



HAL
open science

Hypertension artérielle résistante et maladie rénale chronique : déterminants et risques associés

Jean Kaboré

► **To cite this version:**

Jean Kaboré. Hypertension artérielle résistante et maladie rénale chronique : déterminants et risques associés. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2016. Français. NNT : 2016SACLS265 . tel-01630828v1

HAL Id: tel-01630828

<https://theses.hal.science/tel-01630828v1>

Submitted on 8 Nov 2017 (v1), last revised 8 Nov 2017 (v2)

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.

NNT : 2016SACLS265

Thèse de doctorat
de
L'Université Paris-Saclay
préparée à
l'Université Paris-sud

Ecole Doctorale n° 570
EDSP Santé publique

Spécialité de doctorat : Santé publique - épidémiologie

Par

Monsieur Jean KABORÉ

Hypertension artérielle résistante et maladie rénale chronique : déterminants et risques associés

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 30 septembre 2016 :

Composition du Jury :

Monsieur Joël ANKRI	PU-PH, UVSQ, Université Paris Saclay, Paris	Président
Monsieur Patrick ROSSIGNOL	PU-PH, Université de Nancy	Rapporteur
Madame Carole DUFOUIL	DR, Inserm, Bordeaux	Rapporteur
Monsieur Jacques BLACHER	PU-PH, Université Paris-Descartes, Paris	Examinateur
Madame Bénédicte STENGEL	DR, Inserm, Université Paris Sud, Université, Paris Saclay, Villejuif	Directrice de thèse
Monsieur Ziad A. MASSY	PU-PH, UVSQ, Université Paris Saclay, Villejuif	Co-directeur de thèse

Hypertension artérielle résistante et maladie rénale chronique : Déterminants et risques associés

Mots clés : Hypertension artérielle résistante, débit de filtration glomérulaire, maladie rénale chronique

Résumé : L'hypertension résistante, définie par une pression artérielle au-dessus de la cible en dépit de la prise de trois antihypertenseurs à dose optimale dont un diurétique, est fréquemment associée à la maladie rénale chronique (MRC). Sa prévalence, ses déterminants et l'impact potentiel de la MRC sur son pronostic à long terme sont mal connus, notamment chez le sujet âgé.

Dans l'étude des 3 cités, incluant 4262 personnes de plus de 65 ans traitées pour hypertension, la prévalence de l'hypertension apparemment résistante (HTAR) - la notion de traitement à dose optimale étant inconnue - était de 11,8% vs 5,2% chez ceux avec vs sans MRC (définie par une fonction rénale < 60 mL/min/1.73 m²). Nous avons montré que l'apparition d'une HTAR était plus fortement liée à la rapidité du déclin annuel de la fonction rénale qu'à son niveau, indépendamment des autres facteurs de risque : obésité, diabète, sexe masculin, antécédent cardiovasculaire. Comparé au groupe de référence (avec hypertension contrôlée et sans MRC), les personnes avec une

HTAR et une MRC n'avaient pas de risque significativement plus élevé de mortalité toute cause, mais avaient deux fois plus de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), létal ou non, et de récurrence d'un AVC ou d'un événement coronaire, et trois fois plus de décès coronaire. Cependant, l'hypothèse d'un effet aggravant de la MRC sur le pronostic de l'HTAR n'a pas été confirmée (interaction non significative). Dans la cohorte CKD-REIN, incluant plus de 3000 patients avec une MRC modérée ou avancée suivis en néphrologie (âge moyen, 70 ans, 60% d'hommes), nos résultats préliminaires montrent une prévalence élevée d'HTAR, 36,7%, et plusieurs facteurs de risque potentiellement modifiables : adhérence médiocre au traitement, absence de diurétique, consommation de sel en excès, obésité.

Dans l'ensemble, ces travaux montrent l'importance de la MRC dans le développement de l'HTAR et des risques cardiovasculaires associés, et suggère des moyens de prévention au-delà des traitements médicamenteux.

Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Determinants and outcomes.

Keywords : Resistant hypertension, glomerular filtration rate, chronic kidney disease

Abstract: Resistant hypertension defined as blood pressure above goal despite simultaneous use of 3 antihypertensive classes at optimal doses including a diuretic, is commonly associated with chronic kidney disease (CKD). Resistant hypertension prevalence and determinants, and the impact of CKD on its long term outcomes are poorly known, particularly in the elderly population. In the 3 Cities cohort, including 4262 community-dwelling elderly individuals, aged 65 years or older treated for hypertension, the prevalence of apparent treatment resistant hypertension (aTRH) – because of lack of information on optimal treatment dose – was 11.8% vs 5.2% in those with vs without CKD (defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²). We showed that new-onset aTRH was more strongly related to the speed of kidney function decline than kidney function level itself, independent of other risk factors: male sex, obesity, diabetes, and history of cardiovascular disease.

Compared to the reference group (with controlled hypertension and no CKD), participants with aTRH and CKD had no significantly higher risk of all-cause mortality, but had a risk of fatal or non-fatal stroke and of recurrent stroke or coronary events more than twice as high, and of coronary death more than three times higher. However, the hypothesis that CKD may worsen the prognosis of aTRH was not confirmed (no significant interaction). In the CKDREIN cohort, which included more than 3000 nephrology outpatients with moderate or severe CKD (mean age, 70 years, 60% of men), our preliminary results showed a high prevalence of aTRH, 36.7% and several potentially modifiable risk factors: poor treatment adherence, lack of diuretic use, excess salt intake and obesity. Overall, this work shows the importance of CKD in the development of aTRH and associated cardiovascular outcomes, and suggests means for prevention beyond drug therapy.

Publications et communications scientifiques en rapport avec la thèse

Article publié

Kaboré J, Metzger M, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Massy ZA, Stengel B. Kidney Function Decline and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the Elderly. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146056. doi:10.1371/journal.pone.0146056.

Article soumis

Kaboré J, Metzger M, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Drueke TB, Ziad A. Massy ZA, Stengel B. Hypertension control, apparent treatment resistance and outcomes in the elderly with chronic kidney disease. *Kidney International*.

Article en préparation

Resistant hypertension in patients with chronic kidney disease – The CKD-REIN cohort study

Communications orales

Kaboré J, Metzger M, Helmer C, Massy ZA, Stengel B. Pronostic de l'hypertension artérielle résistante et de la MRC chez le sujet âgé: cohorte des 3 Cités. *17^{ème} Réunion Commune de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse, SN/SFD - 30 septembre 2015, Lyon, France*.

Kaboré J, Metzger M, Helmer C, Drueke TB, Massy ZA, Stengel B. Mortality and major cardiovascular events associated with blood pressure control and chronic kidney disease in the elderly. *53^{ème} congrès de l' ERA-EDTA, 21 -24 mai 2016, Vienne, Autriche*.

Communications affichées

Kaboré J, Metzger M, Helmer C, Massy ZA, Stengel B. Relation entre maladie rénale chronique et HTA apparemment résistante au traitement chez le sujet âgé. *16^{ème} réunion commune, Société de Néphrologie et société Francophone de Dialyse, SN/SFD, 30 septembre-3 octobre 2014, Saint Etienne, France*.

Kaboré J, Metzger M, Helmer C, Massy ZA, Stengel B.. Risk of Cardiovascular Events and Deaths associated with Apparent Treatment-Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease in the Elderly. *European diabetes Epidemiology Group, EDEG, 25-27 avril 2015, Chantilly, France*.

Kaboré J, Metzger M, Helmer C, Massy ZA, Stengel B. Apparent Treatment-Resistant Hypertension related to Chronic Kidney Disease in the Elderly. *Kidney Week, American Society of Nephrology, 11-16 novembre 2014, Philadelphie, USA*.

Remerciements

A Dieu

Je Te rends grâce pour Ta constante présence tout au long de mes années d'études.

A ma bien-aimée épouse Francine Anthonia Lawagülou,

Merci pour ton encouragement constant et surtout pour le sacrifice.

A mes adorables enfants Johan Andy Dayangnéwendé et Théa Candice Windinso

A vous, je dédie ce travail de thèse.

A mes chers parents et à mes frères et sœurs

Merci pour vos encouragements

A madame le Dr Bénédicte STENGEL, ma directrice de thèse.

Merci pour l'opportunité que tu m'as offerte de mener ce travail de thèse sur une thématique qui ne m'était pas familière et merci surtout pour l'encadrement tout au long de ces trois années.

A monsieur le Professeur Ziad A. MASSY, mon co-directeur de thèse

Merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et d'apporter vos importantes contributions cliniques qui l'ont beaucoup enrichie. J'ai beaucoup appris.

Au président du jury, monsieur le Professeur Joël ANKRI

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse.

A mes rapporteurs, Drs Carole DUFOUIL et Patrick ROSSIGNOL

Merci pour le temps précieux que vous avez bien voulu consacrer à la lecture de notre manuscrit et aux critiques constructives qui l'ont enrichi.

A monsieur le Professeur Jacques BLACHER

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Aux membres de l'équipe Rein & Cœur du CESP à Villejuif et à l'Agence de Biomédecine, Natália Alencar de Pinho, Marie METZGER, Julie de Chefdebien, Sandra WAGNER, Céline LANGE, Beverley Balkau, Christian JACQUELINET, Tilman B. DRUEKE et au reste de l'équipe à l'hôpital Ambroise Paré. Je remercie également mon ex-collègue Jeanna-Eve FRANCK pour son soutien.

Merci pour vos soutiens respectifs et pour la courtoisie dont vous m'avez témoignée tout au long de mes trois années de thèse parmi vous.

A l'équipe de l'étude 3 Cités à Bordeaux

Madame Cathérine HELMER, Monsieur Christophe TZOURIO, merci d'avoir contribué à enrichir ce travail par vos critiques.

A Madame Claudine BERR, de l'étude 3 Cités, à Montpellier

Merci d'avoir contribué à enrichir ce travail par vos critiques.

Aux messieurs, le Professeur Michel SAFAR et Dr Hubert DABIRE,

Merci pour vos encouragements et vos soutiens.

Je remercie l'ensemble des participants de l'étude 3 Cités et des patients de l'étude CKD-REIN.

Aux membres de l'équipe ORCHAD du CRESS ex-équipe 10 du CESP,

Marie Aline CHARLES, Barbara HEUDE, Blandine de LAUZON-GUILLAIN, Sabine PANCOULAIN, Sandrine LIORET, Anne FORHAN, Edith LESIEUX-POTIER, Jérémie BOTTON, Eve REYNAUD, Marion TAINÉ, Sophie CARLES, Pauline SCHERDEL, Wen LUN, Fabienne El Khoury, Manik KADAWATHAGEDARA, Jonathan Y BERNARD, Yves KOUDOU AKOLI, pour leur bon accueil, leur soutien désintéressé qui ont facilité mon intégration et qui m'ont beaucoup aidé tout au long de ces années de travail.

A mon cher ami Malamine GASSAMA,

Merci pour ton soutien dans les moments difficiles.

A mon ami et confrère Michel GOMGNIMBOU

Merci pour ton soutien amical ...

