA à court terme (définie par une VPA battement à battement ou ambulatoire) étaient également exclues. L'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion des études.

Critères d'inclusion
1- <u>Exposition</u> : variabilité de la pression artérielle (VPA) à long terme, sans restriction sur la méthode de mesure
2- <u>Évènement d'intérêt</u> : premier épisode d'accident vasculaire cérébral (AVC), sans restriction sur le type d'AVC.
3- <u>Population</u> : tous types de populations adultes
4- <u>Type d'études</u> : seulement les travaux originaux, études de cohortes ou essais contrôlés et randomisés, sans restriction sur le caractère primaire ou secondaire de l'analyse
5- <u>Langue</u> : anglais et français
6- <u>Année de publication</u> : jusqu'au 31/12/2020

Critères d'exclusion
1- <u>Type d'études</u> : revues systématiques et méta-analyses, études cas-témoins, études transversales, éditoriaux, thèses, livres et chapitres de livres, actes de conférences, résumés issus de congrès et les études animales
2- <u>Évènement</u> : évènement à la suite d'un AVC ou la récurrence d'AVC.
3- <u>Exposition</u> : VPA à court-terme si uniquement étudiée

1-1-3 Extraction des données

Après sélection, les articles étaient examinés en détail par les deux investigateurs (JSL et HdC) qui se sont chargés de manière indépendante de l'extraction des données. De la même façon que lors de la procédure de sélection, en cas de désaccord, le troisième investigateur (CT) avait pour rôle de trancher. Toutes les caractéristiques des études étaient collectées et reportées dans une grille de codage comprenant les informations suivantes : auteurs, année de publication, design de l'étude, caractéristique de la population incluse, indicateur utilisé pour quantifier la VPA, les valeurs de PA utilisées pour le calcul de l'indicateur de la VPA (toutes les valeurs observées au cours du suivi ou une partie seulement et laquelle), modèle statistique employé pour estimer l'association entre la VPA et le risque d'AVC, nombre de mesure de PA, durée du suivi, taille d'échantillon, le nombre d'événements, les

variables d'ajustement et si elles étaient considérées à l'inclusion seulement ou au cours du suivi.

L'association estimée entre la VPA et le risque instantané de survenue d'AVC (rapport des risques instantanés, HR) était extraite soit du texte principal soit des appendices si non présentée dans le test principal. Si les résultats de plusieurs modèles comprenant différents facteurs d'ajustement étaient présentés, les résultats du modèle présentant le plus de facteurs d'ajustements étaient extraits. Si la VPA était traitée à la fois comme une variable continue ou une variable qualitative, les deux étaient extraits. Enfin, si plusieurs paramètres étaient utilisés pour représenter la VPA, tous les résultats étaient extraits.

1-1-4 Méthodologie de la méta-analyse

Nous avons méta-analysé l'estimation de l'effet de la VPA sur le risque d'AVC par l'utilisation de la méthode de l'inverse de la variance et par l'utilisation d'effets aléatoires (Cochrane 2022), méthodes implémentées dans le paquet Meta (v 4.13-0) (Balduzzi et al., 2019) du logiciel R version 4.0.2. Nous avons méta-analysé seulement l'indicateur quantitatif de la VPA le plus fréquemment utilisé. Chaque HR était au préalable recalculé afin d'obtenir un HR correspondant à l'augmentation de 5mmHg de la VPA (HR₅) selon la formule suivante

$$HR_5 = e^{5 \times \frac{\ln HR_x}{x}}$$

1-2 Résultats

1-2-1 Sélection des études

La recherche initiale incluait 1466 articles en incluant les doublons, 393 issus de la base de données MEDLINE, 487 issus de la base de données EMBASE et 586 de la base de données SCOPUS (Figure 5) Après avoir retiré les doublons, 719 articles ont été analysés, 61 ont été sélectionnés sur leur titre et 38 après lecture du résumé. Les principales raisons à l'exclusion étaient un type d'articles inappropriés (thèse, revues systématiques, méta-analyses, étude cas-témoins), ou des études portant sur la

récidive d'AVC. Dix articles supplémentaires ont été exclus après la lecture du texte, majoritairement du fait de présentation d'un critère de jugement principal composite sans présenter les détails concernant l'AVC (n = 5), puis du fait de l'absence de la présentation de l'effet de la VPA sur le risque d'AVC (n = 2), car l'AVC n'était pas l'événement d'intérêt (n = 1) ou car l'analyse ne traitait pas la VPA comme une variable d'exposition (n = 1). Au final, 28 articles ont été retenus pour l'extraction des données.

1-2-2 Caractéristiques des études

Les principales caractéristiques des études sont résumées dans la table 4. La période de publication s'étendait de l'année 2000 jusqu'à 2021 avec une très large majorité (N = 27) depuis 2010. Parmi les 28 études incluses, 18 consistaient en une analyse secondaire d'un essai clinique randomisé et 10 étaient des études de cohorte. Les effectifs variaient de 1234 à environ 3 millions, les deux tiers incluaient cependant une taille d'échantillon supérieure à 5000. La plupart des populations incluses étaient à haut risque cardiovasculaire (c'est-à-dire hypertendue, ou composée de sujets âgés). Seulement trois études étaient menées en population générale. La durée de suivi variait d'environ trois ans à presque 10 ans permettant l'observation d'un nombre d'événements compris entre 66 et 62 523. Le nombre de mesures de PA par sujets utilisé pour les calculs de la VPA s'échelonnait de 3 à 24, et 57 % des études utilisaient au moins cinq mesures.

Tableau 3.Résumé des méthodes statistiques

Caractéristiques	n (%)
Design de l'étude	
- Essai randomisé-contrôlé	18 (64)
- Cohorte	10 (36)
Nombre d'évènements	
- Moins que 100	3 (11)
- 100 to 500	8 (31)
- Plus que 500	15 (58)
Mesure de la VPA	
- ET continu	16 (57)
- ET qualitatif	14 (50)
- CV continu	7 (25)
- CV qualitatif	11 (39)
- ARV continue	7 (25)
- ARV qualitative	7 (25)
- RMSE continue	3 (11)
- RMSE qualitative	1 (4)
- VIM continue	3 (11)
- VIM qualitative	2 (7)
Calcul de la VPA	
Nombre de mesures de PA utilisées	
- < 5	12 (43)
- ≥5 et < 10	13 (46)
- ≥ 10	3 (11)
Utilisation des mesures de PA sur tout le suivi	14 (50)
- En excluant les mesures de PA après l'AVC	3
- En incluant les mesures de PA après l'AVC	11
Utilisation des mesures de PA sur une première période d'observation (méthode dite Landmark)	14 (50)

SD: écart-type; CV: coefficient de variation; ARV: variabilité absolue moyenne; RMSE: carré de l'erreur moyenne; VIM : variabilité indépendante de la moyenne ; VPA : variabilité de la pression artérielle.

1-2-3 Indicateurs de VPA utilisés

Différents indicateurs étaient utilisés pour quantifier la VPA. Parmi eux, le plus fréquemment utilisé était l'écart type (ET) dans 17 études (Tableaux 3 et 5). Les autres paramètres correspondaient au coefficient de variations (CV) utilisé dans 11 études, la variabilité réelle moyenne (ARV) utilisée dans 7 études, le carré de l'erreur moyenne utilisé dans 3 études et enfin la variation indépendante de la moyenne (VIM) retrouvée dans 3 études. 11 études utilisaient plusieurs indicateurs pour quantifier la VPA.

1-2-4 Valeurs de la PA utilisées pour le calcul de la VPA

Le nombre de mesures de PA par sujets utilisé pour les calculs de la VPA s'échelonnait de 3 à 24, avec 57 % des études qui utilisaient au moins 5 mesures.

Dans 14 études sur 28, la VPA était calculée à partir des mesures de PA sur l'ensemble du suivi, parmi lesquelles 11 études utilisaient des mesures de PA situées après la survenue de l'événement. Le HR était alors estimé par un modèle de Cox considérant la VPA ainsi calculée comme une variable fixe dans le temps calculée sur tout ce suivi. Dans 14 autres études, la VPA était calculée dans une première période de suivi seulement et le HR était aussi estimé à l'aide d'un modèle de Cox mais sur une seconde période (approche Landmark) en considérant la VPA comme fixe dans le temps.

1-2-5 Facteurs d'ajustement

Les facteurs d'ajustements dans les modèles étaient très hétérogènes, mais les analyses étaient majoritairement ajustées sur le niveau de PA (n = 25). Cet ajustement était fait sur la PA à baseline (n = 13) ou sur la PA moyenne pendant le suivi (n=12). Un total de 15 études utilisait de l'information recueillie au cours du suivi comme variable d'ajustement (Tableau 5), parmi lesquelles 13 ajustaient sur le niveau de PA au cours du suivi.

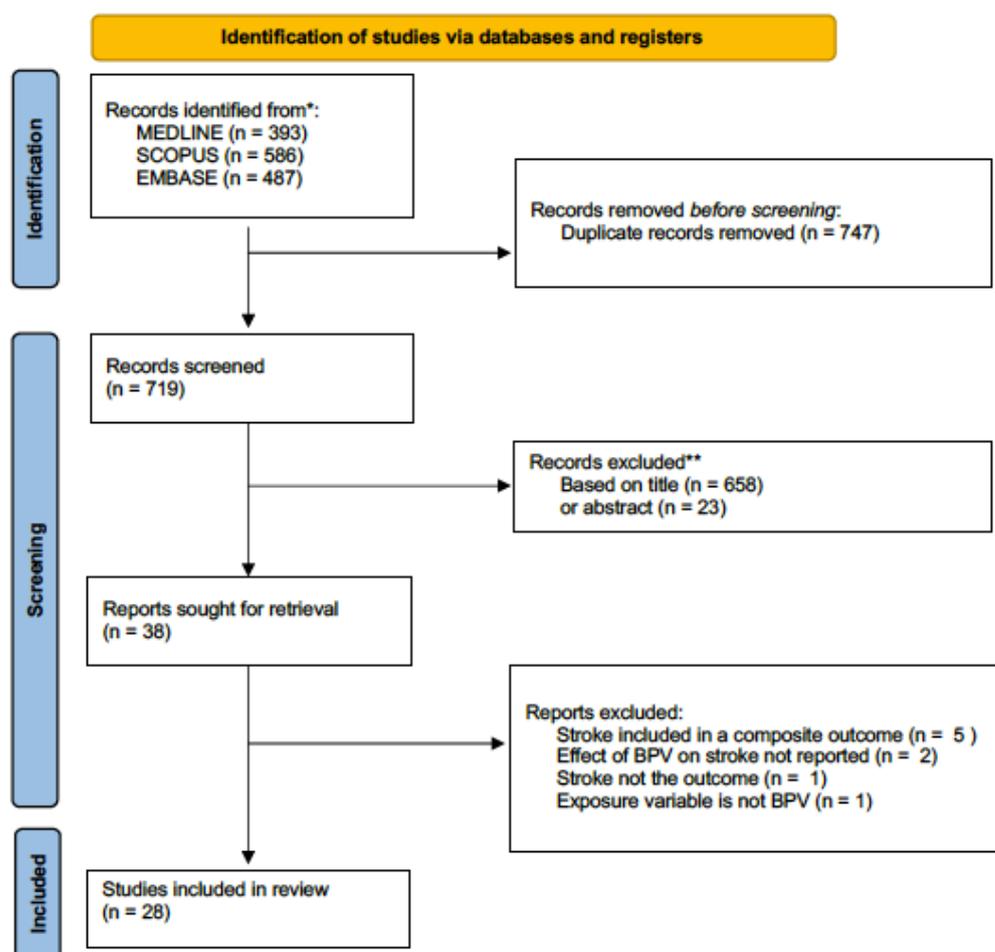
1-2-6 Estimation de l'association entre la VPA et le risque d'AVC

Parmi les 28 études, 17 retrouvaient une association statistiquement significative entre au moins un paramètre de VPA et le risque d'AVC (Tableau 5). Les 14 études qui calculaient la VPA en utilisant les données de PA sur l'ensemble du suivi tendaient à retrouver un effet de la VPA sur le risque d'AVC quantitativement et significativement plus important que les études utilisant une approche de type Landmark. Parmi les études utilisant les mesures de PA sur l'ensemble du suivi, celles qui ne retrouvaient aucun effet de la VPA correspondaient à celles qui excluaient clairement les mesures de PA après la survenue de l'événement.

La méta-analyse était dans un premier temps menée sur les 16 études qui utilisaient l'ET des mesures de PA comme une variable continue selon qu'elles excluaient ou

non les mesures de PA après la survenue d'un AVC (Figure 6). Parmi ces 16 études, 9 calculaient la VPA à partir des mesures de PA sur l'ensemble du suivi avec seulement une excluant les données situées après l'évènement et 7 utilisaient une approche de type Landmark. Globalement, une augmentation de 5 mmHg de la VPA était associée à une augmentation d'environ 20 % du risque instantané d'AVC (HR = 1,19 ; [IC_{95%} : 1,13 – 1,25]). Cependant, l'effet estimé global de la VPA sur le risque d'AVC était inférieur lorsque l'on restreignait l'analyse aux 7 études utilisant l'approche Landmark (HR = 1,11 ; [IC_{95%} : 1,04 – 1,18]) que lorsque l'on restreignait l'analyse aux 9 études qui utilisaient l'ensemble des mesures de PA sur tout le suivi (HR = 1,25 ; [IC_{95%} : 1,17 – 1,34]).

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Figure 5. Flow Chart

Tableau 4. Caractéristiques des études

	Auteurs	Années	Design	Caractéristiques de la population	Nombre de mesures de PA	Durée de suivi	Effectif (nombre d'évènements)	Notes
1	(Bangalore et al., 2017)	2017	Analyse 2nd d'un ERC	Avec facteurs de risques CV	Majoritairement 5	Médiane 4,8 ans	8658/8888 dans l'étude originale (NR ; 345 dans l'étude originale)	
2	(Chang et al., 2017)	2017	Analyse 2nd d'un ERC	Avec facteurs de risques CV	Identique pour tous les sujets : 4	Médiane 3,26 ans	7879 (77)	SPRINT trial
3	(Chowdhury et al., 2014)	2014	Analyse 2nd d'un ERC	Sujets âgés, hypertendus	Médiane : 8 [IQR : 2-19]	Médiane 4,1 ans	5880 (183)	
4	(Del Pinto et al., 2020)	2020	Analyse 2nd d'un ERC	Avec facteurs de risques CV	Moyenne : 16 (ET : 2)	Médiane 3,26 ans	5718 (NR ; 132 dans l'étude originale)	SPRINT trial
5	(Ernst et al., 2020)	2020	Analyse 2nd d'un ERC	Sujets âgés sans maladie cardiovasculaire ni démence, ni handicap ni autre maladie chronique	Identique pour tous les sujets : 3	Médiane : 4,7 ans	16608 (164)	
6	(Gosmanova et al., 2016)	2016	Cohorte	Vétérans américains	Médiane : 24 [IQR : 15-42]	Médiane 8 ans	2865157 (62523)	

7	(Gregg et al., 2021)	2021	Cohorte	Vétérans américains avec une insuffisance rénale chronique	Médiane : 4	Médiane 2,5 ans	31394 (814)	
8	(J. Hata et al., 2013)	2013	Analyse 2nd d'un ERC	Diabète de type 2	Identique pour tous les sujets : 6	Médiane 2,4 ans	8811 (176)	
9	(Kim et al., 2018)	2018	Cohorte	Population Générale à l'exclusion de ceux ayant présenté un IDM ou un AVC	3 mesures (68%) 4 mesures (15%) 5 mesures (17%)	Médiane 5,5 ans	6748773 (22498)	
10	(Li et al., 2020)	2020	Analyse 2nd d'un ERC	Patients d'âge moyen, hypertendus sans maladie cardio-vasculaire	Médiane 5 [IQR : 4-5]	Médiane 3,7 ans	3091 (92)	
11	(Mancia et al., 2017)	2017	Analyse 2nd d'un ERC	A haut risque cardio-vasculaire	Identique pour tous les sujets : ≥ 3 (≥ 5 pour 90% des sujets)	Médiane 4,7 ans	28790 (738)	
12	(McMullan et al., 2014)	2014	Analyse 2nd d'un ERC	Diabète de type 2 avec néphropathie	Identique pour tous les sujets : 4	Moyenne : 2,6 ans	2739 (180)	
13	(Mehlum et al., 2018)	2018	Analyse 2nd d'un ERC	Hypertendus avec facteurs de risques cardiovasculaires	Moyenne 8.7 (ET : 1,7)	Moyenne : 4,2 ans	13803 (444)	
14	(Men et al., 2017)	2017	Analyse 2nd d'un ERC	Hypertendus, âgés de 45 à 75 ans	Médiane : 14.6 [IQR : 1-22]	Médiane : 4,5 ans	18883 (365)	Les auteurs ont étudié l'influence du nombre de mesures de PA et

15	(Muntner et al., 2015)	2015	Cohorte	Hypertendus, âge > 55 ans	Au moins 5 avec imputation de données si moins de 5 mesures	Moyenne : 2,7 ans	25814 (606)	retrouvaient un effet significatif.
16	(Ohkuma et al., 2017)	2017	Analyse 2nd d'un ERC	Diabète de type 2 avec facteurs de risque cardio-vasculaire	Identique pour tous les sujets : 6	Médiane 7,6 ans	9114 (668)	
17	(Poortvliet et al., 2012)	2012	Analyse 2nd d'un ERC	Sujets âgés à haut risque cardio-vasculaire	Identique pour tous les sujets : 9	Moyenne : 7,1 ans	1808 (245)	
18	(Proietti et al., 2017)	2017	Analyse 2nd d'un ERC	Fibrillation atriale	Identique pour tous les sujets : 4	Médiane : 3,6 ans	3843 (149)	
19	(Rothwell et al., 2010) ASCOT-PBLA	2010	Analyse 2nd d'un ERC	A risque d'AVC	Médiane : 3.25	> 5 ans	19257 (2011)	Certains sujets avaient un antécédent d'AVC (11%)
20	(Seo et al., 2018)	2018	Cohorte	Dans les suites d'une pose de stents coronaire par voie percutanée	3 mesures (7.1%) 4 mesures (12.2 %) 5 mesures (21.1 %) 6 mesures (59.6 %)	Médiane : 2,5 ans	1234 (NR)	Certains sujets avaient un antécédent d'AVC (environ 5%)
21	(Shimbo et al., 2012)	2012	Cohorte	Femmes en postménopause	≥ 3	Identique pour tous les sujets : 3	58228 (997/an)	Résultats présentés uniquement pour les sujets n'utilisant pas de thérapie antihypertensive, la cohorte complète incluant 3852 sujets avec des résultats similaires dans le
22	(Suchy-Dicey et al., 2013)	2013	Cohorte	Population générale	Identique pour tous les sujets : 5	Moyenne : 9,9 ans	1642 (195)	

							groupe des sujets traités
23	(Vidal-Petiot et al., 2017)	2017	Analyse 2nd d'un ERC	Coronaropathie	≥ 3 et ≤ 5	Médiane : 2,6 ans	13794 (177)
24	(Vishram et al., 2015)	2015	Analyse 2nd d'un ERC	Hypertendus, âgés entre 55 et 80 ans, hypertrophie ventriculaire gauche	Identique pour tous les sujets : 4	Moyenne : 4,8 ans	8505 (630)
25	(Wei et al., 2021) Placebo arm	2021	Analyse 2nd d'un ERC	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	≥ 3	Médiane : 3,1 ans	1577 (125)
26	(Wu et al., 2017)	2016	Cohorte	Âgé de 70-79 ans	Identique pour tous les sujets : 5	Identique pour tous les sujets : 5 ans	1877 (156)
27	(Yinon et al., 2013)	2013	Cohorte	Population générale	Médiane 3,8 [2 – 4]	Moyenne : 6,5 ans	11153 (66)
28	(Yu et al., 2014)	2014	Cohorte	Hypertendus	≥ 6	Moyenne : 4 ans	122636 (4522)

ECT : essai contrôlé et randomisé ; PA : pression artérielle. Les données sont présentées par ordre alphabétique

Tableau 5. Méthodes statistiques et résultats.

Étude	Paramètre de VPA (tous fixes dans le temps)	Période de calcul de la VPA	Comparaison	HR [IC 95%]	Facteurs d'ajustement à baseline	Facteurs d'ajustement au cours du suivi
Bangalore 2016						
	ARV	Tout le suivi à partir du 3 ^{ème} mois suivant la randomisation en incluant les PA après l'évènement	Pour l'augmentation d'1 ET (7,2 mmHg) de l'ARV	1,33 [1,20 – 1,47]	Age, sexe, PAS à la randomisation, PAD à la randomisation, angioplastie coronaire, pontage coronarien, maladie cérébro-vasculaire, maladie vasculaire périphérique, fibrillation atriale ou flutter, hypertension, diabète, utilisation d'ARA 2, utilisation d'inhibiteurs calciques.	LDL-C moyen durant le suivi
Chang 2017						
	CV	Landmark à 12 mois	5 ^{ème} (Moyenne :14,5 ; ET : 3,4 %) Vs 1er quintile (moyenne : 2,7 ET :1,0 %)	1,13 [0,57 – 2,26]	Age, sexe, origine ethnique, insuffisance rénale chronique, coronaropathie, nombre de thérapeutiques antihypertensive, groupe de randomisation	PAS durant le suivi
Chowdhury 2014						
	ET	Tout le suivi depuis le 6 ^{ème} mois après la randomisation en incluant les mesures de PA après l'évènement	Décile supérieur (NR) vs décile inférieur (NR) de l'ET	2,78 [1,28 – 6,05]	Age (> ou < 75 ans), sexe, lieu de résidence, IMC, diabète, niveau d'éducation, tabagisme, antécédent de coronaropathie, PAS à la randomisation, groupe de randomisation	PAS moyenne durant le suivi
	ARV		Décile supérieur (NR) vs décile	4,29 [1,87 – 9,83]	Idem	

		inférieur (NR) de l'ARV		
ET		Probablement pour une augmentation d'1 mmHg	1,07 [1,04 – 1,10]	Idem
ARV		Probablement pour une augmentation d'1 mmHg	1,04 [1,03 – 1,06]	Idem

Del Pinto 2020

CV	Tout le suivi après une période de stabilisation (3 mois après la randomisation) en excluant les mesures de PA après l'évènement.	VPA élevée (CV > 10%) vs CV 5- 10%	1,56 [0,77 – 3,20]	Groupe de traitement, âge ≥ 75 ans, pression pulsée à baseline, origine ethnique, maladie cardiovasculaire ou insuffisance rénale chronique pré-existante, sexe, tabagisme, nombre de traitement pendant l'étude.
CV		VPA basse (CV < 5%) vs CV 5-10 %	1,31 [0,49 – 3,60]	Idem

Ernest 2020

ET	Landmark à 2 ans	Pour l'augmentation d'1 mmHg	1,03 [1,01 – 1,05]	Age, sexe, diabète, tabagisme, pays, prise d'aspirine, origine ethnique, IMC, moyenne de la PAS de baseline jusqu'à la seconde visite annuelle, utilisation de traitements anti-hypertenseurs à baseline.
ET		Deuxième (9,2 mmHg) vs premier tercile	1,43 [0,94 – 2,16]	Idem

Gosmanova 2016

ET		Troisième (17,0 mmHg) vs premier tercile	1,56 [1,04 – 2,33]	Idem
ET	Tout le suivi en incluant les mesures de PA après l'évènement	Deuxième (10,3 – 12,7 mmHg) vs premier (<10,3 mmHg) quartile	2,05 [1,95 – 2,14]	Age, sexe, origine ethnique, DFG estimé, comorbidités (diabète, hypertension, maladie cardio-vasculaire, maladie artérielle périphérique, insuffisance cardiaque congestive, maladie pulmonaire chronique, maladie rhumatoïde, ulcère peptique, maladie hépatique chronique, hémiplégie, cancer, revenu par habitant, statut marital, connectivité, traitement par statines, vaccination contre la grippe, fréquence des visites chez un professionnel de santé, vie dans une habitation stressante, bas niveau d'éducation, bas niveau d'emploi, pauvreté persistante, non observance aux diagnostics médicaux, PAS et PAS à baseline, traitement par anti-hypertenseurs à baselin et région géographique.
ET		3 ^{ème} (12,8 – 15,5 mmHg) vs 1 ^{er} quartile	3,63 [3,47 – 3,79]	Idem
ET		4 ^{ème} (\geq 15,6 mmHg) vs 1 ^{er} quartile	6,60 [6,32 – 6,89]	Idem

(< 10,3 mmHg)

Gregg 2021

CV	Landmark à 6 mois	Second vs 1 ^{er} quintile	1,54 [1,07 – 2,50]	Nombre total de mesures de PA, nombre total de visites, âge, sexe, origine ethnique, DFG estimé, PAS, IMC, albuminurie, protéinurie, tabagisme, diabète, insuffisance cardiaque congestive, maladie vasculaire, cancer, traitements dans l'année avant la date index
CV		3 ^{ème} vs 1 ^{er} Quintile	1,98 [1,32 – 2,97]	Idem
CV		4 ^{ème} vs 1 ^{er} Quintile	2,28 [1,53 – 3,40]	Idem
CV		5 ^{ème} vs 1 ^{er} Quintile	2,79 [1,88 – 4,13]	Idem

Hata 2013

ET	Landmark à 24 mois	Pour une augmentation d'1 ET (entre 4,8 et 5,3 mmHg) de l'ET	1,08 [0,93 – 1,25]	Age, sexe, traitement anti-hypertenseur randomisé, groupe de contrôle de glycémie randomisé, région d'habitation, ancienneté du diabète, tabagisme actif, consommation active d'alcool, fréquence cardiaque, cholestérol total, log de la triglycémie, IMC, utilisation de bêta-bloquants, utilisation d'inhibiteurs calciques.	Moyenne de la PAS au cours du suivi
CV		Pour une augmentation d'1	1,08 [0,96 – 1,25]	Idem	

Kim 2018

		ET (entre 3,4 et 3,5 %) du CV		Age, sexe, consommation d'alcool, tabagisme, pratique régulière d'exercice, revenus, glycémie à jeûn à baseline, cholestérol total, PAS, IMC.
CV	Tout le suivi en incluant les mesures de PA après l'évènement	Pour une augmentation de 5% du CV	1,09 [1,07 – 1,10]	
CV		Second quartile (8,5 %) vs 1 ^{er} quartile (7,0 %)	1,00 [0,96 – 1,04]	Idem
CV		3 ^{ème} quartile (10,1 %) vs 1 ^{er} quartile (7,0 %)	1,04 [1,00 – 1,08]	Idem
CV		4 ^{ème} quartile (12,1 %) vs 1 ^{er} quartile (7,0 %)	1,14 [1,10 – 1,18]	Idem
ET		2 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} quintile (NR)	1,11 [1,08 – 1,15]	Idem
ET		3 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} quintile (NR)	1,21 [1,16 – 1,25]	Idem
ET		4 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} quintile (NR)	1,34 [1,27 – 1,41]	Idem
ET		5 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR)	1,50 [1,34 – 1,68]	Idem
VIM		2 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} quintile (NR)	1,08 [1,04 – 1,11]	Idem
VIM		3 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) quintile	1,16 [1,12 – 1,21]	Idem
VIM		4 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) quintile	1,31 [1,24 – 1,38]	Idem

VIM		5 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} quintile (NR)	1,47 [1,30 – 1,67]	Idem
ARV		2 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) quintile	1,09 [1,06 – 1,13]	Idem
ARV		3 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) quintile	1,20 [1,16 – 1,25]	Idem
ARV		4 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) quintile	1,30 [1,23 – 1,37]	Idem
ARV		5 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) quintile	1,32 [1,17 – 1,49]	Idem

Li 2020

ET	Landmark à 12 mois	Pour l'augmentation d'1 ET (NR) de l'ET	1,41 [1,17 – 1,69]	Age, sexe, centre d'étude, groupe de traitement dans l'étude, polymorphisme MTHFR C677T, IMC, DFG estimé, diabète, cholestérol total, protéinurie à baseline, nombre de thérapeutiques anti-hypertensive concomitantes, observance des traitements.	Moyenne de la PAS durant le suivi.
CV		Pour l'augmentation d'1 ET (NR) du CV	1,43 [1,19 – 1,72]	Idem	

Mancia 2017

CV	Landmark à 24 mois	2 ^{ème} (5,3 – 7,3%) vs 1 ^{er} quintile (0,0 – 5,3 %)	0,96 [0,76 – 1,21]	Age, sexe, origine ethnique, IMC, tabagisme et consommation d'alcool, PAS et fréquence cardiaque à baseline, hypertension, diabète, fibrillation atriale,	Fréquence cardiaque moyenne et variabilité de la fréquence cardiaque visite à visite.
----	--------------------	---	-----------------------	---	---

				antécédent d'AVC ou d'infarctus du myocarde, DFG estimé, traitements habituels, traitement assigné à la randomisation, événements non fatals, observance des traitements	
		3 ^{ème} (7,3 – 9,4 %) vs 1 ^{er} quintile (0,0 – 5,3 %)	0,99 [0,79 – 1,25]	Idem	
		4 ^{ème} (9,4 – 12,1 %) vs 1 ^{er} quintile (0,0 – 5,3 %)	1,05 [0,84 – 1,32]	Idem	
		5 ^{ème} (12,1 – 33,9 %) vs 1 ^{er} quintile (0,0 – 5,3 %)	0,99 [0,78 – 1,24]	Idem	
McMullan 2014					
ET	Landmark à 12 mois	Pour une augmentation d'1 ET (6,8 mmHg)	1,01 [0,80 - 1,27]	Age, sexe, tabagiques, traitement assigné par l'étude, origine ethnique. Calculé à partir des mois 3 à 12 : DFG estimé moyen, PAS moyenne, moyenne de la log transformation du ratio albumine-créatinine	
Mehlum 2018					
ET	Tout le suivi depuis le 6 ^{ème} mois après la randomisation en incluant les mesures de PA après l'évènement.	5 ^{ème} (> 13,66 mmHg) vs 1 ^{er} quintile (< 5,83 mmHg)	1,5 [1,1 – 2,1]	Age, sexe, traitement alloué, diabète, fibrillation atriale, créatininémie, fréquence cardiaque, hypertrophie ventriculaire gauche, statut tabagique, antécédent d'infarctus du myocarde, AVC, AIT ou	Moyenne de la PAS durant le suivi

				maladie artérielle périphérique.
CV		5 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) quintile	1,4 [1,0 – 1,8]	Idem
ARV		5 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) quintile	1,3 [1,0 – 1,8]	Idem
ET		Pour une augmentation de 5 mmHg	1,20 [1,10 – 1,31]	Idem
CV		Pour une augmentation de 5%	1,31 [1,16 – 1,49]	Idem
ARV		Pour une augmentation de 5 unités (NR)	1,12 [1,04 – 1,31]	Idem

Men 2017

				Age, sexe, centre, groupe de traitement, facteurs de risque d'AVC à baseline (PAS à baseline, glycémie à jeun, cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol), homocystéine, créatinine, statut tabagique, consommation d'alcool et IMC	Moyenne de la PAS entre les visites
ET	Landmark à la 12 ^{ème} visite avec nécessité d'au moins 6 mesures entre baseline et la 12 ^{ème} visite.	5 ^{ème} (19,15 – 43,55 mmHg) vs 1 ^{er} (1,24 -9,90) quintile	0,91 [0,51 – 1,63]		
CV		5 ^{ème} (13,32 – 28,64) vs 1 ^{er} quintile (1,05 - 7,08)	1,06 [0,63 – 1,76]	Idem	
ARV		5 ^{ème} (22,67 – 61,07) vs 1 ^{er} quintile (0,80 – 10,0)	1,66 [0,77 – 3,59]	Idem	

Muntner 2015

ET	Landmark à 28 mois	5 ^{ème} ($\geq 14,4$ mmHg) vs 1 ^{er} ($< 6,5$ mmHg) quintile	1,46 [1,06 – 2,01]	Age, sexe, origine ethnique, région d'habitation, groupe de randomisation, statut tabagique, IMC, DFG estimé, cholestérol total, antécédent d'infarctus du myocarde, d'AVC, de fibrillation atriale, de revascularisation ou d'autre maladie athérosclérotique, sous-décalage majeur du ST ou inversion de l'onde T, hypertrophie ventriculaire gauche, LDL-cholestérol, traitement par aspirine, ou de traitement anti-hypertenseur avant la randomisation, nombre d'années d'étude	Moyenne de la pression pulsée, observance aux traitements, traitements anti-hypertenseurs pris, changement dans le traitement anti-hypertenseur, prise de statine et la moyenne de la PAS.
ARV		5 ^{ème} ($\geq 16,0$ mmHg) vs 1 ^{er} ($< 6,7$ mmHg) quintile	1,27 [0,94 – 1,73]	Idem	
CV		5 ^{ème} ($\geq 14,1$ mmHg) vs 1 ^{er} ($< 6,8$ mmHg) quintile	1,44 [1,08 – 1,93]	Idem	

Ohkuma 2017

ET	Landmark à 24 mois	Pour l'augmentation d'1 ET (5,0 mmHg)	1,05 [0,97 – 1,14]	âge, sexe, région d'habitation, ancienneté du diabète, tabagisme actif, consommation active d'alcool, fréquence cardiaque, cholestérol total, log des triglycérides, IMC, utilisation de bêtabloquants, utilisation d'inhibiteurs calciques,	
----	--------------------	---------------------------------------	-----------------------	--	--

				groupe de randomisation du traitement anti- hypertenseur et du contrôle glycémique et la PAS au 24 ^{ème} mois.	
CV		Pour l'augmentation d'1 ET (3,4%)	1,05 [0,97 – 1,13]	Idem	
VIM		Pour l'augmentation d'1 ET (4,7 mmHg)	1,05 [0,97 – 1,13]	Idem	
ARV		Pour l'augmentation d'1 ET (6,1 mmHg)	1,02 [0,95 – 1,11]	Idem	
RMSE		Pour l'augmentation d'1 ET (5,0 mmHg)	1,06 [0,98 – 1,15]	Idem	

Poortvliet 2012

				Traitement randomisé, pays, âge, sexe, tabagisme actif, antécédent de diabète, d'hypertension de maladie cardiovasculaire ou de maladie cérébrovasculaire ou de maladie vasculaire périphérique, IMC, HDL- cholestérol, LDL- cholestérol	PAS Moyenne durant le suivi
ET	Landmark à 24 mois	4 ^{ème} (> 16,5 mmHg) vs 1 ^{er} (≤10,5 mmHg) quartile	1,3 [0,9 – 1,8]		
ET		Pour une augmentation d'1 ET (4,88 mmHg)	1,1 [1,0 – 1,3]	Idem	

Proietti 2017

ET	Tout le suivi, incluant les mesures de PA après l'évènement.	Pour l'augmentation d'1 ET (NR)	1,06 [1,02 – 1,10]	Prise de warfarin, maladie rénale ou hépatique, maladie pulmonaire, traitement randomisé, insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge,	Temps dans l'objectif thérapeutique
----	--	------------------------------------	-----------------------	---	--

diabète, AVC/AIT,
infarctus du myocarde,
maladie artérielle
périphérique et le sexe.

**Rothwell 2010
(ASCOT-PBLA)**

ET		4 ^{ème} ($\geq 17,4$ mmHg) vs 1 ^{er} ($< 10,09$ mmHg) quartile	2,33 [1,30 – 4,16]	Idem
ET	Tout le suivi depuis 6 mois après la randomisation, probablement en incluant les mesures de PA après l'évènement	10 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} décile (NR)	2,57 [1,59 – 4,15]	NR
CV		10 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} décile (NR)	2,06 [1,28 – 3,31]	NR
VIM		10 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} décile (NR)	1,80 [1,15 – 2,80]	NR
ARV		10 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} décile (NR)	2,19 [1,38 – 3,47]	NR
RMSE		10 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} décile (NR)	2,53 [1,52 – 4,21]	NR
ET		Pour une augmentation d'1 ET (NR)	1,69 [1,34 – 2,11]	NR
CV		Pour une augmentation d'1 ET (NR)	1,78 [1,40 – 2,26]	NR
VIM		Pour une augmentation d'1 ET (NR)	1,71 [1,39 – 2,12]	NR

Seo 2018	ARV		Pour une augmentation d'1 ET (NR)	1,45 [1,18 – 1,80]	NR	Age, sexe, IMC, hypertension, antécédent d'accident cérébro-vasculaire, PAS initiale, PAD initiale, traitements à la sortie, fraction d'éjection du ventricule gauche, glycémie, diminution de la fonction rénale, protéine C réactive ultrasensible, protéines, maladie des vaisseaux extensive, diamètre du stent.
Shimbo 2012	CV	Tout le suivi, probablement en excluant les mesures de PA après l'évènement	Haut CV vs bas CV (cut-off : médiane du CV: 8,78 mmHg)	1,57 [0,58 – 4,29]	Age, origine ethnique, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme, niveau d'éducation, traitement hormonal précédent, activité physique, IMC, antécédent de coronaropathie, antécédent de fibrillation atriale, hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, antécédent d'AVC, traitement hormonal alloué	PAS moyenne, fréquence cardiaque moyenne, prise de traitements anti-hypertenseurs.
Suchey-Dicey 2013	ET	Tout le suivi en incluant les mesures de PA après l'évènement.	Pour une augmentation de 5 mmHg	1,16 [1,08 – 1,24]	Idem	
	ET		4 ^{ème} ($\geq 13,0$ mmHg) vs 1 ^{er} (< 6 mmHg) quartile	1,72 [1,28- 2,32]	Idem	

Groupe non traité	RMSE	Landmark à la 5 ^{ème} visite	Pour l'augmentation d'1 ET (4 mmHg)	1,03 [0,89 – 1,21]	Age, sexe, caucasien, IMC, diabète de type 2, antécédent de tabagisme, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol.
-------------------	------	---------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	--

Vidal-Petiot 2017

	ET	Landmark à 12 mois après la randomisation	Pour une augmentation de 5 mmHg de l'ET	1,05 [0,90 – 1,21]	Age, sexe, origine ethnique, région d'inclusion, IMC, statut tabagique, antécédent d'infarctus du myocarde, antécédent d'angioplastie coronaire, antécédent de pontage coronarien, coronaropathie multi-tronculaire, maladie polyvasculaire, antécédent familial de coronaropathie, DFG à baseline, prise de bêtabloquant, aspirine, ARA 2, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol à baseline, activité phospholipase A2, moyenne de la PAS pendant la première année
	ARV		For a 5-mmHg increase in ARV	1,03 [0,91 – 1,16]	Idem
	ET		2 ^{ème} (4,67 – 7,00 mmHg) vs 1er (< 4,67 mmHg) tertile	1,10 [0,77 – 1,59]	Idem
	ET		3 ^{ème} (≥ 7,00 mmHg) vs 1er (< 4,67 mmHg) tertile	1,13 [0,79 – 1,63]	Idem

ARV		2 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) tertile	1,01 [0,69 – 1,48]	Idem
ARV		3 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} (NR) tertile	1,16 [0,80 – 1,69]	Idem

Vishram 2015

ET	Tout le suivi à partir du 6 ^{ème} mois après la randomisation en incluant les mesures de PA après l'évènement.	Pour une augmentation d'1 mmHg	1,02 [1,00 – 1,04]	Score de risque de Framingham, hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, log 10 du ratio albuminurie/créatininurie, traitement par atenolol, cardiopathie ischémique, antécédent d'évènement cardiovasculaire ou d'AIT.	PA moyenne du 6 au 24 ^{ème} mois.
----	---	--------------------------------	-----------------------	--	--

Wei 2021 (bras placebo)

ET	Tout le suivi, probablement en incluant les mesures de PA après l'évènement.	Pour l'augmentation d'1 ET (5,5 mmHg) de l'ET	1,33 [1,09 – 1,63]	Sexe, âge, origine ethnique, IMC, fréquence cardiaque, tabagisme actif, stade NYHA, dyslipidémie, diabète, prise de traitement anti-hypertenseurs par classe pharmacologique, prise d'aspirine, prise de traitement hypolipémiant, autre traitement cardiovasculaire, agents antidiabétiques.	PA moyenne pendant le suivi
ARV		Pour l'augmentation d'1 ET (5,3 mmHg) de l'ARV	1,29 [1,07 – 1,56]	Idem	
VIM		Pour l'augmentation d'1 ET (6,7 mmHg) de la VIM	1,33 [1,10 – 1,61]	Idem	

Wu 2017

RMSE	Landmark à la 5 ^{ème} visite de suivi	Pour l'augmentation d'1 ET (NR)	1,09 [0,80 – 1,48]	Données démographiques (âge, sexe, origine ethnique, niveau d'éducation), données cliniques (glycémie à jeun, HDL-cholestérol à jeun, LDL-cholestérol à jeun, triglycéridémie à jeun), prise de traitements anti-hypertenseurs (jamais, régulièrement, de manière sporadique), statut tabagique, IMC	SBP mean and slope
------	--	---------------------------------	-----------------------	--	--------------------

Yinon et al 2013

ET	Tout le suivi en excluant les mesures de PA après l'évènement (qui est le décès).	Pour l'augmentation d'1 ET (10,27 mmHg)	1,51 [0,93- 2,44]	Age, sexe, PAS à baseline, fréquence cardiaque et consommation de feuilles de bétel	
ET		2 ^{ème} (7,36 – 11,49 mmHg) vs 1er tertile (< 7,36 mmHg)	0,70 [0,30 – 1,63]	Idem	
ET		3 ^{ème} (> 11,49 mmHg) vs 1er tertile (< 7,36 mmHg)	1,43 [0,73 – 2,79]	Idem	

Yu 2014

ET	Tout le suivi, probablement en incluant les mesures de PA après l'évènement.	4 ^{ème} (NR) vs 1er quartile (NR)	1,933 [1,742 – 2,145]	âge, IMC, sexe, infarctus du myocarde, angor, insuffisance cardiaque congestive, tabagisme, cholestérol total, antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce, diabète, hypertrophie ventriculaire gauche, protéinurie, créatininémie anormale,	PAS moyenne
----	--	--	--------------------------	--	-------------

			plaque d'athérome et sténose de l'artère rénale.	
CV	4 ^{ème} (NR) vs 1 ^{er} quartile (NR)	1,828 [1,650 – 2,026]	Idem	
ET	Pour une augmentation d'1 mmHg	1,042 [1,021 – 1,064]	ET de la PAD, âge, sexe, angor, cholestérol total, diabète et plaque d'athérome	PAS moyenne
CV	Pour une augmentation d'1 mmHg	1,183 [1,010 – 1,356]	Idem à l'exception de la PAS moyenne au cours du suivi	

IMC : indice de masse corporelle, PAS: pression artérielle systolique, PAD: pression artérielle diastolique, NR: non rapporté, AIT : accident ischémique transitoire, DFG : débit de filtration glomérulaire, HDL-cholestérol : high density lipoprotein cholestérol, LDL-cholestérol :low-density lipoprotein cholesterol, ET : écart-type, CV : coefficient de variation, ARV : variabilité moyenne réelle, VIM : variabilité indépendante de la moyenne ; RMSE : carré de l'erreur moyenne

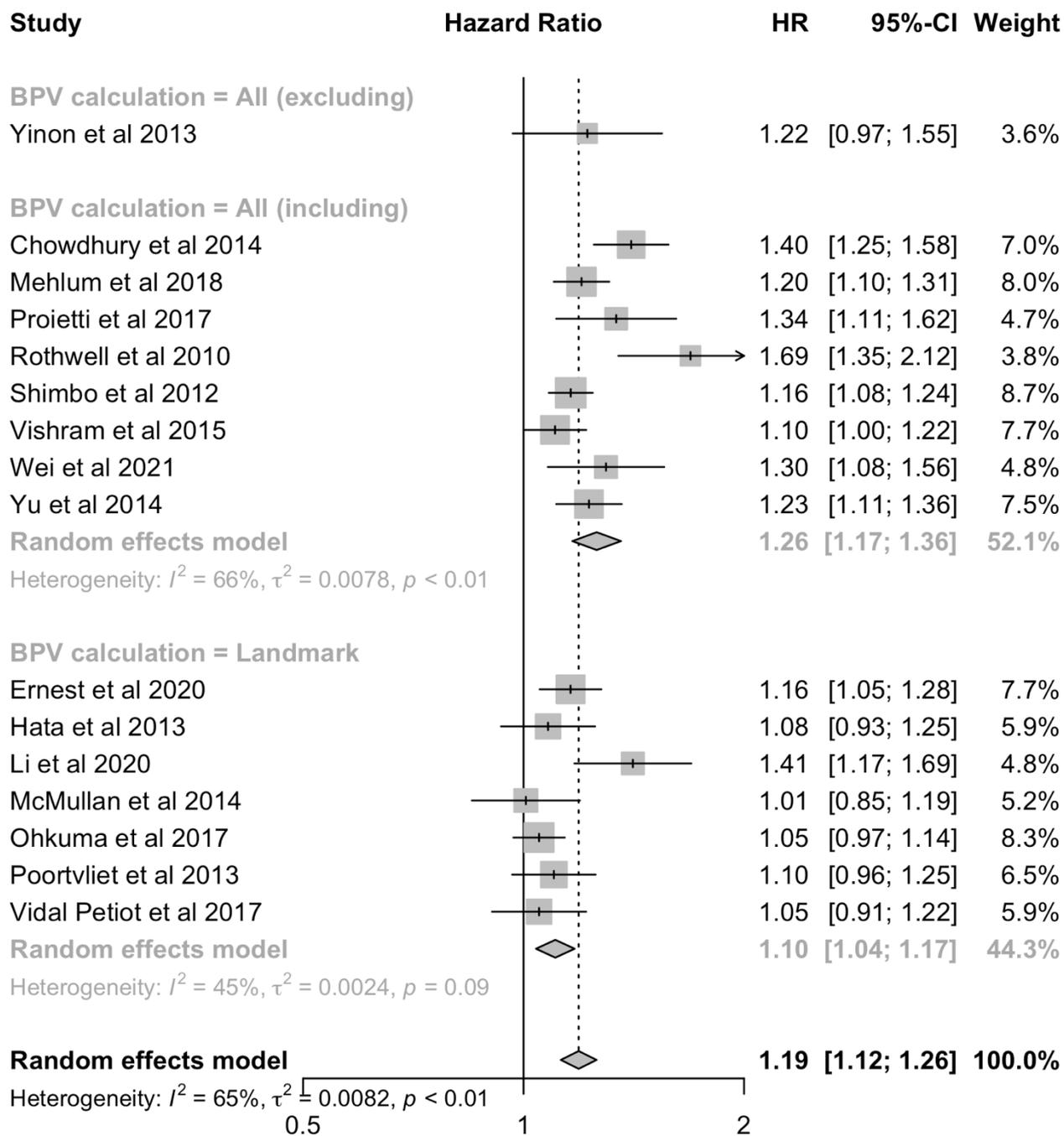


Figure 6. Forrest Plot

1-3 Discussion

Dans cette méta-analyse portant sur 28 études, nous avons mis en évidence qu'une augmentation de la VPA était associée à augmentation du risque d'AVC (HR = 1,19 ; IC 95% [1,12 – 1,26] ; pour une augmentation de 5 mmHg de la VPA). Ce résultat global, bien que reposant sur un plus large effectif d'études, est similaire aux méta-analyses déjà publiées en 2014 (HR = 1,17 ; IC 95% [1,07 – 1,28]) et 2016 (HR = 1,19 ; IC 95% [1,11 – 1,27]) (Diaz et al., 2014; Stevens et al., 2016). Cependant, notre travail se distingue par la stratification de l'analyse en fonction de la méthode utilisée pour estimer la VPA, ce qui produit des résultats contradictoires. L'ampleur de l'association estimée était bien plus importante lorsque les auteurs utilisaient les mesures de PA situées après la survenue de l'AVC (HR = 1,26 ; IC 95% [1,17 – 1,36] ; pour une augmentation de 5 mmHg de la VPA) plutôt qu'en restreignant l'analyse à une première période de suivi (HR = 1,10 ; IC 95% [1,04 – 1,17]).

L'utilisation de toutes les mesures de PA sur tout le suivi pour estimer la VPA dans une première étape et l'inclure comme une variable fixe dans le temps dans un modèle de Cox en deuxième étape soulève plusieurs problèmes méthodologiques. Premièrement, cette approche conditionne sur le futur. Plus précisément, à chaque temps d'évènement, le modèle de Cox compare la valeur de la VPA chez le sujet présentant l'évènement par rapport aux sujets à risque au même moment incluant ainsi les mesures de PA recueillies dans le futur. Un tel conditionnement sur le futur est à risque de biaiser l'estimation des rapports de risques instantanés et ce d'autant plus si la VPA est calculée en utilisant des mesures de PA situées après l'évènement (Andersen & Keiding, 2012; de Courson et al., 2018; Torp-Pedersen et al., 2018). En revanche, l'approche de type Landmark ne conditionne pas sur le futur. Cependant, elle expose à un potentiel biais de sélection en excluant les sujets présentant un évènement précoce, et à une potentielle perte de puissance du fait d'un nombre moins important d'évènements. En effet, la VPA est calculée sur une période initiale de suivi qui sera réduite, et le HR est estimé à partir des sujets à risque uniquement à l'issue de cette période. Tous ceux qui présentent un évènement précoce, et ainsi ceux qui sont potentiellement atteints d'une plus grande VPA (si on considère que la VPA est effectivement associée à un risque plus important d'évènement) sont ainsi exclus lors d'une analyse de type Landmark. Ce dernier point pourrait expliquer pourquoi l'estimation obtenue avec cette méthode est plus faible dans notre analyse stratifiée.

De plus, considérer la VPA comme une variable fixe dans le temps fait l'hypothèse que la VPA est elle-même constante au cours du temps ce qui semble peu probable d'un point de vue clinique tant un grand nombre de facteurs influencent la PA, en particulier dans le cadre des AVC dont un des éléments de prévention secondaire est le contrôle de la PA. Il conviendrait ainsi d'explorer l'impact de méthodes plus avancées prenant en compte ces problèmes méthodologiques que sont le conditionnement sur le futur et la modélisation de la VPA comme une variable dynamique au cours du temps. Plusieurs possibilités s'offrent aux chercheurs, comme le fait de simplement modéliser la VPA comme variable au cours du temps dans un modèle de Cox dit « dépendant du temps ». Cette méthode potentiellement simple à mettre en œuvre permet de recalculer la VPA à chaque temps de mesure de la PA et d'ainsi éviter le conditionnement sur le futur et de considérer la VPA comme variable au cours du temps. Cependant, il s'agit toujours d'une méthode en 2 étapes, ne prenant pas en compte l'incertitude autour de la mesure de la PA dans la première étape dans l'estimation en deuxième étape, des rapports de risque instantanés. D'autres méthodes, plus complexes à mettre en œuvre, permettent de prendre en compte l'ensemble de ces problématiques en estimant l'association dans une seule étape, prenant ainsi en compte l'incertitude de la mesure, le conditionnement sur le futur et permettant de considérer la VPA comme variable au cours du temps.

Notre étude a plusieurs forces et notamment l'évaluation des méthodes et des intervalles de temps utilisés pour quantifier la VPA, ce qui a permis d'en évaluer l'impact potentiel sur les résultats. Nous avons également choisi de concentrer notre travail sur la survenue d'un premier AVC afin d'éviter l'hétérogénéité en rapport avec les différents outcomes.

Cependant, notre travail possède plusieurs limites, notamment concernant les populations incluses dans les études qui étaient le plus souvent porteuses de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires comme le diabète ou l'hypertension artérielle notamment et seulement 3 études étaient menées en population générale. Il existait ainsi une hétérogénéité majeure dans les facteurs d'ajustement, certains auteurs utilisant uniquement des facteurs recueillis à baseline, d'autres des variables recueillies sur l'ensemble du suivi. De plus, la sélection de facteurs d'ajustements hétérogènes dont le caractère confondant n'est pas établi peut-être responsable d'une estimation biaisée de l'association. Nous avons utilisé uniquement les résultats extraits des études publiées alors qu'une analyse sur données individuelles aurait

permis d'harmoniser les facteurs d'ajustement et de prendre en compte de potentiels facteurs confondants similaires. Cependant, il est peu probable que les différences observées en fonction de la méthode d'estimation (Landmark ou tout le suivi) soient expliquées seulement par l'hétérogénéité des populations et des facteurs d'ajustement.

1-4 Conclusion du chapitre

Ce premier chapitre de revue systématique et méta-analyse met en évidence l'hétérogénéité des méthodes utilisées pour calculer la VPA et l'impact de celles-ci dans l'estimation du risque d'AVC qui y est associé. Il semble ainsi nécessaire de mettre en œuvre un consensus à la fois dans la définition de la VPA et dans le choix de la méthode statistique et des facteurs usuels d'ajustement, par exemple à travers l'utilisation d'un large consortium comme le Variable Brain consortium. De plus, il existe des méthodes disponibles et plus justes prenant en compte les trois problèmes méthodologiques cités à savoir le conditionnement sur le futur, la non prise en compte de l'incertitude de la mesure de la VPA et le fait de considérer la VPA comme fixe au cours du temps, telles que l'utilisation de modèles de Cox dépendants du temps ou de modélisations conjointes. Le deuxième chapitre de ce travail de thèse portera donc sur l'évaluation de l'impact de la méthodologie statistique employée sur l'estimation de l'association entre la VPA et le risque d'AVC.

Chapitre 2 : Évaluation de l'impact de la méthode statistique sur l'estimation de l'association entre la VPA et le risque d'AVC.

Le deuxième objectif de ce travail de thèse était d'évaluer l'impact de la méthode statistique utilisée sur le résultat de l'estimation de l'association entre la VPA et le risque d'AVC. En particulier, nous avons comparé sur données réelles les résultats des approches en deux étapes et modèles conjoints. Pour les approches en deux étapes, nous avons comparé celle qui conditionne sur le futur et l'approche Landmark.

2-1 Méthodes

2-1-1 Schéma et population d'étude

Il s'agissait d'une étude ancillaire d'un essai contrôlé et randomisé en double aveugle intitulé The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) (PROGRESS Collaborative Groupe, 2001). Ce large essai multicentrique mené entre mai 1995 et novembre 1997 dans 172 centres situés en Asie, Asie Australe et Europe, avait été conçu pour étudier l'effet d'un traitement anti-hypertenseur par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le perindopril, associé à un diurétique, l'indapamide, en prévention secondaire des AVC. Étaient inclus tous les sujets ayant présenté un AVC ou un AIT dans les 5 années précédant l'inclusion, à l'exception de ceux ayant une indication ou une contre-indication formelle au traitement à l'étude. Les patients éligibles bénéficiaient d'une « run-in period » de 4 semaines pendant laquelle ils recevaient le traitement par IEC puis en cas de bonne tolérance et observance ils étaient randomisés soit dans le groupe traité (IEC +/- indapamide) soit dans le groupe placebo. Dans l'année suivant la randomisation, chaque sujet était vu à 5 occasions, puis par la suite tous les 6 mois. A chaque visite, la pression artérielle était mesurée de manière standardisée, après 5 minutes de repos, à deux reprises, à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC. Parmi 7121 sujet éligibles, 6105 ont été inclus, dont 727 ont présenté l'évènement, avec un suivi moyen de 4 années. Les auteurs ont ainsi pu mettre en évidence une diminution du risque de récurrence d'AVC dans le groupe traité avec une réduction du rapport des risques instantanés de 28% (IC_{95%} [17-38%] ; $p < 0,0001$) et ce indépendamment du niveau de pression artérielle (absence d'interaction ; p valeur

pour l'homogénéité > 0,6). Ainsi les auteurs ont pu démontrer l'intérêt d'un traitement par antihypertenseur en prévention secondaires d'AVC et ce, même chez les sujets non hypertendus.

Parmi les sujets randomisés dans PROGRESS nous avons sélectionné ceux ayant au moins deux visites à partir de la randomisation, avec une mesure de la pression artérielle à chacune de ces visites et n'ayant pas présenté d'évènement avant d'effectuer au moins ces deux visites.

2-1-2 Évènement d'intérêt

L'évènement d'intérêt correspondait à la survenue d'un AVC, mortel ou non. Celui-ci était défini par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal avec des symptômes durant au moins 24h (ou responsable d'un décès prématuré), en rapport avec un infarctus cérébral ou une hémorragie cérébrale. Chaque évènement était validé par un comité indépendant d'adjudication.

2-1-3 Mesure de la pression artérielle

La mesure de la pression artérielle à chaque visite correspondait à la moyenne des deux mesures effectuées lors de celle-ci. Nous avons focalisé notre travail sur la Pression Artérielle Systolique (PAS), celle-ci étant la plus liée au risque d'AVC (Flint et al., 2019; Nielsen, 1997; Vishram et al., 2012). La variabilité de la pression artérielle quant à elle correspondait à l'écart-type des mesures de pression artérielle des visites. Les différentes méthodes de calcul sont détaillées plus bas.

2-1-4 Analyse statistique

Les données quantitatives étaient décrites par la moyenne (ET) si leur distribution était normale, ou par la médiane (intervalle interquartile, IQR) dans le cas contraire. Les rapports des risques instantanés ou Hazard ratios (HR) de la VPA étaient estimés à travers 6 modèles à risques instantanés proportionnels.

2-1-4-1 Généralités des modèles

Tous les modèles étaient multivariés et comportaient un ajustement sur ces facteurs potentiellement confondant de la relation entre VPA et risque d'AVC : **PA systolique à la visite de randomisation, l'âge, le sexe, l'ethnie (Asiatique vs non-asiatique) et le groupe de randomisation (placebo vs groupe traité)**. .

La linéarité de l'effet des variables quantitatives était vérifiée dans les modèles de Cox à l'aide de fonctions splines pénalisées à 4 degrés de liberté et la proportionnalité des risques instantanés par l'analyse des résidus de Schönfeld.

Les différents modèles consistaient en quatre versions du modèle de Cox, à savoir les trois versions les plus utilisées dans la littérature mises en évidence dans le chapitre 1 : deux versions du modèle de Cox dans lesquels la VPA, calculée à partir de l'ensemble des mesures de PA sur tout le suivi (en incluant ou non celles situées après l'évènement), était incluse comme variable fixe dans le temps et un modèle de type Landmark. S'ajoutaient un modèle de Cox dépendant du temps, et deux modèles conjoints. Les six modèles prenaient en compte une ou plusieurs des problématiques soulevées en introduction comme résumé dans le Tableau 2 et la Figure 5.

Le délai jusqu'à l'évènement était considéré comme le temps écoulé entre la deuxième mesure de PA et le premier épisode d'AVC, sauf dans le modèle conjoint Fixe pour lequel le délai jusqu'à l'évènement était le temps écoulé entre la visite de randomisation dans PROGRESS et le premier épisode d'AVC. Les sujets encore vivants et sans AVC à la fin de l'étude étaient censurés à droite à la fin de l'étude. Les sujets décédés sans AVC étaient censurés à droite au décès.

2-1-4-2 Spécification des modèles

Dans les modèles de Cox fixes – version A et version B, la VPA était estimée dans une première étape comme l'ET de toutes les mesures de PAS disponibles sur tout le suivi, y compris celles situées après l'évènement (version A) ou en excluant celles situées après l'évènement (version B). Cette VPA ainsi estimée était incluse comme une variable fixe dans le temps dans un modèle de Cox dans une deuxième étape. Ces deux modèles utilisaient donc pour l'estimation du rapport des risques instantanés de l'information future à chacun des temps d'évènement (« conditionnement sur le

futur »). De plus, la VPA était considérée comme stable au cours du temps, et l'incertitude de l'estimation de la VPA à la première étape n'était pas prise en compte dans la deuxième étape (Tableau 6 / Figure 8).

Dans le modèle de Cox de type Landmark la VPA était calculée dans une première étape comme l'ET des mesures de PAS obtenues pendant la première année de suivi. Cette VPA était ainsi incluse en deuxième étape, comme variable fixe dans le temps dans un modèle de Cox dont le suivi pour la survenue de l'évènement commençait à l'issue de cette première année. Ainsi, étaient inclus uniquement les sujets à risque d'AVC à la fin de la période d'observation de la VPA, donc en excluant ceux qui avaient présenté un AVC ou étaient décédés durant cette première année de suivi. Ce modèle permettait de ne pas conditionner sur le futur, mais était basé sur une population sélectionnée ayant survécu au moins un an sans développer un AVC, ceci entraînant une perte d'évènements et ainsi une diminution de la puissance, ainsi qu'un biais de sélection potentiel (Tableau 6 / Figure 8).

L'écriture du modèle est commune aux trois versions précédentes, la différence résidant uniquement dans la méthode de calcul de la VPA. Pour chaque modèle, en supposant un effet linéaire de chaque variable explicative quantitative, le risque instantané de récurrence d'AVC du sujet i au temps t était donné par :

$$h_i(t|VPA_i, PAS0_i, AGE_i, SEXE_i, RAND_i, ETHNIE_i) = h_0(t) \exp(\beta_1 VPA_i + \beta_2 PAS0_i + \beta_3 AGE_i + \beta_4 SEXE_i + \beta_5 RAND_i + \beta_6 ETHNIE_i)$$

Où :

- VPA_i représentait la variabilité de la PAS du sujet i estimée :
 - Modèle A : comme l'écart-type de l'ensemble des mesures de PA du sujet i recueillies tout au long de son suivi, y compris après sa récurrence d'AVC le cas échéant
 - Modèle B : comme l'écart-type des mesures de PA du sujet i recueillies avant sa récurrence d'AVC ou sa sortie d'étude si pas de récurrence
 - Modèle de Cox première année : comme l'écart-type des mesures de PA du sujet i recueillies sa première année de suivi
- $SEXE_i$ représentait le sexe du sujet i (0 : femme/1 : homme)

- AGE_i représentait l'âge du sujet i à la randomisation, variable continue (années)
- $RAND_i$ représentait le groupe de randomisation du sujet i (1 : traité/ 0 : placebo)
- $PAS0_i$ représentait la pression artérielle systolique du sujet i à la visite de randomisation, variable continue (mmHg)
- $ETHNIE_i$ représentait l'éthnie du sujet i (0 : Asiatique / 1 : Non-Asiatique)
- β_1, \dots, β_6 les coefficients de régression à estimer
- $h_0(t)$ le risque instantané de base, non spécifié

Dans le modèle de Cox dépendant du temps, la VPA était incluse comme une variable dépendante du temps. A chaque visite, la VPA était remise à jour en incluant la nouvelle valeur observée dans le calcul de l'ET qui était ainsi basé sur les valeurs observées passées et présentes uniquement. La VPA était constante jusqu'à la visite suivante. Ce modèle permet ainsi de ne pas conditionner sur le futur, autorise la VPA à varier au cours du temps mais fait l'hypothèse d'une VPA constante entre deux temps de mesures (Tableau 6 / Figure 8). De plus, il ne prend pas en compte l'incertitude de la mesure de la VPA.

$$\begin{aligned}
 h_i(t, VPA_i, PAS0_i, AGE_i, SEXE_i, RAND_i, ETHNIE_i) \\
 = h_0(t) \exp(\beta_1 VPA(t)_i + \beta_2 PAS0_i + \beta_3 AGE_i + \beta_4 SEXE_i + \beta_5 RAND_i \\
 + \beta_6 ETHNIE_i)
 \end{aligned}$$

où toutes les variables ont été définies ci-dessus, sauf la $VPA(t)_i$ qui représentait cette fois la variabilité de la PAS du sujet i estimée au temps t . Celle-ci était calculée comme l'écart-type des mesures de PAS observées jusqu'au temps t .

Le modèle conjoint fixe correspondait à un modèle conjoint à effets aléatoires partagés dans lequel la variabilité de chaque sujet correspondait à la variabilité de l'écart de toutes ses mesures de PA par rapport à sa propre trajectoire individuelle de PA moyenne au cours du temps. De manière plus détaillée, le modèle conjoint comprenait 2 sous-modèles : un modèle mixte pour modéliser les trajectoires individuelles de la PA au cours du suivi et un modèle de survie pour modéliser le risque instantané de récurrence d'AVC. La variance de l'erreur aléatoire dans le modèle mixte était hétéroscédastique, c'est-à-dire spécifique à chaque sujet i (σ_i) pour représenter la VPA propre à chaque sujet. Cette variance propre à chaque sujet (VPA) était elle-même incorporée comme covariable dans le modèle de survie. Le modèle linéaire

mixte et le modèle à risques instantanés proportionnels étaient conjointement estimés dans une seule étape (Barrett et al., 2019). La distribution des mesures de PAS était considérée comme normale et l'évolution de la PAS au cours du temps comme linéaire (Figures 8 et 9). Ce modèle permettait de prendre en compte l'évolution de la PA au cours du temps mais considérait la VPA comme constante au cours du temps (Tableau 6 / Figure 10). Enfin, comme proposé par *Barret et al* nous avons considéré une fonction de risque de base constante par morceau avec comme points de coupure les déciles des temps d'évènements observés (ainsi nous supposons que la fonction du risque de base était constante entre les points de coupure). Le modèle s'écrivait :

$$\begin{cases} PAS_i(t) = (\beta_0 + b_{0i}) + (\beta_1 + b_{1i})t + \beta_2 SEXE_i + \beta_3 AGE_i + \beta_4 RAND_i + \beta_5 ETHNIE_i + \varepsilon_i(t) \\ h_i(t) = h_0(t) \exp(\alpha_1(\beta_0 + b_{0i}) + \alpha_2 \sigma_i + \gamma_1 AGE_i + \gamma_2 SEXE_i + \gamma_3 RAND_i + \gamma_4 ETHNIE_i) \end{cases}$$

où

- $PAS_i(t)$ représentait la PAS du sujet i au temps t
- $h_i(t)$ représentait le risque instantané de récurrence d'AVC du sujet i au temps t et $h_0(t)$ était une fonction de risque de base par morceaux avec comme points de coupure les déciles de la distribution des temps de récurrence d'AVC observés
- $(\beta_0 + b_{0i})$ représentait la vraie PAS à la randomisation pour un sujet i , et α_1 le paramètre associé quantifiant l'impact de la vraie valeur de la PAS à la randomisation sur le risque instantané de première récurrence d'AVC
- $(\beta_k)_{k=0,\dots,5}$ et $(\gamma_j)_{j=1,\dots,4}$ représentent les effets fixes dans les modèles mixte et de survie respectivement
- $b_i = (b_{0i}, b_{1i})^T$ représentait le vecteur d'effets aléatoires spécifiques au sujet
- $\varepsilon_i(t)$ représentait l'erreur aléatoire de PA spécifique au sujet supposée distribuée normalement avec une variance σ_i^2 spécifique à chaque sujet et représentant sa VPA, $\varepsilon_i(t) \sim N(0, \sigma_i^2)$
- α_2 quantifiait l'association entre la VPA et le risque instantané de récurrence d'AVC
- Les effets aléatoires étaient supposés suivre une loi normale et étaient possiblement corrélés entre eux : $\begin{pmatrix} b_i \\ \log \sigma_i \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} 0 \\ \mu_\sigma \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \Sigma_b & \Sigma_{b\sigma} \\ \Sigma_{b\sigma}^T & \tau_\sigma^2 \end{pmatrix} \right)$
- $SEXE_i$ représentait le sexe du sujet i (0 : femme/1 : homme)

- AGE_i représentait l'âge du sujet i à la randomisation, variable continue (années)
- $RAND_i$ représentait le groupe de randomisation du sujet i (1 : traité/ 0 : placebo)
- $ETHNIE_i$ représentait l'éthnie du sujet i (0 : Asiatique / 1: Non-Asiatique)

Il est important de noter que contrairement aux autres modèles de ce travail, la partie survie ne présentait pas d'ajustement sur la PA systolique observée à la visite de randomisation, mais sur la PA systolique à la randomisation ($\beta_0 + b_{0i}$) estimée par le modèle linéaire mixte prenant en compte l'évolution de la PA au cours du temps.

Les paramètres du modèle étaient estimés par une méthode d'inférence Bayésienne, et plus particulièrement avec un algorithme de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) implémenté dans le logiciel JAGS qui était appelé depuis le logiciel R avec le paquet *rjags*. Devant l'absence de connaissances sur les distributions à priori, les paramètres à priori étaient considérés comme diffus (fonction uniforme, loi normale ou simple puissance).

Le modèle conjoint dépendant du temps, consistait également en un modèle conjoint à effets aléatoires partagés mais ne faisant pas l'hypothèse d'une VPA stable au cours du temps. La partie linéaire mixte modélisait la trajectoire individuelle de l'ET des mesures de PA observées durant le suivi plutôt que la trajectoire individuelle de la PA. La valeur courante de la vraie valeur de l'ET à chaque temps était estimée à travers ce modèle et simultanément incorporée comme une variable dépendante du temps dans un modèle à risques instantanés proportionnels pour la survenue d'une récurrence d'AVC (Figure 10). Le modèle linéaire mixte et le modèle à risques instantanés proportionnels étaient conjointement estimés dans une seule étape. Ce modèle prenait en compte les variations de la VPA au cours du temps sans modéliser l'évolution spécifique de la PA. La distribution de la VPA était considérée comme normale (Figure 11). A partir de la trajectoire populationnelle observée de la VPA au cours du temps (Figure 12) et des trajectoires individuelles (Figure 13), l'utilisation d'une fonction du temps linéaire avec changement de pente avait été décidée. Le choix du point de changement (à 6 mois) a été décidé en minimisant le critère d'Akaike

de plusieurs modèles conjoints utilisant différents points de changement dans le sous-modèle linéaire mixte ayant été retenu.

Le modèle conjoint dépendant du temps s'écrivait :

$$\begin{cases} VPA_i(t) = m_i(t) + \varepsilon_i(t) \\ h_i(t) = h_0(t) \exp[\gamma_1 PAS0_i + \gamma_2 AGE_i + \gamma_3 SEXE_i + \gamma_4 RAND_i + \gamma_5 ETHNIE_i + m_i(t)\eta] \end{cases}$$

Où :

- $VPA_i(t)$ représentait la variabilité de la PAS observée chez le sujet i ($i = 1, \dots, n$) au temps t
- $m_i(t)$ la vraie valeur de la VPA pour le sujet i au temps t qui était définie comme :

$$\begin{aligned} m_i(t) = & (\beta_0 + b_{0i}) + (\beta_1 + b_{1i})t + (\beta_2 + b_{2i}) \mathbf{1}_{\{t > \frac{6}{12}\}} \times \left(t - \frac{6}{12}\right) \\ & + \beta_3 PAS0_i + \beta_4 PAS0_i \times t + \beta_5 PAS0 \times \mathbf{1}_{\{t > \frac{6}{12}\}} \times \left(t - \frac{6}{12}\right) \\ & + \beta_6 AGE_i + \beta_7 AGE_i \times t + \beta_8 AGE_i \times \mathbf{1}_{\{t > \frac{6}{12}\}} \times \left(t - \frac{6}{12}\right) \\ & + \beta_9 SEXE_i + \beta_{10} SEXE_i \times t + \beta_{11} SEXE_i \times \mathbf{1}_{\{t > \frac{6}{12}\}} \times \left(t - \frac{6}{12}\right) \\ & + \beta_{12} RAND_i + \beta_{13} RAND_i \times t + \beta_{14} RAND_i \times \mathbf{1}_{\{t > \frac{6}{12}\}} \times \left(t - \frac{6}{12}\right) \\ & + \beta_{15} ETHNIE_i + \beta_{16} ETHNIE_i \times t + \beta_{17} ETHNIE_i \times \mathbf{1}_{\{t > \frac{6}{12}\}} \times \left(t - \frac{6}{12}\right) \end{aligned}$$

- $\mathbf{1}_{\{t > \frac{6}{12}\}}$ vaut 1 si le temps est supérieur à 6 mois, 0 sinon, afin de prendre en compte un changement de pente à 6 mois
- $b_i = (b_{0i}, b_{1i}, b_{2i})^T$ représentait le vecteur d'effets aléatoires spécifique au sujet avec $b_i \sim N(0, D)$ et D la matrice de covariance non structurée
- $(\beta_k)_{k=0, \dots, 17}$ et $(\gamma_j)_{j=1, \dots, 5}$ étaient les effets fixes dans le modèle mixte et le modèle de survie respectivement
- $\varepsilon_i(t)$ représentait l'erreur aléatoire spécifique au sujet de la VPA au temps t supposée être distribuée normalement de façon à ce que $\varepsilon_i(t) \sim N(0, \sigma^2)$

- $h_i(t)$ représentait le risque instantané de récurrence d'AVC du sujet i au temps t et $h_0(t)$ la fonction de risque de base estimée par l'utilisation de B-splines avec 5 nœuds aux quantiles des temps d'évènements observés
- η mesurait l'association entre le risque instantané de récurrence d'AVC et la vraie valeur courante de la VPA
- $SEXE_i$ représentait le sexe du sujet i (0 : femme/1 : homme)
- AGE_i représentait l'âge du sujet i à la randomisation, variable continue (années)
- $RAND_i$ représentait le groupe de randomisation du sujet i (1 : traité/ 0 : placebo)
- $PAS0_i$ représentait la pression artérielle systolique du sujet i à la visite de randomisation, variable continue (mmHg)
- $ETHNIE_i$ représentait l'éthnie du sujet i (0 : Asiatique / 1: Non-Asiatique)

Les différentes considérations de la VPA selon les modélisations sont résumées dans la Table 6 et la Figure 9. La table 6 illustre en fonction de chaque modèle, lesquels prennent en compte ou non les 3 principaux problèmes méthodologiques du conditionnement sur le futur, de la prise en compte de l'incertitude de la mesure et de la considération de la VPA comme fixe ou non au cours du temps.

La Figure 9 illustre particulièrement ce dernier point. En effet, il existe une différence majeure entre considérer la VPA comme un paramètre unique fixe dans le temps ou un paramètre qui lui-même fluctue. De plus, il existe une différence entre les indicateurs de la VPA qui peuvent être influencés par la tendance elle-même (tous ceux qui sont directement basés sur le calcul de l'ET des valeurs observées de la PA) et ceux qui ne tiennent compte que de la variabilité autour de la tendance, quelle que soit cette tendance (modèle conjoint fixe).

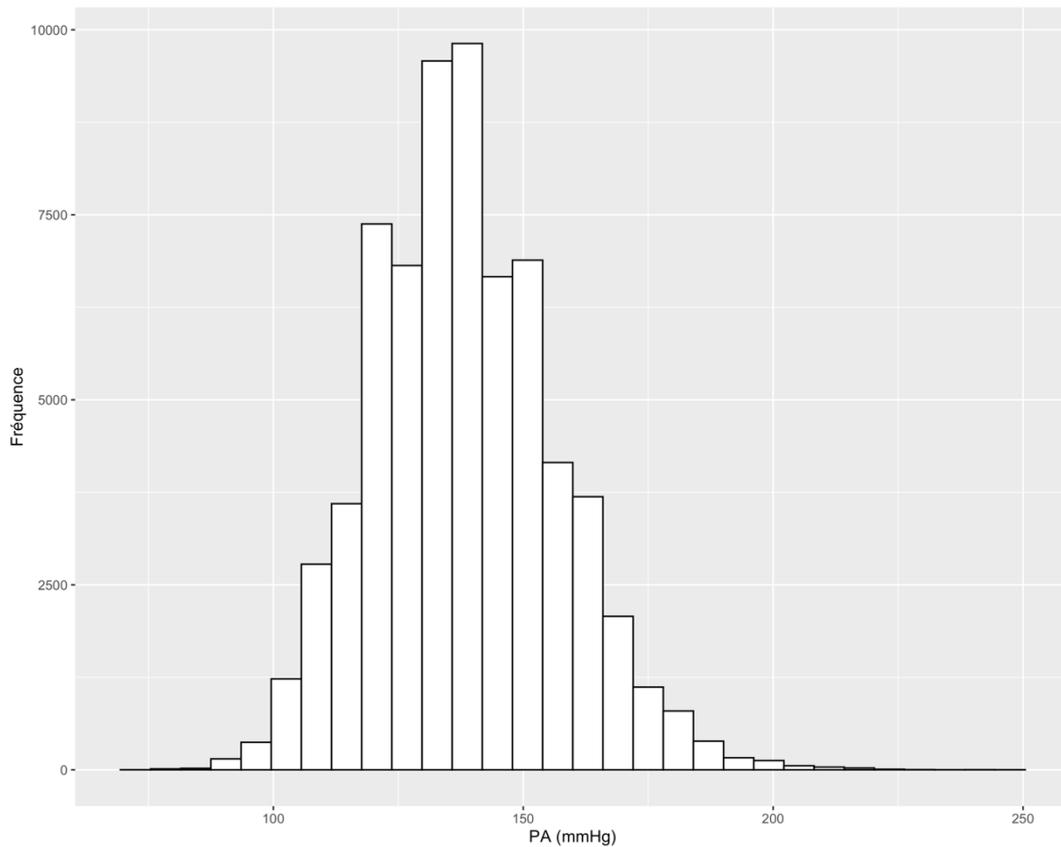


Figure 7. Histogramme des valeurs de la Pression Artérielle Systolique (PAS) des 6000 sujets inclus dans les analyses.