A mon ami Davide AGNOLETTI

Merci de m'avoir initié aux explorations hémodynamiques sur la rigidité vasculaire et de m'avoir surtout appris à aimer le champ de recherche sur les maladies cardiovasculaires.

A mon cousin Samuel KABORE

Merci pour la relecture du manuscrit et les encouragements.

Au secrétariat de l'Ecole doctorale de santé publique,

Merci à Jean BOUYER, directeur de l'EDSP pour l'accompagnement pédagogique. Merci également à Audrey BOURGEOIS, pour sa constante disponibilité.

Au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Je témoigne toute ma reconnaissance pour le financement sans lequel ce travail de thèse n'aurait pas été possible.

A mon école de communauté de Communion Libération

Merci pour les moments de témoignage et de partage d'expériences individuelles et collectives dans le chemin de la foi chrétienne. Gardez toujours la foi !

Table des matières

Résumés.....	2
Publications.....	3
Remerciements.....	4
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des abréviations.....	10
1 Introduction	13
1.1 Contexte général.....	13
1.1.1 La maladie rénale chronique : une problématique de santé publique	13
1.1.2 Fonction rénale et régulation de la pression artérielle	15
1.1.3 Evaluation du débit de filtration glomérulaire : marqueur de la fonction rénale	21
1.2 Epidémiologie de la maladie rénale chronique.....	26
1.2.1 Définition	26
1.2.2 Prévalence de la maladie rénale chronique	30
1.2.3 Complications de la maladie rénale chronique.....	35
1.3 Epidémiologie de l'hypertension artérielle résistante	38
1.3.1 Aperçu sur l'hypertension artérielle	38
1.3.2 Définition de l'hypertension artérielle résistante	40
1.3.3 Prévalence et incidence de l'HTA résistante au traitement	44
1.3.4 Pronostic de l'HTAR.....	47
1.4 HTA résistante et maladie rénale chronique : cadre conceptuel	48
1.4.1 Etat des connaissances	51
1.4.2 Hypothèses et Objectifs	53
2 Déterminants et pronostic de l'HTAR chez les personnes âgées avec ou sans maladie rénale chronique : étude des 3 Cités	56
2.1 Description de la cohorte des 3Cités.....	56
2.2 Déclin de la fonction rénale et hypertension artérielle apparemment résistante au traitement chez le sujet âgé	62
2.2.1 Introduction	62
2.2.2 Objectifs	62
2.2.3 Population et Méthodes	62
2.2.4 Résultats	68

2.2.5	Discussion.....	78
2.3	Contrôle de l'hypertension artérielle, l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement et pronostic chez le sujet âgé avec une maladie rénale chronique	85
2.3.1	Introduction	85
2.3.2	Objectifs	85
2.3.3	Matériels et méthodes.....	86
2.3.4	Résultats	92
2.3.5	Discussion.....	101
3	HTA résistante chez les patients avec une maladie rénale chronique modérée ou avancée dans la cohorte CKD-REIN : Résultats préliminaires.....	107
3.1	Introduction	107
3.2	Objectif.....	107
3.3	Description de la cohorte CKD-REIN	107
3.4	Population et méthodes	109
3.5	Résultats	115
4	Discussion générale, perspectives et conclusion	126
5	Références bibliographiques.....	132
6	Annexes	144

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs influençant la production de créatinine	23
Tableau 2 : Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire	26
Tableau 3 : Cibles de pression artérielle dans la maladie rénale chronique et définition de l'hypertension résistante selon les diverses sociétés savantes (adapté de rosignol et al, 2015).....	42
Tableau 4 : Facteurs de risque de l'hypertension artérielle résistante et causes de l'hypertension artérielle pseudo-résistante.....	46
Tableau 5 : Caractéristiques des participants selon le statut de contrôle de l'HTA	70
Tableau 6 : Association entre le déclin de la fonction rénale et de la fonction rénale, et la prévalence de l'HTAR à l'inclusion, et au suivi à 4 ans.....	73
Tableau 7 : Evolution du statut contrôle de l'hypertension artérielle au cours du suivi.....	75
Tableau 8 : Association entre la fonction rénale à l'inclusion, le déclin de la fonction rénale, et la survenue d'une hypertension artérielle apparemment résistante au traitement	77
Tableau 9 : Modifications du traitement antihypertenseur chez 1054 participants avec une hypertension artérielle persistante, non contrôlée non résistante, au cours du suivi	80
Tableau 10: Caractéristiques des participants à l'inclusion, selon les statuts maladie rénale chronique et contrôle de l'hypertension artérielle.....	94
Tableau 11 : Taux bruts de mortalité et risques relatifs ajustés de mortalité toute cause et cardiovasculaire selon les statuts de maladie rénale chronique et de contrôle de l'hypertension artérielle	96
Tableau 12 : Incidences brutes et risques relatifs ajustés d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronaire, fatal ou non fatal, selon les statuts maladie rénale chronique et de contrôle de l'hypertension artérielle	98
Tableau 13 : Incidences brutes et hasards ratios ajustés de récurrence d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronaire selon les statuts de maladie rénale chronique et de contrôle de l'hypertension artérielle	100
Tableau 14 : Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	117
Tableau 15 : Odds-ratios bruts et ajustés d'HTAR associés aux facteurs de risque comparés à l'HTAC et à l'HTANC	120
Tableau 16 : Odds-ratios bruts et ajustés d'HTAR associés aux apports en sodium et potassium comparés à l'HTAC et à l'HTANC dans le sous-échantillon de 1798 patients.....	122
Tableau 17 : Odds-ratios ajustés d'HTAR associés à la durée de l'HTA et de la MRC, comparés à l'HTAC ou à l'HTANC dans un sous-échantillon de 1437 patients	123

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie rénale et structure du néphron	17
Figure 2 : Cadre conceptuel de la maladie rénale chronique	28
Figure 3 : Pronostic de la maladie rénale chronique selon les catégories de DFG et de l'albuminurie ..	30
Figure 4 : Distribution des types de maladie rénale à l'origine de l'IRT traitée	33
Figure 5 : Cadre conceptuel de l'étude	50
Figure 6 : Schéma de l'étude 3 Cités	61
Figure 7 : Schéma d'inclusion des participants	64
Figure 8 : Prévalence du statut de contrôle de l'hypertension artérielle selon le DFG estimé par les équations MDRD, CKDEPI et BIS1 à l'inclusion	71
Figure 9 : Diagramme d'inclusion des participants	87
Figure 10: Schéma et calendrier de l'étude CKD-REIN	110
Figure 11 : Sélection des patients, étude CKD-REIN.....	111

Liste des abréviations

AHA : American heart association

AVC : Accident vasculaire cérébral

BIS1 : The Berlin initiative study 1

CKD-EPI : Chronic kidney disease epidemiology collaboration

CKD-REIN : Chronic Kidney Disease- Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé

ESC : European society of cardiology

HR : Hazard ratio

HTAR : Hypertension artérielle apparemment-résistante au traitement

HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée non résistante

HTAC : Hypertension artérielle contrôlée

IDMS : Isotope dilution mass spectrometry

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

IQR : Intervalle interquartile

IRT : Insuffisance rénale terminale

IRTT : Insuffisance rénale terminale traitée

ISRA : Inhibiteurs du système rénine angiotensine

JNC 7 : Joint national committee 7th report

JNC8 : Joint national committee 8th report

KDOQI : Kidney disease outcome quality initiative

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MACE : Major cardiovascular events

mg : milligramme

mmol: millimoles

MCV : Maladies cardiovasculaires

MDRD : Modification of diet in renal disease study

MRC : Maladie rénale chronique

NKF : National kidney foundation

OR : Odds ratio

PA : Pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

RPC : Ratio protéine-sur-créatinine urinaire

RAC : Ratio albumine sur créatinine urinaire

REIN : Réseau épidémiologie et information en néphrologie

SFHTA : Société française d'hypertension artérielle

USRDS : United State Renal Data System

3C : Etude 3 Cités

INTRODUCTION

1 Introduction

1.1 Contexte général

1.1.1 La maladie rénale chronique : une problématique de santé publique

La maladie rénale chronique est un terme général qui désigne un ensemble de troubles hétérogènes qui affectent la structure et/ou la fonction du rein (Levey & Coresh 2012). Il y a plus d'un demi-siècle, la disponibilité de la dialyse et des traitements de suppléance rénale (dialyse et greffe rénale) constituaient des progrès exceptionnels en médecine et ont contribué à améliorer la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique.(Eckardt et al. 2013) Cependant, dans les pays développés, la proportion des dépenses en soins de santé associées à l'utilisation de ces moyens thérapeutiques reste élevée pour ce groupe de patients et est d'ailleurs loin de couvrir les besoins liés au poids de la maladie (Couser et al. 2011).

Dans certains pays, cette situation a conduit à une restriction de l'accès à ce type de traitement, créant ainsi des inégalités sociales et une pression sur les ressources limitées de soins de santé.

Contrairement à l'importance évidente de la défaillance rénale nécessitant un traitement de suppléance, l'effet de la forme la moins sévère de la MRC qui affecte beaucoup plus de patients, a été longtemps ignoré par la communauté médicale, les décideurs politiques et la population (Eckardt et al. 2013).

Ce n'est qu'en 2002, sous la coordination de la «National Kidney Foundation, Kidney/ Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) » qu'une définition consensuelle de la MRC et une classification en stades de sévérité, basées sur des mesures de la fonction rénale et indépendante de la cause initiale furent élaborés (NKF/KDOQI. 2002), ce qui a permis de montrer l'impact de la MRC sur la santé. Quelques années plus tard, la position de la « Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) » apportait des précisions sur la définition et les critères de classification de la MRC (Levey et al. 2005). Selon KDIGO, la MRC est définie par la présence d'anomalies de la structure ou de la fonction rénale pendant au moins 3 mois indépendamment de la cause, avec des répercussions sur la

santé (KDIGO 2013). L'application de cette définition à plusieurs bases de données a permis d'apprécier l'ampleur de la MRC (Levey & Coresh 2012).

Le poids de la MRC a été évalué avec des études montrant l'association entre les différents stades de la maladie, et l'augmentation de la prévalence et de la sévérité de plusieurs troubles et effets adverses (Eckardt et al. 2013). La MRC est plus fréquente dans les populations souffrant de diabète et d'hypertension artérielle (Couser et al. 2011). Une récente étude ayant estimé le poids des maladies sur le nombre d'années de vie perdues, classe la maladie rénale chronique au 19^{ème} rang parmi les autres pathologies. Bien plus, que son rang, le nombre décès attribué à la MRC en 2013 étaient de 956 200, ce qui représente une progression de 135% par rapport aux estimations de 1990 (Global Burden of Disease Study 2013). La MRC est aussi associée à un mauvais pronostic pour la santé (mortalité globale et cardiovasculaire et la progression vers la défaillance rénale) dans la population générale tout comme dans les populations à risque élevé (diabétiques, hypertendus) et cela est indépendant de l'âge (Hallen et al. 2012).