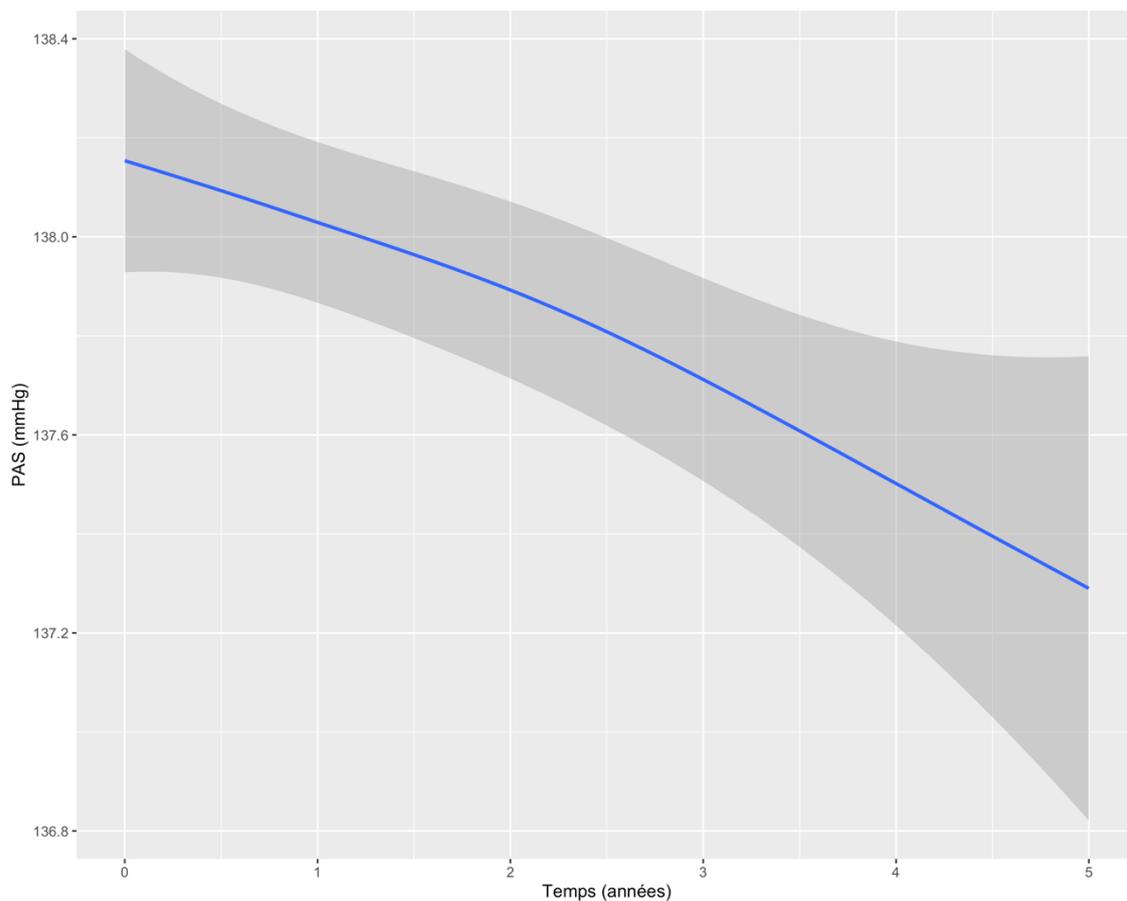


Figure 8. Représentation graphique des valeurs individuelles de la pression artérielle systolique (PAS). Figure portant sur les 6000 sujets inclus dans les analyses, obtenue à l'aide d'une fonction de lissage (de type generalized additive model), l'intervalle de confiance à 95% est ajouté en gris.

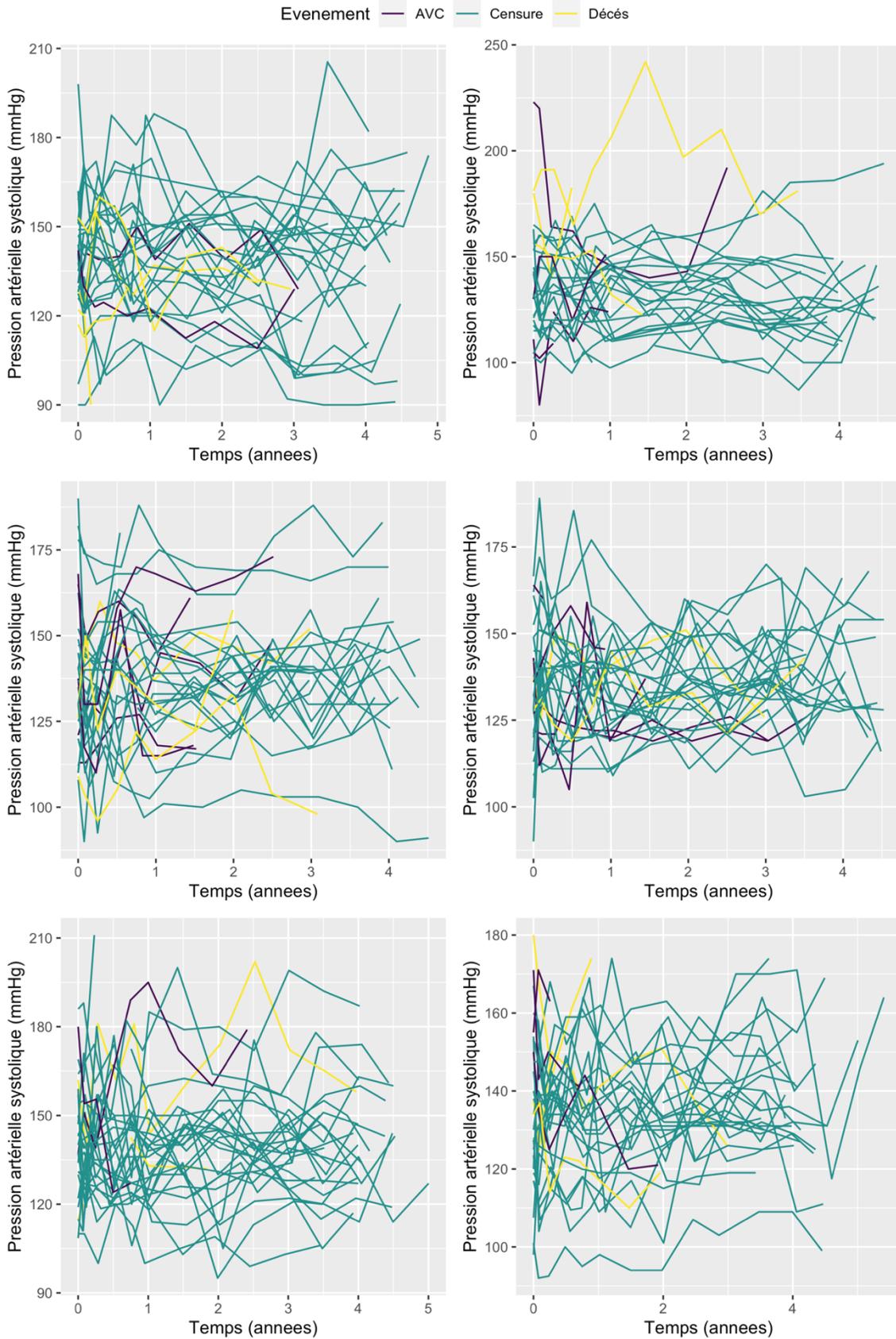


Figure 9. Trajectoires individuelles de la pression artérielle systolique observée de plusieurs échantillons de 30 sujets, depuis la première mesure de PA (randomisation) jusqu'au temps de survie observé.

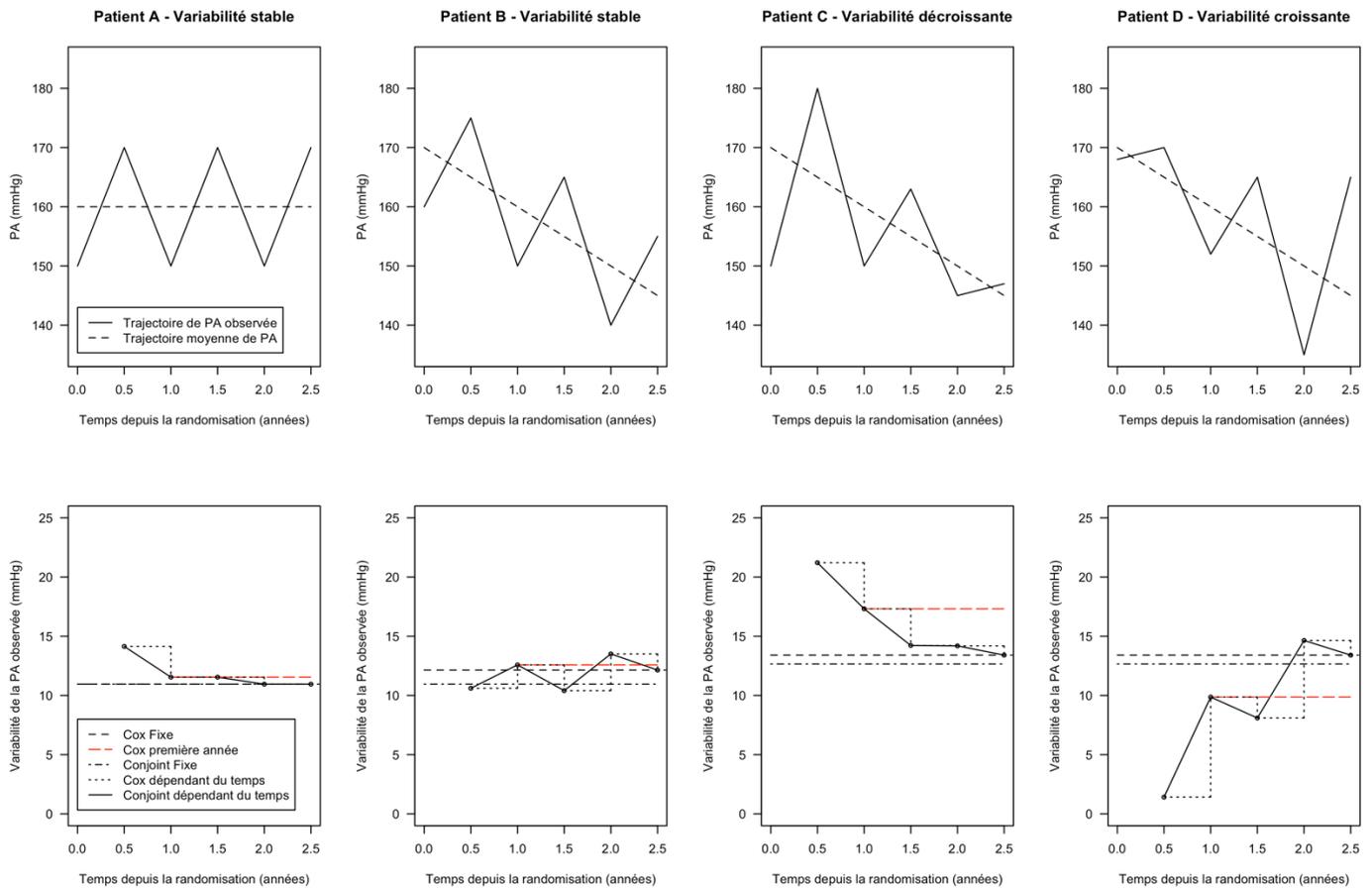


Figure 10. Pression artérielle systolique (PA) (haut) et variabilité de la PA observée (bas) de 4 patients hypothétiques suivis pendant 2,5 ans avec des mesures de PA tous les 6 mois et qui ne présentent pas d'accident vasculaire cérébral.

Haut : la ligne continue représente la trajectoire des PA observées et la ligne en tirets la trajectoire de PA moyenne en rapport. Bas : variabilité de la PA (VPA) telle que considérée dans les modèles. La ligne continue représente la trajectoire observée de la VPA calculée à chaque temps de mesure comme l'ET de la mesure actuelle et des mesures passées de PA (modèle conjoint dépendant du temps). La ligne en pointillés représente la même trajectoire de VPA mais considérée comme constante entre deux mesures de PA (modèle de Cox dépendant du temps). La ligne en tirets représente la VPA calculée comme l'ET de toutes les mesures de PA observées (modèle de Cox fixe). La ligne rouge de longs tirets représente la VPA calculée comme l'ET de toutes les mesures de PA observées durant la première année de suivi (modèle de Cox première année). La ligne combinant pointillés et tirets représente la VPA calculée en utilisant les écarts à la trajectoire moyenne de PA (modèle conjoint fixe).

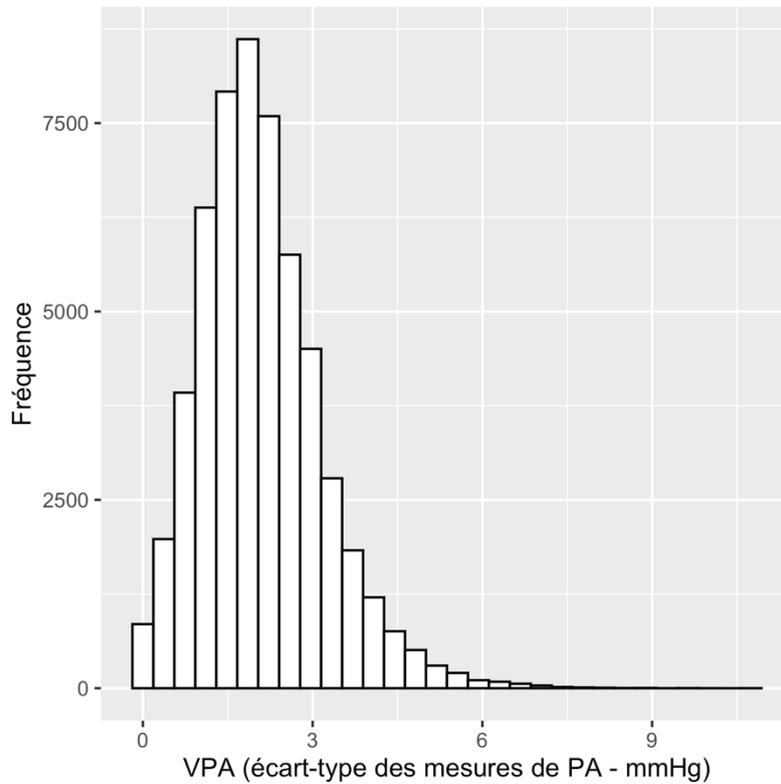


Figure 11. Histogramme des valeurs de la variabilité de la pression artérielle (VPA) des 6000 sujets inclus dans les analyses. Données issues de l'étude PROGRESS.

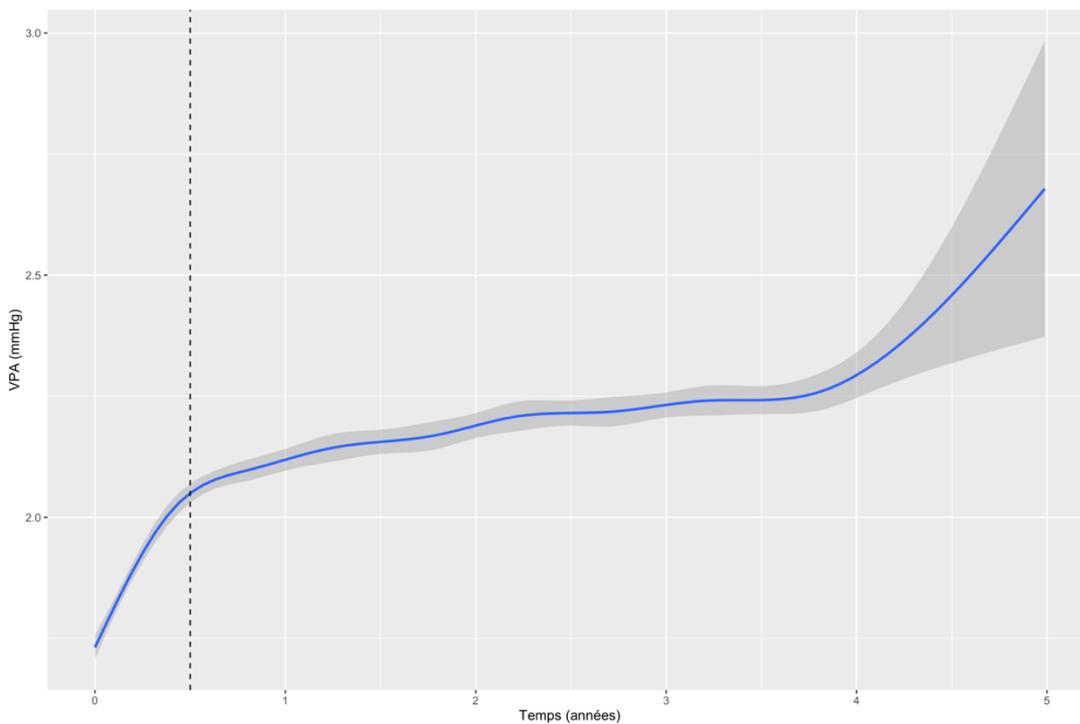


Figure 12. Représentation graphique de la moyenne des valeurs individuelles de la variabilité de la pression artérielle (VPA) définie par l'écart-type des mesures individuelles de pression artérielle à chaque visite

Figure portant sur les 6000 sujets issus de PROGRESS inclus dans l'analyse par modèle conjoint, obtenue à l'aide d'une fonction de lissage (de type generalized additive model), l'intervalle de confiance à 95 % est ajouté en gris.

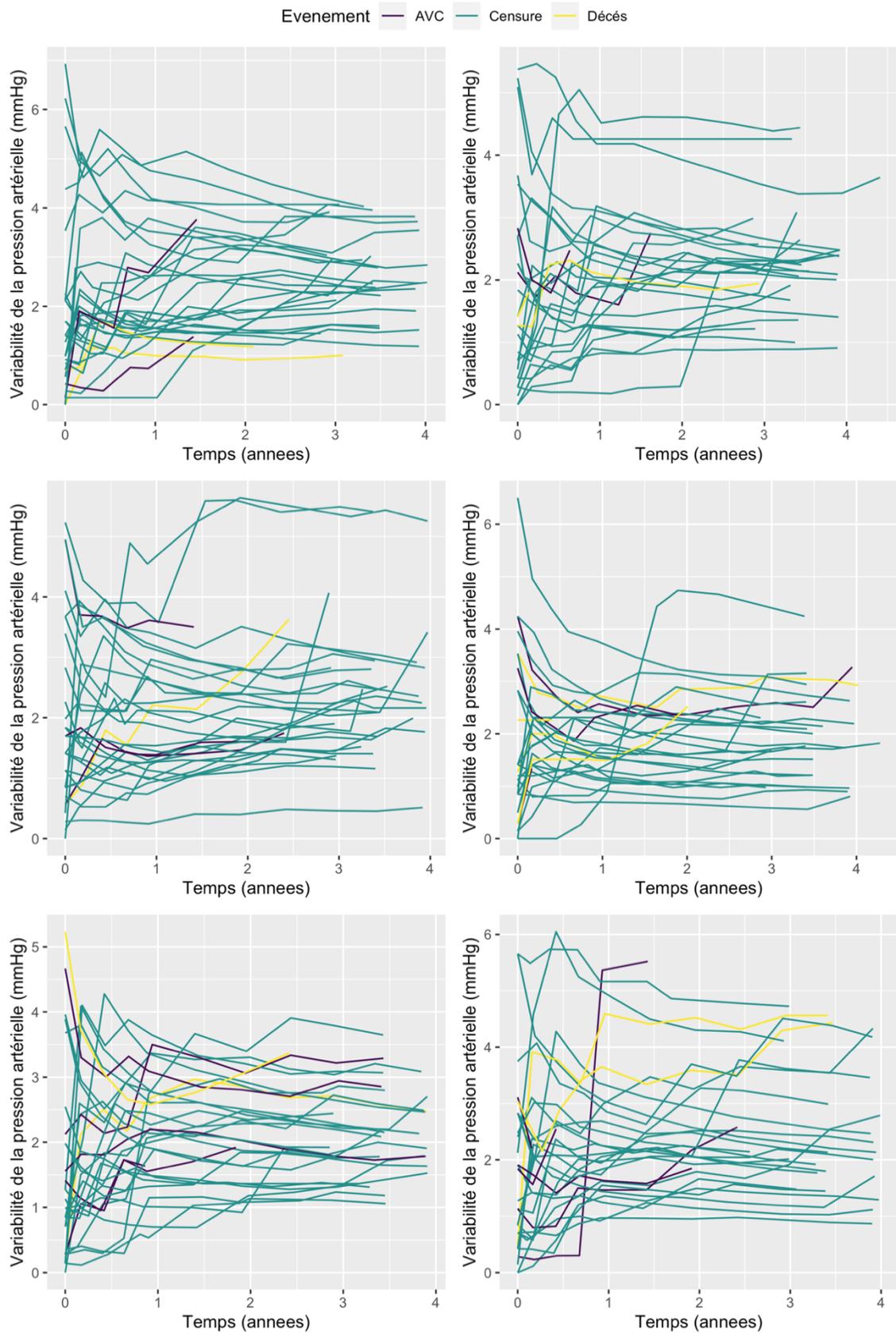


Figure 13. Trajectoires individuelles de la variabilité de la pression artérielle systolique observée de plusieurs échantillons de 30 sujets, depuis la deuxième mesure de PA jusqu'au temps de survie observé.

Tableau 6. Prise en compte des différentes problématiques méthodologiques par les différents modèles

	Aucun conditionnement sur le futur	Prise en compte incertitude de la mesure	VPA variable au cours du temps	Non-utilisation de données post-événement
Modèle de Cox fixe – version A				
Modèle de Cox fixe – version B				
Modèle de Cox première année				
Modèle de Cox dépendant du temps				
Modèle conjoint fixe				
Modèle conjoint dépendant du temps				

VPA : variabilité de la pression artérielle

2-1-6 Analyse de sensibilité

Afin d'évaluer la robustesse des résultats notamment au regard de la méthode d'ajustement sur le niveau de PA, nous avons ré-estimé les modèles en ajustant sur le niveau de PA sur l'ensemble du suivi et non pas uniquement à la visite de randomisation. Il est à noter que cette méthode nécessite l'utilisation de l'ensemble des mesures de PA sur tout le suivi pour obtenir le niveau moyen de PA, impliquant conditionnement sur le futur.

Enfin, un des critères d'inclusion dans PROGRESS étant la survenue d'un AVC ou d'un AIT dans les 5 années précédentes. Ainsi, du fait d'un potentiel effet de la durée entre l'évènement qualifiant et la randomisation, nous avons également réestimé les modèles en ajustant sur ce délai.

2-2 Résultats

2-2-1 Caractéristiques de la population

Parmi les 6105 sujets inclus dans l'étude PROGRESS, 6000 ont été inclus dans nos analyses car bénéficiant de 2 mesures de PA avant la survenue de l'évènement. Il s'agissait majoritairement de sujets âgés (âge moyen de 63,9 ans), de sexe masculin (69,8%) et non-asiatiques (38,9%) (Tableau 7). La durée moyenne de suivi jusqu'à la

première récurrence d'AVC était de 3,7 ans, pendant laquelle 693 sujets ont présenté l'évènement. Le nombre médian de mesure de PA par patient était de 12. La pression artérielle systolique à la randomisation était en moyenne de 138,1 mmHg (ET : 18,5) (Tableau 7, Figure 10) et en moyenne de 138,2 mmHg (ET 14,3) durant le suivi jusqu'à l'évènement. La VPA durant le suivi jusqu'à l'évènement était en moyenne de 11,0 mmHg (ET : 4,3) chez tous les sujets et de 10,8 mmHg (ET : 4,3) chez les sujets présentant l'évènement (Tableau 7, Figure 11). Lorsque l'on incluait les données situées après l'évènement chez les sujets présentant l'évènement, la VPA était de 12,0 mmHg (ET : 4,6). Chez les sujets qui survivaient 1 an, le nombre médian de mesure était de 5, la moyenne de la PAS à la randomisation et au cours du suivi étaient respectivement de 137,9 mmHg (ET : 18,3) et 138,1 mmHg (ET : 14,9). Chez ces sujets, la moyenne de la VPA chez ceux présentant l'évènement était de 11,4 mmHg (ET : 4,7).

2-2-2 Résultats des modèles

L'association entre la VPA et le risque instantané de récurrence d'AVC estimée selon les 6 modèles est présentée dans le Tableau 8. Tous les HR sont présentés pour une augmentation de 5 mmHg de la VPA, ce qui correspond approximativement à un ET de la VPA (Tableau 7, Figure 12). La taille d'échantillon utilisée pour le modèle de Cox première année était inférieure à celle des autres modèles du fait d'une restriction de cet échantillon au sujet toujours à risque d'AVC après la première année de suivi.

Quand la VPA était calculée comme l'ET de l'ensemble des mesures de PA disponibles sur tout le suivi en incluant les mesures situées après l'évènement (Modèle de Cox Fixe – version A), une augmentation de 5 mmHg de la VPA était associée à une augmentation de 19% du risque instantané de récurrence d'AVC (HR = 1,19 ; [IC_{95%} : 1,10 – 1,30]). Lorsque l'on excluait les mesures de PA situées après la récurrence d'AVC (Modèle de Cox Fixe – version B), l'effet de la VPA était inverse avec une réduction de 25% du risque instantané de récurrence d'AVC pour chaque augmentation de 5 mmHg de la VPA (HR = 0,75 ; [IC_{95%} : 0,91 – 1,08]). Lorsque la VPA était calculée sur la première année de suivi (Modèle de Cox première année), aucune association n'était retrouvée (HR = 0,99 ; [IC_{95%} : 0,91 – 1,08]). Lorsque la VPA était considérée comme une variable dépendante du temps dans un modèle de Cox (Modèle de Cox dépendant du temps) ou comme une variable dépendante du

temps dans un modèle conjoint (Modèle conjoint dépendant du temps), les résultats étaient presque identiques c'est-à-dire qu'une augmentation de 5 mmHg de la valeur courante de la VPA était associée à une augmentation respectivement de 7 et 8% du risque instantané de récurrence d'AVC (HR = 1,07 ; [IC_{95%} : 0,99 – 1,15] pour le modèle de Cox ; HR = 1,08 ; [IC_{95%} : 0,99– 1,17] pour le modèle conjoint). Lorsque la VPA était considérée comme une composante stable au cours du temps de la PA dans un modèle conjoint (Modèle conjoint fixe), une augmentation de 5 mmHg de la VPA était associée à une augmentation de 7% non statistiquement significative du risque instantané de récurrence d'AVC (HR = 1,07 ; [IC_{95%} : 0,90 – 1,27]).

Lors d'un ajustement sur le délai entre l'évènement qualifiant et la randomisation ou sur le niveau moyen de PA durant le suivi plutôt que le niveau de PA à la randomisation, les résultats étaient similaires (Tableau 9).

Tableau 7. Caractéristiques des patients à la randomisation et durant le suivi dans PROGRESS.

Variable	Tous les sujets (n = 6000)	Sujets à risque à 1 an (n = 5737)
Groupe de traitement (n, %)	2991 (49,9)	2873 (50,1)
Age à la randomisation (moyenne, ET en années)	63,9 (9,5)	63,7 (9,5)
Sexe masculin (n, %)	4187 (69,8)	3996 (69,7)
Ethnie asiatique (n, %)	2334 (38,9)	2233 (38,9)
Durée de suivi jusqu'à la première récurrence d'AVC (moyenne, ET, en années)	3,7 (1,0)	3,8 (0,8)
Nombre de sujets ayant au moins une récurrence d'AVC (n, %)	693 (11,6)	493 (8,6)
Nombre de mesures de PA par sujet pendant le suivi		
- Médiane (intervalle inter-quartile)	12 [10-13]	5 [5-6]
- < 5	305 (5,1)	3645 (63,5)
- 5-10	920 (15,3)	2094 (36,5)
- > 10	4775 (79,6)	0
PA systolique (moyenne, ET, en mmHg)		
- A la randomisation	138,1 (18,5)	137,9 (18,3)
- Durant le suivi jusqu'à l'évènement	138,2 (14,3)	138,1 (14,9)
VPA systolique (moyenne, ET, en mmHg)		
- Durant le suivi jusqu'à l'évènement pour tous les patients	11,0 (4,3)	11,4 (4,5)
- Durant le suivi jusqu'à l'évènement pour les patients présentant l'évènement	10,8 (4,3)	11,4 (4,7)
- Durant le suivi jusqu'à l'évènement pour les sujets présentant l'évènement la première année	9,6 (5,7)	Non applicable
- Durant l'ensemble du suivi pour les sujets présentant l'évènement	12,0 (4,6)	12,5 (4,5)

PA : pression artérielle, VPA : variabilité de la pression artérielle, PROGRESS : Perindopril Protection Against Stroke Study ; ET : écart-type.

Tableau 8. Effet estimé de la variabilité de la pression artérielle (VPA) sur le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC) par l'utilisation de différentes représentations de la VPA dans les modèles.

Modèles	n	Nombre de récurrence d'AVC	Modèles A : Ajustement sur la PA à baseline			Modèle B : Modèle A + ajustement sur le délai (en années) entre l'évènement qualifiant et la randomisation dans PROGRESS			Modèle C : Ajustement sur le niveau moyen de PA calculé en utilisant toutes les mesures de PA jusqu'à la récurrence d'AVC.		
			HR	IC 95%	p-valeur	HR	IC 95%	p-valeur	HR	IC 95%	p-valeur
1. Modèle de Cox Fixe – version A	6000	693	1,19	[1,10-1,30]	< 0,001	1,20	[1,10-1,30]	< 0,001	1,14	[1,05-1,24]	0,003
2. Modèle de Cox Fixe – version B	6000	693	0,75	[0,68-0,82]	< 0,001	0,75	[0,68-0,82]	< 0,001	0,71	[0,64-0,78]	< 0,001
3. Modèle de Cox première année	5737	493	0,99	[0,91-1,08]	0,859	0,99	[0,91-1,08]	0,860	0,96	[0,88-1,05]	0,337
4. Modèle de Cox dépendant du temps	6000	693	1,07	[0,99-1,15]	0,069	1,07	[0,99-1,15]	0,066	1,04	[0,97-1,12]	0,302
5. Modèle conjoint fixe	6000	693	1,07	[0,90-1,27]	-†	1,08	[0,90-1,28]	-†	1,04	[0,89-1,22]	-†
6. Modèle conjoint dépendant du temps	6000	693	1,08	[0,99-1,17]	0,076	1,08	[0,99-1,17]	0,079	1,04	[0,96-1,13]	0,330

Les HR sont présentés pour une augmentation de 5 mmHg de l'ET de la pression artérielle, ajustés sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le niveau de pression artérielle à la randomisation et le groupe de traitement.

Modèle 1 : modèle de Cox avec la VPA comme covariable fixe calculée à partir de l'ensemble des mesures de PA pendant tout le suivi, y compris celles situées après l'évènement.

Modèle 2 : modèle de Cox avec la VPA comme covariable fixe calculée à partir de l'ensemble des mesures de PA pendant tout le suivi jusqu'à la première récurrence d'AVC.

Modèle 3 : modèle de Cox avec la VPA comme covariable fixe calculée à partir des mesures de PA pendant uniquement la première année de suivi.

Modèle 4 : modèle de Cox avec la VPA comme covariable dépendante du temps.

Modèle 5 : modélisation conjointe de la pression artérielle et du risque instantané de première récurrence d'AVC assumant la VPA comme stable au cours du temps.

Modèle 6 : modélisation conjointe de la VPA et du risque instantané de première récurrence d'AVC, considérant la VPA comme un biomarqueur dépendant du temps.

† pas de p-valeur car inférence bayésienne

2-3 Discussion

2-3-1 Synthèse des résultats

Ce travail met en évidence que lors de l'utilisation de méthodes naïves très fréquemment utilisées dans la littérature, nous retrouvons une association relativement forte entre la VPA et le risque de récurrence d'AVC (Modèle de Cox fixe version A). Cependant, en prenant en compte les différentes erreurs les plus fréquemment commises lors de l'estimation, l'association s'amenuise (Modèle de Cox dépendant du temps, modèles conjoints Fixe et Dépendant du temps), voire disparaît (Modèle de Cox première année) ou même s'inverse (Modèle de Cox fixe version B). Ceci met en avant l'importance majeure du choix de la méthode statistique dans l'étude de l'association entre la VPA et le risque de récurrence d'AVC.

2-3-2 Choix entre les différentes méthodes statistiques

Les résultats des deux modèles conjoints sont les plus proches de la réalité puisqu'ils prennent en compte à la fois l'erreur de mesure de la PA (pour le modèle de conjoint fixe) ou de la VPA (modèle conjoint dépendant du temps). Cependant, dans notre étude, ne pas prendre en compte l'erreur de mesure de la VPA dans le modèle de Cox dépendant du temps produisait des résultats similaires à ceux obtenus par le modèle conjoint dépendant du temps. Ces résultats proches peuvent être expliqués par des mesures de PA qui étaient fréquentes dans l'étude PROGRESS (cinq fois la première année et ensuite deux fois par an). Ainsi, considérer que la VPA était constante entre deux mesures consécutives de PA dans le modèle de Cox dépendant du temps semblait approprié. Ceci pourrait être également dû au fait que la trajectoire estimée de la VPA dans le modèle conjoint est très proche de la trajectoire observée et/ou que l'erreur de mesure est faible. Cependant, les résultats du modèle de Cox dépendant du temps et des modèles conjoints pourraient être très différents dans d'autres études avec des mesures de PA bien moins fréquentes ce qui serait responsable d'une mise à jour bien moins régulière de la VPA.

Dans notre étude nous trouvons également des résultats contradictoires entre les deux modèles de Cox fixes. Il n'est pas surprenant qu'inclure les mesures de PA après

la survenue d'un AVC (version A) produise la plus forte estimation positive de l'association entre la VPA et la récurrence d'AVC sachant la relation étroite entre la VPA post AVC et la récurrence d'AVC. En effet, une récurrence d'AVC peut fortement influencer l'évolution de la PA, créant une forte instabilité elle-même responsable d'une augmentation de la VPA lorsqu'elle est mesurée sur l'ensemble du suivi, plutôt que sur le suivi jusqu'à la survenue de l'événement (12,0 mmHg vs 11,0 mmHg comme présenté dans le tableau 7). Cependant, seulement la variabilité jusqu'à la récurrence d'AVC est potentiellement responsable de la récurrence et ainsi, l'utilisation de mesures de PA situées après l'AVC peut potentiellement mettre en évidence une association positive entre la VPA et le risque d'AVC qui sera surestimée et biaisée. Exclure les mesures de PA situées après la première récurrence d'AVC comme dans la version B produisait un effet contraire c'est-à-dire une association négative entre la VPA et l'AVC. Ceci est probablement en rapport avec le fait que la première récurrence d'AVC survenait rapidement après la randomisation pour un grand nombre de sujets qui avaient une VPA moins importante. En effet, parmi les 693 récurrences d'AVC, 200 avaient lieu la première année et ces sujets particuliers présentaient une VPA inférieure à celle de l'ensemble des sujets développant un événement (9,6 mmHg versus 10,8 mmHg ; tableau 7). Ceci a pu entraîner un faux effet protecteur de la VPA.

Le modèle conjoint fixe excluait également les mesures de PA après la récurrence d'AVC et considérait également la VPA comme constante au cours du temps mais cette dernière était bien mieux estimée. En effet, chaque VPA spécifique à un sujet était estimée à partir d'un modèle linéaire mixte prenant en compte les données de tous les sujets, l'évolution de la PA au cours du temps et son erreur de mesure. Les résultats obtenus grâce au modèle conjoint fixe étaient d'ailleurs relativement proches de ceux obtenus par le modèle conjoint dépendant du temps pouvant laisser suggérer que dans l'étude PROGRESS, la VPA avant la récurrence d'AVC était quasiment constante au cours du temps pour la majorité des patients. Cependant, dans d'autres populations, notamment dans lesquelles le contrôle de la PA est moindre, l'écart entre les deux modèles conjoints fixe et dépendants du temps pourrait être bien supérieur.

Nos résultats illustrent également la perte de puissance statistique et le potentiel biais de sélection lorsque l'on utilise uniquement les mesures de PA observées pendant une première période de suivi pour quantifier la VPA suivie d'une période d'estimation

de l'association entre cette dernière et le risque de récurrence d'AVC (modèle de Cox première année).

2-3-3 Confrontation à la littérature

Plusieurs études ont retrouvé une association positive entre la VPA et la survenue d'un AVC (Rothwell et al., 2010; Shimbo et al., 2012; Tao et al., 2017). Plus particulièrement, l'étude menée par Rothwell et al. qui consistait en une analyse secondaire d'un essai clinique randomisé et contrôlé, incluant 2435 patient ayant présenté un AVC ou un AIT récent. Les auteurs définissaient la VPA comme l'ET des mesures de PA systolique sur tout le suivi, y compris les mesures post-événement et cette VPA était incluse comme variable fixe dans le temps dans un modèle de Cox. Ils mettaient en évidence un risque accru de récurrence d'AVC pour les sujets situés dans les 10 % supérieurs par rapport à ceux situés dans les 10 % inférieurs (HR = 4,84 ; [IC 95% : 3,03 – 7,74]) (Rothwell et al., 2010).

De la même façon, Tao et al. ont mené une étude dans une large cohorte composée de plus de 2000 patient chinois (Tao et al., 2017) qui consistait à l'analyse du risque de récurrence d'AVC associée à la VPA à long terme. Celle-ci était définie par l'ET de mesures de PA sur tout le suivi et cette VPA était incluse comme variable fixe dans le temps dans un modèle de Cox. Les auteurs ont mis en évidence un risque accru de 93,9 % de récurrence d'AVC pour les sujets situés dans le plus haut quartile de VPA systolique.

Ces résultats ont ensuite été répliqués dans d'autres populations. Par exemple, Shimbo et al. ont étudié un large échantillon de plus de 56 000 femmes en post-ménopause dans lequel VPA était définie comme l'ET des mesures de PA systolique en incluant les mesures situées après l'évènement, et cette VPA était incluse comme variable fixe dans le temps dans un modèle de Cox. Dans ce travail, une augmentation de 5 mmHg de la VPA était associée à une augmentation de 16 % du risque d'AVC une (Shimbo et al., 2012).

De plus, un travail consistant en l'analyse secondaire d'un large essai clinique dans lequel la VPA était calculée comme l'ET de mesures de PA lors d'une première période de suivi incluse comme variable fixe dans le temps dans un modèle de Cox dont le suivi débutait à l'issue de cette première période (du type Modèle de Cox première année), les auteurs retrouvaient une association plus modeste quoique

significative entre la VPA et la récurrence d'AVC (HR : 1,07 [IC_{95%} : 1,01 – 1,15] pour une augmentation de 5 mmHg) (de Havenon et al., 2019).

Nos résultats semblent ainsi cohérents avec la littérature, avec une association forte entre la VPA et le risque d'AVC, notamment lorsqu'étaient utilisées les mesures de PA situées après l'évènement dans le calcul de la VPA et une réduction de l'association lorsque l'on ne conditionnait plus sur le futur.

2-3-4 Forces et limites

Premièrement, nous avons utilisé les données d'un large essai contrôlé randomisé incluant un important nombre de mesures répétées de PA sur une période s'étendant sur plus de quatre ans. La définition des événements était rigoureuse et revue par un comité indépendant d'évaluation des événements, et la PA était mesurée de manière précise par l'utilisation d'une même procédure standardisée sur l'ensemble du suivi. Cependant, dans de larges essais internationaux comme PROGRESS, peu de variables sont recueillies et ainsi notre effet estimé de la VPA pourrait être affecté par l'existence de facteurs confondants résiduels.

Ensuite, l'analyse principale était ajustée sur le niveau de PA à la randomisation, et l'analyse de sensibilité était ajustée sur le niveau moyen de PA au cours du suivi, avec l'obtention de rapports des risques instantanés similaires et des divergences entre les modèles comparables. Cependant, cette analyse de sensibilité conditionne sur le futur et il serait nécessaire de la répliquer en utilisant des modèles statistiques permettant de modéliser de manière dynamique au cours du temps à la fois la PA et la VPA. Ceci pourrait permettre une meilleure distinction entre l'effet de la VPA et celui de la PA et ainsi répondre à la question centrale du rôle de la VPA à savoir s'il s'agit d'une vraie propriété biologique propre à l'individu ou la conséquence de son environnement, événements de vie ou prises en charges médicales par exemple.

Toujours concernant les analyses, que cela soit pour le modèle conjoint dépendant du temps ou le modèle de Cox dépendant du temps, se pose le problème de la méthode de calcul de la VPA. En effet, l'ET était réajusté à chaque temps de mesure en ajoutant dans le calcul la valeur actuelle de PA et les précédentes. Ainsi, l'ET calculé peut être variable par le nombre de mesures disponibles qui augmente au cours du temps. Il faudrait peut-être considérer d'autres modèles dans lesquels la VPA est définie par

l'ET mise à jour à chaque temps de mesure de la PA mais portant à chaque fois sur le même nombre d'observation par fenêtre glissante. Une autre alternative est d'autoriser la variance de l'erreur de mesure dans le modèle conjoint fixe à être dépendante du temps.