Chaque année, on estime à 440 000 le nombre de personnes dans le monde débutant un traitement de suppléance rénale dans le monde, cependant plus de 3 millions de personnes ayant une MRC meurent prématurément chaque année, par manque d'accès à la prise en charge de l'IRT (Ortiz et al. 2014). D'après les résultats de l'étude EVEREST qui a examiné à des échelles nationales, le risque de mortalité associé à l'incidence de la dialyse et inclus des données de populations générales de 22 pays à travers le monde, les différences en termes de mortalité à deux ans après dialyses sont plus liées aux facteurs macroéconomiques et aux données individuelles intrinsèques des personnes dialysées qu'aux structures d'organisation de la prise en charge ou à l'incidence de la dialyse. Plus précisément, l'étude montre qu'une augmentation du produit intérieur brut par habitant de 1 000 US\$ et une augmentation de 1% (par rapport au produit intérieur brut) des dépenses en soins de santé sont significativement associés à une augmentation du risque de mortalité à deux ans après dialyse (Kramer et al. 2012). L'interprétation de ces résultats, est que l'augmentation des dépenses en soins de santé et

l'accroissement du produit intérieur brut par habitant, marqueurs de développement de l'économie, pourrait faciliter plus le recours à la dialyse dans la prise en charge de l'IRT du fait de la disponibilité des moyens. Ces résultats suggèrent que la MRC est fréquente dans les pays à revenus élevés. Depuis une dizaine d'années, la maladie rénale chronique (MRC), diagnostiquée par des mesures objectives de la fonction et des anomalies rénales, est reconnue comme un problème majeur de santé publique.

Dans ce travail, nous présenterons dans un premier temps, l'état des connaissances sur l'épidémiologie de la MRC et le lien entre la MRC et l'hypertension artérielle résistante avec un rappel physiologique du rôle de la fonction rénale dans la régulation de la pression artérielle.

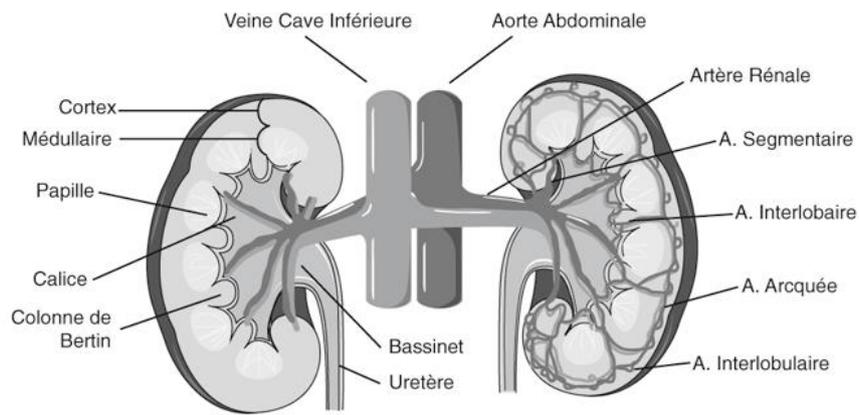
Dans la première partie, nous étudierons la relation entre la MRC et l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement (HTAR) chez le sujet âgé en population générale française, plus particulièrement nous nous intéresserons à l'étude de l'association entre la MRC et l'HTAR, ainsi que le pronostic de l'effet combiné de la MRC et de l'HTAR dans la cohorte des 3 Cités.

Dans la seconde partie, nous estimerons la prévalence de l'HTAR chez des patients ayant une MRC modérée ou avancée. Nous analyserons l'association entre l'adhérence au traitement antihypertenseur et l'HTAR indépendamment des autres facteurs de risque connus dans la cohorte CKD-REIN. Enfin, la dernière partie de ce travail sera consacré à la discussion générale de nos résultats et aux perspectives.

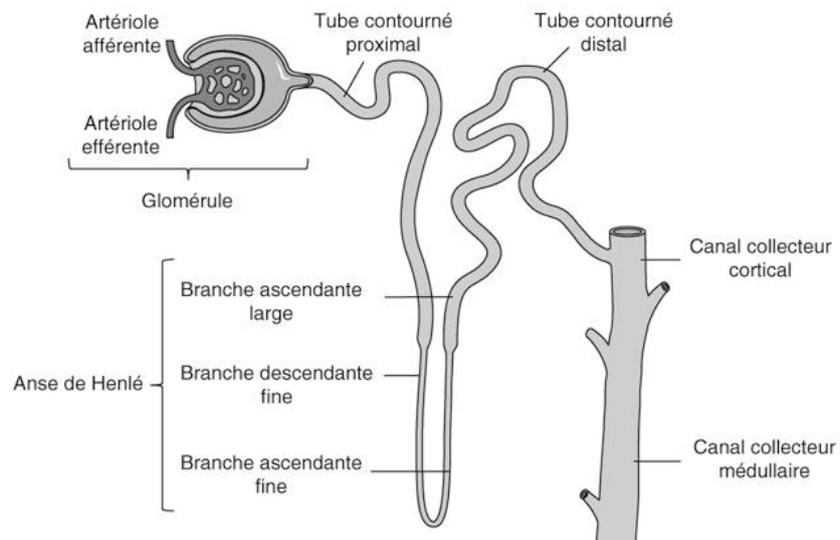
1.1.2 Fonction rénale et régulation de la pression artérielle

Le rein est un organe central de l'appareil urinaire dont le rôle principal est de garantir l'équilibre du milieu intérieur (Hoenig & Zeidel 2014) par un mécanisme de filtration passive et active. Le rein est un organe compartimenté (constitué de la capsule, du cortex et de la médulla) très vascularisé (Figure 1A). Il est irrigué par l'artère rénale, qui se subdivise en artériole inter lobaires puis en artériole afférente, donnant naissance à un réseau dense de capillaires au sein du glomérule qui s'anastomosent et forment l'artériole efférente qui irrigue les tubules. Chaque être humain dispose d'une paire de reins

constitué chacun de plus de 1.3 million d'unités fonctionnelles appelées néphrons) au sein desquelles s'effectuent l'essentiel des échanges avec le milieu sanguin qui servent au maintien de l'homéostasie (Hoenig & Zeidel 2014). Le néphron est composé d'un glomérule, d'un plexus rénal artériel et d'une partie tubulaire (Figure 1B).



A : Anatomie et vascularisation rénale



B : Schéma d'un néphron

Figure 1 : Anatomie rénale et structure du néphron

Source : (Gueutin et al. 2011)

Le rein assure plusieurs fonctions : une fonction endocrine, une fonction d'épuration des produits issus du catabolisme et une fonction métabolique. La fonction d'épuration du rein repose sur la production de l'urine et l'élimination des produits hydrosolubles grâce à la filtration glomérulaire et à la réabsorption tubulaire. De ce fait, il régule le volume hydrique, les concentrations de sodium et d'autres électrolytes intra et extracellulaires tels que le potassium, le chlore, le calcium, le magnésium, le phosphore et les carbonates ce qui permet le maintien de l'équilibre acido-basique (Hoenig & Zeidel

2014). Cependant, le passage des substances à travers la membrane glomérulaire est fonction de leur poids moléculaire et seules les substances de petite taille moléculaire telle que les ions, l'urée, la créatinine, l'albumine et le glucose sont filtrées du plasma vers les urines alors que les protéines de poids moléculaire supérieur à celui de l'albumine ne passent pas la barrière glomérulaire. Enfin, le rein assure une fonction endocrine et métabolique à travers la sécrétion de la rénine, de l'érythropoïétine, l'activation de la vitamine D (par hydroxylation), et la production d'acides aminés qui participent à la néoglucogenèse.

Volume extracellulaire et pression artérielle

La régulation du volume extracellulaire par l'excrétion rénale du sodium ou natriurèse est au cœur de l'homéostasie de la pression artérielle. La pression artérielle (PA) est une résultante à la fois du débit cardiaque (dépendant du rythme cardiaque et du volume aortique) et des résistances vasculaires périphériques.

$$\text{PA moyenne} = \text{Résistance vasculaire} \times \text{Débit cardiaque}$$

Cette équation résume les théories qui ont dominé les recherches sur l'hypertension pendant de nombreuses années, et cela a été particulièrement soutenu par le modèle mathématique publié par Guyton et collaborateurs (Guyton et al. 1972). Ils ont émis l'hypothèse que la pression artérielle à l'état d'équilibre était influencée principalement par le volume intravasculaire réel qui lui-même, dépend du tonus musculaire et du volume extracellulaire. Or, le volume extracellulaire est déterminé par l'équilibre sodique qui dépend des apports alimentaires et de l'élimination urinaire du sodium ou natriurèse. De ce fait, on comprend qu'une élévation de la pression artérielle s'accompagne d'une augmentation de la pression au niveau de l'artère rénale et subséquemment une réponse rénale, se traduisant par une augmentation de la natriurèse. La conséquence immédiate est la baisse du volume extracellulaire. Cette réaction du rein aux variations de pression au niveau de l'artère rénale est connue sous le nom

de natriurèse de pression (pression de perfusion rénale), (Ivy & Bailey 2014), et joue un rôle important dans le maintien du point d'équilibre de la pression artérielle. Ce point correspond à une situation d'équilibre entre le volume extracellulaire et la natriurèse de pression tel que décrit par Guyton en 1991 (Guyton 1991). Il en résulte qu'une perturbation de la natriurèse de pression peut favoriser des variations de pression artérielle. En effet, des études ont montré qu'un rétro-contrôle de la pression artérielle rénale visant à bloquer la détection d'une augmentation de la pression artérielle par le rein provoquait une perte de réponse de la natriurèse de pression et le maintien ou l'élévation de la pression artérielle (Guyton 1987; Hall et al. 1988).

L'adaptation physiologique du rein aux variations des apports en sodium qui permet de contrôler le volume extracellulaire repose principalement sur deux mécanismes régulateurs: le système rénine-angiotensine et l'activité du nerf sympathique rénal (Kubota et al. 1993). En présence d'apports sodiques importants, l'angiotensine II, un peptide dérivé du clivage de l'angiotensinogène en angiotensine I sous l'action de la rénine est bloquée, ce qui a pour conséquence une augmentation de la natriurèse indépendamment de la pression artérielle, limitant ainsi l'élévation du volume extracellulaire (Ivy & Bailey 2014).

Système nerveux sympathique et pression artérielle

L'étude réalisée par Kubota et collaborateurs a montré qu'une dénervation sympathique rénale chez des rats hypertendus induit une augmentation de l'excrétion urinaire du sodium, du débit urinaire ce qui suggérait un impact significatif du système nerveux sympathique rénal sur la régulation du sodium et des fluides. L'influence de l'activité du système nerveux sympathique sur la régulation de la pression artérielle est bien établie et une hyperactivité sympathique est souvent le reflet d'un dysfonctionnement de la fonction rénale, ce qui perturbe l'hémodynamique locale et stimule une rétention hydrosodée au niveau des néphrons (Fisher & Paton 2012; Terker et al. 2014). Ces études montrent le rôle important du système nerveux sympathique dans la réabsorption du sodium et permettent de comprendre le lien avec l'augmentation du volume extracellulaire et l'impact de ce dernier

sur l'élévation de la pression artérielle. Chez l'homme, des études ont mis en évidence, la contribution de la dénervation sympathique rénale dans la baisse de la pression artérielle chez des patients hypertendus (Esler et al. 2010), quoique, l'utilisation de cette technique en pratique clinique reste controversée (Vongpatanasin 2014).