A propos du choix de l'ET comme définition de la VPA, bien qu'il s'agisse d'une pratique courante dans la littérature (voir premier chapitre), cela nous a obligé à n'inclure dans notre analyse que les sujets ayant au moins deux mesures de PA au cours du suivi, ceci ayant pu être potentiellement responsable d'une sélection de sujets, par exemple en excluant les sujets les plus à risque et présentant l'évènement très précocement empêchant le suivi jusqu'à l'obtention des deux mesures.

Une autre limite est que notre population était limitée à des sujets avec un antécédent d'AVC. Bien que les résultats de tous les modèles étaient à peu près identiques avant et après ajustement sur l'intervalle temporel entre l'évènement qualifiant et la randomisation, suggérant l'absence d'effets confondant de cette variable, il serait important de répliquer nos méthodes d'analyse sur une population plus générale.

Enfin, nous avons étudié un groupe hétérogène d'AVC comprenant à la fois des AVC hémorragiques et ischémiques ce qui pourrait être responsable d'une diminution de l'association si seulement un des sous-types d'AVC est relié à la VPA. Néanmoins, certains auteurs ont pu mettre en évidence un risque accru à la fois d'AVC ischémique et hémorragique lorsque la VPA augmentait (Dai et al., 2017). Une alternative pour prendre en compte des populations hétérogènes notamment sur leurs trajectoires de PA pourrait être l'utilisation de modèles conjoints à classes latentes plutôt que de modèles à effets aléatoires partagés (Proust-Lima et al., 2017).

2- 4 Conclusion de chapitre

En conclusion, ce deuxième chapitre du travail de thèse illustre à quel point les méthodes utilisées pour estimer l'association entre la VPA et le risque d'AVC peuvent affecter à la fois la direction et la magnitude lors de l'estimation de l'association. Comme toutes nos analyses étaient réalisées sur des données réelles et non pas des données simulées il est difficile de déterminer quelle méthode permet d'obtenir le résultat le plus proche de la vérité. Cependant, le modèle de Cox dépendant du temps

ainsi que les deux modèles conjoints utilisaient l'information disponible de manière plus appropriée en ne conditionnant plus sur le futur et permettaient d'obtenir des résultats très proches. Ce point nous permet d'être confiant sur l'intérêt de prendre en compte par une meilleure modélisation cette erreur méthodologique.

Ensuite, ce travail appelle à être répliqué, par exemple sur une population similaire mais issue d'un autre échantillon, dans d'autres populations moins spécifiques ou dans le cadre d'un premier AVC et non plus centré sur la récurrence voire sur une toute autre thématique incluant la variabilité d'un biomarqueur et son association avec un évènement.

Enfin, le choix entre les trois modélisations plus avancées de la VPA dépend essentiellement du fait que l'on puisse supposer que la VPA est une composante stable de la PA au cours du temps ou au contraire une composante variable au cours du temps. Si l'on considère que la VPA est une composante stable qui doit seulement quantifier les fluctuations autour de la trajectoire moyenne de la PA du patient au cours du temps, le modèle le plus approprié d'un point de vue méthodologique parmi ceux investigués est le modèle conjoint fixe. À l'inverse, si l'on considère que la VPA peut varier au cours du temps et qu'il est important de capter les changements dynamiques à la fois de la PA et de la VPA au cours du temps, il conviendrait de choisir le modèle conjoint dépendant du temps. Le modèle de Cox dépendant du temps, quant à lui, est considéré comme une alternative simple au modèle conjoint dépendant du temps si la PA est mesurée de manière suffisamment rapprochée au cours du temps pour chaque patient. En cas de doute, nous encourageons les chercheurs à réaliser des analyses de sensibilité incluant les deux modèles conjoints et le modèle de Cox dépendant du temps afin de vérifier la robustesse de leurs résultats. Dans tous les cas, nous déconseillons l'utilisation de modèle de Cox fixe comme dans les versions A et B qui utilisent des données futures de PA pour expliquer le présent.

Chapitre 3 : Association entre la VPA à court terme et le vasospasme cérébral post hémorragie sous-arachnoïdienne : estimation et comparaison de méthodes statistiques

Ce chapitre présente un travail en cours et qui a nécessité la constitution d'une cohorte. Les données de la cohorte sont maintenant recueillies, et l'analyse statistique est en cours. Dans ce chapitre, nous présenterons donc le contexte, les méthodes et les premiers résultats descriptifs.

3-1 Introduction

3-1-1 Généralités sur l'hémorragie sous-arachnoïdienne

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) spontanée constitue un sous-type rare d'AVC. Bien que son incidence reste faible, elle touche une population souvent jeune et est grevée à la fois d'une importante mortalité estimée entre 8,3 et 66,7% (Nieuwkamp et al., 2009) et d'une importante morbidité. On estime en effet qu'un tiers des patients aura besoin d'un suivi au long cours et qu'un peu plus de 40% des patients ne pourront pas reprendre leur activité professionnelle. Seulement 17 à 24% des sujets ne présentent pas de symptômes après un an de suivi (Al-Khindi et al., 2010; Molyneux et al., 2005). On distinguera d'emblée l'HSA post-traumatique dont la physiopathologie et l'évolution sont très différentes et qui ne sera pas traitée ici.

Cette pathologie correspond à l'effraction de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens, lieu de circulation du liquide céphalo-rachidien. L'origine du saignement est le plus souvent la rupture d'un anévrisme intracrânien (85% des cas) (Figure 13). Ensuite, dans 10% des cas il s'agit d'un saignement sans cause retrouvée et pour les 5% restant d'autres mécanismes plus rares (malformation artérioveineuses, processus tumoraux...). Elle concerne préférentiellement des sujets de sexe féminin, hypertendus et tabagiques (Macdonald & Schweizer, 2017).

La présentation clinique est le plus souvent typique avec une céphalée brutale et inhabituelle souvent qualifiée d'en « coup de tonnerre » amenant le patient à consulter auprès d'un professionnel de santé. Pour les formes les plus graves, le tableau est souvent bruyant avec des troubles de la conscience ou autre déficit brutal. Le diagnostic est posé grâce à une imagerie cérébrale mettant en évidence un

saignement dans les espaces sous-arachnoïdiens et l'injection de produit de contraste permet d'en rechercher l'origine.

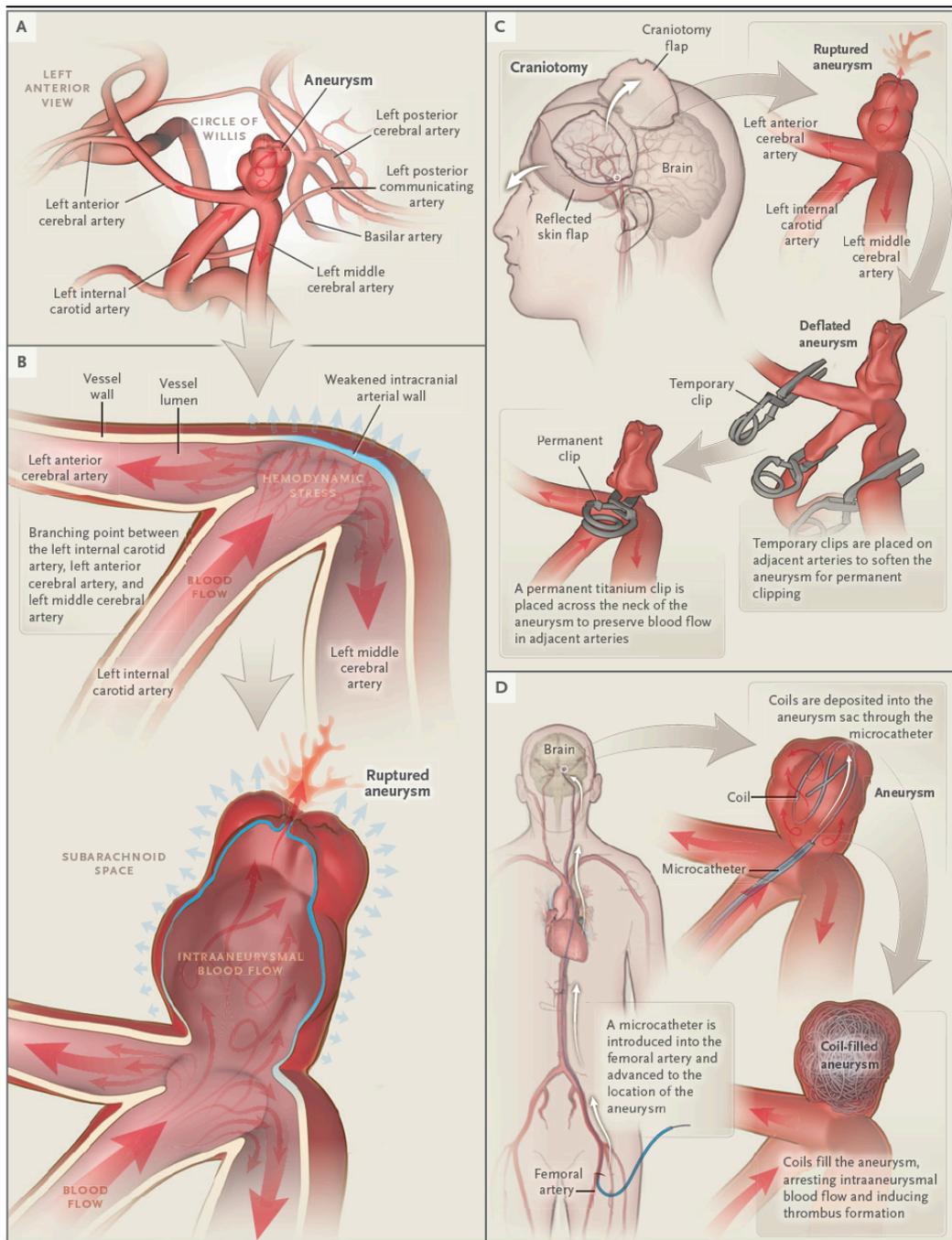


Figure 14. Physiopathologie et traitement des anévrismes intracrâniens.

- A. Localisation préférentielle des anévrismes
- B. Croissance et rupture anévrismale
- C. Traitement chirurgical
- D. Traitement radiologique

Reproduced with permission from Lawton et al, NEJM 2017;377:257.66. Copyright Massachusetts Medical Society.

L'examen clinique ainsi que l'imagerie permettent de classer et de coter la gravité des HSA à l'aide d'échelles validées. Celles-ci comprennent un score clinique, le score de la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) qui est détaillé dans le tableau 10, une HSA grave étant définie à partir d'un score WFNS 3 (Dufour et al., 2005). En complément, le saignement est quantifié à l'imagerie à l'aide de l'échelle historique de Fisher avec de nos jours utilisation de sa version modifiée (tableau 11) (Claassen et al., 2001; Fisher et al., 1980).

Tableau 9. Score de la World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS).

Grade	Score de Glasgow*	Déficit moteur	Décès, état végétatif ou handicap sévère (dont mortalité) à 6 mois
1	15	Absent	13 % (< 5 %)
2	13 – 14	Absent	20 % (< 10 %)
3	13 – 14	Présent	42 % (< 10 %)
4	7 – 12	NA	51 % (> 35 %)
5	3 – 6	NA	68 % (> 50 %)

* score d'évaluation de la gravité neurologique, s'étend de 3 à 15 (normal), le coma étant défini par un score de Glasgow \leq 8

Tableau 10. Scores de gravité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) à l'imagerie cérébrale.

	Score de Fisher	Score de Fisher modifié
Grade 0	-	Pas d'HSA ni d'hémorragie dans les ventricules latéraux
Grade 1	Absence de sang visualisé	HSA minime, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux
Grade 2	Dépôt de sang de moins d'1 mm d'épaisseur	HSA minime et hémorragie dans les ventricules latéraux
Grade 3	Dépôt de sang de plus d'1 mm d'épaisseur	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux
Grade 4	Hématome intra-parenchymateux ou hémorragie intra-ventriculaire	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure et hémorragie dans les ventricules latéraux

Le traitement est multimodal et repose en premier lieu sur l'exclusion de l'anévrisme lorsqu'il est présent, notamment pour éviter tout resaignement qui grève fortement le pronostic. Celui-ci peut être effectué par voie chirurgicale ou par voie radiologique (Figure 13). Le reste de la prise en charge consiste au traitement antalgique, en l'administration de Nimodipine dans le but de la prévention du vasospasme cérébral, la prévention des Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémiques (ACSOS) et de la prise en charge des éventuelles complications (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013). Ces dernières, résumées pour les principales dans le tableau 12, sont nombreuses, et peuvent survenir soit dès l'occurrence du saignement ou dans les heures qui suivent, soit à distance. Cette évolution biphasique particulière est propre à l'HSA et justifie une prise en charge dans un milieu de soins intensifs avec une surveillance prolongée, même pour les formes non graves d'emblée.

Tableau 11. Complications de l'hémorragie sous-arachnoïdienne.

	Neurologiques	Extra-neurologiques
Aigües	Resaignement Hypertension intracrânienne Épilepsie Hydrocéphalie aigüe	Cardiopathie adrénergique Œdème aigu pulmonaire neurogénique
Chroniques	Ischémie cérébrale retardée (vasospasme cérébral) Épilepsie Hydrocéphalie chronique	Troubles de la natrémie Complications de la réanimation (infections, anémie, atteintes d'organes...)

Il existe des facteurs pronostiques de l'évolution défavorable de l'HSA. Parmi ceux-ci on retrouve notamment les scores WFNS et de Fisher, l'âge, la présence d'un resaignement ou la taille anévrismale. Une part importante du handicap acquis est également liée à la survenue de zone d'ischémie, notamment du fait de la survenue d'un vasospasme cérébral symptomatique (Lanzino et al., 1996; Risselada et al., 2010; Rosengart et al., 2007; van Donkelaar et al., 2017, 2019).

3-1-2 Le vasospasme cérébral

Généralités

Le vasospasme cérébral correspond à un rétrécissement prolongé mais réversible d'une artère intracrânienne survenant dans les jours suivant une HSA. Il complique le plus souvent une HSA d'origine anévrysmale mais peut également survenir après une HSA en rapport avec la rupture d'une malformation artérioveineuse ou idiopathique. Son incidence est variable avec une valeur estimée à 67% pour le VC en général et aux alentours de 33 % pour le vasospasme cérébral symptomatique (VCS). Cette incidence présente la particularité d'un pic retardé, situé entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour suivant l'HSA pour une période de survenue plus large comprise entre le 3^{ème} et le 17^{ème} jour. Enfin, il est spontanément réversible aux alentours du 21^{ème} jour post-HSA (Charpentier et al., 1999; Dorsch & King, 1994; Konczalla et al., 2016). Ce rétrécissement peut ainsi entraîner une chute du débit sanguin cérébral dans les territoires d'aval, menant à une ischémie potentiellement responsable de symptômes neurologiques et en cas de prolongation, d'un infarctus cérébral. Cette cascade physiopathologique n'est néanmoins pas automatique et l'évolution finale vers la nécrose dépend de nombreux facteurs comme l'existence d'une collatéralité ou la qualité du lit vasculaire d'aval (Connolly et al., 2012; Findlay et al., 2016). On comprend aisément le lien entre cette complication et l'apparition d'ischémie cérébrale retardée et des possibles conséquences sur le pronostic fonctionnel (Pegoli et al., 2015; Vergouwen et al., 2010).

Sa physiopathologie est mal connue et plusieurs théories se confrontent dans la littérature comme une toxicité directe des produits de la dégradation de l'hémoglobine entraînant une atteinte de la paroi vasculaire avec la libération de substances vasoconstrictrices et la perte de la capacité de la production de substances vasodilatatrices, ou encore la libération d'un grand nombre de molécules de l'inflammation qui entrainerait un remodelage de la paroi des vaisseaux (Findlay et al., 2016).

Diagnostic du vasospasme cérébral

Le diagnostic du vasospasme cérébral est suspecté cliniquement devant toute modification de l'examen neurologique (perte de 2 points sur le score de Glasgow,

apparition d'un déficit neurologique focal) dans les suites d'une HSA (Vergouwen et al., 2010). De plus, les cliniciens ont à disposition plusieurs outils pour son diagnostic :

- L'angiographie cérébrale qui correspond au Gold Standard du diagnostic du vasospasme car elle permet à la fois de mettre en évidence un rétrécissement du calibre artériel ainsi que les conséquences sur le débit sanguin cérébral d'aval. De plus, elle permet une prise en charge thérapeutique. Cependant, son caractère invasif, discontinu, la nécessité d'un plateau technique important avec la présence de neuroradiologues formés et l'obligation de transporter des patients potentiellement instables de réanimation on fait développer d'autres techniques diagnostiques.
- Le doppler transcrânien (DTC). Celui-ci permet la mesure de la vitesse des globules rouges dans le vaisseau sanguin à l'aide d'une technologie de doppler pulsé. En cas de VC, le rétrécissement de calibre entraîne une accélération du flux sanguin et donc des vitesses mesurées aux dopplers. Plusieurs travaux ont pu confirmer de bonnes capacités diagnostiques d'une telle méthode, cependant elle comprend plusieurs limites comme l'échogénicité des patients, un suivi discontinu, le diagnostic uniquement de rétrécissement de calibre sans en explorer les conséquences d'aval, une possible sous-estimation des vitesses et une exploration limitée aux gros vaisseaux de la vascularisation cérébrale. Néanmoins, elle présente les avantages d'une réalisation possible au lit du malade et d'être non invasive (Lindegaard et al., 1986; Lysakowski et al., 2001; Mariak et al., 2002; Okada et al., 1999).
- La TDM cérébrale avec séquences de perfusion. Il s'agit d'un examen complet, non invasif quoiqu'irradiant. Cette technique permet 3 temps diagnostics distincts. Tout d'abord, l'imagerie sans injection de produits de contraste permet à la fois de diagnostiquer une ischémie déjà constituée ainsi que la recherche de diagnostics différentiels à une éventuelle dégradation neurologique. Dans un second temps, l'analyse vasculaire notamment du polygone de Willis permet de mettre en évidence une réduction de calibre d'un ou plusieurs vaisseaux intracrâniens définissant le vasospasme. Enfin, les séquences de perfusion permettent d'évaluer les conséquences de ce rétrécissement, et d'évaluer l'existence d'un potentiel « mismatch » radiologique, c'est-à-dire des zones dont la perfusion est altérée mais sans ischémie encore constituée et pour lesquelles on peut envisager une prise en

charge thérapeutique. Les excellentes performances diagnostiques de cet examen et son accessibilité en ont fait un examen de choix dans la prise en charge des HSA (Allen et al., 2022; Greenberg et al., 2010).

- La Pression Tissulaire en Oxygène (PtiO₂). Il s'agit d'un monitoring invasif correspondant à l'insertion d'une sonde directement dans le parenchyme cérébral du patient qui permet la mesure de la concentration locale en oxygène dans un faible volume cérébral. Cet outil permet le diagnostic d'une hypoxie tissulaire et semble intéressante pour la mise en évidence du VC, notamment chez les patients inconscients et par son caractère continu (Khatibi et al., 2020; Våth et al., 2002).

Ainsi, le diagnostic du VC repose à la fois sur des éléments cliniques et paracliniques et le plus souvent sur l'association de plusieurs techniques.

Prévention du vasospasme cérébral

La prévention du vasospasme cérébral est essentiellement pharmacologique avec au premier plan l'administration systématique de Nimodipine, la seule ayant démontré un intérêt clinique et qui est recommandée dans cette indication.

(Connolly et al., 2012; Dayyani et al., 2022; Steiner et al., 2013).

Traitement du vasospasme cérébral

Les possibilités thérapeutiques sont à ce jour peu consensuelles et en pleine évolution (Lionel J. Velly, Federico Bilotta, Neus Fa`bregas, Martin Soehle, Nicolas J. Bruder, & Michael H. Nathanson, 2015). Les dernières recommandations sont d'ailleurs discordantes proposant ou non un traitement par majoration de la pression artérielle et du volume sanguin ainsi qu'un traitement par angioplastie chimique et/ou mécanique (Connolly et al., 2012; Diringer et al., 2011; Steiner et al., 2013). De nouvelles thérapeutiques émergent et notamment l'utilisation de substances à la fois cardiotoniques et vasodilatatrices permettant en théorie d'augmenter le débit sanguin cérébral et la dilatation des vaisseaux spasmés permettant d'éviter l'évolution vers une nécrose. Une molécule est au premier plan, la milrinone, bien que son niveau de preuve reste faible, la littérature étant essentiellement basée sur des études de faible effectifs, rétrospectives et utilisant des modes d'administration différents (Arakawa et al., 2001, 2004; Fraticelli et al., 2008; Lannes et al., 2012; Romero et al., 2009;

Sadamasa et al., 2014; Schmidt et al., 2010; Shankar et al., 2011; Sherif et al., 2015). Cependant, un essai clinique contrôlé et randomisé est en cours de recrutement [NCT0436527] testant l'efficacité de la milrinone en intraveineux dans cette indication.

3-1-3 Variabilité de la pression artérielle et vasospasme cérébral

Comme vu en introduction, il existe un signal dans la littérature en faveur d'un moins bon devenir neurologique à faveur que la VPA augmente (Kirkness et al., 2009; Soehle et al., 2008; Yang et al., 2019), le devenir neurologique dans les suites d'une HSA étant fortement lié à la survenue d'un vasospasme cérébral. Cependant, dans ces 3 études, l'estimation de l'association entre la VPA et le devenir reposait soit sur des simples mesures de corrélation soit l'utilisation d'une régression logistique. De plus, ces dernières s'intéressaient uniquement à la VPA à court terme dans les suites d'une HSA, dont la signification est potentiellement différente de celle de la VPA à long terme pour laquelle nous avons développé les méthodes dans les chapitres précédents sans savoir si elles restent valables dans ce contexte.

Enfin, bien que la physiopathologie exacte du vasospasme cérébral soit à ce jour méconnue, il s'agit avant tout d'une pathologie vasculaire et ainsi son lien avec la VPA semble parfaitement cohérent d'un point de vue clinique, cette dernière ayant montré une association avec les pathologies cardio-vasculaires en général et également les pathologies cérébro-vasculaires.

3-1-4 Objectif du chapitre

L'objectif principal de cette étude est d'estimer l'association entre la VPA à court terme et la survenue d'un vasospasme cérébral à la suite d'une hémorragie sous-arachnoïdienne.

L'objectif secondaire est de comparer, pour estimer cette relation à court terme, le résultat des approches statistiques présentées au Chapitre 2, ainsi qu'une extension en cours du modèle 5 (« modèle conjoint fixe dans le temps ») permettant de prendre en compte l'évolution de la VPA dans le temps.

3-2 Matériels et méthodes

3-2-1 Schéma et population d'étude

Dans le cadre de cette thèse, nous avons constitué une large base de données cliniques à partir d'un recueil rétrospectif des données habituellement recueillies en pratique clinique au sein de l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux. Ce recueil avait été approuvé par le Comité d'Éthique pour la Recherche en Anesthésie et Réanimation (CERAR) de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) (IRB 000 10254-2019-158). Après recueil de leur non-opposition, l'ensemble des sujets consécutifs hospitalisés dans l'unité pour la prise en charge d'une HSA anévrysmale ou non entre le 1^{er} juin 2018 et le 30 juin 2019 ont été inclus, sans restriction concernant la gravité de la pathologie. Nous avons exclu les sujets mineurs, les femmes enceintes, les HSA post-traumatique, les sujets ayant présenté un vasospasme précoce (avant le 3^{ème} jour suivant le saignement) et les sujets ayant présenté un délai entre la survenue de la symptomatologie de l'HSA et l'hospitalisation en neuro-réanimation de plus de 20 jours.

Selon la prise en charge habituelle, chaque sujet était hospitalisé en neuro-réanimation pendant au moins 10 jours (correspondant à la période préférentielle de survenue du vasospasme cérébral) suivant le saignement. Comme recommandé chaque sujet recevait un traitement préventif de l'ischémie cérébrale retardée par Nimodipine, sauf en cas d'hypertension intracrânienne ou de mauvaise tolérance hémodynamique.

Pendant le séjour, les patients bénéficiaient d'un monitoring multimodal, avec report horaire dans le dossier médical papier par l'infirmière en charge du patient de la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle (PA), la saturation en oxygène (SpO2) et possiblement la pression intracrânienne (PIC) ainsi que la pression tissulaire en oxygène (PtiO2). Le monitoring comprenait également la mesure régulière de la température, elle aussi reportée dans le dossier médical papier. En plus, chaque sujet bénéficiait de bilans biologiques sanguins et urinaires quotidiens voire pluriquotidiens ainsi que d'exams d'imagerie et de dopplers transcrâniens, tous étant conservés dans le dossier médical informatisé du patient.

3-2-2 Données recueillies

Les données étaient donc recueillies à la fois à partir du dossier papier et du dossier informatique. La liste des informations extraites est disponible dans le tableau 12. L'ensemble des données était recueilli depuis l'entrée en neuro-réanimation et jusqu'au 14^{ème} jour ou jusqu'au décès du patient.

3-2-3 Évènement d'intérêt

Concernant l'évènement d'intérêt, à savoir le vasospasme cérébral symptomatique (VCS), celui-ci était suspecté devant toute modification de l'examen neurologique, une anomalie aux dopplers transcrâniens ou une chute de la pression tissulaire en oxygène lorsqu'elle était monitorée. Chaque suspicion de VCS était confirmée par la réalisation d'une tomodensitométrie cérébrale avec séquences de perfusion. L'heure de l'évènement correspondait à celle de la demande de l'examen d'imagerie de confirmation, celle-ci étant effectuée dès la suspicion et automatiquement reportée dans le dossier médical informatisé du patient. Enfin, chaque évènement était évalué rétrospectivement par un comité indépendant de validation des évènements comprenant un neuroradiologue et un neuro-réanimateur qui confirmaient l'évènement ainsi que l'heure de survenue. Nous focalisons ce travail sur la survenue du **premier épisode de VCS**. Les sujets encore vivants et sans VCS à la fin de l'étude étaient censurés à droite à la sortie du service. Les sujets décédés sans VCS étaient censurés à droite au décès.

3-2-4 Analyse statistique

L'analyse prévue pour estimer l'association entre la VPA et la survenue d'un VCS est similaire à celle développée dans le chapitre 2 à savoir la comparaison de plusieurs méthodologies :

- Un modèle de Cox naïf dans lequel la VPA sera une variable fixe dans le temps calculée comme l'ET des mesures de PA recueillies sur tout le suivi incluant (version A) ou non (version B) les mesures situées après le VCS.
- Un modèle de type Landmark avec une première période d'observation de la VPA calculée comme l'ET des mesures de PA recueillies entre l'entrée en réanimation et le 4^{ème} jour suivant l'HSA. Cette valeur ainsi obtenue sera incluse comme variable fixe dans le temps dans un modèle de Cox dont le suivi

Tableau 12 Listes des données recueillies à partir de données rétrospectives portant sur des hémorragies méningées hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019

Données uniques
- Age (années)
- Sexe (homme / femme)
- Indice de masse corporelle (kg/m ²)
- Tabagisme actif (oui/non)
- Antécédent d'hypertension artérielle (oui/non)
- Score WFNS
- Score de Fisher
- Étiologie de l'HSA (anévrisme / autre)
- Hémorragie intra-ventriculaire (oui/non)
- Hydrocéphalie (oui/non)
- Hématome intra-parenchymateux (oui/non)
- Décès (oui /non)
- Délai saignement – entrée en réanimation (jours)
- Score Index de gravité simplifié – 2 à l'entrée
Données longitudinales horaires
- Pression artérielle systolique, diastolique et moyenne (mmHg)
- Fréquence cardiaque (battements / minutes)
- Température (°C)
- Pression intracrânienne (mmHg)
- Pression tissulaire en oxygène (mmHg)
- Fraction expirée en CO ₂ (EtCO ₂)
- Saturation en oxygène (%)
- Dose de NORADRENALINE (mg/h)
- Dose de MILRINONE (mg/h)
Données longitudinales quotidiennes (voire pluriquotidiennes)
- Gaz du sang artériels : pH, pression artérielle en O ₂ (kPa), pression artérielle en CO ₂ (kPa)
- Ionogramme sanguin : natrémie (mmol/l), kaliémie (mmol/l), chlorémie (mmol/l), créatininémie (μmol/l), protidémie (g/l), troponinémie (ng/l), urée (mmol/l), Brain Natriuretic Peptid (pg/ml)
- Ionogramme urinaire : créatininurie (mmol/l), natriurèse (mmol/l), kaliurèse (mmol/l), urée (mmol/l), chlorurie (mmol/l)
- Glycémie (g/l)
- Hémoglobininémie (g/dl)

WFNS : World Federation of Neurosurgical Societies; HAS : hémorragie sous-arachnoïdienne

pour la survenue du VCS débutera après le 4^{ème} jour. Le choix de ces périodes repose sur la temporalité connue du VCS qui survient préférentiellement après le 4^{ème} jour suivant le saignement.

- Un modèle de Cox dépendant du temps dans lequel la VPA sera variable au cours du temps et calculée en chaque temps comme l'ET des mesures de PA précédentes.
- Un modèle conjoint fixe, modèle conjoint à effets aléatoires partagés dans lequel la variabilité de chaque sujet correspondra à la variabilité de l'écart de baseline dans un modèle de Cox dont le suivi pour la survenue du VCS débutera après le 4^{ème} jour.
- Un modèle conjoint dépendant du temps qui consistera également en un modèle conjoint à effets aléatoires partagés mais ne faisant pas l'hypothèse d'une VPA stable au cours du temps. La partie linéaire mixte modélisera la trajectoire individuelle de l'ET des mesures de PA observées durant le suivi plutôt que la trajectoire individuelle de la PA. La valeur courante de la vraie valeur de l'ET à chaque temps sera estimée à travers ce modèle et simultanément incorporée comme une variable dépendante du temps dans un modèle à risques instantanés proportionnels pour la survenue d'un VCS.

En plus de ces méthodes déjà utilisées, il est envisagé l'utilisation d'une extension du modèle conjoint fixe, dans laquelle la VPA sera toujours définie comme l'écart des mesures de PA par rapport à sa trajectoire individuelle de PA moyenne au cours du temps, mais cette fois-ci la VPA ne sera pas considérée comme fixe mais comme variable au cours du temps. Ce modèle sera développé dans le cadre de la thèse de Léonie Courcoul, doctorante en Biostatistique et présentera l'avantage de prendre en compte le conditionnement sur le futur, l'incertitude de la mesure de la VPA et d'également considérer la VPA comme variable au cours du temps.

Les facteurs d'ajustement dans les différents modèles seront sélectionnés par la construction de Directed Acyclic Diagrams afin de sélectionner au mieux les potentiels facteurs confondants impliqués dans la relation VPA – vasospasme cérébral.

Ainsi, seront de nouveau comparées différentes modélisations prenant chacun partiellement en comptes les différentes problématiques méthodologiques soulevées

depuis le début de ce travail avec en plus l'utilisation d'un nouveau modèle plus complet prenant cette fois-ci en compte l'ensemble des problématiques sus-citées.

3-3 Résultats

3-3-1 Sélection des sujets

Parmi les 2067 sujets évalués et hospitalisés dans l'unité de neuro-anesthésie-réanimation sur la période de juin 2018 à juin 2019, 1436 correspondaient à des patients hospitalisés en post-opératoire de neurochirurgie et 291 étaient des duplicatas. Nous obtenions ainsi 340 sujets éligibles parmi lesquels 121 ont été exclus car ne présentant pas d'HSA, 2 étaient mineurs et 3 se sont opposés au recueil de leurs données. 209 sujets ont été finalement inclus. Du fait d'un délai entre le saignement et l'hospitalisation en neuro-réanimation excédant 10 jours (et donc dépassant la période préférentielle de survenue de l'évènement), 3 sujets supplémentaires ont été exclus (Figure 15. Sélection des sujets inclus dans la cohorte rétrospective des hémorragies sous-arachnoïdiennes hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019).

3-3-2 Description des sujets

Les principales caractéristiques des sujets sont résumées dans le tableau 13. Parmi les 206 sujets finalement inclus, 52 ont présenté un épisode de VCS et 20 sont décédés.

3-3-3 Données longitudinales

Le tableau 14 synthétise le nombre de mesures longitudinales obtenues par sujet pour chaque variable recueillie au cours du suivi. Au cours d'une durée médiane de suivi de 275 heures, les sujets bénéficiaient d'un nombre médian de mesure de PA de 265.

3-3-4 Résultats des analyses

Les résultats des analyses ne sont pas présentés ici. S'agissant de modélisations complexes nécessitant une coopération avec des biostatisticiens spécialistes, celles-ci seront menées en aval du travail de thèse.

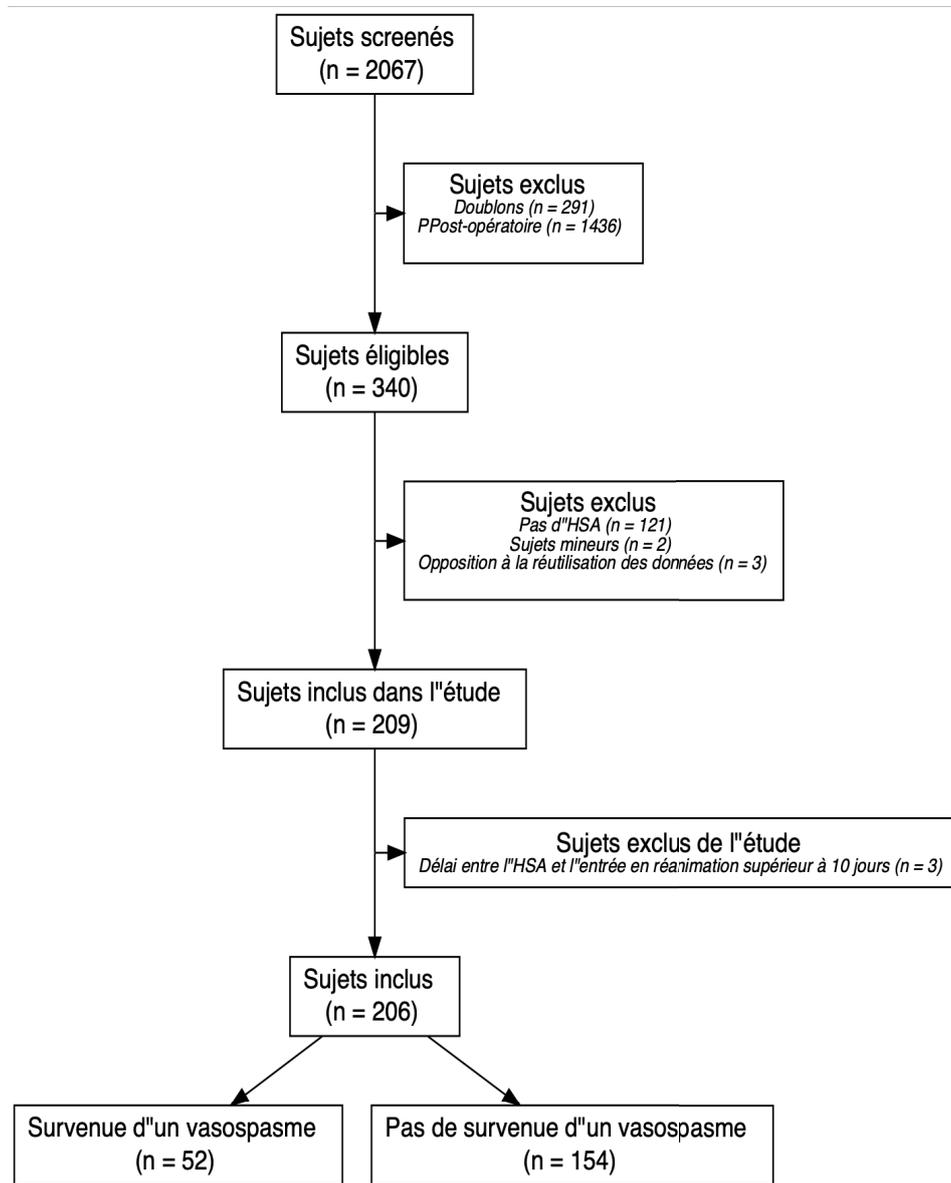


Figure 15. Sélection des sujets inclus dans la cohorte rétrospective des hémorragies sous-arachnoïdiennes hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire du CHU de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019.

Tableau 13. Principales caractéristiques des sujets inclus dans la cohorte rétrospective des hémorragies sous-arachnoïdiennes hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019.

Age (années)	56 (14)
Sexe	
- Masculin	93 (45)
- Féminin	113 (55)
Antécédent d'HTA	
- Oui	61 (30)
Score IGS2	22 [15 – 36]
Score WNFS	
- 1	110 (53)
- 2	22 (11)
- 3	12 (6)
- 4	22 (11)
- 5	40 (19)
Score de Fisher	
- 1	8 (4)
- 2	26 (13)
- 3	35 (17)
- 4	137 (66)
Étiologie de l'HSA	
- Anévrismale	151 (73)
- Autre	55 (27)
Hémorragie intra-ventriculaire	
- Oui	108 (52)
Hydrocéphalie	
- Oui	76 (37)
Hématome intra-parenchymateux	
- Oui	53 (26)
Décès	20 (10)

WNFS : World Federation of Neurological Surgeons; IGS2: index de gravité simplifié 2; HAS : hémorragie sous-arachnoïdienne

Tableau 14. Nombre de mesures longitudinales par sujet, cohorte rétrospective incluant 206 hémorragies sous-arachnoïdiennes hospitalisées dans l'unité de neuro-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux entre juin 2018 et juin 2019.

	Nombre de sujets ayant au moins une mesure	Médiane du nombre de mesures par sujet	Intervalle interquartile du nombre de mesures par sujet
Heures de suivi	206	275	[232 – 317]
Jours de suivi	206	12	[10 – 13]
Pression artérielle moyenne	203	265	[218 – 310]
Fréquence cardiaque	203	269	[225 – 312]
Température	201	91	[70 – 125]
Saturation en oxygène	203	257	[209 – 306]
Pression intracrânienne	80	65	[44 – 211]
Pression tissulaire en oxygène	42	181	[120 – 216]
CO ₂ expiré	53	79	[29 – 129]
Hémoglobinémie	200	8	[4 – 11]
Natrémie	206	14	[11 – 24]
Kaliémie	206	14	[11 – 25]
Chlorémie	206	12	[9 – 14]
Créatininémie	205	12	[9 – 13]
Urée sanguine	205	12	[9 – 13]
Troponinémie	95	3	[2 – 6]
BNP	42	2	[1 – 3]
Natriurèse	205	10	[8 – 12]
Kaliurèse	205	10	[8 – 12]
Chloriurèse	197	8	[8 – 12]
Urée urinaire	205	8	[6 – 10]
pH	150	12	[4 – 32]
Pression artérielle en O ₂	150	12	[4 – 32]
Pression artérielle en CO ₂	151	11	[4 – 33]

3-4 Discussion

L'HSA, pathologie rare mais grave touchant une population jeune et justifiant d'un séjour systématique en réanimation peut se compliquer d'un vasospasme cérébral qui aggrave le pronostic. Cette complication présente une physiopathologie mal connue et le fait qu'il s'agisse d'une pathologie vasculaire amène à explorer son association avec la VPA et notamment par l'utilisation de méthodes adaptées dont la détermination nécessite la comparaison de plusieurs d'entre elles.

L'unité de neuro-réanimation du CHU de Bordeaux prend en charge la grande majorité des patients de Nouvelle Aquitaine présentant une HSA permettant la constitution d'une importante cohorte rétrospective à la fois en termes d'effectif global et de nombre d'évènement avec plus de 206 sujets inclus pour un total de 52 évènements durant une période de 2 ans. La majorité des patients étaient de sexe féminin (55%), fréquemment atteints d'hypertension (30%) et d'un âge moyen de 56 ans, ce qui est cohérent avec le terrain habituel de la pathologie (Macdonald & Schweizer, 2017).

Le nombre de mesure de pression artérielle était très important avec une médiane de 265 mesures par sujet pour un suivi médian de 275 heures (soit une médiane de 12 jours). Ceci soulève plusieurs problématiques méthodologiques nouvelles par rapport aux chapitres précédents. Tout d'abord, alors que jusque-là nous avons focalisé notre travail sur la VPA à long-terme (VPA calculée visite-à-visite), il s'agit ici de mesures horaires de PA et il s'agit donc d'une VPA à court terme, dont nous ignorons encore si la signification clinique est la même (Tao et al., 2017). Cependant, les rares études menées sur la thématique de la VPA dans les suites de l'HSA reposaient également sur de la VPA à court terme (Kirkness et al., 2009; Soehle et al., 2008; Yang et al., 2019). De plus, l'utilisation de l'ET des différentes mesures de PA comme définition de la VPA n'est pas forcément la plus adéquate dans cette problématique spécifique, et d'autres méthodes déjà disponibles seraient potentiellement plus adaptées (Dorobantu et al., 2019). Enfin, disposer ainsi d'un nombre très important de mesures longitudinales sur un large échantillon de sujets pourrait poser le problème pratique des ressources matérielles et logicielles capables de traiter un tel volume de données, notamment pour les modèles les plus complexes comme les modèles conjoints.

Une limite de ce travail est le caractère rétrospectif du recueil. Bien que l'inclusion de patients consécutifs permette de limiter un éventuel biais de sélection, persiste la problématique de l'extraction manuelle des données issues du dossier médical. Au-delà du coût humain nécessaire, un tel procédé expose à des erreurs de saisie avec la nécessité d'un travail important de data management pour éliminer les données aberrantes.

3-5 Conclusion de chapitre

L'estimation de l'association entre la VPA et la survenue d'un vasospasme post-HSA nécessite également d'employer une méthodologie adaptée et d'évaluer l'impact des différentes stratégies sur celle-ci. Cependant, cette nouvelle application menée sur une large base de données cliniques ouvre le débat sur de nouvelles problématiques à la fois d'une nouvelle méthode prenant en compte l'ensemble des points soulevés au cours de ce travail, la question de la VPA à court terme ainsi que la gestion d'un nombre très important de données longitudinales. La complexité de ce travail fait qu'il sera mené dans un second temps et avec la coopération étroite d'autres doctorants.

Conclusion générale

L'objectif général de ma thèse était d'évaluer l'influence de la méthode statistique utilisée pour spécifier la VPA dans les modèles de régression sur l'estimation de la mesure d'association avec le risque de maladie cérébro-vasculaire et plus particulièrement d'AVC. Plus spécifiquement j'ai : 1) identifié les méthodes utilisées dans la pratique, 2) discuté leurs limites notamment en ce qui concerne le conditionnement sur le futur ou le fait de considérer la VPA comme une caractéristique stable au cours du temps ou la non prise en compte de l'incertitude dans la mesure de la VPA ; puis 3) comparé leurs résultats obtenus avec ces différentes méthodes sur des données réelles et proposé des méthodes statistiques plus avancées limitant les écueils des méthodes existantes.

Dans le premier chapitre, à l'aide d'une revue systématique et une méta-analyse des travaux portant sur l'étude de la relation entre la VPA et la survenue d'un premier AVC j'ai fait un état des lieux des méthodologies employées à la fois dans la définition de la VPA et dans l'étude de la relation entre celle-ci et la survenue d'un AVC. Les résultats mettaient en évidence une forte hétérogénéité dans la définition de la VPA et la multiplicité des méthodes pour la quantifier, sans qu'il n'y ait à ce jour de consensus. De plus, les études publiées utilisaient soit des modèles dans lesquels la VPA était calculée sur l'ensemble du suivi, responsable d'un conditionnement sur le futur, soit une méthode dite *landmark* avec une première période d'observation de la VPA suivie d'une seconde d'observation des événements. Cette méthode évite le conditionnement sur le futur mais elle est associée à une perte de puissance et un éventuel biais de sélection. Ce premier travail nous a permis de montrer que l'estimation de l'effet était fonction de la méthodologie employée. Ces résultats permettent d'alerter la communauté scientifique travaillant sur cette thématique, notamment sur la nécessité d'établir un certain consensus sur la définition de la VPA pour pouvoir comparer les différents travaux.

Dans un deuxième chapitre, j'ai comparé les méthodes les plus employées dans la littérature à des modélisations plus performantes prenant en compte les différentes problématiques soulevées. Pour cela, j'ai utilisé une large base de données issue d'un essai contrôlé et randomisé incluant plus de 6000 sujets présentant un grand nombre

d'AVC incidents, et avec un nombre important de mesures de PA. J'ai ainsi pu comparer différentes méthodes d'estimation du lien entre la VPA définie soit comme l'écart-type de mesures de PA soit comme l'écart-type résiduel individuel issu d'un modèle linéaire mixte, sur le risque de récurrence d'AVC. J'ai pu mettre en évidence d'importants écarts dans l'estimation du risque d'évènement en fonction de la méthode employée. Lors de l'utilisation de méthodes naïves cumulant les 3 principaux problèmes méthodologiques (conditionnement sur le futur, VPA considérée comme fixe au cours du temps et non prise en compte de l'incertitude de la mesure de la VPA), nous obtenions des résultats inverses selon que l'on retirait les mesures de PA situées après l'évènement ou pas. D'autre part, lors de l'utilisation de la méthode *landmark*, la seconde plus utilisée dans la littérature, nous ne retrouvions aucune association entre VPA et risque de récurrence d'AVC. Prendre en compte les problèmes méthodologiques par l'utilisation d'un modèle de Cox dépendant du temps ou des modèles conjoints permettait d'obtenir des résultats similaires entre ces modélisations avec un effet estimé de la VPA délétère plus modéré que lors d'utilisation des méthodes « naïves » largement utilisées dans la littérature. Ces résultats confirment ceux obtenus dans le premier chapitre rappelant l'importance du choix d'une modélisation adaptée lors de l'estimation du risque d'AVC, en lien avec la VPA.

Enfin, dans un dernier chapitre, j'ai appliqué cette réflexion et la comparaison des méthodes, à un nouvel évènement qui est la survenue d'un vasospasme dans les suites d'une hémorragie sous-arachnoïdienne. Au-delà de la confirmation des résultats obtenus dans les deux chapitres précédents, cette application permettra en plus de tester l'apport d'une nouvelle modélisation prenant en compte l'ensemble des problèmes méthodologiques mais également de mettre à l'épreuve ces modélisations dans le cadre de l'étude de la VPA à court terme et par l'utilisation de données intensives. En effet, pour effectuer la comparaison, nous utiliserons, en coopération avec une doctorante en biostatistique, une large base de données rétrospectives constituée au sein du service clinique de Neuro-réanimation du CHU de Bordeaux prenant en charge l'essentiel des cas d'HSA de Nouvelle-Aquitaine.

Ce travail est à notre connaissance la première évaluation des méthodes statistiques couramment utilisées pour étudier l'association entre VPA et évènement cérébro-vasculaires, et propose des alternatives prenant en compte certains écueils. La

comparaison des méthodes pour la VPA à long terme a l'avantage d'être basée sur les données d'un grand essai clinique international, PROGRESS. L'inconvénient de grands essais cliniques est le nombre limité de facteurs recueillis, limitant l'ajustement dans les analyses. De plus, il ne s'agit que de récurrences et nous n'avons pris en compte que la 1^{ère} récurrence. Il y aurait un intérêt à estimer l'association dans une population indemne d'AVC comme fait dans le chapitre 1. De la même façon, l'exploration du lien entre la VPA et le risque de vasospasme cérébral à la suite d'une HSA reposera uniquement sur un recueil rétrospectif dans lequel l'accès aux variables d'ajustements et aux facteurs confondants potentiels est très limité ce qui nécessitera une confirmation sur un travail prospectif. Enfin, je me suis focalisé uniquement sur une seule définition de la VPA qui est l'écart-type de mesures individuelles de PA car c'est la plus utilisée dans la littérature.

Les résultats de cette thèse ouvrent également le champ à des perspectives. Dans un premier temps, il serait intéressant d'étudier l'impact du nombre et de la fréquence des mesures de PA observées sur la performance des différents modèles par simulation. Au-delà du simple rôle de la modélisation, nos résultats interpellent sur le concept même de VPA. Bien qu'un effet résiduel sur le risque d'AVC semble persister en utilisant les méthodes les plus adéquates, il semble relativement modeste et sa signification même reste à clarifier. S'agit-il vraiment d'une composante intrinsèque au sujet, reflétant ses capacités d'adaptation ou au contraire l'influence de son environnement (variation de températures, thérapeutiques, événements stressants etc.) ? La VPA est-elle plus pertinente lors de son étude à court ou long terme et est-ce que ces deux entités sont liées, voire la VPA à court terme pourrait-elle être un proxy pour la VPA à long terme ce qui en faciliterait son étude ? Et même si à ce jour, la réplication des résultats plaçant la VPA comme facteur de risque cardiovasculaire orientent vers un intérêt pour le clinicien, son utilisation directe en clinique semble encore très lointaine, aucun travail n'ayant à ce jour testé l'effet de stratégies de réduction de la VPA sur la survenue d'évènement cardiovasculaires. Enfin, nous n'avons pas non plus abordé dans ce travail tout un pan en lien avec la VPA qui est celui de la prédiction des événements. En effet, la surveillance des biomarqueurs et notamment de leur évolution au cours du temps pourrait également permettre de prédire la survenue d'un événement et d'engager des stratégies de prise en charge personnalisées afin de l'éviter.

En conclusion, la littérature naissante concernant la VPA est très excitante car elle ouvre un nouveau champ d'explorations et de perspectives mais elle nécessite encore un important travail de maturation, auquel les travaux de ma thèse ont je l'espère contribués, tant sur la signification réelle de la VPA que dans les méthodologies employées pour son étude.

Références

Al-Khindi, T., Macdonald, R. L., & Schweizer, T. A. (2010). Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 41(8). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581975>

Allen, J. W., Prater, A., Kallas, O., Abidi, S. A., Howard, B. M., Tong, F., Agarwal, S., Yaghi, S., & Dehkharghani, S. (2022). Diagnostic Performance of Computed Tomography Angiography and Computed Tomography Perfusion Tissue Time-to-Maximum in Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of the American Heart Association*, 11(1), e023828. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023828>

Andersen, P. K., & Keiding, N. (2012). Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models : Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models. *Statistics in Medicine*, 31(11-12), 1074-1088. <https://doi.org/10.1002/sim.4385>

Arakawa, Y., Kikuta, K., Hojo, M., Goto, Y., Ishii, A., & Yamagata, S. (2001). Milrinone for the Treatment of Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage : Report of Seven Cases. *Neurosurgery*, 48(4), 723-730. <https://doi.org/10.1097/00006123-200104000-00004>

Arakawa, Y., Kikuta, K., Hojo, M., Goto, Y., Yamagata, S., Nozaki, K., & Hashimoto, N. (2004). Milrinone Reduces Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage of WFNS Grade IV or V. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 44(8), 393-401. <https://doi.org/10.2176/nmc.44.393>

Asayama, K., Kikuya, M., Schutte, R., Thijs, L., Hosaka, M., Satoh, M., Hara, A., Obara, T., Inoue, R., Metoki, H., Hirose, T., Ohkubo, T., Staessen, J. A., & Imai, Y. (2013). Home Blood Pressure Variability as Cardiovascular Risk Factor in the Population of Ohasama. *Hypertension*, 61(1), 61-69. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00138>

Ascanio, L. C., Enriquez-Marulanda, A., Maragkos, G. A., Salem, M. M., Alturki, A. Y., Ravindran, K., Fehnel, C. R., Hanafy, K., Ogilvy, C. S., Thomas, A. J., & Moore, J. M. (2020). Effect of Blood Pressure Variability During the Acute Period of Subarachnoid Hemorrhage on Functional Outcomes. *Neurosurgery*, *0*(0), 1-9. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa019>

Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evidence Based Mental Health*, *22*(4), 153-160. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300117>

Bangalore, S., Fayyad, R., Messerli, F. H., Laskey, R., DeMicco, D. A., Kastelein, J. J. P., & Waters, D. D. (2017). Relation of Variability of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Blood Pressure to Events in Patients With Previous Myocardial Infarction from the IDEAL Trial. *The American Journal of Cardiology*, *119*(3), 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.037>

Barrett, J. K., Huille, R., Parker, R., Yano, Y., & Griswold, M. (2019). Estimating the association between blood pressure variability and cardiovascular disease: An application using the ARIC Study. *Statistics in Medicine*, *38*(10), 1855-1868. <https://doi.org/10.1002/sim.8074>

Béjot, Y., Bailly, H., Durier, J., & Giroud, M. (2016). Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Médicale*, *45*(12), e391-e398. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>

Chang, T. I., Reboussin, D. M., Chertow, G. M., Cheung, A. K., Cushman, W. C., Kostis, W. J., Parati, G., Raj, D., Riessen, E., Shapiro, B., Stergiou, G. S., Townsend, R. R., Tsioufis, K., Whelton, P. K., Whittle, J., Wright, J. T., & Papademetriou, V. (2017). Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension*, *70*(4), 751-758. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09788>

Charpentier, C., Audibert, G., Guillemin, F., Civit, T., Ducrocq, X., Bracard, S., Hepner,

H., Picard, L., & Laxenaire, M. C. (1999). Multivariate Analysis of Predictors of Cerebral Vasospasm Occurrence After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 30(7), 1402-1408. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.7.1402>

Chen, Y., Xiong, H., Wu, D., Pirbhulal, S., Tian, X., Zhang, R., Lu, M., Wu, W., & Huang, W. (2015). Relationship of short-term blood pressure variability with carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *BioMedical Engineering OnLine*, 14(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12938-015-0059-8>

Chia, Y. C., Ching, S. M., & Lim, H. M. (2017). Visit-to-visit SBP variability and cardiovascular disease in a multiethnic primary care setting : 10-year retrospective cohort study. *Journal of Hypertension*, 35(Supplement 1), S50-S56. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001333>

Chia, Y. C., Lim, H. M., & Ching, S. M. (2016). Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Renal Function Decline in Patients With Hypertension Over 15 Years. *Journal of the American Heart Association*, 5(11), e003825. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003825>

Chow, C. K. (2013). Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*, 310(9), 959. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>

Chowdhury, E. K., Nelson, M. R., Wing, L. M. H., Jennings, G. L. R., Beilin, L. J., Reid, C. M., Bruce, A., Beckinsale, P., Thompson, J., McMurchie, M., Fraser, G., Gleave, D., Cope, V., DeLooze, F., Moore, S., Dibben, C., Newbury, J., McDermott, B., Willson, K., ... Silagy, C. (2019). Change in Blood Pressure Variability Among Treated Elderly Hypertensive Patients and Its Association With Mortality. *Journal of the American Heart Association*, 8(21), e012630. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012630>

Chowdhury, E. K., Owen, A., Krum, H., Wing, L. M. H., Nelson, M. R., & Reid, C. M. (2014). Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 32(3), 525-533.

<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000028>

Chowdhury, E. K., Wing, L. M. H., Jennings, G. L. R., Beilin, L. J., & Reid, C. M. (2018). Visit-to-visit (long-term) and ambulatory (short-term) blood pressure variability to predict mortality in an elderly hypertensive population. *Journal of Hypertension*, 36(5), 1059-1067. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001652>

Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., Connolly, E. S., & Mayer, S. A. (2001). Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: The Fisher Scale Revisited. *Stroke*, 32(9), 2012-2020. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095677>

Clark, D., 3rd, Colantonio, L. D., Min, Y.-I., Hall, M. E., Zhao, H., Mentz, R. J., Shimbo, D., Ogedegbe, G., Howard, G., Levitan, E. B., Jones, D. W., Correa, A., & Muntner, P. (2019). Population-Attributable Risk for Cardiovascular Disease Associated With Hypertension in Black Adults. *JAMA Cardiology*, 4(12), 1194-1202. PubMed. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3773>

Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., & Vespa, P. (2012). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43(6), 1711-1737. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>

Dai, H., Lu, Y., Song, L., Tang, X., Li, Y., Chen, R., Luo, A., Yuan, H., & Wu, S. (2017). Visit-to-visit Variability of Blood Pressure and Risk of Stroke: Results of the Kailuan Cohort Study. *Scientific Reports*, 7(1), 285. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00380-9>

Dayyani, M., Sadeghirad, B., Grotta, J. C., Zabihiyan, S., Ahmadvand, S., Wang, Y., Guyatt, G. H., & Amin-Hanjani, S. (2022). Prophylactic Therapies for Morbidity and Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and

Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*, 53(6), 1993-2005.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035699>

de Courson, H., Leffondré, K., & Tzourio, C. (2018). Blood pressure variability and risk of cardiovascular event : Is it appropriate to use the future for predicting the present? *European Heart Journal*, 39(47), 4220-4220. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy825>

de Havenon, A., Fino, N. F., Johnson, B., Wong, K.-H., Majersik, J. J., Tirschwell, D., & Rost, N. (2019). Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in Patients With Prior Stroke : A Secondary Analysis of PRoFESS. *Stroke*, 50(11), 3170-3176. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026293>

de Heus, R. A. A., Tzourio, C., Lee, E. J. L., Opozda, M., Vincent, A. D., Anstey, K. J., Hofman, A., Kario, K., Lattanzi, S., Launer, L. J., Ma, Y., Mahajan, R., Mooijaart, S. P., Nagai, M., Peters, R., Turnbull, D., Yano, Y., the VARIABLE BRAIN Consortium, Claassen, J. A. H. R., & Tully, P. J. (2021). Association Between Blood Pressure Variability With Dementia and Cognitive Impairment : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, 78(5), 1478-1489.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17797>

Del Pinto, R., Pietropaoli, D., Dobre, M., & Ferri, C. (2020). Prognostic importance of long-term SBP variability in high-risk hypertension. *Journal of Hypertension*, 38(11), 2237-2244. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002552>

Diaz, K. M., Tanner, R. M., Falzon, L., Levitan, E. B., Reynolds, K., Shimbo, D., & Muntner, P. (2014). Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, 64(5), 965-982.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903>

Diringer, M. N., Bleck, T. P., Claude Hemphill, J., Menon, D., Shutter, L., Vespa, P., Bruder, N., Connolly, E. S., Citerio, G., Gress, D., Hänggi, D., Hoh, B. L., Lanzino, G., Le Roux, P., Rabinstein, A., Schmutzhard, E., Stocchetti, N., Suarez, J. I., Treggiari, M., ... Zipfel, G. (2011). Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal

Subarachnoid Hemorrhage : Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocritical Care*, 15(2), 211. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9>

Dorobantu, M., Mancica, G., Grassi, G., & Voicu, V. (Éds.). (2019). *Hypertension and Heart Failure : Epidemiology, Mechanisms and Treatment*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93320-7>

Dorsch, N. W. C., & King, M. T. (1994). A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *Journal of Clinical Neuroscience*, 1(1), 19-26. [https://doi.org/10.1016/0967-5868\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0967-5868(94)90005-1)

Duan, J.-L., Hao, C.-N., Lu, W., Han, L., Pan, Z.-H., Gu, Y., Liu, P.-J., Tao, R., Shi, Y.-Q., & Du, Y.-Y. (2009). A new method for assessing variability of 24 h blood pressure and its first application in 1526 elderly men. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 36(11), 1093-1098. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05196.x>

Dufour, H., Bonafé, A., Bruder, N., Boulard, G., Ravussin, P., Lejeune, J.-P., Gabrillargues, J., Beydon, L., Audibert, G., Berré, J., Hans, P., Puybasset, L., Ter Minassian, A., Proust, F., & de Kersaint-Gilly, A. (2005). Diagnostic en hôpital général et prise en charge immédiate des hémorragies méningées graves. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 24(7), 715-720. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2005.03.019>

Ernst, M. E., Chowdhury, E. K., Beilin, L. J., Margolis, K. L., Nelson, M. R., Wolfe, R., Tonkin, A. M., Ryan, J., Woods, R. L., McNeil, J. J., Reid, C. M., & for the ASPREE Investigator Group. (2020). Long-Term Blood Pressure Variability and Risk of Cardiovascular Disease Events Among Community-Dwelling Elderly. *Hypertension*, 76(6), 1945-1952. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16209>

Ferrer, L., Putter, H., & Proust-Lima, C. (2019). Individual dynamic predictions using landmarking and joint modelling : Validation of estimators and robustness assessment.

Statistical Methods in Medical Research, 28(12), 3649-3666.
<https://doi.org/10.1177/0962280218811837>

Findlay, J. M., Nisar, J., & Darsaut, T. (2016). Cerebral Vasospasm: A Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43(1), 15-32. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.288>

Fischer, C., Goldberg, J., Vulcu, S., Wagner, F., Schöni, D., Söll, N., Hänggi, M., Schefold, J., Fung, C., Beck, J., Raabe, A., & Z'Graggen, W. J. (2019). Nimodipine-Induced Blood Pressure Changes Can Predict Delayed Cerebral Ischemia. *Frontiers in Neurology*, 10, 1161. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01161>

Fisher, C. M., Kistler, J. P., & Davis, J. M. (1980). Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning: *Neurosurgery*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>

Flint, A. C., Conell, C., Ren, X., Banki, N. M., Chan, S. L., Rao, V. A., Melles, R. B., & Bhatt, D. L. (2019). Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 381(3), 243-251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803180>

Fraticegli, A. T., Cholley, B. P., Losser, M.-R., Saint Maurice, J.-P., & Payen, D. (2008). Milrinone for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 39(3), 893-898. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.492447>

Gosmanova, E. O., Mikkelsen, M. K., Molnar, M. Z., Lu, J. L., Yessayan, L. T., Kalantar-Zadeh, K., & Kovesdy, C. P. (2016). Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(13), 1375-1386. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.054>

Greenberg, E. D., Gold, R., Reichman, M., John, M., Ivanidze, J., Edwards, A. M.,

Johnson, C. E., Comunale, J. P., & Sanelli, P. (2010). Diagnostic Accuracy of CT Angiography and CT Perfusion for Cerebral Vasospasm : A Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 31(10), 1853-1860. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2246>

Gregg, L. P., Hedayati, S. S., Yang, H., Van Buren, P. N., Banerjee, S., Navaneethan, S. D., Virani, S. S., Winkelmayr, W. C., & Alvarez, C. A. (2021). Association of Blood Pressure Variability and Diuretics With Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease Stages 1–5. *Hypertension*, 77(3), 948-959. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16117>

Hankey, G. J. (2020). Population Impact of Potentially Modifiable Risk Factors for Stroke. *Stroke*, 51(3), 719-728. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024154>

Hansen, T. W., Thijs, L., Li, Y., Boggia, J., Kikuya, M., Björklund-Bodegård, K., Richart, T., Ohkubo, T., Jeppesen, J., Torp-Pedersen, C., Dolan, E., Kuznetsova, T., Stolarz-Skrzypek, K., Tikhonoff, V., Malyutina, S., Casiglia, E., Nikitin, Y., Lind, L., Sandoya, E., ... Staessen, J. A. (2010). Prognostic Value of Reading-to-Reading Blood Pressure Variability Over 24 Hours in 8938 Subjects From 11 Populations. *Hypertension*, 55(4), 1049-1057. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798>

Hashimoto, T., Kikuya, M., Ohkubo, T., Satoh, M., Metoki, H., Inoue, R., Asayama, K., Kanno, A., Obara, T., Hirose, T., Hara, A., Hoshi, H., Totsune, K., Satoh, H., Sato, H., & Imai, Y. (2012). Home Blood Pressure Level, Blood Pressure Variability, Smoking, and Stroke Risk in Japanese Men: The Ohasama Study. *American Journal of Hypertension*, 25(8), 883-891. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.62>

Hastie, C. E., Jeemon, P., Coleman, H., McCallum, L., Patel, R., Dawson, J., Sloan, W., Meredith, P., Jones, G. C., Muir, S., Walters, M., Dominiczak, A. F., Morrison, D., McInnes, G. T., & Padmanabhan, S. (2013). Long-Term and Ultra Long-Term Blood Pressure Variability During Follow-Up and Mortality in 14 522 Patients With Hypertension. *Hypertension*, 62(4), 698-705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01343>

Hata, J., Arima, H., Rothwell, P. M., Woodward, M., Zoungas, S., Anderson, C., Patel, A., Neal, B., Glasziou, P., Hamet, P., Mancia, G., Poulter, N., Williams, B., MacMahon, S., & Chalmers, J. (2013). Effects of Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure on Macrovascular and Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE Trial. *Circulation*, 128(12), 1325-1334. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002717>

Hata, Y., Kimura, Y., Muratani, H., Fukiyama, K., Kawano, Y., Ashida, T., Yokouchi, M., Imai, Y., Ozawa, T., Fujii, J., & Omae, T. (2000). Office Blood Pressure Variability as a Predictor of Brain Infarction in Elderly Hypertensive Patients. *Hypertension Research*, 23(6), 553-560. <https://doi.org/10.1291/hypres.23.553>

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (v 6.3). Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook

Hoshida, S., Yano, Y., Mizuno, H., Kanegae, H., & Kario, K. (2018). Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). *Hypertension*, 71(1), 177-184. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10385>

Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M., & Bonita, R. (2000). A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke*, 31(5), 1054-1061. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1054>

Kawai, T., Ohishi, M., Kamide, K., Onishi, M., Takeya, Y., Tataru, Y., Oguro, R., Yamamoto, K., Sugimoto, K., & Rakugi, H. (2012). The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertension Research*, 35(2), 239-243. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.170>

Khatibi, K., Szeder, V., Blanco, M. B., Tateshima, S., Jahan, R., Duckwiler, G., & Vespa, P. (2020). Role of Bedside Multimodality Monitoring in the Detection of

Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. In R. D. Martin, W. Boling, G. Chen, & J. H. Zhang (Éds.), *Subarachnoid Hemorrhage* (Vol. 127, p. 141-144). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04615-6_20

Kim, M. K., Han, K., Park, Y.-M., Kwon, H.-S., Kang, G., Yoon, K.-H., & Lee, S.-H. (2018). Associations of Variability in Blood Pressure, Glucose and Cholesterol Concentrations, and Body Mass Index With Mortality and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *Circulation*, *138*(23), 2627-2637. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034978>

Kirkness, C. J., Burr, R. L., & Mitchell, P. H. (2009). Intracranial and Blood Pressure Variability and Long-Term Outcome After Aneurysmal Sub-arachnoid Hemorrhage. *American Journal of Critical Care*, *18*(3), 241-251. <https://doi.org/10.4037/ajcc2009743>

Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockroft, K. M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., Kamel, H., Kernan, W. N., Kittner, S. J., Leira, E. C., Lennon, O., Meschia, J. F., Nguyen, T. N., Pollak, P. M., Santangeli, P., Sharrief, A. Z., Smith, S. C., Turan, T. N., & Williams, L. S. (2021). 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *52*(7). <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>

Konar, S., Florez-Perdomo, W., Garcia-Ballestas, E., Quiñones-Ossa, G. A., Janjua, T., Moscote-Salazar, L. R., Mishra, R. K., & Agrawal, A. (2021). Blood pressure variability and prognosis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgical Sciences*. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.21.05477-1>

Konczalla, J., Kashefiolasi, S., Brawanski, N., Lescher, S., Senft, C., Platz, J., & Seifert, V. (2016). Cerebral vasospasm and delayed cerebral infarctions in 225 patients with non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The underestimated risk of Fisher 3 blood distribution. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, *8*(12), 1247-1252.

<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012153>

Lannes, M., Teitelbaum, J., del Pilar Cortés, M., Cardoso, M., & Angle, M. (2012). Milrinone and Homeostasis to Treat Cerebral Vasospasm Associated with Subarachnoid Hemorrhage: The Montreal Neurological Hospital Protocol. *Neurocritical Care*, 16(3), 354-362. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9701-5>

Lanzino, G., Kassell, N. F., Germanson, T. P., Kongable, G. L., Truskowski, L. L., Torner, J. C., Jane, J. A., & __. (1996). Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Why do older patients fare worse? *Journal of Neurosurgery*, 85(3), 410-418. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.3.0410>

Lattanzi, S., Cagnetti, C., Provinciali, L., & Silvestrini, M. (2015). Blood Pressure Variability and Clinical Outcome in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(7), 1493-1499. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.014>

Lau, K. K., Wong, Y. K., Chang, R. S. K., Teo, K. C., Hon, S. F. K., Chan, K. H., Wat, K. L., Cheung, R. T. F., Li, L. S. W., Siu, C. W., Ho, S. L., & Tse, H. F. (2014). Visit-to-visit systolic blood pressure variability predicts all-cause and cardiovascular mortality after lacunar infarct. *European Journal of Neurology*, 21(2), 319-325. <https://doi.org/10.1111/ene.12310>

Lecoffre, C., de Peretti, C., Gabet, A., Grimaud, O., Woimant, F., Giroud, M., Béjot, Y., & Olié, V. (2017). L'accident vasculaire cérébral en France : Patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 5, 84-94.

Lee, S. H., Bae, H. J., Kwon, S. J., Kim, H., Kim, Y. H., Yoon, B. W., & Roh, J. K. (2004). Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 62(1), 72-76. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000101463.50798.0D>

Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2002). Age-specific

relevance of usual blood pressure to vascular mortality : A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360(9349), 1903-1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)

Li, Y., Zhou, H., Liu, M., Liang, M., Wang, G., Wang, B., Li, J., Cui, Y., Song, Y., Zhang, Y., Xu, X., Tian, J., Yang, M., Huo, Y., Xu, X., & Qin, X. (2020). Association of visit-to-visit variability in blood pressure and first stroke risk in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Journal of Hypertension*, 38(4), 610-617. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002306>

Lin, Q.-S., Ping-Chen, Lin, Y.-X., Lin, Z.-Y., Yu, L.-H., Dai, L.-S., & Kang, D.-Z. (2016). Systolic Blood Pressure Variability is a Novel Risk Factor for Rebleeding in Acute Subarachnoid Hemorrhage: A Case–Control Study. *Medicine*, 95(11), e3028. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003028>

Lindegaard, K. F., Bakke, S. J., Sorteberg, W., Nakstad, P., & Nornes, H. (1986). A non-invasive Doppler ultrasound method for the evaluation of patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiologica. Supplementum*, 369, 96-98.

Lionel J. Velly, Federico Bilotta, Neus Fa`bregas, Martin Soehle, Nicolas J. Bruder, & Michael H. Nathanson. (2015). Anaesthetic and ICU management of aneurysmal subarachnoid haemorrhag. *European Journal of Anaesthesiology*, 32(11), 824. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000163>

Liu, W., Liu, R., Sun, W., Peng, Q., Zhang, W., Xu, E., Cheng, Y., Ding, M., Li, Y., Hong, Z., Wu, J., Zeng, J., Yao, C., Huang, Y., & for the CASISP Study Group. (2012). Different Impacts of Blood Pressure Variability on the Progression of Cerebral Microbleeds and White Matter Lesions. *Stroke*, 43(11), 2916-2922. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658369>

Lysakowski, C., Walder, B., Costanza, M. C., & Tramèr, M. R. (2001). Transcranial Doppler Versus Angiography in Patients With Vasospasm due to a Ruptured Cerebral Aneurysm: A Systematic Review. *Stroke*, 32(10), 2292-2298.

<https://doi.org/10.1161/hs1001.097108>

Macdonald, R. L., & Schweizer, T. A. (2017). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 389(10069), 655-666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7)

Mancia, G., Bombelli, M., Facchetti, R., Madotto, F., Corrao, G., Trevano, F. Q., Grassi, G., & Sega, R. (2007). Long-Term Prognostic Value of Blood Pressure Variability in the General Population : Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*, 49(6), 1265-1270. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088708>

Mancia, G., Parati, G., Hennig, M., Flatau, B., Omboni, S., Glavina, F., Costa, B., Scherz, R., Bond, G., & Zanchetti, A. (2001). Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: Baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA): *Journal of Hypertension*, 19(11), 1981-1989. <https://doi.org/10.1097/00004872-200111000-00008>

Mancia, G., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., ... Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39, 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

Mancia, G., Schumacher, H., Böhm, M., Redon, J., Schmieder, R. E., Verdecchia, P., Sleight, P., Teo, K., & Yusuf, S. (2017). Relative and Combined Prognostic Importance of On-Treatment Mean and Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in ONTARGET and TRANSCEND Patients. *Hypertension*, 70(5), 938-948. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09714>

Manning, L., Hirakawa, Y., Arima, H., Wang, X., Chalmers, J., Wang, J., Lindley, R., Heeley, E., Delcourt, C., Neal, B., Lavados, P., Davis, S. M., Tzourio, C., Huang, Y.,

Stapf, C., Woodward, M., Rothwell, P. M., Robinson, T. G., & Anderson, C. S. (2014). Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage : A post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 13(4), 364-373. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70018-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70018-3)

Manning, L. S., Rothwell, P. M., Potter, J. F., & Robinson, T. G. (2015). Prognostic Significance of Short-Term Blood Pressure Variability in Acute Stroke : Systematic Review. *Stroke*, 46(9), 2482-2490. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010075>
Mariak, Z., Krejza, J., Swiercz, M., Kordecki, K., & Lewko, J. (2002). Accuracy of transcranial color Doppler ultrasonography in the diagnosis of middle cerebral artery spasm determined by receiver operating characteristic analysis. *Journal of Neurosurgery*, 96(2), 323-330. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.2.0323>

McMullan, C. J., Lambers Heerspink, H. J., Parving, H.-H., Dwyer, J. P., Forman, J. P., & de Zeeuw, D. (2014). Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Nephropathy : A Post Hoc Analysis From the RENAAL Study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(5), 714-722. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.06.008>

Mehlum, M. H., Liestøl, K., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Hua, T. A., Rothwell, P. M., Mancia, G., Parati, G., Weber, M. A., & Berge, E. (2018). Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *European Heart Journal*, 39(24), 2243-2251. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx760>

Men, X., Sun, W., Fan, F., Zhao, M., Huang, X., Wang, Y., Liu, L., Liu, R., Sun, W., Peng, Q., Qin, X., Tang, G., Li, J., Zhang, Y., Cai, Y., Hou, F. F., Wang, B., Xu, X., Cheng, X., ... Huo, Y. (2017). China Stroke Primary Prevention Trial : Visit-to-Visit Systolic Blood Pressure Variability Is an Independent Predictor of Primary Stroke in Hypertensive Patients. *Journal of the American Heart Association*, 6(3), e004350. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004350>

Meschia, J. F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S., Creager, M. A., Eckel, R. H., Elkind, M. S. V., Fornage, M., Goldstein, L. B., Greenberg, S. M., Horvath, S. E., Iadecola, C., Jauch, E. C., Moore, W. S., & Wilson, J. A. (2014). Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*, *45*, 3754-3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>

Minhas, J. S., Wang, X., Lavados, P. M., Moullaali, T. J., Arima, H., Billot, L., Hackett, M. L., Olavarria, V. V., Middleton, S., Pontes-Neto, O., De Silva, H. A., Lee, T.-H., Pandian, J. D., Mead, G. E., Watkins, C., Chalmers, J., Anderson, C. S., & Robinson, T. G. (2019). Blood pressure variability and outcome in acute ischemic and hemorrhagic stroke : A post hoc analysis of the HeadPoST study. *Journal of Human Hypertension*, *33*(5), 411-418. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0193-z>

Molyneux, A. J., Kerr, R. S. C., Yu, L.-M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., & Sandercock, P. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet*, *366*, 809-817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)

Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., Das, S. R., de Ferranti, S., Després, J.-P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., ... Turner, M. B. (2015). Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*, *132*, 000-000. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>

Muntner, P., Shimbo, D., Tonelli, M., Reynolds, K., Arnett, D. K., & Oparil, S. (2011). The Relationship Between Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in the General Population : Findings From NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*, *57*(2), 160-166. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162255>

Muntner, P., Whittle, J., Lynch, A. I., Colantonio, L. D., Simpson, L. M., Einhorn, P. T., Levitan, E. B., Whelton, P. K., Cushman, W. C., Louis, G. T., Davis, B. R., & Oparil, S.

(2015). Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 163(5), 329-338. <https://doi.org/10.7326/M14-2803>

Nagai, M., Hoshide, S., Ishikawa, J., Shimada, K., & Kario, K. (2011). Visit-to-visit blood pressure variations: New independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Hypertension*, 5(3), 184-192. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.03.001>

Nielsen, W. (1997). Is Diastolic Hypertension an Independent Risk Factor for Stroke in the Presence of Normal Systolic Blood Pressure in the Middle-aged and Elderly? *American Journal of Hypertension*, 10(6), 634-639. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(96\)00505-5](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(96)00505-5)

Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H., de Rooij, N. K., & Rinkel, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: A meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 8(7), 635-642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7)

Ohkuma, T., Woodward, M., Jun, M., Muntner, P., Hata, J., Colagiuri, S., Harrap, S., Mancia, G., Poulter, N., Williams, B., Rothwell, P., & Chalmers, J. (2017). Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertension*, 70(2), 461-468. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09359>

Okada, Y., Shima, T., Nishida, M., Yamane, K., Hatayama, T., Yamanaka, C., & Yoshida, A. (1999). Comparison of Transcranial Doppler Investigation of Aneurysmal Vasospasm with Digital Subtraction Angiographic and Clinical Findings. *Neurosurgery*, 45(3), 443-450. <https://doi.org/10.1097/00006123-199909000-00005>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E.,

McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Palatini, P., Reboldi, G., Beilin, L. J., Casiglia, E., Eguchi, K., Imai, Y., Kario, K., Ohkubo, T., Pierdomenico, S. D., Schwartz, J. E., Wing, L., & Verdecchia, P. (2014). Added Predictive Value of Night-Time Blood Pressure Variability for Cardiovascular Events and Mortality: The Ambulatory Blood Pressure–International Study. *Hypertension*, 64(3), 487-493. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03694>

Parati, G., Di Rienzo, M., Ulian, L., Santucci, C., Girard, A., Elghozi, J. L., & Mancia, G. (1998). Clinical relevance blood pressure variability. *Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension*, 16(3), S25-33.