Muscles lisses vasculaires et pression artérielle

Des études ont montré qu'une augmentation de la pression artérielle peut être induite indépendamment du volume extracellulaire grâce à des mécanismes directs impliquant à la fois l'augmentation du tonus des muscles lisses des vaisseaux sanguins et l'activité du système nerveux sympathique splanchnique (Osborn et al. 2011; McCurley et al. 2012). L'étude de McCurley et collaborateurs, réalisée sur des souris déficientes en récepteurs minéralocorticoïdes des cellules des muscles lisses vasculaires, a mis en évidence une réduction de la pression artérielle indépendamment de la rétention hydrosodée (McCurley et al. 2012). Dans la même étude, les auteurs ont remarqué que les souris âgées déficientes en ces récepteurs avaient un tonus myogénique vasculaire réduit et une baisse de l'activité des canaux calciques, ce qui suggérait une régulation directe de la pression artérielle par les récepteurs minéralocorticoïdes des cellules musculaires lisses vasculaires. Au niveau rénal, l'activation du système kinine-kallicréine induit la production de kinines telle que la bradykinine (la plus importante), qui agit sur les récepteurs de la bradykinine de type B2 en provoquant une vasodilatation grâce à l'augmentation de la perméabilité endothéliale qui libère le NO, les prostaglandines E2 ce qui induit une vasodilatation de la natriurèse (Mullins et al. 2006).

Immunité et pression artérielle

Bien que limitées, il existe des bases immunologiques de la pathogénèse de l'hypertension impliquant le stress oxydatif, l'activité du système nerveux sympathique, l'hyperactivité du système rénine angiotensine et la protéine C réactive (Rodríguez-Iturbe et al. 2014). Dans des modèles animaux d'hypertension artérielle, il a été mis en évidence une accumulation rénale de lymphocytes T chez des rats sensibles au sel et également une production de l'angiotensine II par les cellules immunitaires (De

Miguel et al. 2010). Cette dernière étude montrait que l'administration d'un immunosuppresseur réduisait cette infiltration lymphocytaire et la production de l'angiotensine II, et prévenait l'hypertension artérielle et les anomalies rénales.

Génétique et pression artérielle

En plus de ces facteurs régulateurs, l'analyse du génome entier rendue possible grâce au progrès de la biologie moléculaire des 10 dernières années a permis de découvrir la contribution de nombreux gènes dans la régulation de la pression artérielle et dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle (Padmanabhan et al. 2012). Des études ont montré la présence d'un allèle conservateur de sodium dans l'hypertension dans des populations africaines (Nakajima et al. 2004; Young et al. 2005). Une étude comparant l'expression des microARNs et des ARNm (ARN messenger) entre des sujets hypertendus non traités et des sujets normotendus a montré une expression importante de microARNs significativement plus élevée chez les hypertendus. L'évaluation de la fonction de ces microARNs au niveau des cellules rénales a montré leur interaction avec les ARN messagers codant pour la sécrétion de rénine ce qui suggère leur implication dans la production de rénine (Marques et al. 2011).

1.1.3 Evaluation du débit de filtration glomérulaire : marqueur de la fonction rénale

L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) permet l'exploration d'une des fonctions rénales, en l'occurrence l'épuration. Le DFG est influencé par plusieurs facteurs notamment physiologiques dont les plus importants sont l'âge et le sexe. (Kurokawa 1986; Chou et al. 1990; Silva 2005; Mullins et al. 2006; Bolignano et al. 2014). Plusieurs méthodes ont été développées pour évaluer le DFG. Le principe de toutes les méthodes repose sur la clairance rénale qui est une propriété physiologique du rein à épurer complètement le volume plasmatique d'une substance donnée par unité de temps. Toutefois, un bon marqueur d'évaluation du DFG doit obéir à des critères précis. Le marqueur qu'il soit endogène ou exogène doit être de faible poids moléculaire, être entièrement filtré

par le glomérule, non réabsorbé, non secrété ou métabolisé au niveau tubulaire, non lié aux protéines plasmatiques et physiologiquement non toxique (Perrone et al. 1992). La clairance rénale de l'inuline a été utilisée pendant longtemps comme technique de référence pour la mesure de la fonction rénale du fait, non seulement de son faible poids moléculaire mais aussi parce qu'elle remplissait les autres critères d'un bon marqueur (Davies & Shock 1950; Perrone et al. 1992). La clairance rénale à l'inuline pour un sujet de moins de 30 ans est de 130 mL/min/1.73m² chez l'homme et de 120 mL/min/1.73m² chez la femme (Perrone et al. 1992). Plusieurs autres molécules exogènes tel que l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), l'iothalamate, le diéthylène triamine penta-acétique (DTPA), l'iohexol, marqué aux radio-isotopes, tels que l'iode 125(¹²⁵I), le chrome 51 (⁵¹Cr), et le technétium-99m (^{99m}Tc) sont également utilisés pour mesurer la fonction rénale (Brown & O'Reilly 1991; Ott 1975; Aurell 1968; Perrone et al. 1990). Cependant, du fait que ces méthodes de mesure sont onéreuses, invasives et nécessitent une collecte d'urine de 24 heures, elles restent difficiles à mettre en œuvre en pratique clinique de routine et sont pour ces raisons réservées au domaine de la recherche ou à des cas particuliers (Stevens et al. 2006). Afin de rendre l'évaluation de la fonction rénale pratique dans la clinique de routine, l'estimation du DFG a été développée (Tableau 2) à partir de différentes formules basées sur la créatinine ou la cystatine sérique (Cockcroft & Gault 1976; Levey et al. 2006; Levey et al. 2009; Schaeffner et al. 2012).

La créatinine est une molécule de bas poids moléculaire (113D) filtrée par les glomérules. De plus, plusieurs études ont mis en évidence la corrélation entre la clairance de la créatinine et le DFG, et la créatinine sérique (Shemesh et al 1985 ; Stevens et Levey 2005). Cependant, la clairance de la créatinine est supérieure à celle du DFG parce qu'en plus d'être filtrée au niveau glomérulaire, la créatinine est aussi secrétée par les cellules du tube proximal (Stevens et al. 2006). Sa production est influencée (voir tableau 1) par l'âge, le sexe et la race, la masse musculaire, les apports alimentaires, certains médicaments notamment le triméthoprim et la cimétidine (Stevens et al. 2006; Shemesh et al. 1985; Berglund et al. 1975; Delanaye et al. 2011).

Tableau 1 : Facteurs influençant la production de créatinine*

Facteurs	Effets sur la créatinine sérique
Vieillesse	Diminuée
Sexe féminin	Diminuée
Origine ethnique ou race†	
Noir(e)s	Augmentée
Hispaniques	Diminuée
Asiatiques	Diminuée
Condition physique	
Musculaire	Augmentée
Amputation	Diminuée
Obésité	Invariable
Maladie chronique	
Malnutrition, inflammation, affaiblissement (cancer, maladie cardiovasculaire sévère, hospitalisé(e)s	Diminuée
Régime diététique	
Végétarien	Diminuée
Consommation de viande préparée	Augmentée

Source (Stevens et al. 2006).

* La variation musculaire influence de façon importante la production de créatinine ; † comparativement à la population caucasienne.

Méthode de développement des équations d'estimation du DFG

L'équation MDRD d'estimation du DFG a été la première équation développée dans la cohorte « *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* » sur un échantillon de 1070 patients avec une MRC, sélectionnés aléatoirement dans la cohorte (1628 patients), puis validée sur les 558 patients restants. (Levey et al. 1999) Initialement, plusieurs paramètres pouvant potentiellement prédire le DFG avaient été utilisés dans des modèles de régression multiple pas à pas. Ces paramètres étaient : de la créatinine sérique, l'âge, le sexe, le poids, la taille, la race, la pression artérielle moyenne, le statut diabétique, la phosphorémie, l'urémie, l'albuminémie, la concentration urinaire en phosphore, l'azote urinaire et la protéinurie. De manière pratique, un marqueur isotopique (^{125}I ode-iothalamate) a été administré aux 1070 patients et des prélèvements sanguins et urinaires ont été réalisés à des intervalles de temps réguliers afin de mesurer le DFG (clairance rénale de l' ^{125}I). La clairance rénale de la créatinine a été calculée à partir de la créatinurie de 24 heures et de la créatininémie sérique.

Ensuite, dans ce même groupe, des modèles de régression ont été réalisés et les coefficients de régression obtenus à partir des modèles ont été utilisés dans l'échantillon de validation composé des 558 patients afin d'estimer le DFG. Enfin, la performance des modèles de prédiction est évaluée en analysant la différence absolue entre le DFG mesuré et le DFGe (plus faible est la différence, meilleure est la précision) obtenu à partir des différents modèles ainsi que la part de variance expliquée par les variables incluses dans chaque modèle. L'équation ayant la meilleure capacité prédictive est celle ayant la plus faible différence absolue dans les quantiles élevés d'erreur absolue, ainsi que la part de variance expliquée par les variables incluses dans le modèle la plus élevée. La première équation MDRD à 6 variables incluant l'âge, le sexe, la race, la créatinine sérique, en mg/dL, l'urémie en mg/dL et l'albuminémie en g/dL, de même que l'équation simplifiée utilisant 4 variables à savoir la créatinine sérique, l'âge, la race et le sexe, ont été ensuite mises à jour (Levey et al. 2006), avec la standardisation des dosages de créatinine sérique grâce à la méthode de référence utilisant la spectrométrie de masse par dilution isotopique (*Isotope-dilution mass spectrométrie ou IDMS*).