Pegoli, M., Mandrekar, J., Rabinstein, A. A., & Lanzino, G. (2015). Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 122(2), 414-418. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14290>

Pierdomenico, S., Lapenna, D., Ditommaso, R., Dicarlo, S., Esposito, A., Dimascio, R., Ballone, E., Cuccurullo, F., & Mezzetti, A. (2006). Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in Treated Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*, 19(10), 991-997. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.03.009>

Poortvliet, R. K. E., Ford, I., Lloyd, S. M., Sattar, N., Mooijaart, S. P., de Craen, A. J. M., Westendorp, R. G. J., Jukema, J. W., Packard, C. J., Gussekloo, J., de Ruijter, W., & Stott, D. J. (2012). Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS ONE*, 7(12), e52438. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052438>

PROGRESS Collaborative Groupe. (2001). Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*, 358(9287), 1033-1041. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5)

Proietti, M., Romiti, G. F., Olshansky, B., & Lip, G. Y. H. (2017). Systolic Blood Pressure Visit-to-Visit Variability and Major Adverse Outcomes in Atrial Fibrillation : The AFFIRM Study (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). *Hypertension*, 70(5), 949-958. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10106>

Proust-Lima, C., Philipps, V., & Liqueur, B. (2017). Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes : The R Package **lcmm**. *Journal of Statistical Software*, 78(2). <https://doi.org/10.18637/jss.v078.i02>

Qin, B., Viera, A. J., Muntner, P., Plassman, B. L., Edwards, L. J., Adair, L. S., Popkin, B. M., & Mendez, M. A. (2016). Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure Is Related to Late-Life Cognitive Decline. *Hypertension*, 68(1), 106-113. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07494>

Risselada, R., Lingsma, H. F., Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yarnold, J., Sneade, M., Steyerberg, E. W., & Sturkenboom, M. C. (2010). Prediction of two month modified Rankin Scale with an ordinal prediction model in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BMC Medical Research Methodology*, 10(1), 86. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-86>

Rizopoulos, D. (2011). Dynamic Predictions and Prospective Accuracy in Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data. *Biometrics*, 67(3), 819-829. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2010.01546.x>

Romero, C. M., Morales, D., Reccius, A., Mena, F., Prieto, J., Bustos, P., Larrondo, J., & Castro, J. (2009). Milrinone as a Rescue Therapy for Symptomatic Refractory Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 11(2), 165-171. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9048-0>

Rosengart, A. J., Schultheiss, K. E., Tolentino, J., & Macdonald, R. L. (2007). Prognostic Factors for Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 38(8), 2315-2321.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.484360>

Rothwell, P. M., Howard, S. C., Dolan, E., O'Brien, E., Dobson, J. E., Dahlöf, B., Sever, P. S., & Poulter, N. R. (2010). Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet*, *375*(9718), 895-905. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60308-X)

Sadamasa, N., Yoshida, K., Narumi, O., Chin, M., & Yamagata, S. (2014). Milrinone Via Lumbar Subarachnoid Catheter for Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, *21*(3), 470-475. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9996-5>

Schmidt, U., Bittner, E., Pivi, S., & Marota, J. J. A. (2010). Hemodynamic Management and Outcome of Patients Treated for Cerebral Vasospasm with Intraarterial Nicardipine and/or Milrinone. *Anesthesia & Analgesia*, *110*(3), 895-902. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cc9ed8>

Schutte, A. E., Kollias, A., & Stergiou, G. S. (2022). Blood pressure and its variability : Classic and novel measurement techniques. *Nature Reviews Cardiology*. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0>

Seo, S. M., Chung, W.-B., Choi, I. J., Koh, Y.-S., Ihm, S.-H., Kim, P.-J., Chung, W. S., & Seung, K.-B. (2018). Visit-to-visit variability of systolic blood pressure predicts all-cause mortality in patients received percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Heart and Vessels*, *33*(5), 489-497. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1085-1>

Shankar, J. J. S., P. dos Santos, M., Deus-Silva, L., & Lum, C. (2011). Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*, *53*(2), 123-128. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0720-7>

Sherif, C., Wambacher, B., Loyoddin, M., Karaic, R., Krafft, P., Valentin, A.,

Tscholakoff, D., & Kleinpeter, G. (2015). Repeated Combined Endovascular Therapy with Milrinone and Nimodipine for the Treatment of Severe Vasospasm : Preliminary Results. In J. Fandino, S. Marbacher, A.-R. Fathi, C. Muroi, & E. Keller (Éds.), *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage* (p. 203-207). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04981-6_35

Shimbo, D., Newman, J. D., Aragaki, A. K., LaMonte, M. J., Bavry, A. A., Allison, M., Manson, J. E., & Wassertheil-Smoller, S. (2012). Association Between Annual Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Stroke in Postmenopausal Women : Data From the Women's Health Initiative. *Hypertension*, *60*(3), 625-630. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193094>

Shintani, Y., Kikuya, M., Hara, A., Ohkubo, T., Metoki, H., Asayama, K., Inoue, R., Obara, T., Aono, Y., Hashimoto, T., Hashimoto, J., Totsune, K., Hoshi, H., Satoh, H., & Imai, Y. (2007). Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration : The Ohasama study. *Journal of Hypertension*, *25*(8), 1704-1710. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328172dc2e>

Sipahi, I., Swaminathan, A., Natesan, V., Debanne, S. M., Simon, D. I., & Fang, J. C. (2012). Effect of Antihypertensive Therapy on Incident Stroke in Cohorts With Prehypertensive Blood Pressure Levels : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*, *43*(2), 432-440. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636829>

Smith, T. O., Sillito, J. A., Goh, C.-H., Abdel-Fattah, A.-R., Einarsson, A., Soiza, R. L., Mamas, M. A., Tan, M. P., Potter, J. F., Loke, Y. K., & Myint, P. K. (2020). Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality : A systematic review. *Age and Ageing*, *49*(2), 184-192. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz178>

Soehle, M., Czosnyka, M., Chatfield, D. A., Hoeft, A., & Peña, A. (2008). Variability and Fractal Analysis of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity and Arterial Blood Pressure in Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *28*(1), 64-73. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600506>

Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., & Rinkel, G. (2013). European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, 35(2), 93-112. <https://doi.org/10.1159/000346087>

Stevens, S. L., Wood, S., Koshiaris, C., Law, K., Glasziou, P., Stevens, R. J., & McManus, R. J. (2016). Blood pressure variability and cardiovascular disease : Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>

Suchy-Dicey, A. M., Wallace, E. R., Elkind, M. S., Aguilar, M., Gottesman, R. F., Rice, K., Kronmal, R., Psaty, B. M., & Longstreth, W. T. (2013). Blood Pressure Variability and the Risk of All-Cause Mortality, Incident Myocardial Infarction, and Incident Stroke in the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Hypertension*, 26(10), 1210-1217. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt092>

Sun, J., Yang, W., Zhu, Y., Liu, X., Wei, X., Wang, B., Zhong, J., & Fu, Y. (2014). The Relationship Between Nocturnal Blood Pressure and Hemorrhagic Stroke in Chinese Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*, 16(9), 652-657. <https://doi.org/10.1111/jch.12369>

Sun, P., Liu, L., Liu, C., Zhang, Y., Yang, Y., Qin, X., Li, J., Cao, J., Zhang, Y., Zhou, Z., Xu, X., & Huo, Y. (2020). Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of First Stroke in Patients With Hypertension. *Stroke*, 51(2), 379-386. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026587>

Tanaka, E., Koga, M., Kobayashi, J., Kario, K., Kamiyama, K., Furui, E., Shiokawa, Y., Hasegawa, Y., Okuda, S., Todo, K., Kimura, K., Okada, Y., Okata, T., Arihiro, S., Sato, S., Yamagami, H., Nagatsuka, K., Minematsu, K., & Toyoda, K. (2014). Blood Pressure Variability on Antihypertensive Therapy in Acute Intracerebral Hemorrhage : The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke*, 45(8), 2275-2279. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005420>

Tao, Y., Xu, J., Song, B., Xie, X., Gu, H., Liu, Q., Zhao, L., Wang, Y., Xu, Y., & Wang,

Y. (2017). Short-term blood pressure variability and long-term blood pressure variability: Which one is a reliable predictor for recurrent stroke. *Journal of Human Hypertension*, 31(9), 568-573. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.32>

The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. (2018). Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*, 379(25), 2429-2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804492>

Torp-Pedersen, C., Mortensen, R. N., Jeppesen, J., & Gerds, T. A. (2018). Blood pressure and the uncertainty of prediction using hazard ratio. *European Heart Journal*, 39(47), 4219-4219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy595>

Toyoda, K., Yamagami, H., Kitagawa, K., Kitazono, T., Nagao, T., Minematsu, K., Uchiyama, S., Tanahashi, N., Matsumoto, M., Nagata, I., Nishikawa, M., Nanto, S., Shirai, T., Abe, K., Ikeda, Y., Ogawa, A., Ozaki, Y., Go, Y., Gi, H., ... Ikeda, M. (2021). Blood Pressure Level and Variability During Long-Term Prasugrel or Clopidogrel Medication After Stroke: PRASTRO-I. *Stroke*, 52(4), 1234-1243. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032824>

Tsiatis, A. A., & Davidian, M. (2004). Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: an overview. *Statistica Sinica*, 14, 809-834.

Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75, 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

Vallée, A., Gabet, A., Grave, C., Sorbets, E., Blacher, J., & Olié, V. (2020). Patterns of hypertension management in France in 2015: The ESTEBAN survey. *The Journal of Clinical Hypertension*, 22(4), 663-672. <https://doi.org/10.1111/jch.13834>

van Donkelaar, C. E., Bakker, N. A., Birks, J., Veeger, N. J. G. M., Metzemaekers, J.

D. M., Molyneux, A. J., Groen, R. J. M., & van Dijk, J. M. C. (2019). Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Development and Validation of the SAFIRE Grading Scale. *Stroke*, *50*(4), 837-844. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023902>

van Donkelaar, C. E., Bakker, N. A., Veeger, N. J. G. M., Uyttenboogaart, M., Metzemaekers, J. D. M., Eshghi, O., Mazuri, A., Foumani, M., Luijckx, G.-J., Groen, R. J. M., & van Dijk, J. M. C. (2017). Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage : Timing of clinical assessment. *Journal of Neurosurgery*, *126*(1), 52-59. <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS152136>

Väth, A., Kunze, E., & Meixensberger, J. (2002). Therapeutic Aspects of Brain Tissue pO₂ Monitoring after Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, *81*, 307-309. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6738-0_78

Verdecchia, P., Angeli, F., Gattobigio, R., Rapicetta, C., & Reboldi, G. (2007). Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *American Journal of Hypertension*, *20*(2), 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.07.017>

Vergouwen, M. D. I., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G. J. E., Wijdicks, E. F., Muizelaar, J. P., Mendelow, A. D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K. G., Macdonald, R. L., Diringer, M. N., Broderick, J. P., Dreier, J. P., & Roos, Y. B. W. E. M. (2010). Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies : Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke*, *41*(10), 2391-2395. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>

Vidal-Petiot, E., Stebbins, A., Chiswell, K., Ardissino, D., Aylward, P. E., Cannon, C. P., Ramos Corrales, M. A., Held, C., López-Sendón, J. L., Stewart, R. A. H., Wallentin, L., White, H. D., Steg, P. G., & on behalf of the STABILITY Investigators. (2017). Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. *European Heart*

Journal, 38(37), 2813-2822. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx250>

Vishram, J. K. K., Borglykke, A., Andreasen, A. H., Jeppesen, J., Ibsen, H., Jørgensen, T., Broda, G., Palmieri, L., Giampaoli, S., Donfrancesco, C., Kee, F., Mancia, G., Cesana, G., Kuulasmaa, K., Sans, S., & Olsen, M. H. (2012). Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*, 60(5), 1117-1123. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400>

Vishram, J. K. K., Dahlöf, B., Devereux, R. B., Ibsen, H., Kjeldsen, S. E., Lindholm, L. H., Mancia, G., Okin, P. M., Rothwell, P. M., Wachtell, K., & Olsen, M. H. (2015). Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: A LIFE substudy. *Journal of Hypertension*, 33(12), 2422-2430. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000739>

Wei, F.-F., Zhou, Y., Thijs, L., Xue, R., Dong, B., He, X., Liang, W., Wu, Y., Jiang, J., Tan, W., He, J., Staessen, J. A., Dong, Y., Zhao, J., & Liu, C. (2021). Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*, 77(5), 1549-1558. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16757>

Weiss, A., Rudman, Y., Beloosesky, Y., Akirov, A., Shochat, T., & Grossman, A. (2017). High blood pressure variability predicts 30-day mortality but not 1-year mortality in hospitalized elderly patients. *Blood Pressure*, 26(5), 259-263. <https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1300859>

Willey, J. Z., Moon, Y. P., Kahn, E., Rodriguez, C. J., Rundek, T., Cheung, K., Sacco, R. L., & Elkind, M. S. V. (2014). Population Attributable Risks of Hypertension and Diabetes for Cardiovascular Disease and Stroke in the Northern Manhattan Study. *Journal of the American Heart Association*, 3(5), e001106. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001106>

Wolfe, C. D. A., Giroud, M., Kolominsky-Rabas, P., Dundas, R., Lemesle, M.,

Heuschmann, P., & Rudd, A. (2000). Variations in Stroke Incidence and Survival in 3 Areas of Europe. *Stroke*, *31*(9), 2074-2079. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.9.2074>

Wu, C., Shlipak, M. G., Stawski, R. S., Peralta, C. A., Psaty, B. M., Harris, T. B., Satterfield, S., Shiroma, E. J., Newman, A. B., Odden, M. C., & for the Health ABC Study. (2017). Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Mortality and Cardiovascular Outcomes Among Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *American Journal of Hypertension*, *30*(2), 151-158. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw106>

Yang, M., Pan, X., Liang, Z., Huang, X., Duan, M., Cai, H., Jiang, G., Wen, X., & Chen, L. (2019). Association between blood pressure variability and the short-term outcome in patients with acute spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Hypertension Research*, *42*(11), 1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0274-y>

Yinon, L., Chen, Y., Parvez, F., Bangalore, S., Islam, T., Ahmed, A., Rakibuz-Zaman, M., Hasan, R., Sarwar, G., & Ahsan, H. (2013). A prospective study of variability in systolic blood pressure and mortality in a rural Bangladeshi population cohort. *Preventive Medicine*, *57*(6), 807-812. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.09.006>

Yu, J., Kong, Q., Schoenhagen, P., Shen, T., He, Y., Wang, J., Zhao, Y., Shi, D., & Zhong, B. (2014). The prognostic value of long-term visit-to-visit blood pressure variability on stroke in real-world practice: A dynamic cohort study in a large representative sample of Chinese hypertensive population. *International Journal of Cardiology*, *177*(3), 995-1000. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.149>

Zhang, T., Wang, X., Wen, C., Zhou, F., Gao, S., Zhang, X., Lin, S., Shi, J., & Li, W. (2019). Effect of short-term blood pressure variability on functional outcome after intra-arterial treatment in acute stroke patients with large-vessel occlusion. *BMC Neurology*, *19*(1), 228. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1457-5>

Annexes

Code R

#####- Modèle de Cox simple

```
library(survival)
```

Version A

```
modele1versionA <- coxph(Surv(delai_event, event)~ PAS0 + VPA + AGE + SEXE + RAND  
+ ETHNIE, data = dataset)
```

Version B

```
modele1versionB <- coxph(Surv(delai_event, event)~ PAS0 + VPA + AGE + SEXE + RAND  
+ ETHNIE, data = dataset_sans_donnees_post_evenement)
```

#####- Modèle de Cox première année

```
library(survival)
```

```
modele_premiere_annee <- coxph(Surv(delai_event, event)~PAS0 + VPA + AGE + SEXE +  
RAND + ETHNIE, data = dataset_premiere_annee)
```

#####- Modèle de Cox avec variabilité dépendante du temps -

```
library(survival)
```

```
# Construction du dataset grâce à la fonction "tmerge" du package survival
```

```
modele_dependant_temps <- coxph(Surv(tstart, tstop, event)~ PAS0 + VPA + AGE + SEXE  
+ RAND + ETHNIE, data = dataset_dependant_temps)
```

#####- Modèle conjoint dépendant du temps

Utilisation du package JM

```
library(JM)
```

Initialisation du sous-modèle mixte

```
modele_mixte <- lme(fixed = VPA ~ (temps + I((temps>6/12)*(temps-6/12))) * (SEXE + AGE  
+ RAND + PAS0 + ETHNIE), data = data_longitudinales, random = ~ (temps + I((temps>6/1  
2)*(temps-6/12))) | SUJET , method = "ML", control = list(opt="optim", msVerbose = T))
```

Initialisation du sous-modèle de survie

```
modele_survie <- coxph(Surv(delai_event, event)~ PAS0 + AGE + SEXE + ETHNIE + RAN  
D, data = data_survie, x = T)
```

Modèle conjoint

```
modele_conjoint <- jointModel(lmeObject = modele_mixte, survObject = modele_survie, time
Var = "temps", parameterization = "value", method = "spline-PH-aGH", control = list(GHk = 9
), verbose = TRUE)
```

Pour obtenir les HR

```
summary(modele_conjoint)
exp(confint(modele_conjoint))
```

#####- Modèle conjoint fixe

```
# Utilisation des packages rjags et coda
```

```
library("coda")
library("rjags")
```

```
#Initialisation
```

```
n.iter = 10000
n.burnin = 5000
n.thin = 1
n.adapt = 5000
```

```
# Estimation du modèle Bayésien à l'aide d'un fichier BUGS (fichier en .txt)
```

```
modele_jags <- jags.model("FICHIERJAGS.txt",
data = data_list,
n.chains = 3,
quiet = FALSE)
```

```
# Génération des probabilités postérieures
```

```
prob_post <- coda.samples(modele_jags,
variable.names = c('BPSD', 'BP', 'BPslope', 'eta', 'alpha1', 'alpha2', 'gamma', 'beta', 'r
ho.BP.BPslope', 'rho.BP.logBPSD', 'rho.BPslope.logBPSD'),
n.iter = n.iter,
thin = 1)
```

```
# Résumé des probabilités postérieures
```

```
res_prob_post <- summary(prob_post)
```

```
# Pour obtenir nos estimateurs
```

```
#-> HR
```

```
exp(res_prob_post$statistics['alpha2',]*5)
```

```
#-> Borne supérieure de l'intervalle de confiance
```

```
exp((res_prob_post$statistics['alpha2','Mean']*5)+(5*1.96*res_prob_post$statistics['alpha2','
SD']))
```

```
#-> Borne inférieure de l'intervalle de confiance
```

```
exp((res_prob_post$statistics['alpha2','Mean']*5)-(5*1.96*res_prob_post$statistics['alpha2','S
D']))
```

Blood pressure variability and risk of cardiovascular event: is it appropriate to use the future for predicting the present?

Hugues de Courson, Karen Leffondré, and Christophe Tzourio*

Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, CHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

This commentary refers to 'Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks', by M.H. Mehlum et al., doi: 10.1093/eurheartj/ehx760.

Mehlum et al.¹ provided a remarkable paper about blood pressure variability (BPV) and risk of cardiovascular events or death in patients with hypertension. Using a Cox model, they quantified the association between BPV and several cardiovascular endpoints in the VALUE trial. Individual BPV was defined as the standard deviation of blood pressure (BP) measurements from all visits from 6 months to 60 months in order to increase the precision of BPV.¹

We would like to challenge this strategy as it violates the fundamental rule of survival analysis, which is to never condition on the future.² Using BP measurements over the entire follow-up implies that, at each time point, the BPV value of each subject at risk is derived not only from his past observed measurements, but also from future measurements, including those after a cardiovascular event. They performed sensitivity analysis restricted to patients who had no cardiovascular events during the first 24 months, their BPV being defined from 4 months to 24 months,¹ which is more appropriate since it does not condition on the future. However, this analysis on a smaller sample has a reduced statistical power and it is also exposed to a selection bias of the sub-population. The results were indeed quite different compared with the main analysis in terms of hazard ratios, confidence intervals, and *P*-values (Table 2 vs. Table S5).¹

To analyse the whole population without conditioning on the future, one could define BPV as a time-dependent variable in the Cox model. By doing so, only measurements available in the past till a specific time point would be considered. However, this solution has some methodological limitations since BP is not measured continuously, is measured with error and is a biomarker which is by definition an endogenous variable.³ To overcome these issues, an appropriate solution would be to jointly model BP, e.g. using a linear mixed model, and the time to cardiovascular events using a survival model. Such a joint modelling may be performed using a shared random-effect model³ or a joint latent class model.⁴

In conclusion, the results of Mehlum et al.¹ should be confirmed using more appropriate modelling of BPV and time to cardiovascular events which would avoid looking in the future to predict the current risk of event.

Conflict of interest: none declared.

References

1. Mehlum MH, Liestøl K, Kjeldsen SE, Julius S, Hua TA, Rothwell PM, Mancia G, Parati G, Weber MA, Berge E. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur Heart J* 2018;**39**:2243–2251.
2. Andersen PK, Keiding N. Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models. *Stat Med* 2012;**31**:1074–1088.
3. Rizopoulos D. JM: an R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Stat Softw* 2010;**35**:1–33.
4. Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmm. *J Stat Softw* 2017;**78**:1–56.

* Corresponding author. Tel: +33 57571659, Fax: +33 5 47 30 42 09, Email: christophe.tzourio@u-bordeaux.fr

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2018. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.



Impact of Model Choice When Studying the Relationship Between Blood Pressure Variability and Risk of Stroke Recurrence

Hugues de Courson¹, Loïc Ferrer, Antoine Barbieri², Phillip J. Tully³, Mark Woodward⁴, John Chalmers⁵, Christophe Tzourio⁶, Karen Leffondré⁷

ABSTRACT: Long-term blood pressure variability (BPV), an increasingly recognized vascular risk factor, is challenging to analyze. The objective was to assess the impact of BPV modeling on its estimated effect on the risk of stroke. We used data from a secondary stroke prevention trial, PROGRESS (Perindopril Protection Against Stroke Study), which included 6105 subjects. The median number of blood pressure (BP) measurements was 12 per patient and 727 patients experienced a first stroke recurrence over a mean follow-up of 4.3 years. Hazard ratios (HRs) of BPV were estimated from 6 proportional hazards models using different BPV modeling for comparison purposes. The 3 commonly used methods first derived SD of BP measures observed over a given period of follow-up and then used it as a fixed covariate in a Cox model. The 3 more advanced modeling accounted for changes in BP or BPV over time in a single-stage analysis. While the 3 commonly used methods produced contradictory results (for a 5 mmHg increase in BPV, HR=0.75 [95% CI, 0.68–0.82], HR=0.99 [0.91–1.08], HR=1.19 [1.10–1.30]), the 3 more advanced modeling resulted in a similar moderate positive association (HR=1.08 [95% CI, 0.99–1.17]), whether adjusted for BP at randomization or mean BP over the follow-up. The method used to assess BPV strongly affects its estimated effect on the risk of stroke, and should be chosen with caution. Further methodological developments are needed to account for the dynamics of both BP and BPV over time, to clarify the specific role of BPV. (*Hypertension*. 2021;78:1520–1526. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16807.)

• [Data Supplement](#)

Key Words: blood pressure ■ perindopril ■ proportional hazards models ■ risk factor ■ stroke

Recently, the variability of intraindividual blood pressure (BP) has emerged as a novel risk factor for stroke, independently of the level of absolute or mean BP.¹ Commonly, BP variability (BPV) is described according to its temporality, including beat-to-beat, short, medium and long-term variability. Each timeframe within which BPV is measured is hypothesized to represent different mechanisms,² yet each appears to be associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD). In particular, long-term BPV, which is the variability of BP

over several years has been shown to be associated with the risk of stroke, independently of mean BP level.^{3–9}

The statistical methods used to study long-term BPV raise questions. In many studies, BPV of each patient is first derived as the SD, or some other metric of BPV, of the patient's BP measures observed during the follow-up, often including the period after the occurrence of CVD^{10,11} (Stage 1). This unique value of BPV is then taken as the exposure value in a Cox regression model to investigate the association

Correspondence to: Christophe Tzourio, University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076, Bordeaux Cedex, Bordeaux, France Email christophe.tzourio@u-bordeaux.fr

*C. Tzourio and K. Leffondré contributed equally.

The Data Supplement is available with this article at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16807>.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 1526.

© 2021 The Authors. *Hypertension* is published on behalf of the American Heart Association, Inc, by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs](#) License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited, the use is noncommercial, and no modifications or adaptations are made.

Hypertension is available at www.ahajournals.org/journal/hyp

Novelty and Significance

What Is New?

- Assessing the impact of strong assumptions (blood pressure variability [BPV] stable over time and measured without error) made in previous studies estimating the association between BPV and risk of stroke.
- Comparing the results with more advanced modeling of BPV accounting for measurement errors.

What Is Relevant?

- The estimated association between BPV and the risk of stroke highly depend on the modeling of BPV.

- The estimated association was much weaker with more advanced methods than with the most commonly used methods.

Summary

Estimating the association between BPV and the risk of cardiovascular events raises several important methodological issues that are likely to strongly bias the results if not appropriately accounted for.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

BP	blood pressure
BPV	BP variability
CVD	cardiovascular disease
HR	hazard ratio
PROGRESS	Perindopril Protection Against Stroke Study

with the risk of CVD (Stage 2). This commonly used 2-stage analytical approach raises 2 important methodological issues. First, the uncertainty of BPV estimates derived in Stage 1 is usually not accounted for in Stage 2, which could produce a biased estimate of the association between BPV and CVD.¹² Second, this method uses, at each time point, BP measures observed after that time point, which is not appropriate in Cox regression models.^{13–15} The second issue could be solved by either (1) deriving BPV in an initial exposure window, and then taking this as a baseline value in a Cox model for CVD outcome during the remaining period of follow-up or (2) using a Cox model over the entire follow-up, but taking BPV as a time-dependent variable. However, these 2 options require sufficiently numerous and close BP measurements for each patient. A more robust third option could be to use a joint modeling of BP or BPV and time-to-event.¹⁶ A recent methodological article used such an approach to investigate the association between BPV and CVD.¹² However, the authors assumed that BPV of each patient was stable over time.

In light of these limitations, the aim of this study was to compare the results obtained by joint modeling considering BPV as time-dependent to other used approaches. We used data from the PROGRESS (Perindopril Protection Against Stroke Study), a large randomized, controlled trial on the prevention of stroke recurrence.¹⁷

METHODS

The data supporting the finds of this study are not available.

Study Population and Design

The study population was composed of all the participants randomized in the PROGRESS who had at least 2 BP measurements from randomization. The design and methods of PROGRESS have been described elsewhere.¹⁷ Briefly, this was a double-blind randomized and controlled trial (RCT), which enrolled 6105 patients with a past history of stroke recruited between May 1995 and November 1997 and followed up for at least 4 years. It was designed to determine the effect of BP lowering therapy with Perindopril, an ACE (angiotensin-converting-enzyme) inhibitor, with or without indapamide, for preventing stroke recurrence. Eligible patients had a history of stroke in the past 5 years before inclusion. After 4-week run-in period, individuals were randomly assigned to receive active therapy by Perindopril, with or without indapamide or placebo.

Outcome

All events were reviewed by an end points adjudication committee and were coded according of the ninth revision of the International Classification of Diseases.¹⁸ The event of interest was the first recurrence of fatal or nonfatal, hemorrhagic or ischemic stroke, whichever came first during the follow-up. Death from other causes was considered as a competing event.

Blood Pressure Assessment

The protocol included 5 visits within the first year and 2 annual visits for the next 4.5 years, with standardized BP measurements at each visit. BP at a specific visit was defined as the mean of the 2 BP measurements performed with a mercury sphygmomanometer, in the seated position after 5 minutes of rest. BPV of each patient was quantified as the SD of BP, using different methods as described below.

Statistical Analysis

Quantitative variables were described by the mean (SD) if they were normally distributed or by the median (interquartile range) if not. Hazard ratios (HRs) of BPV adjusted for

systolic BP at randomization, age, sex, ethnicity (Asian or Non-Asian), randomized treatment group (active treatment or placebo) were estimated from 6 proportional hazards models. Three versions of the Cox model often used in the literature were considered for comparison purpose, as well as a time-dependant Cox model and two joint models, as described below. The time-to-event in each model was the time elapsed between the second BP measurement and the first stroke recurrence. It was right censored at death from a nonstroke cause or at end of study if it occurred before any stroke recurrence, in all models

In the Fixed Cox model, BPV was the SD of all BP measures observed during the entire follow-up including BP measures after stroke recurrence (version A) or excluding them (version B). Both versions A and B of the fixed Cox model thus used future information at each time point (conditioned on the future; Figure).

The First Year Cox model was estimated from the end of the first year of follow-up only. More specifically, this model was estimated using only patients still at risk of a first stroke recurrence at 1 year and thus excluded patients who had a stroke recurrence, died, or were lost of follow-up within the first year. BPV was the SD of all BP measures observed during the first year of follow-up (Figure). This model thus did not condition on

the future but was based on a selected population surviving at least 1 year without a stroke.

The Time-Dependent Cox model included BPV as a time-dependent covariate. At each visit, BPV was the SD of current BP measure and all observed previous BP measures.¹⁹ This model did not condition on the future, allowed BPV to vary over time, but assumed that BPV was constant between 2 consecutive visits (Figure).

The Fixed Joint model was a shared random-effect model where the BPV of each patient was the variability of the deviations of all his observed BP measures from his own individual mean BP trajectory over time (Figure). More specifically, individual trajectories of BP over follow-up were modeled using a linear mixed model. The BPV of each patient was estimated from this model and was simultaneously incorporated as a time-constant covariate in a cause-specific proportional hazards model for the first stroke recurrence. The linear mixed model and the proportional hazards model were jointly estimated in a single stage.¹² Technical details are given in the [Data Supplement](#). This model accounted for the evolution of BP over time but assumed that BPV was a stable component of BP over time (Figure).

The Time-Dependent Joint model was also a shared random-effect model but did not assume that the BPV of each

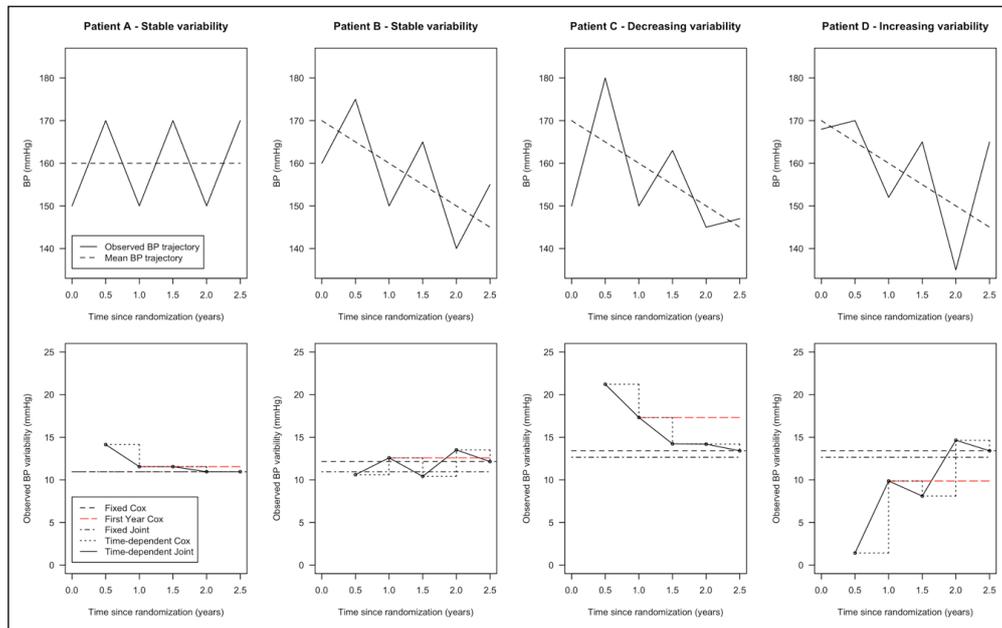


Figure. Systolic blood pressure (BP) (top) and observed BP variability (bottom) of 4 hypothetical patients followed up for 2.5 y with BP measurements every 6 mo and no stroke recurrence.

Top: the solid line represents observed BP trajectory, and the dashed line represents the underlying mean BP trajectory. Bottom: observed BP variability considered in the analytical models. The solid line represents observed BP variability trajectory derived at each time point as the SD of current and past observed BP measurements (time-dependent joint model). The dotted line represents the same BP variability trajectory but constant between 2 consecutive BP measurements (time-dependent Cox model). The dashed line represents the BPV derived as the SD of all observed BP measurements (Fixed Cox model). The long-dashed red line represents the BPV derived as the SD of all BP measurements observed during the first year of follow-up (First Year Cox model). The 2-dashed line represents BPV derived using all BP measurements from the mean BP trajectory (Fixed Joint Model).

patient was stable over time. The linear mixed model directly modeled individual trajectories of SD of observed BP measurements during the follow-up rather than individual trajectories of BP (Figure). The current true value of SD of BP at each time point was estimated from this model and was simultaneously incorporated as a time-dependent covariate in a cause-specific proportional hazards model for the first stroke recurrence. The linear mixed model and the proportional hazards model were also jointly estimated in a single stage.²⁰ Technical details may be found in the [Data Supplement](#). This model accounted for changes in BPV over time (Figure) but did not specifically model the evolution of BP over time.

It is important to note that the concept of BPV differs between the Fixed Joint model and the other models. In the Fixed Joint model, BPV quantified only fluctuations around the individual mean BP trajectory over time, while in other models, BPV also captures changes in BP over time (Patients A and B in Figure have the same BPV in the Fixed Joint Model, but different BPV in all other models).

Sensitivity Analysis

To assess the robustness of results with respect to the BP level adjustment, we adjusted all models for the mean level of BP over the follow-up rather than for BP at randomization. Note that because the mean level was derived using all BP measures observed up to the first stroke recurrence, this sensitivity analysis implied a conditioning on the future, as done for BPV in the fixed Cox model. Finally, we further adjusted for the delay between qualifying event and randomization in PROGRESS.

The proportional hazards assumption in all Cox's models was verified using Schoenfeld residuals. The linearity of the effect of quantitative variables was verified using penalized splines with 4 *k*. All analysis were performed using R Development Core Team (<http://www.R-project.org>, version R 3.4.3, accessed November 2017), the JM package version 1.4-8 for the Time-dependent Joint Model²¹ and the JAGS software through rjags and coda packages for the Fixed Joint Model.^{22,23}

RESULTS

A total of 6105 patients were randomized in the PROGRESS study,¹⁷ including 6000 patients with at least 2 BP measurements before any stroke recurrence. Patients were mostly elderly (mean age, 63.9 years), male (69.8%) and non-Asian (38.9%) (Table 1). The mean duration of follow-up for the first stroke recurrence was 3.7 years, during which a first stroke recurrence occurred for 693 patients. The median number of BP measurements per patient was 12. On average, mean systolic BP over the follow-up was 138.1 mmHg (SD, 18.5) (Table 1, Figure S1 in the [Data Supplement](#)), and BPV was 11.0 mmHg (SD, 4.3) (Table 1, Figures S2 through S4). Patients who survived at least 1 year had much less subsequent BP measurements as expected (Table 1).

The association between BPV and the HR of stroke recurrence estimated from the 6 models is shown in Table 2. All estimated HRs are shown for a 5 mmHg increase in BPV, which approximately corresponded to 1

Table 1. Patient Characteristics and Demographics in the PROGRESS Study

Variable	All patients (n, %)	Patients at risk at 1 yr (n, %)
Treatment group (n, %)	2999 (299)	2999 (299)
Age at randomization (mean, SD, in y)	63.9 (10.5)	63.9 (10.5)
Male (n, %)	4299 (70.4)	4299 (70.4)
Asian (n, %)	2399 (39.3)	2399 (39.3)
Length of follow-up for the first stroke recurrence (mean, SD in years)	3.7 (2.1)	3.7 (2.1)
Number of patients with at least one stroke recurrence (n, %)	693 (11.4)	693 (11.4)
Number of BP measures per patient over the follow-up for the first stroke recurrence		
Median (IQR)	12 (8–16)	12 (8–16)
Q1	8	8
Q3	16	16
≥	20	0
Systolic BP (mean, SD, in mmHg)		
At randomization	138.1 (18.5)	138.1 (18.5)
Over the follow-up for the first stroke recurrence	138.1 (18.5)	138.1 (18.5)
Systolic BPV (mean, SD, in mmHg)		
Over the follow-up for the first stroke recurrence in all patients	11.0 (4.3)	11.0 (4.3)
Over the follow-up for the first stroke recurrence in patients with a stroke recurrence	11.0 (4.3)	11.0 (4.3)
Over the follow-up for the first stroke recurrence in patients with a stroke recurrence within the first year	11.0 (4.3)	Not applicable
Over the whole follow-up for patients with a stroke recurrence	11.0 (4.3)	11.0 (4.3)

BP indicates blood pressure; BPV, blood pressure variability; IQR, interquartile range; PROGRESS, Perindopril Protection Against Stroke Study; and SD, standard deviation.

SD of BPV (Table 1, Figure S4). The sample sizes used for the First year Cox model was lower than for the other models ($n=5737$ versus 6000) because it was restricted to subjects still at risk of stroke recurrence at 1 year. When BPV was calculated as the SD of all BP measures over the whole follow-up, including BP measures after the first stroke recurrence (Fixed Cox Model version A), an increase of 5 mmHg in BPV was associated with a 19% increase in the hazard of stroke (HR=1.19 [95% CI, 1.10–1.30]). When excluding BP measures after the stroke recurrence (Fixed Cox Model version B), the effect of BPV was inverted with a 25% decrease in the hazard of stroke for each 5 mmHg increase of BPV (HR=0.75 [95% CI, 0.68–0.82]). When BPV was calculated as the SD of BP over the first year of follow-up only (First Year Cox Model), BPV was no longer associated with subsequent stroke (HR=0.99 [95% CI, 0.91–1.08]). When BPV was a time-dependant covariate in a Cox

Table 2. Estimated HR for a 5 mmHg increase in the SD of BP, adjusted for age, sex, ethnicity, blood pressure level at randomization, and treatment group. Model 1: Cox model with BPV as a fixed covariate derived using all BP measures observed over the whole follow-up including those after stroke. Model 2: Cox model with BPV as a fixed covariate derived using all BP measures observed up to the first stroke recurrence. Model 3: Cox model with BPV as a fixed covariate derived over the first year of follow-up only. Model 4: Cox model with BPV as a time-dependent covariate. Model 5: joint modeling of blood pressure and hazard of a first stroke recurrence, assuming stable BPV over time. Model 6: joint modeling of BPV and hazard of a first stroke recurrence, considering BPV as a time-dependent biomarker.

Models	n	Number of events (first stroke recurrence)	SD for a 5 mmHg increase)		
			HR	95% CI	P Value
Fixed Cox Model version A	693	10	1.07	(0.99–1.15)	
Fixed Cox Model version B	693	10	0.97	(0.90–1.04)	
First year Cox Model	693	10	1.07	(0.99–1.15)	
Time-dependent Cox Model	693	10	1.07	(0.99–1.15)	
Fixed joint model	693	10	1.08	(0.99–1.17)	..
Time-dependent joint model	693	10	1.07	(0.99–1.15)	..

HR derived for an increase of 5 mmHg in the SD of blood pressure, adjusted for age, sex, ethnicity, blood pressure level at randomization, and treatment group. Model 1: Cox model with BPV as a fixed covariate derived using all BP measures observed over the whole follow-up including those after stroke. Model 2: Cox model with BPV as a fixed covariate derived using all BP measures observed up to the first stroke recurrence. Model 3: Cox model with BPV as a fixed covariate derived over the first year of follow-up only. Model 4: Cox model with BPV as a time-dependent covariate. Model 5: joint modeling of blood pressure and hazard of a first stroke recurrence, assuming stable BPV over time. Model 6: joint modeling of BPV and hazard of a first stroke recurrence, considering BPV as a time-dependent biomarker.