L'équation CKDEPI développée par le groupe de recherche, «*The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*», à partir de données de 8254 individus provenant de 10 études en population générale et d'études cliniques (dont 5504 constituant l'échantillon de développement et 2750 individus pour l'échantillon de validation interne). La validation externe a été réalisée dans un échantillon constitué de 3896 individus issus de 16 autres études.(Levey et al. 2009) Cette équation, offre une meilleure précision que l'équation MDRD dans les valeurs hautes de DFG, et, elle est beaucoup plus recommandée que cette dernière (Levey et al. 2009), qui tend à sous-estimer le niveau du DFG chez les personnes ayant des valeurs élevées de DFGe supérieur à 60 mL/min/1,73 m² (Stevens et al. 2007). L'équation a été développée selon les méthodes utilisées dans l'équation MDRD. Pour toutes les études incluses, les mesures de créatinine sériques ont été recalibrées selon la méthode de dosage enzymatique. Plusieurs modèles de prédiction ont été testés et le meilleur modèle a été le retenu. Les variables incluses dans tous les modèles étaient l'âge, le sexe, la concentration sérique de la créatinine, la race et d'autres variables telles que le statut diabétique, le statut

transplanté, et le poids de l'individu ont incluses dans d'autres modèles. La validation interne des modèles a été effectuée sur l'échantillon constitué des 2750 participants. Dans les analyses de la validation interne, la significativité statistique des coefficients des variables incluses et les interactions ont été évaluées dans les différents modèles ainsi que les performances de chaque modèle. Afin de déterminer les coefficients définitifs des paramètres prédictifs, les modèles ont été ensuite implémentés dans l'ensemble de l'échantillon total des 8254 participants. Les performances des modèles développés à partir de l'échantillon de développement du modèle, ont été comparées dans l'échantillon de validation, entre elles, dans des sous-groupes, selon la méthode de référence de mesure du DFG (iothalamate vs non-iothalamate), et également avec l'équation MDRD, afin de choisir le meilleur modèle. Le meilleur modèle étant celui induisant moins de biais (différence médiane entre le DFG mesuré et le DFG estimé), ayant la meilleure précision (faible intervalle interquartile de la différence entre DFG mesuré et DFG estimé) et la meilleure exactitude estimée par le pourcentage de valeurs situés dans l'intervalle plus ou moins 30% par rapport au DFG mesuré.(Levey et al. 2009)

Pour pallier aux limites de la créatinine sérique chez les sujets obèses ou avec un IMC < 18,5 kg/m², la cystatine C, un autre biomarqueur a été utilisé seule ou en combinaison avec la créatinine sérique pour améliorer l'estimation du DFG. C'est un aminoacide de 13 kilo Da utilisé comme un marqueur endogène de la fonction rénale. Il est produit au niveau des noyaux cellulaires. Sa production n'est pas influencée par la masse musculaire contrairement à la créatinine (Stevens et al. 2008), cependant il a été rapporté dans la littérature que des facteurs autres (l'inflammation, le diabète, l'indice de masse corporelle), que la filtration glomérulaire en soi, peuvent influencer la concentration sérique de cystatine C et de ce fait, induire des erreurs dans l'estimation du DFG basé sur ce marqueur (Madero et al. 2006; Stevens et al. 2009). Aussi, la faible excrétion urinaire de la cystatine C limite son utilisation clinique comme un bon marqueur d'estimation du DFG (Madero et al. 2006).

Récemment, une étude allemande a élaboré une équation d'estimation du DFG, « *The Berlin Initiative Study* » chez les personnes âgées d'au moins 70 ans pour surmonter les limites liées aux

précédentes équations : d'une part parce qu'elles n'avaient pas été élaborées chez les sujets âgés (même si CKD-EPI avait inclus 650 sujets âgés) et d'autre part parce que la créatinine sérique est influencée par la masse musculaire, les apports protidiques et les maladies chroniques qui sont des caractéristiques courantes chez les personnes âgées.(Schaeffner et al. 2012)

Une récente étude a développé une nouvelle équation qui combine à la fois la cystatine C et la créatinine et a montré une meilleure prédiction dans l'estimation du DFG comparativement aux équations utilisant les deux marqueurs séparément.(Inker et al. 2012)

Tableau 2 : Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire

Auteurs	Equations	Formules
(Levey et al. 2006)	MDRD	$DFG \text{ (en mL/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times [Scr]^{-1,154} \times [\text{âge (en années)}]^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,210 \text{ (si race noire)}$
(Levey et al. 2009)	CKDEPI _{creat}	$141 \times \text{Min} [Scr/\kappa, 1]^\alpha \times \text{Max} [Scr/\kappa, 1]^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times 1,018 \text{ [si femme]} \times 1,159 \text{ (si race noire)}$
(Schaeffner et al. 2012)	BIS1	$DFG \text{ (en mL/min/1,73m}^2\text{)} = 3,736 \times [Scr]^{-0,87} \times [Age]^{0,95} \times 0,82 \text{ (si femme)}$
(Inker et al. 2012)	CKDEPI _{creat-cyst C}	$135 \times \text{min}[Scr/\kappa, 1]^\beta \times \text{max}[Scr/\kappa, 1]^{-0,601} \times \text{min}[Scr/0,8, 1]^{0,375} \times \text{max}[Scys/0,8, 1]^{-0,711} \times 0,995^{\text{Age}} [x 0,969 \text{ si femme}] [x 1,08 \text{ si race noire}]$

MDRD: modification of diet in renal disease; CKDEPI, Chronic kidney disease, Epidemiology collaboration; α égale à -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes ; κ égale à 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes ; BIS1 : The Berline Initiative Study (pour les sujets âgés); CKDEPI_{creat-cyst C} : CKDEPI créatinine-cystatine C ; Scr : créatinine sérique en mg/dL dosé par méthode enzymatique; Scyst: cystatine C sérique; Min: minimum de Scr/ κ ou 1; Max: maximum de Scr/ κ ou 1; κ vaut 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes, β égale à -0,248 pour les femmes et -0,207 pour les hommes.

1.2 Epidémiologie de la maladie rénale chronique

1.2.1 Définition

La définition de la MRC a été proposée pour la première fois en 2002 par la NKF/KDOQI et mise à jour par KDIGO en 2012 (KDIGO 2013). En effet, selon les premiers critères du KDOQI, la MRC est définie par la présence de marqueurs de lésions rénales (anomalies histologiques ou

morphologiques, ou anomalies biologiques, ratio albumine sur créatinine urinaire (ACR) >30 mg/g) ou par un débit DFG < 60 mL/min/1,73m² pendant au moins trois mois quel que soit la cause (NKF/KDOQI. 2002). Le DFG peut être mesuré ou estimé selon les méthodes que nous avons décrites précédemment, et l'évaluation des lésions rénales peut être réalisée soit par l'imagerie, soit par des études histologiques, soit par des mesures de la protéinurie à l'aide de bandelettes urinaires, soit par un dosage des protéines, dont l'albumine dans des urines de 24 heures ou sur un échantillon d'urine. Cette définition de la MRC repose sur un modèle conceptuel du développement de la MRC(Levey et al. 2011), de sa progression et de ses complications (Figure 2) et classe la MRC selon 5 stades de sévérité basés sur le niveau du DFG: normal à élevé, moyen, modéré, sévère et l'insuffisance rénale terminale : ≥ 90 , 60-89, 30-59, 15-29 et < 15 mL/min/1,73m² respectivement.

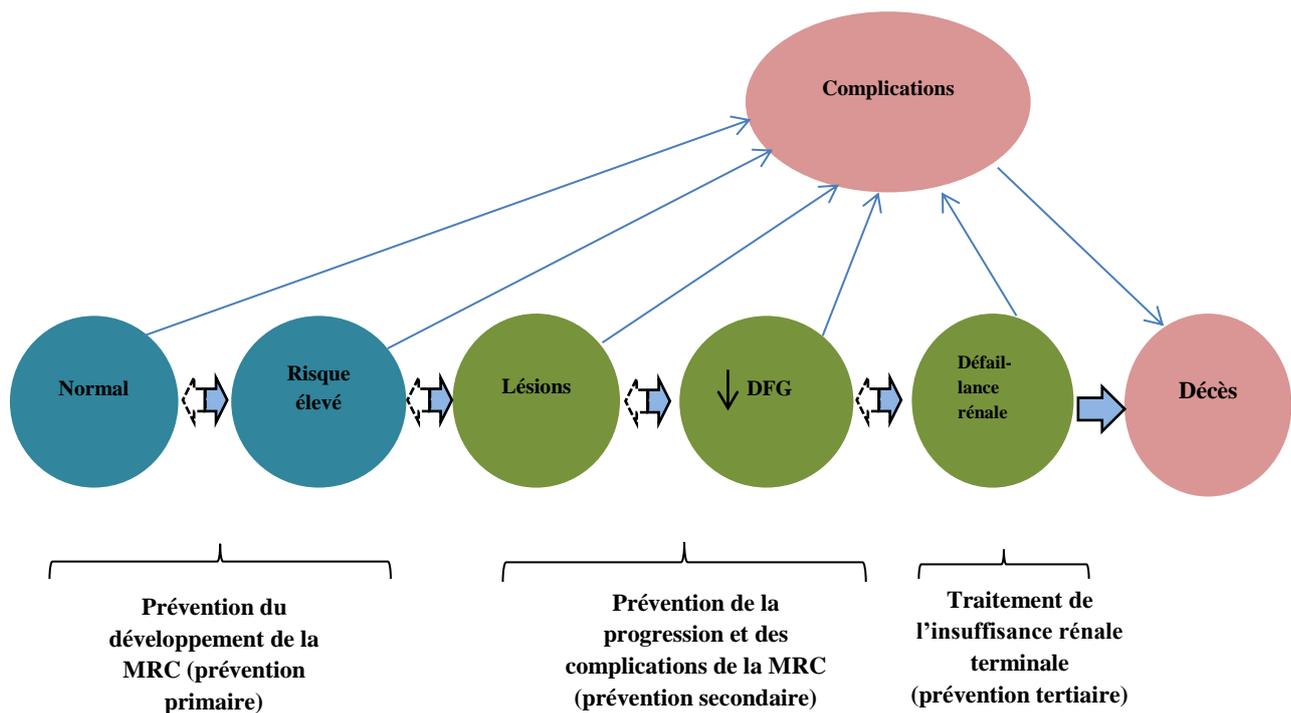


Figure 2 : Cadre conceptuel de la maladie rénale chronique

Légende : continuum de la MRC et ses complications. Couleur bleue représente les antécédents potentiels de la maladie rénale ; En vert, les stades de la maladie rénale chronique ; en rose, les conséquences de la maladie rénale chronique. Les flèches épaisses entre les cercles, représentent les risque associés au développement et à la progression et à la rémission de la maladie rénale chronique. Les complications concernent toutes les complications de la maladie rénale chronique et son traitement incluant les complications liées à la baisse du DFGe et des maladies cardiovasculaires. Les phases de la prévention sont indiquées tout au long du continuum.
Source : (Andrew S Levey et al. 2011).