..No P Value because of Bayesian inference.

model (Time-Dependent Cox Model) or a time-dependent variable in a joint model (Time-Dependent Joint Model), the results were almost identical: an increase of 5 mmHg in the current value of BPV was associated with a 7% or 8% increase in the hazard of stroke recurrence (HR=1.07 [95% CI, 0.99–1.15] for the Cox model; HR=1.08 [95% CI, 0.99–1.17] for the joint model). When BPV was assumed to be a stable component of BP in a joint model (Fixed Joint Model), an increase of 5 mmHg in BPV was associated with a 7% increase in the hazard of stroke (HR=1.07 [95% CI, 0.99–1.15], Table 2).

When adjusting for the delay between qualifying event and randomization, or for the mean BP level over the follow-up rather than for BP at randomization, the results were almost the same (Table S1).

DISCUSSION

Our study shows some important discrepancies between the results of the different modeling approaches of BPV. While the Fixed Cox Model version B suggested a significant decrease in the risk of stroke with higher BPV, the other models suggested otherwise: no association (First Year Cox model version A), a marginally significant positive association (Time-dependent Cox Model, Fixed Joint Model, Time-Dependent Joint Model), or a significant stronger positive association (Fixed Cox Model version A, including BP measures after the first event).

Our results indicating a divergence in the association between BPV and stroke encompassing both reduced and increased risk, raise questions about the most appropriate statistical approach. Theoretically, the results from the 2 joint models are likely to be the more accurate since they both accounted for measurement errors on BP (for the Fixed Joint Model) or BPV (for the Time-Dependent Joint Model). However, in our study, ignoring measurement errors on BPV in the Time-Dependent Cox

model produced similar results to those from the Time-Dependent Joint Model. The comparable finding could be explained by the frequent measures of BP in the PROGRESS Study (5 times in the first year and twice thereafter). Assuming that BPV was constant between 2 consecutive BP measures in the Time-Dependent Cox Model might have been appropriate in this study. However, the results of the Time-Dependent Cox Model and Joint model might diverge in studies with less frequent BP measures, when time-dependent BPV would be updated less regularly.

In our study, we found contradictory results between the 2 versions of the Fixed Cox model. It is not surprising that including BP measures after the stroke recurrence (version A) produced the strongest estimated positive association between BPV and stroke, given the strong relationship between post-stroke BPV and recurrent stroke. Indeed, a stroke recurrence may influence BP instability and thus produce a stronger BPV over the entire follow-up than over the follow-up for stroke recurrence (average of 12.6 versus 11.3 mmHg as shown in Table 1). However, only the variability until the stroke recurrence is likely to cause the stroke recurrence. Using BP measures after the stroke is thus likely to induce an over-estimation bias of the positive association between BPV and stroke. Excluding BP measures after the first stroke recurrence in version B produced an opposite result, that is, a negative association between BPV and stroke. The reason is likely that the first stroke recurrence occurred shortly after randomization for many subjects who had lower BPV. Indeed, 200 over 693 subjects had a first stroke recurrence within the first year (Table 2), and their mean BPV was 9.6 compared with 10.8 mmHg for all patients with a stroke recurrence (Table 1). This might have led to a spurious protective effect of BPV. The Fixed Joint Model also excluded BP measures after the stroke recurrence and also assumed

constant BPV, but BPV was likely to be much better estimated. Indeed, each subject specific BPV was estimated from a linear mixed model that accounted for the data of all subjects, as well as for the evolution of BP over time and for its measurement's errors. The results from the Fixed Joint Model were actually relatively close to those from the Time-Dependent Joint Model, maybe suggesting that in the PROGRESS study, BPV before the stroke recurrence was almost constant over time for most patients. However, the discrepancy between the Fixed Joint Model and the Time-Dependent Joint Model may be more important in other populations with a lower control of BP. Our results also illustrate the loss of statistical power and potential selection bias when using only the BP measures observed in a first period of follow-up and estimating the association with stroke in the remaining period of follow-up (First Year Cox Model).

The results suggesting a positive association between increased BPV and stroke are consistent with previous studies.^{1,5,24} Specifically, the study conducted by Rothwell et al was a secondary analysis of a randomized controlled trial comprised of 2435 patients with a recent transient ischemic attack or stroke. They defined BPV as the SD of systolic BP measures and found an increased risk of stroke recurrence for subjects in the top 10% of BPV compared with those in the bottom (HR=4.84 [95% CI, 3.03–7.74]).¹ In the same way, Tao et al²⁴ conducted a study which consisted in analysis of risk of stroke recurrence associated with long-term BPV defined as the SD of BP measures in a large cohort composed from >2000 Chinese patients. The authors founded an increased risk of 93.9% of stroke recurrence for the highest quartile of systolic BPV compared with the lower quartile. Those results were also replicated in other population. For example, Shimbo et al⁵ studied a large sample of >56 000 postmenopausal women in which a 5 mmHg increase in BPV (defined as the SD of systolic BP measures) was associated with a 16% increased risk of stroke. Although our results seem to be consistent, the previously studies used a Fixed Cox Model in which BPV calculation excluded measurements after stroke occurrence (Fixed Cox Model version B), and our results differed in this way.

Our study has strength and limitations. First, we used data from a large international randomized controlled trial, including a large number of repeated measures of BP over >4 years. The definition of events was rigorous due to a review by an independent evaluation committee, and BP was accurately measured using the same standardized procedure over the whole follow-up. However, in such a large international trial as PROGRESS, few variables are usually registered, and thus our estimates of the effect of BPV may be affected by residual confounding. In the main analysis, we adjusted for the BP level at randomization. We further adjusted for the mean BP level over the follow-up in a sensitivity analysis, which showed similar HR and identical discrepancy of results between the different

models. However, this sensitivity analysis conditioned on the future and it would be of interest to replicate it using more advanced statistical methods modeling both BP level and BPV dynamically in time. This would allow a better distinction between the effect of BPV from the effect of BP, and thus answer the central question about the role of BPV, that is, an epiphenomenon or a true separate biological property. Another limitation is that the population was restricted to patients with a history of stroke. Although the results of all models were almost identical before and after adjustment for the time interval between qualifying event and randomization, suggesting no strong confounding effect of this variable, it would be of interest to replicate our analytical methods on a more general population. Finally, we studied a heterogeneous group of strokes consisting of both hemorrhagic and ischemic strokes, which may result in reduced estimated association if only one subtype of stroke is related to BPV. However, some authors have shown an increased risk as the BPV increases for both ischemic and hemorrhagic strokes.²⁵ An alternative option to account for heterogeneous populations in terms of BP trajectories would be to use a joint latent class mixed model instead of a shared random-effects model.²⁶

In conclusion, our study illustrates how the methods used to estimate the association between BPV and stroke risk may affect the direction and magnitude of the estimated association, as well as its statistical significance. Because all our analyses relied on real data and not simulated data, it is difficult to determine which methods provided the result the closest to the truth. However, because the time-dependent Cox model and the 2 joints models used much more information and resulted in much more similar results than the 3 other commonly used methods, we may have more confidence in them. The choice between these 3 more advanced modeling of BPV depends on whether one can assume that BPV is a stable component of BP over time, or by contrast a time varying component. If one may assume that BPV is a stable component that should just quantify fluctuations around the patient's mean BP trajectory over time, the most appropriate model from a methodological point of view, among those we investigated, is the Fixed Joint Model. By contrast, if one assumes that BPV may vary over time and that it should dynamically capture changes in both BP and BPV over time, then the time-dependent Joint model may be preferred. The time-dependent Cox model could also be considered as a simpler alternative to the time-dependent Joint model if BP is measured sufficiently closely over time for each patient. In case of doubt, we encourage researchers to use sensitivity analysis with the 2 Joint models and the time-dependent Cox model to assess the robustness of their results. In any case, we recommend not using version A or B of the Fixed Cox model which both naively use future BP measures to explain the present.

PERSPECTIVES

This work highlights important methodological issues when estimating the association between BPV and the risk of cardiovascular events. Our study calls for replication of results on other data and populations, using the same range of analytical methods. This work also invites authors to discuss the definition of BPV, in particular, on whether it should be considered as stable biological component over time or not, and whether it should just quantify fluctuations around patient's mean BP trajectory, or also capture changes in patient's mean BP trajectory over time. Finally, our study also calls for further methodological developments of the joint modeling of BPV and risk of events, accounting correctly for both BP and BPV evolution over time, as well as further studies comparing the predictive performance of the different alternatives for BPV modeling.

ARTICLE INFORMATION

Received December 6, 2020; accepted August 17, 2021.

Affiliations

Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, France (H.d.C., L.F., A.B., C.T., K.L.). Centre for Men's Health, School of Medicine, The University of Adelaide, SA (P.J.T.). The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Camperdown, NSW, Australia (M.W., J.C.). The George Institute for Global Health, University of Oxford, United Kingdom (M.W.). Department of Epidemiology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD (M.W.). Univ. Bordeaux, INSERM, CIC-1401-EC, Bordeaux, France (H.d.C., K.L.).

Sources of Funding

None.

Disclosures

None.

REFERENCES

- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:143–155. doi: 10.1038/nrcardio.2013.1
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Salvi P, Bilo G. Assessment and interpretation of blood pressure variability in a clinical setting. *Blood Press*. 2013;22:345–354. doi: 10.3109/08037051.2013.782944
- Hata Y, Muratani H, Kimura Y, Fukuyama K, Kawano Y, Ashida T, Yokouchi M, Imai Y, Ozawa T, Fujii J, et al. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*. 2002;16:141–146. doi: 10.1038/sj.jhh.1001301
- Shimbo D, Newman JD, Aragaki AK, LaMonte MJ, Bavry AA, Allison M, Manson JE, Wassertheil-Smoller S. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women: data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2012;60:625–630. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193094
- Hastie CE, Jeemon P, Coleman H, McCallum L, Patel R, Dawson J, Sloan W, Meredith P, Jones GC, Muir S, et al. Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14,522 patients with hypertension. *Hypertension*. 2013;62:698–705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01343
- Yu JM, Kong QY, Schoenhagen P, Shen T, He YS, Wang JW, Zhao YP, Shi DN, Zhong BL. The prognostic value of long-term visit-to-visit blood pressure variability on stroke in real-world practice: a dynamic cohort study in a large representative sample of Chinese hypertensive population. *Int J Cardiol*. 2014;177:995–1000. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.149
- Muntner P, Whittle J, Lynch AJ, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, Levitan EB, Whelton PK, Cushman WC, Louis GT, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163:329–38. doi: 10.7326/M14-2803
- Chowdhury EK, Owen A, Krum H, Wing LM, Nelson MR, Reid CM; Second Australian National Blood Pressure Study Management Committee. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*. 2014;32:525–533. doi: 10.1097/HJH.0000000000000028
- Mehlum MH, Liestøl K, Kjeldsen SE, Julius S, Hua TA, Rothwell PM, Mancia G, Parati G, Weber MA, Berge E. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur Heart J*. 2018;39:2243–2251. doi: 10.1093/eurheartj/ehx760
- Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:4098. doi: 10.1136/bmj.4098
- Barrett JK, Huille R, Parker R, Yano Y, Griswold M. Estimating the association between blood pressure variability and cardiovascular disease: an application using the ARIC study. *Stat Med*. 2019;38:1855–1868. doi: 10.1002/sim.8074
- Andersen PK, Keiding N. Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models. *Stat Med*. 2012;31:1074–1088. doi: 10.1002/sim.4385
- Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Jeppesen J, Gerds TA. Blood pressure and the uncertainty of prediction using hazard ratio. *Eur Heart J*. 2018;39:4219. doi: 10.1093/eurheartj/ehy595
- de Courson H, Leffondré K, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of cardiovascular event: is it appropriate to use the future for predicting the present? *Eur Heart J*. 2018;39:4220. doi: 10.1093/eurheartj/ehy825
- Crowther MJ, Abrams KR, Lambert PC. Flexible parametric joint modelling of longitudinal and survival data. *Stat Med*. 2012;31:4456–4471. doi: 10.1002/sim.5644
- MacMahon, B Neal, C Tzourio, A Rodgers, M Woodward, J Cutler, C Anderson, and J Chalmers. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–1041. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
- International Classification of Diseases Ninth revision. Basic tabulation list with alphabetical index. *World Heal Organ*. 1978;91:399–404. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39473/1/9241541334-eng.pdf>.
- Therneau T, Crowson C, Atkinson E. A package for survival analysis in R. vignette: using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model. R package version 3.2-13. <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/timedep.pdf>
- Rizopoulos D. *Joint Models for Longitudinal and Survival Data*. In: Press C, ed. Taylor & Francis Group, LLC; 2012. doi: 10.1007/978-1-4757-3447-8_7
- Rizopoulos D. JM: an R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Stat Softw*. 2010;35:1–33. doi: 10.1.1.182.3299
- Plummer MM. Title Bayesian graphical models using MCMC. 2018. <http://mcmc-jags.sourceforge.net>.
- Plummer M, Best N, Cowles K, Vines K. CODA: convergence diagnosis and output analysis for MCMC. *R News*. 2006;6:7–11. <https://journal-project.org/archive/>.
- Tao Y, Xu J, Song B, Xie X, Gu H, Liu Q, Zhao L, Wang Y, Xu Y, Wang Y. Short-term blood pressure variability and long-term blood pressure variability: which one is a reliable predictor for recurrent stroke. *J Hum Hypertens*. 2017;31:568–573. Accessed August 2, 2018. <https://www.nature.com/articles/jhh201732>.
- Dai H, Lu Y, Song L, Tang X, Li Y, Chen R, Luo A, Yuan H, Wu S. Visit-to-visit variability of blood pressure and risk of stroke: results of the Kailuan cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:285. doi: 10.1038/s41598-017-00380-9
- Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmm. 2015;78. doi: 10.18637/jss.v078.i02

20 **Long-term blood pressure variability and risk of stroke: systematic review of**
21 **methodological aspects and meta-analysis.**

22

23 Hugues de Courson¹ MD; Jean-Sebastien Liegey MD²; Antoine Cremer¹ MD, PhD;
24 Christophe Tzourio¹ MD, PhD; Phil Tully³, PhD and Karen Leffondré^{1,4} PhD.

25

26 **Author's affiliation:**

27 ¹ Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219,
28 F-33000 Bordeaux, France

29 ² Bordeaux University Hospital, Stroke Unit, Bordeaux, France

30 ³ School of Psychology, University of New England, Armidale, NSW 2351, Australia.

31 ⁴ Univ Bordeaux, INSERM, CIC-1401-EC, Bordeaux, France

32

33 **Corresponding author:**

34 Pr Christophe Tzourio

35 Bordeaux Population Health 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

36 christophe.tzourio@u-bordeaux.fr

37 Ph : 33 (0)5 57 57 13 93

38

39 **Tables 4**

40 **Figures 2**

41 **Word Count:**

42 Abstract: 250/250

43 Manuscript (with references and tables): 5478/6000

44 **References: 16**

45 **Abstract**

46 **Background and Purpose**

47 Long-term blood pressure variability (BPV) has been identified as an independent risk
48 factor for stroke in several studies. Despite some common approaches, methods for
49 quantifying BPV are heterogeneous, making it difficult to quantify BPV's association
50 with stroke. We performed a systematic review of studies on BPV and stroke, and
51 performed a meta-analysis of the results.

52 **Methods**

53 We used MEDLINE, SCOPUS, and EMBASE to identify studies of long-term BPV and
54 risk of first stroke. Each study was independently reviewed by 2 reviewers, who also
55 independently performed data extraction. We performed a meta-analysis of the
56 estimated effects of BPV for the most used metrics of BPV using the generic inverse
57 variance method.

58 **Results**

59 Of 1466 papers identified, 28 were selected. The most used BPV metrics were
60 standard deviation (n=17) and coefficient of variation (n=11). In 14 studies, BPV was
61 derived using BP measurements over the entire follow-up period, including BP
62 measured after a stroke event. The 14 other studies estimated BPV during an initial
63 follow-up period. The meta-analysis found a stronger effect of BPV in the 8 studies that
64 derived BP over the whole follow-up than in the 7 studies that estimated BPV on a first
65 period (HR: 1.19 [1.12, 1.26] versus 1.10 [1.04, 1,17] for a 5 mmHg increase of BPV).

66 **Conclusions**

67 Our review highlights the heterogeneity of the methods used to assess BPV and its
68 potential impact on the association with the risk of stroke. It underlines the need to use
69 standardized statistical methods for future studies.

70

71 **Keywords:** Meta-analysis, Blood Pressure Variability, Stroke, Hypertension

72

73 **Abbreviations:**

74

75 ARV: Average Real Variability

76 BPV: Blood Pressure Variability

77 CV: Coefficient of Variation

78 RMSE: Root Mean Square Error

79 SD: Standard deviation

80

81 **Introduction**

82 Recently, blood pressure variability (BPV) and especially long-term BPV has emerged
83 as an independent cardiovascular risk factor (1–3). Long-term BPV is usually defined
84 as the visit-to-visit variability of blood pressure (BP). Elevated BPV has been found to
85 be associated with increased risk of cardiovascular disease, stroke, and mortality (3,4).
86 The association between long-term BPV and stroke has been shown in various studies
87 and in different populations (5–7). However, there is heterogeneity in the methods used
88 to estimate BPV and its association with stroke risk. Yet, different approaches to
89 modelling BPV may lead to substantial differences in the estimated association with
90 stroke (8). Two previous systematic reviews and meta-analysis published in 2014 and
91 2016 discussed some issues related to quantifying BPV (9,10), including the lack of
92 information on an optimal number of BP measurements or a standardized BPV metric,
93 but it did not focus on stroke and did not evaluate the statistical methods used to
94 estimate the association with the outcome.

95 Therefore, the aim of this study was to identify and discuss the methods used to study
96 the association between BPV and stroke through a systematic literature review and a
97 meta-analysis.

98

99 **Methods**

100 **Literature search**

101 The systematic literature review was conducted according to the Preferred Reporting
102 Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement (PRISMA) (11). We
103 restricted our criteria to the association between long-term BPV and the risk of stroke.
104 The studies were selected from MEDLINE, EMBASE and SCOPUS, from inception to
105 December 31, 2020. We searched text words [“blood pressure variability” or “variability

106 in blood pressure”] and [“stroke” or “cerebrovascular disease”] both in title, abstract or
107 text (see supplemental materials for details).

108

109 **Study selection**

110 Each study was independently selected by two authors (JS.L and H.d.C) in accordance
111 with the inclusion and exclusion criteria. The selection procedure consisted of three
112 steps: first, selection on the title, then after analysis of the abstract and finally after
113 reading the full text. In case of disagreement between the two authors at each stage,
114 a third author (C.T.) was consulted to decide whether the study should be included or
115 not.

116 *Inclusion criteria*

117 All articles written in English or French focusing on risk of incident stroke related to
118 long-term BPV based on cohort or randomized controlled trials (RCT) without
119 restriction of sample size.

120 *Exclusion criteria:*

121 Studies not based on original data were excluded such as systematic reviews, meta-
122 analyses, letters, or editorials, as well as studies on stroke recurrence and studies on
123 stroke outcome. Case-control or cross-sectional studies were not taken into
124 consideration. Finally, studies on short-term BPV (defined as beat-to-beat or
125 ambulatory BPV) were also excluded. All inclusion and exclusion criteria are
126 summarized in Table S1 in supplemental materials.

127

128 **Data extraction**

129 After selection, the articles were examined in details by two authors (JS.L and H.d.C.)
130 who carried out the data extraction independently. In the case of discrepancies, a third

131 author (C.T.) was consulted to adjudicate data extraction. Study characteristics were
132 collected and reported in a coding grid containing the following information: authors,
133 year of publication, study design, characteristics of the population, metrics used to
134 quantify BPV, statistical model used for estimating the association between BPV and
135 risk of stroke, number of BP measures, follow-up length, sample size, number of
136 events and evaluation of quality assessment. Estimated association (hazard ratio
137 (HR)) between BPV and stroke were extracted from the main text or appendix if not
138 present in the main text. If the results of several sets of adjusting factors were shown,
139 we selected results of the fully adjusted model were selected. If BPV was treated both
140 quantitatively and continuously, both were extracted. If several BPV metrics were used,
141 all results were extracted.

142

143 **Meta-analysis method**

144 We meta-analyzed the estimated association using random effects and the generic
145 inverse variance method as recommended by the Cochrane Collaboration, (12)
146 implemented in the Meta package (13) (v 4.13-0) of the R software version 4.0.2. HR
147 related to the most frequent BPV metric treated as continuous were extracted and
148 studies not including this metrics were excluded from meta-analysis. All extracted HR
149 were recalculated for a 5 mmHg increase in BPV. Separate analyses were performed
150 according to BPV calculation methods.

151

152 **Results**

153 **Study selection**

154 The initial search resulted in 1466 articles including duplicates, 393 from MEDLINE,
155 487 from EMBASE and 586 from SCOPUS (Figure 1). After the duplicates were

156 removed, 719 articles were analyzed. A total of 61 articles were selected from the title,
157 including 38 which were further selected after reading the abstract. The main reasons
158 for exclusion were inappropriate type of article (theses, systematic reviews and meta-
159 analyses), studies of stroke outcomes or stroke recurrence. Ten additional articles
160 were excluded after a thorough reading of the full text for various reasons: the outcome
161 was composite and no detailed results on stroke were presented (n = 5); the
162 association with stroke was not reported (n = 2) ; stroke was finally not the outcome (n
163 = 1) ; or the analysis did not consider BPV as an exposure variable (n=1). Finally, data
164 from 28 articles were extracted (Figure 1).

165

166 **Study characteristics**

167 The main characteristics are summarized in Table 2. The publication period extended
168 from 2000 to 2021 with a large majority (n=27) since 2010. Eighteen studies were
169 secondary analysis of RCT and 10 were cohort studies. Sample sizes varied from 1234
170 to almost 3 million subjects, with two thirds larger than 5000. Most of the populations
171 were at high cardiovascular risk (e.g., hypertensive or elderly individuals). Only three
172 studies were conducted in the general population. The follow-up varied from 3 years
173 to almost 10 years, resulting in an observation of 66 to 62523 events across studies.

174

175 **Metrics of BPV**

176 The average number of BP measures per subject used in the calculation of BPV
177 ranged from 3 to 24, with the majority (57%) of studies using at least 5 measures
178 (Tables 2 and 3). Different metrics were used to quantify BPV (please see definition in
179 Table 1), sometimes within the same study (n = 11). The most commonly used metric
180 was SD, which was used in 16 articles (Table 2 and 3). Other metrics included the

181 coefficient of variation (CV) in 11 studies, the average real variability in 7 studies, the
182 root mean square error in 3 studies and the variation independent of the mean in 3
183 studies. The Cox model was used in all cohort and RCT studies to estimate adjusted
184 HR. No study considered BPV as a time-dependent covariate.

185

186 **Study period used to derive BPV and confounding factors**

187 In 14 studies, BPV was derived using BP measures over the whole follow-up, including
188 11 studies using BP values measured after the occurrence of stroke (Tables 2 and 4).
189 In 14 other studies, BPV was calculated in a first period of follow-up, and the HR was
190 estimated on the rest of follow-up, thus among subjects still at risk of stroke at the end
191 of the first period (landmark approach). The sets of adjustment factors were
192 heterogeneous, but most studies adjusted for BP level at baseline (n=13) or mean BP
193 over the follow-up (n=12). A total of 17 studies used information over the follow-up to
194 adjust for potential confounders (Table S2).

195

196 **Association between BPV and risk of stroke**

197 Among the 28 studies, 17 found a statistically significant association between at least
198 one BPV metric and the risk of stroke (Tables 4 and S2).

199 The 14 studies using BP measures over the whole follow-up tended to find much more
200 significant and stronger effect of BPV than studies using a landmark approach (Table
201 4). Among studies using BP measures over the whole follow-up, no association
202 between BPV and stroke risk was observed in those having excluded BP after the
203 event.

204 Meta-analysis of the effect of BPV was first performed on the results of the 16 studies
205 that used SD of BP as a continuous variable whether they excluded BP measurements

206 after the event or not. Overall, there was an increased hazard of stroke of nearly 20%
207 for each increase of 5 mmHg in the SD of BP (HR: 1.19, 95% confidence interval (CI)
208 [1.12 – 1.26]) (Figure 2). Among those 16 studies, nine used BP measurements over
209 the whole follow-up to derive BPV, with only one excluding BP measurements after the
210 event, and seven used a landmark approach. However, the estimated effect of BPV
211 was much weaker when restricting the meta-analysis to the seven studies that used
212 the landmark approach (HR: 1.10, 95% CI [1.04 – 1.17]), than when restricting the
213 meta-analysis to the eight studies which used BP measures over the whole follow-up
214 including those after event (HR: 1.26, 95% CI [1.17 – 1.36]). The only study using BP
215 measures over the whole follow-up excluding BP measurements after the event found
216 a similar although less significant association (HR: 1.22, 95% CI [0.97 – 1.55]).

217

218 **Discussion**

219 In this meta-analysis of 28 studies, we found that an increased BPV was associated
220 with an increased risk of stroke (HR: 1.19, 95% CI [1.12 - 1.26] per 5 mmHg). This
221 overall result, although based on a larger number of studies, is comparable to previous
222 meta-analyses published in 2014 (HR: 1.17, 95% CI [1.07 – 1.28]) (9) and in 2016 (HR:
223 1.19, 95% CI [1.11 - 1.27]) (10). However, a unique finding from our meta-analysis
224 comes from stratification by methods used to estimate BPV which produced conflicting
225 results. The estimated magnitude of association was higher when including BP
226 measurements after stroke occurrence (HR = 1.26, 95% CI [1.17 - 1.36] per 5 mmHg
227 of BPV) than when restricting the measures to a first follow-up period (HR: 1.10, 95%
228 CI [1.04 - 1.17]).

229 Using all BP measures over the follow-up period to derive BPV in a first stage and
230 including it as a time-fixed covariate in a Cox regression model in a second stage,

231 raises critical methodological issues. Firstly, the approach conditions on the future.
232 Specifically, at each event time, it compares the value of the BPV of the subject who
233 has the event at that time with the value of the BPV of all subjects who are still at risk
234 at that time, encompassing all future recorded values of BP. Such conditioning on the
235 future will likely bias HR estimates, especially if BPV is derived using BP values
236 observed after stroke (14–16). By contrast, the landmark approach does not condition
237 on the future but is exposed to possible selection bias by excluding subjects with early
238 events and the consequential loss of statistical power from less events. Indeed, BPV
239 is derived on a reduced initial period of follow-up only, and the HR is estimated on
240 subjects still at risk at the end of this period only. All subjects who have early events,
241 and thus potentially higher BPV (if indeed higher BPV is associated with an increased
242 risk), are thus excluded from the landmark analysis, which might explain why the
243 estimated association is weaker in our stratified analysis. Moreover, using BPV as a
244 fixed-time covariate assumes that BPV itself remains constant over time, which is
245 unlikely. More advanced modelling relying on joint modelling of repeated measures of
246 BP and the hazard of event would therefore be more appropriate (8).

247 Our study has several strengths including the evaluation of the method and timeframes
248 used to quantify BPV, which allowed us to assess its potential impact on the results.
249 We focused only on the first occurrence of stroke to avoid heterogeneity based on
250 outcomes. Our review also has several limitations including that most studies were
251 based on populations with cardiovascular risk factors including hypertension and
252 diabetes and only three studies were conducted in the general population. The
253 heterogeneity of baseline cardiovascular profile could explain part of the heterogeneity
254 of the results and limits their interpretation. We used results extracted from the
255 published studies whereas an analysis of individual data might harmonize the

256 approach and consider similar confounders. It is however unlikely that the differences
257 we observed according to the landmark and conditional approach methods used to
258 estimate BPV could be explained by heterogeneity of populations or by different sets
259 of adjustment factors.

260

261 **Conclusion**

262 Our study highlights the heterogeneity of methods used to assess BPV and their
263 influence on the association between BPV and the risk of stroke. These findings
264 reinforce the need for more homogeneous and more appropriate methods to analyze
265 BPV and its association with the risk of stroke.

266

267 **Sources of funding:**

268 This work did not receive any source of funding.

269 **Disclosures:**

270 None.

271 **Registration number:**

272 This review was not registered, and protocol was not accessible before reviewing

273 process.

274

275 **References**

- 276 1. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, et al. Home
277 Blood Pressure Variability as Cardiovascular Risk Factor in the Population of
278 Ohasama. *Hypertension*. janv 2013;61(1):61-9.
- 279 2. Mehlum MH, Liestøl K, Kjeldsen SE, Julius S, Hua TA, Rothwell PM, et al. Blood
280 pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with
281 hypertension and different baseline risks. *Eur Heart J*. 21 juin 2018;39(24):2243-51.
- 282 3. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure
283 variability, carotid atherosclerosis, and cardiovascular events in the European
284 lacidipine study on atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126(5):569-78.
- 285 4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al.
286 Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure,
287 and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010;375(9718):895-905.
- 288 5. Shimbo D, Newman JD, Aragaki AK, Lamonte MJ, Bavry AA, Allison M, et al.
289 Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in
290 postmenopausal women: Data from the Women's health initiative. *Hypertension*.
291 2012;60(3):625-30.
- 292 6. Yu JM, Kong QY, Schoenhagen P, Shen T, He YS, Wang JW, et al. The
293 prognostic value of long-term visit-to-visit blood pressure variability on stroke in real-
294 world practice: A dynamic cohort study in a large representative sample of Chinese
295 hypertensive population. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):995-1000.
- 296 7. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, et al.
297 Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart
298 failure and mortality: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):329-38.
- 299 8. De Courson H, Ferrer L, Barbieri A, Tully PJ, Woodward M, Chalmers J, et al.

300 Impact of Model Choice When Studying the Relationship between Blood Pressure
301 Variability and Risk of Stroke Recurrence. *Hypertension*. 2021;(November):1520-6.

302 9. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D, et al. Visit-
303 to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality
304 a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64(5):965-82.

305 10. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood
306 pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis.
307 *BMJ*. 9 août 2016;i4098.

308 11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et
309 al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic
310 reviews. *The BMJ*. 2021;372.

311 12. Cochrane Handbook of Systematic Review. *Cochrane Handbook for Systematic
312 Reviews of Interventions*. Text. 2006;(September):265.

313 13. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: A
314 practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60.

315 14. Andersen PK, Keiding N. Interpretability and importance of functionals in
316 competing risks and multistate models. *Stat Med*. 2012;31(11-12):1074-88.

317 15. de Courson H, Leffondré K, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of
318 cardiovascular event: is it appropriate to use the future for predicting the present? *Eur
319 Heart J*. 2018;39(47):4220-4220.

320 16. Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Jeppesen J, Gerds TA. Blood pressure and
321 the uncertainty of prediction using hazard ratio. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4219-4219.

322

323

324 **Novelty and Significance**

325 1. What is New?

- 326 - This work updates previous systematic reviews by including recent studies and
327 a larger number of individuals.
- 328 - The analysis distinguished the methods used to derive BPV and estimate its
329 association with the risk of stroke.

330 2. What is Relevant?

- 331 - Observed heterogeneity across studies on the methods used to derive BPV and
332 estimate its association with stroke.
- 333 - The estimated association between BPV and the risk of stroke was much
334 stronger in studies using all BP measures over the whole follow-up than BP
335 measures observed over a first follow-up only, but both approaches raise
336 important methodological issues.

337 3. Summary

338 Previous studies used different methods to estimate the association between long-
339 term BPV and the risk of stroke, which induced important differences in the resulting
340 estimates.

341

342

343 **Figure Legends**

344 **Figure 1.** Selection of studies (Prisma Flow Diagram)

345 **Figure 2.** Forrest Plot of meta-analysis of blood pressure variability (BPV) related risk

346 of stroke

347

Table 1. Main methods employed for quantifying blood pressure variability.

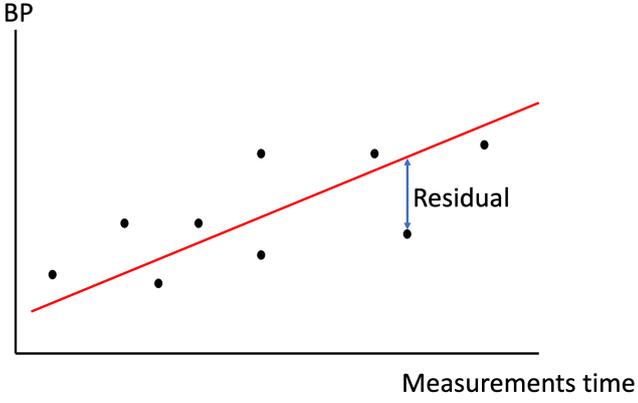
Method's name	Principle	Formula
Standard Deviation (SD)	Dispersion of the n observed blood pressure (BP) measures of the subject around its observed mean BP	$SD_{BP} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (BP_i - \overline{BP})^2}{n - 1}}$
Coefficient of Variation (CV)	SD divided by the mean. Allows the comparison of variability for different mean.	$CV = \frac{SD}{Mean}$
Average Real Variability (ARV)	Average absolute difference between two successive repeated measures of blood pressure	$ARV = \left[\frac{1}{n - 1} \sum_{i=1}^{n-1} BP_{i+1} - BP_i \right]$
Variability Independent of Mean (VIM)	Same as CV but the mean is raised to a certain power to reduce correlation between SD and the mean	$\frac{SD}{Mean^c}$ With c derived from curve fitting
Root Mean Square Error (RMSE)	The principle is first to estimate a linear regression of the n observed BP measures of the subject over time, and then to derive the root mean square error. The errors (residuals) are the differences between the predicted values of blood pressure \widehat{BP}_i from the regression line and the observed values BP_i . The lower the RMSE, the more BP follows a linear trend over time with few variations around the trend.	 $RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\widehat{BP}_i - BP_i)^2}$

Table 2. Characteristics of the 30 selected articles estimating the association between blood pressure variability and stroke

Characteristics	n (%)
Study design	
- RCT	18 (64)
- Cohort	10 (36)
Number of event	
- Less than 100	3 (11)
- 100 to 500	8 (31)
- More than 500	15 (58)
BPV metrics	
- SD continuous	16 (57)
- SD qualitative	14 (50)
- CV continuous	7 (25)
- CV qualitative	11 (39)
- ARV continuous	7 (25)
- ARV qualitative	7 (25)
- RMSE continuous	3 (11)
- RMSE qualitative	1 (4)
- VIM continuous	3 (11)
- VIM qualitative	2 (7)
BPV derivation	
Number of BP measures used	
- < 5	12 (43)
- ≥ 5 and < 10	13 (46)
- > 10	3 (11)
Use of BP measures observed over the entire follow-up	14 (50)
- Excluding BP measures after event	3
- Including BP measures after event	11
Use of BP measures observed over a first follow-up period ("Landmark")	14 (50)

RCT: randomized controlled trial; SD: standard deviation; CV: coefficient of variation; ARV: absolute real variability; RMSE: root mean square error; BP, Blood pressure; BPV: blood pressure variability; Landmark: BPV is calculated in a first follow-up period before the Landmark and the hazard ratios are estimated on the rest of follow-up among patients at risk at the Landmark time.

Table 3. Studies characteristics

#	1 st Authors	Year	Study design	Population characteristics	Number of BP measures	Length of follow-up	Sample size (number of events)	Note
1	Bangalore	2016	Secondary analysis of RCT	With cardiovascular risks factors	Mostly 5	Median 4.8 years	8658/8888 in the original study (345 in the original study)	
2	Chang	2017	Secondary analysis of RCT	With cardiovascular risks factors	Same for all subjects: 4	Median 3.26 years	7879 (77)	SPRINT trial
3	Chowdury	2014	Secondary analysis of RCT	Elderly, high BP	Median: 8 (IQR: 2-19)	Median 4.1 years	5880 (183)	
4	Del Pinto	2020	Secondary analysis of RCT	With cardiovascular risks factors	Mean: 16 (SD: 2)	Median 3.26 years	5718 (132 in original trial)	SPRINT trial
5	Ernest	2020	Secondary analysis of RCT	Elderly without CVD, dementia, physical disability, or other chronic disease	Same for all subjects: 3	Median 4.7 years	16608 (164)	
6	Gosmanova	2016	Cohort	U.S. veterans	Median: 24 (IQR: 15-42)	Median 8 years	2865157 (62523)	
7	Gregg	2021	Cohort	U.S. veterans with chronic kidney disease	Median: 4	Median 2.5 years	31394 (814)	

8	Hata	2013	Secondary analysis of RCT	Type-2 diabetes mellitus	Same for all subjects: 6	Median 2.4 years	8811 (176)
9	Kim	2018	Cohort	Population based excluding those with previous MI or stroke	3 measures (68%), 4 measures (15%), 5 measures (17%)	Median 5.5 years	6748773 (22498)
10	Li	2020	Secondary analysis of RCT	Middle-aged hypertensive subjects without cardiovascular disease	Median 5 (IQR: 4-5)	Median 3.7 years	3091 (92)
11	Mancia	2017	Secondary analysis of RCT	High cardiovascular risk	Same for all subjects: ≥ 3 (≥ 5 for 90% of subjects)	Median: 4.7 years	28790 (738)
12	McMullan	2014	Secondary analysis of RCT	Type 2 diabetes and nephropathy	Same for all subjects: 4	Mean: 2.6 years	2739 (180)
13	Mehlum	2018	Secondary analysis of RCT	High BP, cardio-vascular risk factors	Mean: 8.7 (SD: 1.7)	Mean: 4.2 years	13803 (444)
14	Men	2017	Secondary analysis of RCT	High BP, 45-75 yr	Median: 14.6 (IQR: 1-22)	Median: 4.5 years	18883 (365)

Authors studied the influence of the number of BP measures, and found a significant effect.

15	Muntner	2015	Cohort	High BP, >55 yr	At least 5 (data imputation if less than 5 measurements)	Mean: 2.7 years	25814 (606)	
16	Ohkuma	2017	Secondary analysis of RCT	Type 2 diabetes and high cardiovascular risk	Same for all subjects: 6	Median 7.6 years	9114 (668)	
17	Poortvliet	2012	Secondary analysis of RCT	Elderly, high cardio-vascular risk	Same for all subjects: 9	Mean: 7.1 years	1808 (245)	
18	Proietti	2017	Secondary analysis of RCT	Atrial fibrillation	Same for all subjects: 4	Median: 3.6 years	3843 (149)	
19	Rothwell	2010	Secondary analysis of RCT	At risk of stroke	Median: 3.25	> 5 years	19257 (2011)	ASCOT-PBLA trial. Some of subjects had history of stroke (11%)
20	Seo	2018	Cohort	Following percutaneous coronary intervention for drug-eluting stent	3 measures (7.1%) 4 measures (12.2 %) 5 measures (21.1 %) 6 measures (59.6 %)	Median: 2.5 years	1234 (not reported)	Some of subjects had history of stroke (almost 5%)
21	Shimbo	2012	Cohort	Post-menopausal women	≥ 3	Same for all subject: 3 years	58228 (997/an)	
22	Suchy-Dicey	2013	Cohort	General population	Same for all subjects: 5	Mean: 9.9 years	1642 (195)	Results presented only for antihypertensive therapy

nonusers, the “full cohort” included 3852 subjects. Results were consistent for users.