Contribution du «Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium »

Le consortium «*Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKDPC)* » représente un groupe de chercheurs mis en place en 2009 par le «*Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*», et financé par la «*US' National Kidney Foundation* », dans le but d'agrèger et de méta-analyser les meilleures données disponibles dans le monde pour fournir une évaluation complète des associations entre les mesures rénales telles que le DFG, l'albuminurie et divers évènements cliniques. Le consortium regroupe environ 50 cohortes composées de population générale, à haut risque ou de MRC. L'une des tâches de CKDPC a été de valider la définition de la MRC. Et les travaux menés dans ce sens ont permis de réviser la définition initiale de la MRC qui n'intégrait pas l'albuminurie, pourtant importante dans le pronostic de la maladie (de Jong & Curhan 2006; Levey et al. 2009). Afin d'évaluer

le rôle pronostic de l'albuminurie dans la MRC, le CKDPC a méta-analysé de s 45 cohortes incluant 1,5 millions participant dans le monde (Andrew S Levey et al. 2011). Les résultats de l'étude ont montré qu'une albuminurie >30 mg/g augmentait le risque de mortalité et d'évènements rénaux, à chaque niveau de DFGe > 60 mL/min/1,73m², ce qui était en faveur de la prise en compte de la présence de lésions rénales évaluées par le ratio albumine sur créatinine urinaire (RAC : >30 mg/g) dans la définition de la MRC (Levey et al. 2011). Il en était de même pour une albuminurie comprise 10 et 29 mg/g. D'autres études du consortium, publiées dans la même période montraient des associations entre l'albuminurie ou une protéinurie (mesurée par bandelette réactive ou par dosage) et le risque de mortalité globale, de progression de la MRC ou d'évènements cardiovasculaires en population générale et dans des populations à risque (Matsushita et al. 2010; Astor et al. 2011; van der Velde et al. 2011; Gansevoort et al. 2011). Ces travaux ont conduit à la révision des stades de la MRC pour y inclure l'albuminurie dans les niveaux de DFG > 60 mL/min/1,73m² et à subdiviser le stade 3 en 3a et 3b comme le montre la Figure 3. L'introduction de l'albuminurie s'explique aussi par le fait qu'elle est un marqueur de lésions rénales et un facteur prédictif de la progression de la MRC vers l'IRT comme cela a été montré dans les modèles prédictifs de l'IRT développés par Tangri et collaborateurs.(Tangri et al. 2011; Tangri et al. 2016)

				Persistance de l'albuminurie, en catégories, Description et intervalles		
				A1	A2	A3
				Normal à moyennement élevé	Modérément élevé	Sévèrement élevé
				< 30 mg/g < 3mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmo
Catégories de DFGe, description et intervalle (mL/min par 1,73m ²)	G1	Normal ou élevé	> 90	Vert	Jaune	Orange
	G2	Moyennement élevé	60-89			
	G3a	Moyennement à modérément diminué	45-59	Jaune	Orange	Rouge
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	Orange	Rouge	Rouge
	G4	Sévèrement diminué	15-29	Rouge	Rouge	Rouge
	G5	Défaillance rénale	<15	Rouge	Rouge	Rouge

Figure 3 : Pronostic de la maladie rénale chronique selon les catégories de DFG et de l'albuminurie

Source : (KDIGO 2013).

Vert: faible risque low risk (si absence d'autres marqueurs de MRC, pas de MRC); Jaune : risque modérément élevé; Orange: Risque élevé; Rouge : risque très élevé.

1.2.2 Prévalence de la maladie rénale chronique

La prévalence de la MRC dans le monde varie entre 8 et 16% selon les études (Jha et al. 2013; De Nicola & Zoccali 2016), et elle est influencée par les facteurs sociodémographiques et les facteurs cliniques individuels. Aux Etats-Unis, la prévalence de la MRC est de 11.5% dans la population générale selon les enquêtes NHANES 1999-2006 (Levey et al. 2009). En Europe, Brück et coll., ont estimé la prévalence de la MRC, standardisée sur l'âge et le sexe à l'échelle de la population de l'Union européenne, et les résultats sont variables d'un état à un autre. En effet, la prévalence de la MRC stades 1 à 5 était de 3% en Norvège et atteignait 17% dans le nord-est de l'Allemagne et pour les stades 3 à 5, la prévalence était de 1% en Italie et de 6% dans la partie nord-est de l'Allemagne (Bruck

et al. 2015). Il n'existe pas d'étude fiable en population générale sur la prévalence de la MRC chez l'adulte jeune en France. Très peu d'études ont estimé l'incidence de la MRC en population générale française. L'étude EPIRAN basée sur un recueil de 50 000 dosages de créatinine sérique dans les laboratoires de la ville de Nancy entre 2004 et 2006 a permis d'identifier 631 patients incidents sur 4400 personnes (créatininémie > 150 μ moles par litre) et l'âge moyen des cas incidents était de 76 ans. A la date de point du 30 juin 2008, l'incidence de la MRC a été estimée à 1‰ habitants sur l'ensemble de l'étude, soit 1,3‰ et 0,7‰ chez les hommes et les femmes respectivement. Ces estimations basées sur des mesures de créatinine sérique non standardisées à l'aide d'une méthode de référence doivent être interprétées avec précaution (Loos-Ayav et al. 2009).

Une récente revue systématique ayant inclus des sujets âgés d'au moins 20 ans, représentant 50% de la population mondiale a estimé à environ 500 millions le nombre de personnes (hommes et femmes), ayant une MRC de stade 1 à 5 et à 236 millions le nombre de personnes qui ont une MRC modérée à sévère (stade 3 à 5) dont la majorité séjourne dans les pays à revenus faibles ou moyens (Mills et al. 2015). Selon cette même étude, la prévalence standardisée sur l'âge de la MRC définie selon le niveau du DFGe < 60mL/min par 1,73m² est de 4,3% chez les hommes et de 5,7% chez les femmes et de 10,4% et de 11,8% respectivement pour les stades 1 à 5. Comparativement aux pays à revenus élevés, les prévalences chez les hommes et chez les femmes sont plus élevées dans les pays à revenus faibles à modérés : 8,6 % (7,3 - 9,8 %) et 9,6 % (7,7 - 11,1 %) contre 10,6 % (9,4 - 13,1 %) et 12,5 % (11,8 - 14,0%) respectivement. Sur la base de cette étude, on peut estimer à 2,4 et 3,3 millions le nombre d'hommes et de femmes ayant une MRC en France, et à 1,4 et 2,4 ceux ayant un DFGe < 60 mL/min par 1,73m², respectivement.

La prévalence de la MRC varie selon l'âge, le sexe et elle est aussi fortement influencée par les facteurs cliniques tels que le diabète et l'hypertension artérielle (Jha et al. 2013). En outre, il est établi depuis plusieurs décennies que le DFG diminue avec l'âge (Davies & Shock 1950), et plusieurs études ont confirmé une prévalence élevée de la MRC chez le sujet âgé et cela s'explique non seulement par le vieillissement, mais surtout par la présence des comorbidités associées. La prévalence de la MRC

chez le sujet âgé en population générale est de l'ordre de 20 à 47% (Coresh et al. 2007; Imai et al. 2007; Mills et al. 2015; Levey, et al. 2009). En France, la prévalence de la MRC estimée par un DFG_e < 60 mL/min, par 1,73m² est approximativement de 13% chez le sujet âgé de plus de 65 ans et de 27% si l'on prend en compte les stades de la MRC parmi ceux qui avaient une mesure de l'albuminurie. Il y avait plus d'hommes que de femmes dans les stades 1 à 2 tandis que pour un stade donné, les hommes avaient plus de marqueurs de lésions rénale que les femmes (Stengel et al. 2011). De plus, ces estimations pourraient augmenter avec le vieillissement de la population mondiale et l'augmentation des personnes diabétiques et hypertendues dans les pays en voie de développement. D'une façon générale, ces estimations varient selon les pays mais il est difficile d'estimer la part liée aux différentes mesures de marqueurs de lésions rénales et du DFG et celle liée aux facteurs de risque (De Nicola & Zoccali 2016).

Facteurs de risque et type de maladie rénale chronique

En plus des facteurs sociodémographiques tels que l'âge et le sexe, plusieurs facteurs cliniques sont associés à une prévalence élevée de la MRC. La distribution des types de MRC chez les patients avec une IRT traitée varie selon le niveau de développement des pays (Figure 4). Si dans la plupart des pays développés, les néphropathies diabétiques et hypertensives sont les plus fréquentes, dans les pays en voies de développement, les glomérulonéphrites chroniques occupent une place importante dans le développement de la maladie.(Jha et al. 2013)

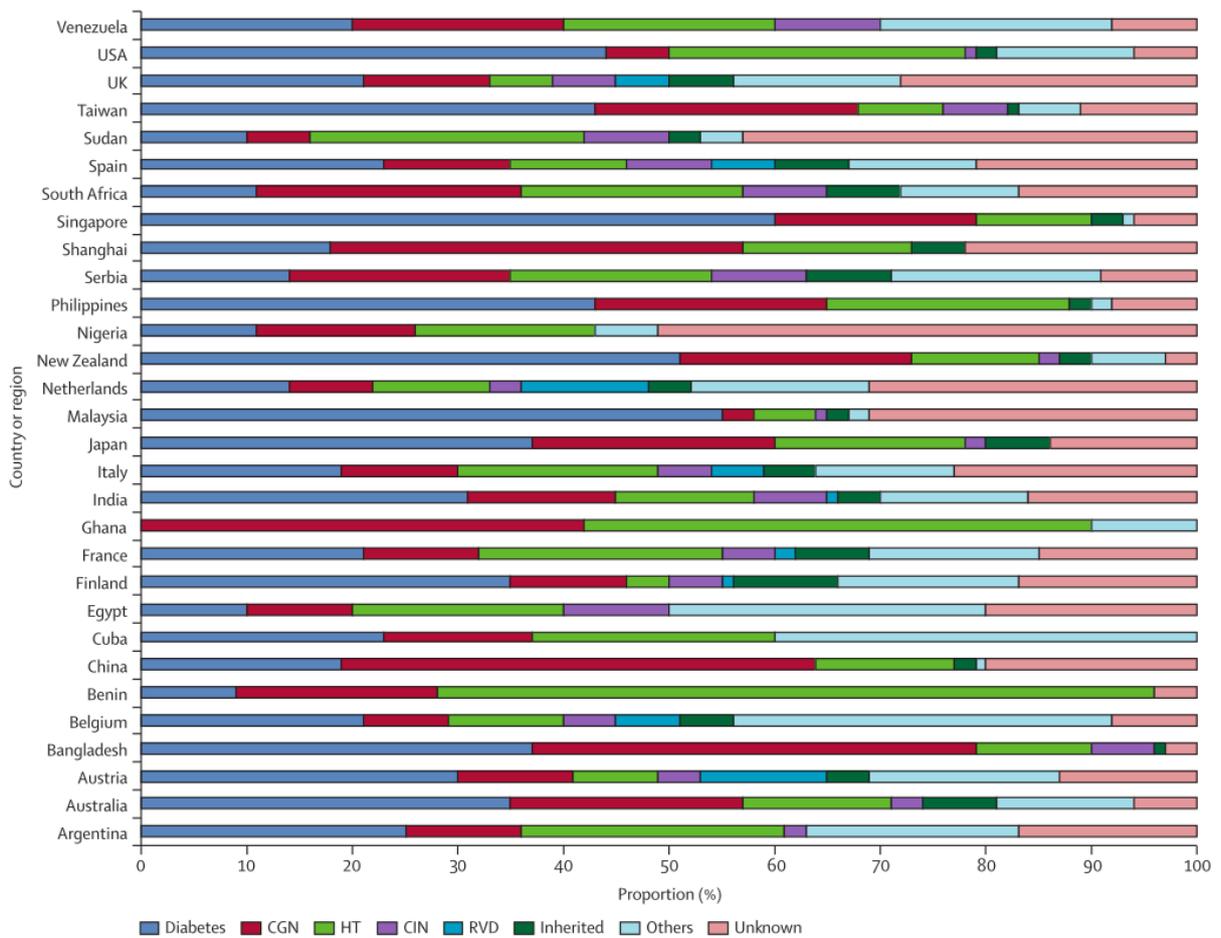


Figure 4 : Distribution des types de maladie rénale à l'origine de l'IRT traitée

CGN : glomérulonéphrite chronique ; HT : Néphrosclérose hypertensive ; CIN : Néphrite interstitielle chronique ; RVD : Maladie rénovasculaire. Inherited: Congenital. Source : (Jha et al. 2013)

En France, environ 40% des cas d'IRTT sont dues au diabète. (Registre-REIN 2013)

La MRC est fréquente chez les personnes diabétiques, hypertendues, obèses, chez les personnes ayant un antécédent de maladies cardiovasculaires ainsi que les chez les personnes âgées (USRDS 2014). L'existence de ces facteurs contribue à la dégradation de la maladie et favorise ainsi la progression vers l'IRT ou d'autres complications cardiovasculaires. La progression de la MRC vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) constitue l'une des complications majeures de la maladie du fait non seulement du poids économique lié à la prise en charge de l'IRT mais aussi de la létalité élevée associé à ce stade de la MRC.

Prévalence et incidence de l'insuffisance rénale terminale

La prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale terminale (IRT) sont variables selon les régions. D'après les données comparatives de 2011 de l'USRDS, le taux de prévalence par millions d'habitants de l'IRT se situait entre : 500 et 1000 pour la Malaisie, la Finlande, la Bosnie Herzégovine, la Nouvelle-Zélande et l'Autriche, entre 1000 et 1250 pour le Canada, la Grèce et le Chili et il était supérieur à 1250 au Japon, aux Etats-Unis, à Singapour et au Mexique. Si on note une certaine stabilisation de l'incidence de l'IRT depuis les années 2000 dans plusieurs pays, il subsiste néanmoins d'énormes variations d'un pays à l'autre. Pour la même 2011, le taux d'incidence par millions d'habitants était estimé à moins de 100 en Finlande et en Bosnie-Herzégovine, entre 100 et 200 en Grèce, au Canada, en Autriche, au Chili et en Nouvelle-Zélande alors qu'il dépassait les 350 nouveaux cas aux Etats –unis et au Mexique (USRDS 2013).

On estime à 2 millions, le nombre de personnes (dialysées ou transplantées) ayant une insuffisance rénale terminale traitée (IRTT), alors que ce chiffre ne représente en réalité que 10% de ceux qui sont dans un besoin de traitement de suppléance et la majorité des patients traités proviennent des pays tels que les Etats Unis, le Japon, l'Allemagne, le Brésil et l'Italie ne représentant pourtant que 12% de la population mondiale (National Kidney Foundation 2016).

En France, selon le rapport annuel 2013 du registre national REIN, le nombre de personnes démarrant un traitement de suppléance rénale est estimée à environ 160 par millions d'habitants (Registre-REIN 2013) tandis que la prévalence de l'IRTT est de l'ordre 1163 par millions d'habitants. Dans la MRC, la progression vers l'IRT s'accompagne d'une augmentation des risques d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

1.2.3 Complications de la maladie rénale chronique

Au regard, du rôle physiologique du rein dans l'homéostasie, la MRC peut conduire à plusieurs complications si elle n'est pas diagnostiquée et traitée précocement. Les premiers troubles liés aux complications de la MRC sont d'ordre urémique du fait que la MRC constitue un état pro-oxydatif (Massy 2014) et ces troubles deviennent fréquents au fur et à mesure que le niveau du DFG baisse. Dans le stade 4 de la MRC, la fréquence de certaines complications est plus élevée : 75% pour l'hypertension, 50% pour l'anémie, 20% pour l'hyperparathyroïdisme, hyperphosphatémie et l'acidose ; et 5 à 10% pour l'hypocalcémie et la faible concentration en albumine sérique (Levey & Coresh 2012).

Ces dernières années, les travaux du consortium CKDPC, ont permis de mettre en évidence, les facteurs de risque de progression de la MRC vers l'IRT. Une méta-analyse ayant inclus plus de deux millions d'individus a montré qu'un DFGe bas et une albuminurie élevée étaient indépendamment associés à des risques significativement élevés de progression vers l'IRT quelle que soit la tranche d'âge (Hallan et al. 2012). Des analyses estimant le niveau de risque d'IRT associés au niveau du DFGe et à l'albuminurie et réalisées selon la présence ou l'absence de diabète, ont montré que les risques absolus étaient plus élevés chez les diabétiques que chez les non-diabétiques, même en l'absence d'interaction significative entre le statut diabétique et l'albuminurie ou le niveau de DFGe) (Fox et al. 2012). Des analyses similaires conduites en présence ou en absence d'HTA ont abouti également aux mêmes conclusions (Mahmoodi et al. 2012).

Mortalité globale et cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent la principale cause de décès dans la MRC et le risque de décès due aux MCV ainsi que le risque d'évènements cardiovasculaires augmentent quand le DFG baisse (Weiner 2004; Go et al. 2004; Gansevoort et al. 2013; Toyoda & Ninomiya 2014; Lee et al. 2010; Stengel et al. 2011). Plusieurs études ont mis en évidence une association significative entre

la MRC et le risque de mortalité globale et cardiovasculaire dans la population générale et dans les populations à risque (Matsushita et al. 2010; van der Velde, Matsushita, Coresh, Astor, Woodward, et al. 2011; Hallan et al. 2012). Indépendamment des facteurs de confusion, et comparativement à un niveau de DFGe de 95 mL/min par 1,73m², le risque de mortalité globale associé au niveau du DFGe est élevé de 18% pour un DFGe de 60 mL/min par 1,73m², 57% pour un DGG de 45 mL/min par 1,73m²) et 3 fois plus élevé pour un DFGe de 15 mL/min par 1,73m². Les mêmes tendances ont été observées pour la mortalité cardiovasculaire. Comparés à une albuminurie de l'ordre de 0,6 mg/mmol (ou 5 mg/g), le risque de mortalité globale des sujets ayant une albuminurie plus élevée augmente presque de façon linéaire. Lorsqu'on combine le niveau de DFG et le niveau d'albuminurie, les risques de mortalité globale et cardiovasculaire augmentent de façon plus importante même en l'absence d'une interaction significative entre le DFG et l'albuminurie. De plus, on note que le risque de mortalité globale associé à un DFGe ≥ 105 mL/min/1,73m² et à une albuminurie $< 1,1$ mg/mmol est significativement plus élevé comparativement à un DFGe de 90-104 mL/min/1,73m² et une albuminurie $< 1,1$ mg/mmol (Matsushita et al. 2010).

Dans les populations à risque de MRC définies par la présence d'un antécédent d'HTA, de diabète ou de maladie cardiovasculaire, une méta-analyse a montré une association significative entre les niveaux bas de DFGe et le risque de mortalité toutes causes comparé à un niveau de DFGe de 95 mL/min/1,73m². Les risques de mortalité associés à des niveaux d'albuminurie de 10, 30 et ≥ 300 mg/g (versus 5 mg/g) étaient significativement élevés, indépendamment des facteurs de confusion et du DFGe. Comme dans la précédente étude, l'évaluation de l'effet combiné du niveau de DFGe et de l'albuminurie a également permis de mettre en évidence un risque multiplicatif de la mortalité toutes causes et cardiovasculaire associé à l'effet conjoint de l'albuminurie et d'un bas niveau de DFGe (van der Velde, Matsushita, Coresh, Astor, Woodward, et al. 2011).

Dans d'autres études en population générale, un DFGe < 60 mL/min/1,73m² et un déclin annuel du DFG ($\geq 5\%$ par an) étaient associés à une incidence et à un risque élevés de maladie coronarienne (Parikh et al. 2008; Matsushita et al. 2009). Dans l'étude ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*),

Kottgen et collaborateurs ont montré après un suivi moyen de 13 ans, qu'un DFGe < 60 (versus 90 mL/min/1,73m²) était associé à une incidence élevée d'insuffisance cardiaque chez 14 857 participants âgés de 54 ans en moyenne (Kottgen et al. 2007). Une étude réalisée dans la population générale canadienne montrait que des sujets avec une protéinurie élevée et un DFGe ≥ 60 mL/min/1,73m² comparés à ceux avec le même niveau de DFGe développaient plus d'IRT et d'infarctus du myocarde indépendamment de la méthode de dosage de la protéinurie (bandelettes réactives ou ratio albumine sur créatinine urinaire). De plus, on note un gradient croissant de l'incidence avec la baisse du DFGe et l'augmentation de la protéinurie (Hemmelgarn et al. 2010).

1.3 Epidémiologie de l'hypertension artérielle résistante

1.3.1 Aperçu sur l'hypertension artérielle

Définition de l'hypertension artérielle

L'HTA est définie par une PAS ≥ 140 et/ou une PAD ≥ 90 mm Hg (World Health Organization 2016; Mancia et al. 2013). Cependant, dans certains contextes physiopathologiques, les seuils tensionnels diffèrent selon les recommandations des sociétés savantes. Chez les sujets diabétiques par exemple, la «*Canadian Hypertension Education Program (CHEP)*», le «*Joint National Committee, seventh report*», la «*National Heart Foundation of Australia (NHFA)*», recommandent un seuil tensionnel de 130/80 mm Hg (Dasgupta et al. 2014; Chobanian et al. 2003; NHFA 2010). D'autres sociétés savantes recommandent le même seuil tensionnel pour les personnes ayant une MRC avec quelques différences dans les critères d'application, notamment la présence ou l'absence d'une albuminurie/protéinurie, ou selon que la MRC est d'origine diabétique ou non (Levin & Stevens 2014; NICE 2014; NICE 2015; Chobanian et al. 2003). Toutefois, le seuil standard de 140/90 mm Hg est recommandé pour les diabétiques et les personnes ayant une MRC, par le *JNC8* et l'«*International Society of Hypertension*» (James et al. 2014; Weber et al. 2014). Cette révision de la *JNC7* se fonde sur le fait que les résultats d'études observationnelles, n'ont pas mis en évidence un bénéfice de l'abaissement de la cible tensionnelle dans ces groupes spécifiques (Peralta et al. 2012; Stevens & Levin 2013; Kovesdy et al. 2013; Kovesdy et al. 2014) cependant, les récents résultats de l'essai *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)* sont en faveur d'une cible tensionnelle $<120/80$ mm Hg, beaucoup plus strict que les recommandations actuelles (SPRINT Research Group 2015). Néanmoins, la définition du *JNC7* est globalement partagée par plusieurs sociétés savantes avec quelques différences résumées dans le tableau 3 (dans le paragraphe, définition de l'hypertension artérielle résistante).

Chez le sujet âgé, les recommandations sur les cibles tensionnelles sont également variables. Au-delà de 60 ans, le *JNC8* (James et al. 2014) recommande de maintenir la pression artérielle au-

dessous de 150/90 mm Hg (140/90 si la personne est diabétique) alors que ce seuil est uniquement recommandé dans le grand âge (chez les personnes âgées de plus 80 ans) par d'autres sociétés savantes (Dasgupta et al. 2014; Weber et al. 2014; NICE 2011; Mancia et al. 2013).