23	Vidal Petiot	2017	Secondary analysis of RCT	Coronary heart disease	≥ 3 and ≤ 5	Median: 2.6 years	13794 (177)	
24	Vishram	2015	Secondary analysis of RCT	High BP, 55-80 yr, Left Ventricle Hypertrophy	Same for all subjects: 4	Mean: 4.8 years	8505 (630)	
25	Wei	2021	Secondary analysis of RCT	Heart failure with preserved ejection fraction	≥ 3	Median: 3.1 years	1577 (125)	Placebo arm only
26	Wu	2016	Cohort	70-79 yr	Same for all subjects: 5	Same for all subject: 5 years	1877 (156)	
27	Yinon	2013	Cohort	Population-based	Median 3.8 (IQR: 2 – 4)	Mean: 6.5 years	11153 (66)	
28	Yu	2014	Cohort	High BP	≥ 6	Mean: 4 years	122636 (4522)	

RCT: randomized controlled trial; BP: blood pressure; SD, standard deviation; IQR, inter quartile range

Table 4. Statistical methods used and estimated association between BPV and stroke (full table available in supplementary materials)

#	1 st Author	BPV calculation period	BPV metric*	BPV values**	HR [CI 95%]
1	Bangalore	Whole follow-up from 3 month after randomization, including BP after the event	ARV	For a 1-SD increase (7.2 mmHg)	1.33 [1.20 – 1.47]
2	Chang	Landmark at 12-months	CV	Quintile 5 (mean of CV in quintile:14.5(SD: 3.4%)) vs Quintile 1 (mean of CV in quintile: 2.7 (SD: 1.0%))	1.13 [0.57 – 2.26]
3	Chowdhury	Whole follow-up from 6 months after randomization, including BP measures after the event	SD	Presumably for a 1 mmHg increase Decile 10 vs Decile 1	1.07 [1.04 – 1.10] 2.78 [1.28 – 6.05]
			ARV	Presumably for a 1 mmHg increase Decile 10 vs Decile 1	1.04 [1.03 – 1.06] 4.29 [1.87 – 9.83]
4	Del Pinto	Whole follow-up after stabilization period (3 month after randomization), excluding measures after the event	CV	CV>10% vs CV 5-10% CV<5% vs CV 5-10 %	1.56 [0.77 – 3.20] 1.31 [0.49 – 3.60]
5	Ernest	Landmark at 2 years	SD	For a 1 mmHg increase Tertile 2 (9.2-17.0) vs Tertile 1 (<9.2 mmHg) Tertile 3 (>17.0) vs Tertile 1 (<9.2 mmHg)	1.03 [1.01 – 1.05] 1.43 [0.94 – 2.16] 1.56 [1.04 – 2.33]
6	Gosmanova	Whole follow-up, including BP measures after the event	SD	Quartile 2 (10.3–12.7) vs Quartile 1 (<10.3 mmHg) Quartile 3 (12.8–15.5) vs Quartile 1 (<10.3 mmHg) Quartile 4 (≥15.6) vs Quartile 1 (<10.3 mmHg)	2.05 [1.95 – 2.14] 3.63 [3.47 – 3.79] 6.60 [6.32 – 6.89]
7	Gregg	Landmark at 6 months	CV	Quintile 2 vs Quintile 1 Quintile 3 vs Quintile 1 Quintile 4 vs Quintile 1	1.54 [1.07 – 2.50] 1.98 [1.32 – 2.97] 2.28 [1.53 – 3.40]

			Quintile 5 vs Quintile 1	2.79 [1.88 – 4.13]
8	Hata	Landmark at 24 months		
			SD For a 1-SD (4.8-5.3 mmHg) increase	1.08 [0.93 – 1.25]
			CV For a 1-SD (3.4-3.5% points) increase	1.08 [0.96 – 1.25]
9	Kim	Whole follow-up, including BP measures after the event		
			CV For a 5% points increase	1.09 [1.07 – 1.10]
			Quartile 2 (7.0-8.5) vs Quartile 1 (<7.0%)	1.00 [0.96 – 1.04]
			Quartile 3 (8.5-10.1) vs Quartile 1 (<7.0%)	1.04 [1.00 – 1.08]
			Quartile 4 (10.1-12.1) vs Quartile 1 (<7.0%)	1.14 [1.10 – 1.18]
			SD Quintile 2 vs Quintile 1	1.11 [1.08 – 1.15]
			Quintile 3 vs Quintile 1	1.21 [1.16 – 1.25]
			Quintile 4 vs Quintile 1	1.34 [1.27 – 1.41]
			Quintile 5 vs Quintile 1	1.50 [1.34 – 1.68]
			VIM Quintile 2 vs Quintile 1	1.08 [1.04 – 1.11]
			Quintile 3 vs Quintile 1	1.16 [1.12 – 1.21]
			Quintile 4 vs Quintile 1	1.31 [1.24 – 1.38]
			Quintile 5 vs Quintile 1	1.47 [1.30 – 1.67]
			ARV Quintile 2 vs Quintile 1	1.09 [1.06 – 1.13]
			Quintile 3 vs Quintile 1	1.20 [1.16 – 1.25]
			Quintile 4 vs Quintile 1	1.30 [1.23 – 1.37]
			Quintile 5 vs Quintile 1	1.32 [1.17 – 1.49]
10	Li	Landmark at 12 months		
			SD For a 1-SD increase	1.41 [1.17 – 1.69]
			CV For a 1-SD increase	1.43 [1.19 – 1.72]
11	Mancia	Landmark at 24 months		
			CV Quintile 2 (5.3–7.3) vs Quintile 1 (<5.3%)	0.96 [0.76 – 1.21]
			Quintile 3 (7.3–9.4) vs Quintile 1 (<5.3%)	0.99 [0.79 – 1.25]
			Quintile 4 (9.4–12.1) vs Quintile 1 (<5.3%)	1.05 [0.84 – 1.32]
			Quintile 5 (12.1–33.9) vs Quintile 1 (<5.3%)	0.99 [0.78 – 1.24]

12	McMullan	Landmark at 12 months	SD	For a 1-SD (6.8 mmHg) increase	1.01 [0.80 - 1.27]
13	Mehlum	Whole follow-up from 6 months after randomization, including BP measures after the event	SD	For a 5 mmHg increase	1.20 [1.10 – 1.31]
				Quintile 5 (>13.66) vs Quintile 1 (<5.83 mmHg)	1.5 [1.1 – 2.1]
			CV	For a 5% points increase	1.31 [1.16 – 1.49]
				Quintile 5 vs Quintile 1	1.4 [1.0 – 1.8]
			ARV	For a 5 mmHg increase	1.12 [1.04 – 1.31]
				Quintile 5 vs Quintile 1	1.3 [1.0 – 1.8]
14	Men	Landmark at the 12 th visit with a need of 6 measures between baseline and the 12 th visit	SD	Quintile 5 (>19.15) vs Quintile 1 (<9.90 mmHg)	0.91 [0.51 – 1.63]
			CV	Quintile 5 (>13.32) vs Quintile 1 (<7.08%)	1.06 [0.63 – 1.76]
			ARV	Quintile 5 (>22.67) vs Quintile 1 (<10.0 mmHg)	1.66 [0.77 – 3.59]
15	Muntner	Landmark at 28 months	SD	Quintile 5 (\geq 14.4) vs Quintile 1 (<6.5 mmHg)	1.46 [1.06 – 2.01]
			ARV	Quintile 5 (\geq 16.0) vs Quintile 1 (<6.7 mmHg)	1.27 [0.94 – 1.73]
			CV	Quintile 5 (\geq 14.1%) vs Quintile 1 (<6.8%)	1.44 [1.08 – 1.93]
16	Ohkuma	Landmark at 24 months	SD	For a 1-SD (5.0 mmHg) increase	1.05 [0.97 – 1.14]
			CV	For a 1-SD (3.4 point) increase	1.05 [0.97 – 1.13]
			VIM	For a 1-SD (4.7 mmHg) increase	1.05 [0.97 – 1.13]
			ARV	For a 1-SD (6.1 mmHg) increase	1.02 [0.95 – 1.11]
			RMSE	For a 1-SD (5.0 mmHg) increase	1.06 [0.98 – 1.15]
17	Poortvliet	Landmark at 24 months	SD	For a 1-SD (4.88 mmHg) increase	1.1 [1.0 – 1.3]
				Quartile 4 (> 16.5) vs Quartile 1 (\leq 10.5 mmHg)	1.3 [0.9 – 1.8]
18	Proietti	Whole follow-up, including BP measures after the event	SD	For a 1 mmHg increase	1.06 [1.02 – 1.10]
				Quartile 1 (\geq 17.4) vs Quartile 1 (<10.09 mmHg)	2.33 [1.30 – 4.16]

19	Rothwell	Whole follow-up from 6months after randomization, presumably including BP measures after the event	SD	For a 1-SD increase Decile 10 vs Decile 1	1.69 [1.34 – 2.11] 2.57 [1.59 – 4.15]
			CV	For a 1-SD increase Decile 10 vs Decile 1	1.78 [1.40 – 2.26] 2.06 [1.28 – 3.31]
			VIM	For a 1-SD increase Decile 10 vs Decile 1	1.71 [1.39 – 2.12] 1.80 [1.15 – 2.80]
			ARV	For a 1-SD increase	1.45 [1.18 – 1.80]
			ARV	Decile 10 vs Decile 1	2.19 [1.38 – 3.47]
			RMSE	Decile 10 vs Decile 1	2.53 [1.52 – 4.21]
20	Seo	Whole follow-up, presumably excluding those after event	CV	> median vs ≤ median (8.78%)	1.57 [0.58 – 4.29]
21	Shimbo	Whole follow-up, including those after event	SD	For a 5 mmHg increase Quartile 4 (≥ 13.0) vs Quartile 1 (< 6 mmHg)	1.16 [1.08 – 1.24] 1.72 [1.28 – 2.32]
22	Suchey-Dicey	Landmark at the 5th follow-up visit	RMSE	For a 1-SD (4 mmHg) increase	1.03 [0.89 – 1.21]
23	Vidal-Petiot	Landmark at 12 months after randomization	SD	For a 5-mmHg increase Tertile 2 (4.67–7.00) vs Tertile 1 (<4.67 mmHg) Tertile 3 (≥7.00) vs Tertile 1 (<4.67 mmHg)	1.05 [0.90 – 1.21] 1.10 [0.77 – 1.59] 1.13 [0.79 – 1.63]
			ARV	For a 5-mmHg increase Tertile 2 vs Tertile 1 Tertile 3 vs Tertile 1	1.03 [0.91 – 1.16] 1.01 [0.69 – 1.48] 1.16 [0.80 – 1.69]
24	Vishram	Whole follow-up from 6-months after randomization, including BP measures after the event	SD	For a 1 mmHg increase	1.02 [1.00 – 1.04]
25	Wei	Whole follow-up, presumably including BP measures after the event			

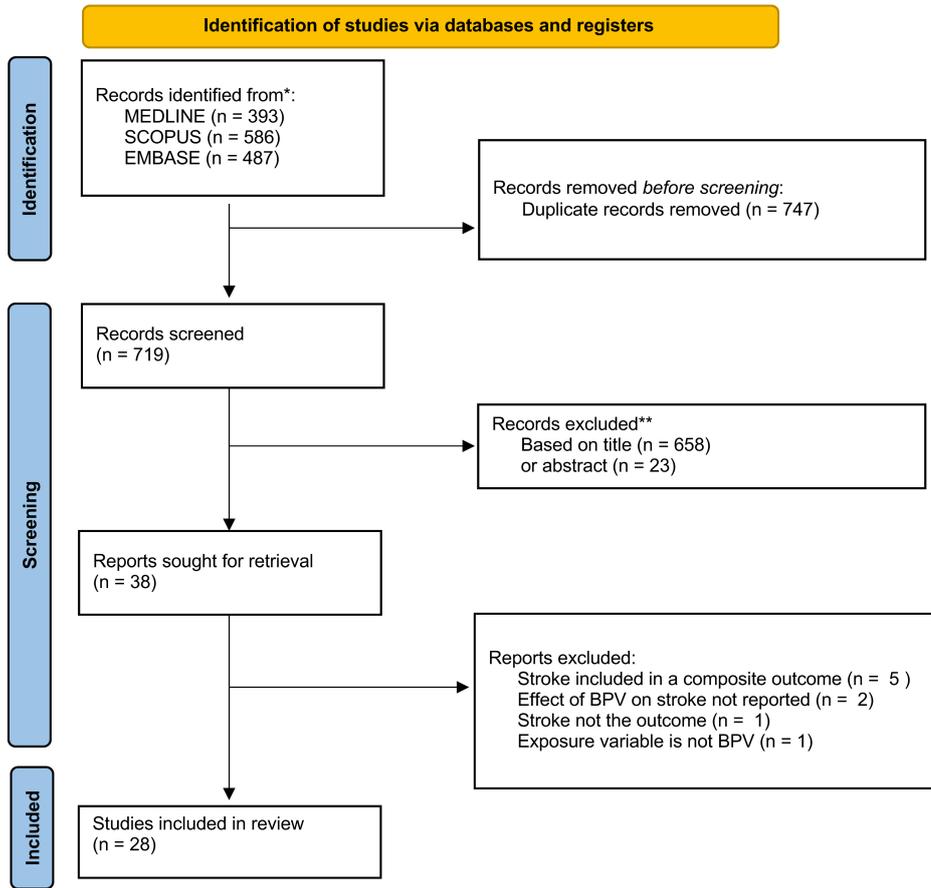
		SD	For a 1-SD (5.5 mmHg) increase	1.33 [1.09 – 1.63]
		ARV	For a 1-SD (5.3 mmHg) increase	1.29 [1.07 – 1.56]
		VIM	For a 1-SD (6.7 mmHg) increase	1.33 [1.10 – 1.61]
26	Wu	Landmark at the 5 th follow-up visit		
		RMSE	For a 1-SD increase	1.09 [0.80 – 1.48]
27	Yinon	Whole follow-up, excluding BP measures after the event (death)		
		SD	For a 1-SD (10.27 mmHg) increase	1.51 [0.93 – 2.44]
			Tertile 2 (7.36–11.49) vs Tertile 1 (<7.36 mmHg)	0.70 [0.30 – 1.63]
			Tertile 3 (>11.49) vs Tertile 1 (<7.36 mmHg)	1.43 [0.73 – 2.79]
28	Yu	Whole follow-up, presumably including BP measures after the event		
		SD	For a 1 mmHg increase	1.042 [1.021 – 1.064]
			Quartile 4 vs Quartile 1	1.933 [1.742 – 2.145]
		CV	For a 1% point increase	1.183 [1.010 – 1.356]
			Quartile 4 vs Quartile 1	1.828 [1.650 – 2.026]

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ARV, average real variability; VIM, variability independent of mean; RMSE, root mean squared error

* All BP metrics were included as fixed-in-time covariate included in the Cox model

** The values corresponding to the percentiles of the distribution of BPV are reported only when available in the published paper

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figure 1

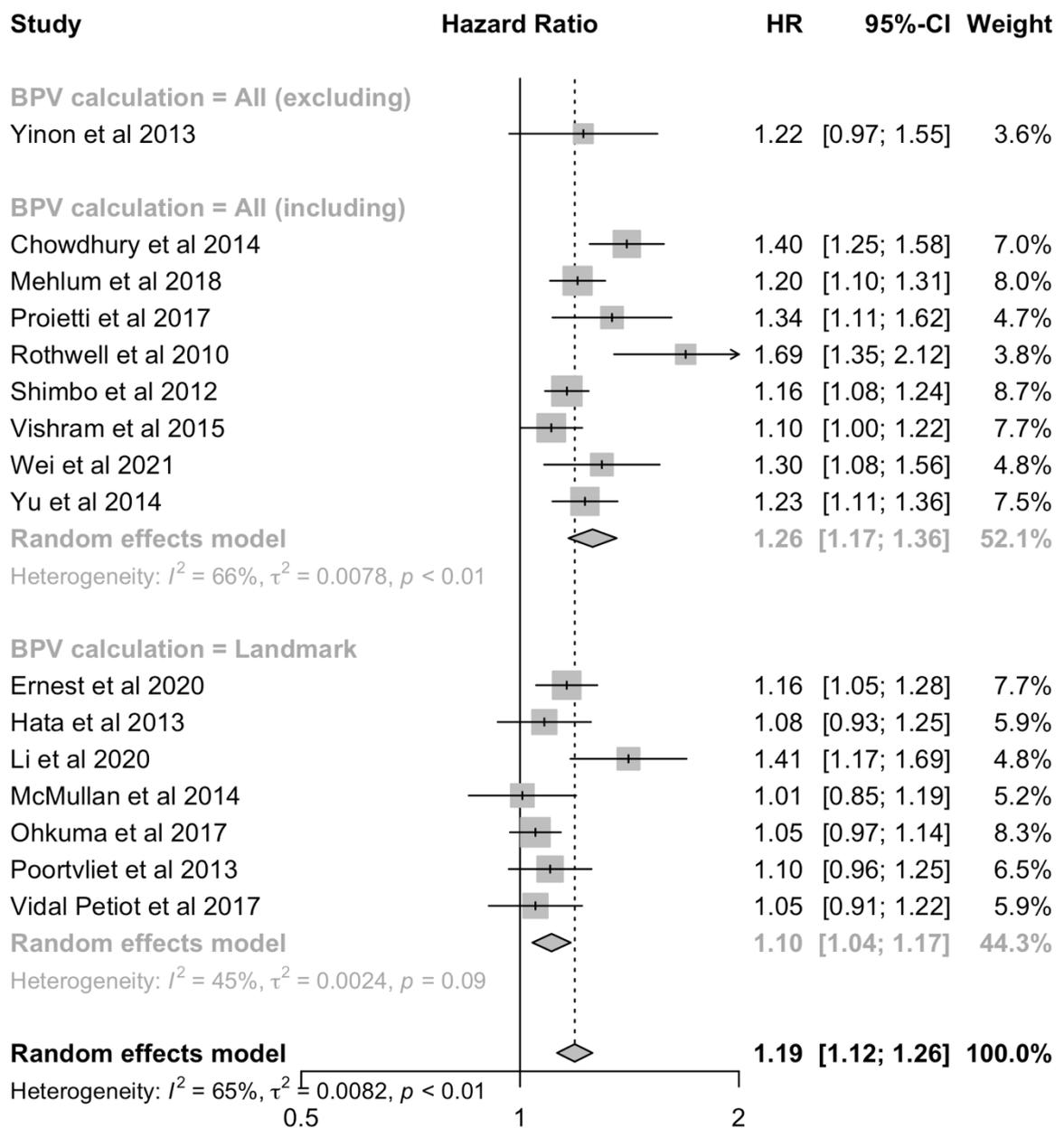


Figure 2

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental Methods:

Keywords for search strategy

A. Search strategy for Medline

("blood pressure variability"[All Fields] OR "variability in blood pressure"[All Fields]) AND ("stroke"[All Fields] OR "cerebrovascular disease"[All Fields]) AND 1900/01/01:2020/12/31 [Date - Publication]

N = 393

B. Search strategy for Scopus

TITLE-ABS-KEY("blood pressure variability" OR "variability in blood pressure") AND TITLE-ABS-KEY("stroke" OR "cerebrovascular disease") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar") AND (EXCLUDE (PUBYEAR,2021)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR (LIMIT-TO (LANGUAGE, "French"))

N = 586

C. Search strategy for Embase

('blood pressure variability' OR 'variability in blood pressure') AND ('stroke' OR 'cerebrovascular disease') AND [1900-2020]/py AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

N = 487

Supplemental Tables

Table S1. Inclusion and exclusion criteria for studies.	
Inclusion criteria	
1.	<u>Exposure</u> : Long-term <u>blood pressure variability</u> , without restrictions on the metrics used.
2.	<u>Outcome</u> : first stroke episode, without restriction on the type of stroke.
3.	<u>Population</u> : all types of adult population.
4.	<u>Type of study</u> : only original studies, randomized-controlled trial or cohort studies and primary or secondary nature of the analysis
5.	<u>Language</u> : English, French.
6.	<u>Publication Year</u> : up to 2020/12/31.
Exclusion criteria	
1.	<u>Type of study</u> : systematics reviews, meta-analysis, case-control studies, cross-sectional studies, editorials, theses, books and book chapters, conference proceeding, meeting abstracts, animal studies.
2.	<u>Outcome</u> : outcome after stroke or stroke recurrence.
3.	<u>Exposure</u> : short-term blood pressure variability only

Table S2. Statistical methods used and results, full table

Study	BPV metric (all fixed in time)	BPV calculation period	Comparison	HR [CI 95%]	Baseline adjustment factor	Follow-up adjustment factor
Bangalore 2016						
	ARV	Whole follow-up from 3 month after randomization including BP after the event	For one SD (7.2 mmHg) in ASV increase	1.33 [1.20 – 1.47]	Age, sex, SBP at randomization, DBP at randomisation, coronary angioplasty, coronary bypass surgery, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, atrial fibrillation of flutter, hypertension, diabetes mellitus, angiotensin 2 blockers use, calciun antagonist use	Mean LDL-C over follow-up
Chang 2017						
	CV	Landmark at 12- months	Fifth (mean:14.5; SD: 3.4 %) vs first quintile (mean: 2.7 SD:1.0 %)	1.13 [0.57 – 2.26]	Age, sex, ethnicity, chronic kidney disease, coronary artery disease, number of antihypertensive agents, randomized group	Mean SBP over follow-up
Chowdhury 2014						
	SD	Whole follow-up from 6 months after randomization, including BP measures after the event	Highest (NR) vs lowest (NR) decile of SD	2.78 [1.28 – 6.05]	Age (> or < 75 yo), sex, residential location, BMI, diabetes status, education, smoking, previous coronary heart disease, SBP at randomization, randomization group	Mean SBP during follow-up

ARV		Highest (NR) vs lowest (NR) decile of ARV	4.29 [1.87 – 9.83]	Same
SD		Presumably for one mmHg increase	1.07 [1.04 – 1.10]	Same
ARV		Presumably for one mmHg increase	1.04 [1.03 – 1.06]	Same

Del Pinto 2020

CV	Whole follow-up after stabilization period (3 month after randomization) excluding measures after the event	High BPV (CV > 10%) vs CV 5- 10%	1.56 [0.77 – 3.20]	Treatment arm, age ≥ 75 yo, pulse pressure at baseline, gender, race, pre-existing cardiovascular/chronic kidney disease, smoke, number of medications throughout the study.
CV		Low BPV (CV < 5%) vs CV 5-10 %	1.31 [0.49 – 3.60]	Same

Ernest 2020

SD	Landmark at 2 years	For one mmHg increase	1.03 [1.01 – 1.05]	Age, sex, diabetes, smoking, country, aspirin, ethnicity, body mass index, statin use at baseline, mean SB from baseline to second annual visit, use of antihypertensive drugs at baseline
----	---------------------	-----------------------	-----------------------	--

SD		Second (9.2 mmHg) vs first tercile	1.43 [0.94 – 2.16]	Same
SD		Third (17.0 mmHg) vs first tercile	1.56 [1.04 – 2.33]	Same

Gosmanova 2016

SD	Whole follow-up, including BP measures after the event	Second (10.3 – 12.7 mmHg) vs first (<10.3 mmHg) quartile	2.05 [1.95 – 2.14]	Age, sex, race, baseline eGFR, comorbidities (diabetes mellitus, hypertension, CVD, congestive heart failure, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, chronic lung disease, dementia, rheumatoid diseases, peptic ulcer disease, chronic liver disease, hemiplegia, malignancies, per capita income, marital status service connectedness, receipt of statins and influenza vaccination(s), frequency of health care visits, and living in areas with high housing stress, low education, low employment, persistent poverty, and medical diagnosis of non-adherence, baseline SBP and diastolic BP, receipt of different antihypertensive medication classes at
----	--	--	-----------------------	--

baseline and geographic region

SD		Third (12.8 – 15.5 mmHg) vs first quartile	3.63 [3.47 – 3.79]	Same
SD		Fourth (\geq 15.6 mmHg) vs first quartile (< 10.3 mmHg)	6.60 [6.32 – 6.89]	Same

Gregg 2021

Total number of BP measurements, total number of clinics stops, age, sex, race, eGFR, SBP, BMI, albuminuria, proteinuria, smoking, diabetes, congestive heart failure, vascular disease, malignancy, treatment in 1 y before the index date

CV	Landmark at 6 months	Second vs first quintile	1.54 [1.07 – 2.50]	
CV		Third vs first quintile	1.98 [1.32 – 2.97]	Same
CV		Fourth vs first quintile	2.28 [1.53 – 3.40]	Same
CV		Fifth vs first quintile	2.79 [1.88 – 4.13]	Same

Hata 2013

Kim 2018

SD	Landmark at 24 months	For a SD (between 4.8 and 5.3 mmHg) increase in SD	1.08 [0.93 – 1.25]	Age, sex, randomized pressure-lowering intervention, randomized glucose control intervention, region of residence, duration of diabetes mellitus, current smoking, current alcohol drinking, heart rate, total cholesterol, log of triglycerides, BMI, use of beta-blockers, use of calcium-channel blockers	Mean SBP over follow-up
CV		For a SD (between 3.4 and 3.5 %) increase in CV	1.08 [0.96 – 1.25]	Same	
CV	Whole follow-up including BP measures after the event	For a 5% increase in CV	1.09 [1.07 – 1.10]	Age, sex, alcohol drinking, smoking, regular exercise, income status, baseline fasting glucose levels, total cholesterol, SBP, BMI	
CV		Second quartile (8.5 %) vs first quartile (7.0 %)	1.00 [0.96 – 1.04]	Same	
CV		Third quartile (10.1 %) vs first quartile (7.0 %)	1.04 [1.00 – 1.08]	Same	
CV		Fourth quartile (12.1 %) vs first quartile (7.0 %)	1.14 [1.10 – 1.18]	Same	

SD	Second quintile (NR) vs first (NR)	1.11 [1.08 – 1.15]	Same
SD	Third quintile (NR) vs first (NR)	1.21 [1.16 – 1.25]	Same
SD	Fourth quintile (NR) vs first (NR)	1.34 [1.27 – 1.41]	Same
SD	Fifth quintile (NR) vs first (NR)	1.50 [1.34 – 1.68]	Same
VIM	Second quintile (NR) vs first (NR)	1.08 [1.04 – 1.11]	Same
VIM	Third quintile (NR) vs first (NR)	1.16 [1.12 – 1.21]	Same
VIM	Fourth quintile (NR) vs first (NR)	1.31 [1.24 – 1.38]	Same
VIM	Fifth quintile (NR) vs first (NR)	1.47 [1.30 – 1.67]	Same
ARV	Second quintile (NR) vs first (NR)	1.09 [1.06 – 1.13]	Same
ARV	Third quintile (NR) vs first (NR)	1.20 [1.16 – 1.25]	Same

ARV		Fourth quintile (NR) vs first (NR)	1.30 [1.23 – 1.37]	Same
ARV		Fifth quintile (NR) vs first (NR)	1.32 [1.17 – 1.49]	Same

Li 2020

SD	Landmark at 12 months	For a SD (NR) increase in SD	1.41 [1.17 – 1.69]	Age, sex, study centers, study treatment group, MTHFR C677T polymorphisms, BMI, eGFR, diabetes, total cholesterol, urinary protein at baseline, number of concomitant antihypertensive medication, treatment compliance	Mean SBP over follow-up
CV		For a SD (NR) increase in CV	1.43 [1.19 – 1.72]	Same	

Mancia 2017

CV	Landmark at 24 months	Second (5.3 – 7.3%) vs first quintile (0.0 – 5.3 %)	0.96 [0.76 – 1.21]	Age, sex, ethnicity, body mass index, smoking and alcohol consumption, baseline SBP and HRt, hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, previous stroke or myocardial infarction, eGFR, background treatments, study source, treatment assignment at randomization, nonfatal	Mean and visit-to-visit heart rate variability, presumably during follow-up
----	--------------------------	--	--------------------------	--	---

events, adherence to treatment

Third (7.3 – 9.4 %) vs first quintile (0.0 – 5.3 %) 0.99 [0.79 – 1.25]

Fourth (9.4 – 12.1 %) vs first quintile (0.0 – 5.3 %) 1.05 [0.84 – 1.32]

Fifth (12.1 – 33.9 %) vs first quintile (0.0 – 5.3 %) 0.99 [0.78 – 1.24]

Same

Same

Same

McMullan 2014

SD Landmark at 12 months Per one SD (6.8 mmHg) increase 1.01 [0.80 - 1.27]

Age, sex, smoker, trial, treatment assignment, race. Calculated from 3-12 months: mean eGFR, mean SBP and mean log-transformed urine albumin-creatinine ratio

Mehlum 2018

SD Whole follow-up from 6 months after randomization, including BP measures after the event Fifth (> 13.66 mmHg) vs first quintile (< 5.83 mmHg) 1.5 [1.1 – 2.1]

Age, sex, allocated treatment, diabetes mellitus, atrial fibrillation, creatinine, heart rate, left ventricular hypertrophy, smoking status, history of myocardial infarction, history of stroke/TIA, history of peripheral arterial disease

Mean SBP during the follow-up

CV Fifth (NR) vs first (NR) quintile 1.4 [1.0 – 1.8]

Same

ARV	Fifth (NR) vs first (NR) quintile of BPV	1.3 [1.0 – 1.8]	Same
SD	For 5 mmHg increase	1.20 [1.10 – 1.31]	Same
CV	For 5 % increase	1.31 [1.16 – 1.49]	Same
ARV	For 5 units (NR) increase	1.12 [1.04 – 1.31]	Same

Men 2017

SD	Landmark at the 12 th visit with a need of 6 measures between baseline and the 12 th visit	Fifth (19.15 – 43.55 mmHg) vs first (1.24 -9.90) quintile	0.91 [0.51 – 1.63]	Age, sex, center, treatment group, baseline stroke risk factors (baseline SBP, fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol), homocysteine, creatinine, smoking status, alcohol consumption and BMI)	Mean SBP across visit
CV		Fifth (13.32 – 28.64) vs first quintile (1.05 - 7.08)	1.06 [0.63 – 1.76]		Same
ARV		Fifth (22.67 – 61.07) vs first quintile (0.80 – 10.0)	1.66 [0.77 – 3.59]		Same

Muntner 2015

SD	Landmark at 28 months	Fifth (≥ 14.4 mmHg) vs first (< 6.5 mmHg) quintile	1.46 [1.06 – 2.01]	Age, gender, ethnicity, region of residence, randomization assignment, smoking status, BMI, eGFR, diabetes, total cholesterol, history of myocardial infarction or stroke, history of revascularization, atrial fibrillation on electrocardiogram, history of other atherosclerosis disease, major ST depression, or T wave inversion, left ventricular hypertrophy, low high density lipoprotein cholesterol, aspirin use, use of BP medications prior to study randomization, years of education.	Mean pulse pressure, medication adherence, antihypertensive class being taken, changes in antihypertensive medication, statin use and mean SBP
ARV		Fifth (≥ 16.0 mmHg) vs first (< 6.7 mmHg) quintile	1.27 [0.94 – 1.73]	Same	
CV		Fifth (≥ 14.1 mmHg) vs first (< 6.8 mmHg) quintile	1.44 [1.08 – 1.93]	Same	
Ohkuma 2017					
SD	Landmark at 24 months	For one SD (5.0 mmHg) increase	1.05 [0.97 – 1.14]	age, sex, region of residence, duration of diabetes mellitus, current smoking, current alcohol drinking,	

				heart rate, total cholesterol, log of triglycerides, body mass index, use of β -blockers, use of calcium-channel blockers, randomized blood pressure-lowering intervention, and randomized glucose control intervention and mean SBP at the 24 th month
CV		For one SD (3.4%) increase	1.05 [0.97 – 1.13]	Same
VIM		For one SD (4.7 mmHg) increase	1.05 [0.97 – 1.13]	Same
ARV		For one SD (6.1 mmHg) increase	1.02 [0.95 – 1.11]	Same
RMSE		For one SD (5.0 mmHg) increase	1.06 [0.98 – 1.15]	Same

Poortvliet 2012

				Randomized treatment, country (short-term follow-up only), age, gender, current smoker, histories of diabetes, hypertension, CVD, cerebrovascular disease & peripheral vascular disease, BMI, high-	Mean SBP during follow-up
SD	Landmark at 24 months	Fourth (> 16.5 mmHg) vs first (\leq 10.5 mmHg) quartile	1.3 [0.9 – 1.8]		

density lipoprotein and low-density lipoprotein

SD For one SD (4.88 mmHg) increase 1.1 [1.0 – 1.3] Same

Proietti 2017

SD Whole follow-up, including BP measures after the event For one mmHg increase 1.06 [1.02 – 1.10] Use of warfarin, hepatic/renal disease, pulmonary disease, randomized treatment, congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/TIA, myocardial infarction, peripheral arterial disease and sex. Time in the therapeutic range

SD Fourth (≥ 17.4 mmHg) vs first (< 10.09 mmHg) quartile 2.33 [1.30 – 4.16] Same

Rothwell 2010 (ASCOT-PBLA)

SD Whole follow-up from 6 months after randomization, probably (NR) including BP measures after the event Tenth decile (NR) vs first decile (NR) 2.57 [1.59 – 4.15] NR

CV Tenth decile (NR) vs first decile (NR) 2.06 [1.28 – 3.31] NR

VIM Tenth decile (NR) vs first decile (NR) 1.80 [1.15 – 2.80] NR

ARV		Tenth decile (NR) vs first decile (NR)	2.19 [1.38 – 3.47]	NR
RMSE		Tenth decile (NR) vs first decile (NR)	2.53 [1.52 – 4.21]	NR
SD		For one SD (NR) increase	1.69 [1.34 – 2.11]	NR
CV		For one SD (NR) increase	1.78 [1.40 – 2.26]	NR
VIM		For one SD (NR) increase	1.71 [1.39 – 2.12]	NR
ARV		For one SD (NR) increase	1.45 [1.18 – 1.80]	NR

Seo 2018

CV	Whole follow-up, presumably excluding those after event	High vs low CV (cut-off median of CV: 8.78 mmHg)	1.57 [0.58 – 4.29]	Age, sex, BMI, hypertension, diabetes, prior history of cerebrovascular accident, initial SBP, initial DBP, discharge medication, left ventricular ejection, glucose, reduced renal function, high-sensitivity C-reactiv protein, diseased vessel extent, stent diameter
----	--	--	--------------------------	---

Shimbo 2012

SD	Whole follow-up, including those after event	For 5 mmHg increase	1.16 [1.08 – 1.24]	Age, race/ethnicity, diabetes mellitus, high cholesterol, smoking, education level, previous hormone therapy use, physical activity, BMI, history of coronary heart disease, history of atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy on 12-lead ECG, history of stroke, and hormone therapy trial assignment.	Mean SBP, mean HRt, use of antihypertensive medications
SD		Fourth (≥ 13.0 mmHg) vs first (< 6 mmHg) quartile	1.72 [1.28- 2.32]	Same	

Suchey-Dicey 2013

Medications nonusers	RMSE	Landmark at the 5th follow-up visit	For one SD (4 mmHg) increase	1.03 [0.89 – 1.21]	Age, sex, white race, clinics, BMI, type 2 diabetes, ever smoking, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol
----------------------	------	-------------------------------------	------------------------------	-----------------------	---

Vidal-Petiot 2017

SD	Landmark at 12 months after randomization	For a 5-mmHg increase in SD	1.05 [0.90 – 1.21]	Age, sex, race, region of enrolment, diabetes, BMI, smoking status, prior myocardial infarction, prior percutaneous coronary intervention, prior coronary-artery bypass grafting, multivessel coronary heart disease (CHD),	Mean SBP during first year
----	---	-----------------------------	-----------------------	---	----------------------------

				polyvascular disease, family history of premature CHD, baseline GFR, use of beta- blockers, statins, aspirin, renin-angiotensin system inhibitors, baseline low- density and high-density cholesterol levels and lipoprotein-associated phospholipase A2 activity	
ARV		For a 5-mmHg increase in ARV	1.03 [0.91 – 1.16]	Same	
SD		Second tertile (4.67 – 7.00 mmHg) vs first (< 4.67 mmHg)	1.10 [0.77 – 1.59]	Same	
SD		Third tertile (≥ 7.00 mmHg) vs first (< 4.67 mmHg)	1.13 [0.79 – 1.63]	Same	
ARV		Second tertile (NR) vs first (NR)	1.01 [0.69 – 1.48]	Same	
ARV		Third tertile (NR) vs first (NR)	1.16 [0.80 – 1.69]	Same	

Vishram 2015

SD	Whole follow-up from 6-months after randomization, including BP measures after the event	For 1 mmHg increase	1.02 [1.00 – 1.04]	Framingham risk score, Cornell voltage, Sokolow–Lyon, Logarithm 10 to urine albumin/creatinine ratio,	Mean BP6–24 months,
----	---	------------------------	--------------------------	--	---------------------

**Wei 2021
(Placebo arm)**

				atenolol treatment, ischemic heart disease and prior cardiovascular/transient ischemic attack	
SD	Whole follow-up presumably including BP measures after the event	For 1-SD (5.5 mmHg) increase in SD	1.33 [1.09 – 1.63]	Sex, age, ethnicity, BMI, heart rate, GFR, current smoking, NYHA class, dyslipidemia, diabetes, use of anti-hypertensive medications by drug class, intake of aspirin, lipid-lowering drugs, other cardiovascular medication, antidiabetic agents	Mean BP during follow-up
ARV		For 1-SD (5.3 mmHg) increase in ARV	1.29 [1.07 – 1.56]	Same	
VIM		For 1-SD (6.7 mmHg) increase in VIM	1.33 [1.10 – 1.61]	Same	

Wu 2017

RMSE	Landmark at the 5 th follow-up visit	For 1 SD (NR) increase	1.09 [0.80 – 1.48]	Demographic measures (age, gender, race, education), clinical measures (fasting serum glucose, fasting plasma high-density lipoprotein cholesterol, fasting plasma low-density lipoprotein cholesterol, fasting plasma	SBP mean and slope
------	--	---------------------------	--------------------------	---	--------------------

triglycerides),
antihypertensive
medication use (never,
consistent, inconsistent),
smoking status BMI

Yinon et al 2013

SD	All follow-up excluding BP measures after the event (which is death)	For 1 SD (10.27 mmHg) increase	1.51 [0.93- 2.44]	Age, sex, baseline SBP, heart rate and betel leaf use
SD		Second tertile (7.36 – 11.49 mmHg) vs first tertile (< 7.36 mmHg)	0.70 [0.30 – 1.63]	Same
SD		Third tertile (> 11.49 mmHg) vs first tertile (< 7.36 mmHg)	1.43 [0.73 – 2.79]	Same

Yu 2014

SD	Whole follow-up, probably including BP measures after the event	Fourth quartile (NR) vs first quartile (NR)	1.933 [1.742 – 2.145]	age, BMI, sex, myocardial infarction, angina, and congestive heart failure, smoking, total cholesterol, early-onset family history of cardiovascular disease, diabetes, left ventricular hypertrophy, proteinuria or abnormal serum creatinine, and atherosclerotic plaque retinal artery stenosis	Mean SBP
----	--	---	-----------------------------	--	----------

CV	Fourth quartile (NR) vs first quartile (NR)	1.828 [1.650 – 2.026]	Same
SD	For 1 mmHg increase	1.042 [1.021 – 1.064]	SD of DBP, Mean SBP over the follow-up, age, gender, angina, total cholesterol, diabetes and atherosclerotic plaque
CV	For 1 mmHg increase	1.183 [1.010 – 1.356]	Same except mean SBP over the follow-up

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, NR: not reported, HRT: heart rate, TIA: transient ischemic attack, CVD: cardiovascular disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, MI: myocardial infarction