Prévalence de l'hypertension artérielle

En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à 40 % la prévalence de l'HTA chez les adultes âgés d'au moins 25 ans dans le monde. Le nombre de personnes hypertendues est passé de 600 millions en 1980 à 1 milliard en 2008, soit une augmentation de 66% environ en l'espace de 30 ans. Cette augmentation s'explique en partie l'accroissement de la population mondiale. L'HTA est responsable de 45% des décès dues à une maladie cardiaque et à 51% des décès dus à un accident vasculaire cérébral (AVC) selon le rapport 2013 de l'OMS sur l'hypertension (World Health Organization 2013). Dans une récente étude ayant inclus 142 042 sujets âgés de 30 à 74 ans de plusieurs pays de différentes régions à travers le monde, seuls 32% des hypertendus traités avaient une pression artérielle contrôlée (Chow et al. 2013), ce qui montre qu'une importante part des hypertendus ont une pression artérielle non contrôlée.

Globalement, la prévalence de l'HTA se situe entre 30 et 45% dans la population générale européenne, avec une forte augmentation associée au vieillissement (Mancia et al. 2013). En France métropolitaine, la prévalence de l'HTA est estimée à environ 31% chez les personnes âgées de 18 à 74 ans en population générale (Godet-Thobie et al. 2008) et sa fréquence varie selon l'âge et le sexe. Sa prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, 34% et 28%, respectivement, et elle augmente avec l'âge : 70% chez les hommes âgés de 65 à 74 ans et 65% chez les femmes de la même tranche d'âge, et 50% des hypertendus traités n'avaient pas une PA contrôlée (Godet-Thobie et al. 2008).

Prévalence de l'HTA dans la MRC

La relation entre l'HTA et la MRC est complexe. Des études conduites en population générale, ont montré une association entre la PAS et la PAD, et une augmentation du risque d'IRT (Klag et al.

1996; Hsu et al. 2005). Dans l'étude menée par Klag et al., les marqueurs de lésions rénales n'avaient pas été mesurés à l'inclusion, ce qui ne permettait pas la connaissance du statut rénal initial et son rôle dans l'association entre la pression artérielle et le risque de l'IRT ; dans la seconde étude, tous les participants avaient un DFG_e > 60 mL/min/1,73m² et une protéinurie négative à l'inclusion; ce qui permettait d'éliminer l'effet de confusion des lésions rénales à l'inclusion, sur le risque d'IRT. Dans ces deux études, l'existence d'une relation dose-effet entre le niveau de pression artérielle et le risque IRT, était en faveur d'une relation causale.

Si l'HTA représente l'une des causes principales de la MRC, elle en est également une conséquence de la MRC (Brantsma et al. 2006; Kestenbaum et al. 2008; Xu et al. 2014). Sa prévalence est élevée et est estimée entre 30 et 85% dans plusieurs cohortes de patients âgés d'au moins 18 ans et ayant une MRC (Muntner et al. 2010; Mahmoodi et al. 2012). Aussi, chez les personnes hypertendues ayant une MRC dans la population générale, le contrôle de la pression artérielle est moins bon comparé aux personnes sans MRC : 51,5% versus 48,7% (seuil standard de 140/90 mm Hg, et 68,8% vs 51,7% pour le seuil de 130/80 mm Hg), dans les enquêtes NHANES 1999-2006 (Plantinga et al. 2009). La proportion des personnes hypertendues traitées ayant une pression artérielle non contrôlée (PAS \geq 140 mm Hg et/ou une PAD \geq 90 mm Hg) dans la MRC, varie entre 30 et 70 % dans les études en population générale (Cai et al. 2013; Rossignol et al. 2015) et elle était de 33% dans une cohorte de malades rénaux chroniques traités pour une HTA (Muntner et al. 2010). Malgré la prise de différentes classes d'antihypertenseurs, une partie des hypertendus traités, mais ayant une pression artérielle non contrôlée évolue vers une hypertension artérielle résistante du fait de la dégradation de leur fonction rénale, de l'existence d'autres comorbidités, ou de l'influence d'autres facteurs tels que la non-adhérence au traitement, la consommation excessive de sel ou des interactions médicamenteuses.

1.3.2 Définition de l'hypertension artérielle résistante

L'expression *hypertension artérielle résistante* a été utilisée dans les années 70 pour désigner les patients chez lesquels on n'arrivait pas à baisser la pression artérielle (PAS et/ou PAD : ≥ 140 et/ou 90 pour les personnes âgées de moins de 50 ans ; ≥ 150 pour ceux entre 50 - 60 ans et ≥ 160 mm Hg pour les 60 ans et plus) en dépit de la prise simultanée d'au moins trois classes d'antihypertenseurs (Gifford & Tarazi 1978; Yakovlevitch & Black 1991). D'une manière générale, la définition récente de l'hypertension artérielle résistante repose sur les critères établis dans le 7^{ème} rapport du «*Joint National Committee (JNC7)*». En effet, le JNC7 définit l'hypertension artérielle résistante par une PAS ≥ 140 et/ou une PAD ≥ 90 mm Hg malgré la prise de 3 différentes classes de médicaments antihypertenseurs à doses maximales incluant un diurétique chez les patients adhérents au traitement. Un seuil de 130/80 mm Hg est recommandé comme pour les personnes avec un diabète ou une MRC et les causes d'une hypertension artérielle résistante secondaire devraient être recherchées (Chobanian et al. 2003).

Cependant, l'absence de données sur les doses des médicaments prescrits et sur l'adhérence au traitement dans les études observationnelles ne permet pas d'estimer sa prévalence mais seulement celle de l'*hypertension artérielle apparemment résistante au traitement (HTAR)* définie par une PAS ≥ 140 et/ou une PAD ≥ 90 mm Hg malgré la prise de 3 différentes classes de médicaments antihypertenseurs ou ≥ 4 . (Egan et al. 2011; Egan et al. 2013; Tanner et al. 2013). L'adoption de seuils tensionnels spécifiques pour les groupes à risque d'hypertension artérielle résistante comme les patients souffrant de MRC et/ou de diabète suivent les définitions des cibles tensionnelles dans ces groupes et varient d'une recommandation à l'autre, comme le montre le tableau 3 (Rossignol et al. 2015).

Tableau 3 : Cibles de pression artérielle dans la maladie rénale chronique et définition de l'hypertension résistante selon les diverses sociétés savantes (adapté de Rossignol et al, 2015)

	Cible de PA* dans la MRC sans albuminurie/protéinurie	Cible de PA dans la MRC avec albuminurie/protéinurie	Cible de PA dans le diabète	Cible de PA chez le sujet âgé	Définition de l'HTA résistante
KDIGO (Levin & Stevens 2014)	≤ 140 / 90 mmHg	≤ 130 / 80 mmHg	Idem non-diabétiques	Cibles non spécifiques	ND
CHEP (Dasgupta et al. 2014)	< 140 / 90 mmHg (MRC non-diabétique) < 130 / 80 mmHg (Diabétiques)	< 140 / 90 mmHg (MRC non-diabétique) < 130 / 80 mmHg (Diabétiques)	< 130 / 80 mmHg	âge ≥ 80 years; PAS < 150 mmHg†	ND
JNC 7 (Chobanian et al. 2003)	< 130 / 80 mmHg	< 130 / 80 mmHg	< 130 / 80 mmHg	Pas de cible spécifique	Défaut de contrôle de la PA chez les patients adhérents au traitement de 3 médicaments à doses maximale incluant un diurétique
JNC 8 (James et al. 2014)	< 140 / 90 mmHg	< 140 / 90 mmHg	< 140 / 90 mmHg	Age ≥ 60 ans: < 150 / 90 mmHg (< 140 / 90 mmHg si Diabétique et/ou (MRC)	ND
ISH / ASH (Weber et al. 2014)	< 140 / 90 mmHg	< 140 / 90 mmHg‡	< 140 / 90 mmHg	Age ≥ 80 ans: < 150 / 90 mmHg (< 140 / 90 mmHg si Diabète et/ou MRC)	PA ≥ 140 / 90 mmHg avec l'utilisation de 3 médicaments (IECs ou ARA/ACC/diurétiques) aux doses maximales tolérées.#
(NICE, 2011;2014; 2015)	< 140 / 90 mmHg (MRC non-diabétique) < 130 / 80 mmHg (Diabétiques)§	< 130 / 80 mmHg	< 140 / 80 mmHg < 130 / 80 mmHg avec lésions rénale, oculaire, ou cérébrovasculaire¶	Age ≥ 80 ans; < 150 / 90 mmHg†	PA ≥ 140/90 mm Hg après traitement avec un IEC ou un ARA + un ACC + un diurétique à des doses optimales ou bien tolérées.
(NHFA 2010)	< 130 / 80 mmHg	< 125 / 75 mmHg	< 130 / 80 mmHg	Pas de cible spécifique	ND.

ESC / ESH (Mancia et al. 2013)	PAS < 140 mmHg	PAS < 130 mmHg	< 140 / 85 mmHg	Age ≥ 80 ans: < 150 / 90 mm Hg [†]	PA ≥140 / 90 mm Hg avec mesures d'hygiène de vie et 3 classes d'antihypertenseurs (1 diurétique et 2 autres classes de médicaments n'incluant pas nécessairement un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes) à doses appropriées.
--------------------------------------	----------------	----------------	-----------------	--	--

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. CHEP : Canadian Hypertension Education Programme; JNC : Joint National Committee; ISH : International Society of Hypertension; ASH : American Society of Hypertension; NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence; NHFA: National Heart Foundation of Australia; ESC : European Society of Cardiology; ND: Non disponible, PA: Pression artérielle; MRC: Maladie rénale chronique ; DM: diabète de type 2; IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; ACC : Antagonistes des canaux calciques; ARM: Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes). *: Les cibles tensionnels concernent les mesures de pression artérielle au cabinet. †: Pas de recommandations chez le sujet âgé avec une maladie rénale chronique et/ou diabète. ‡: L'ISH et l'ASH recommande généralement une cible tensionnelle de PA <140/90 mm Hg pour la maladie rénale chronique mais reconnaît que "certains experts recommandent toujours un seuil < 130/80 mm Hg" en présence d'albuminurie". §: Les recommandations NICE ajoutent une cible tensionnelle pour la maladie rénale chronique sans diabète ou albuminurie: 120-139 mm Hg; Maladie rénale chronique et albuminurie avec ou sans diabète : 120-139 mm Hg; ¶: Les recommandations s'appliquent au diabète de type 2. #: L'American Heart Association (AHA), recommande qu'un des 3 antihypertenseurs soit "idéalement un diurétique"(Calhoun et al. 2008).

1.3.3 Prévalence et incidence de l'HTA résistante au traitement

Il est difficile d'estimer la prévalence de l'hypertension artérielle résistante vraie dans la population générale non seulement du fait de l'absence de données sur l'adhérence au traitement, de mesures ambulatoires de la pression artérielle, mais aussi de l'absence d'information sur les doses des antihypertenseurs prescrits dans la plupart des études (Tableau 12, annexe). Néanmoins, dans les études réalisées dans le cadre d'essais cliniques ou basées sur des dossiers médicaux électroniques de patients avec des données sur les doses des médicaments, sur l'adhérence au traitement et des mesures ambulatoires de pression artérielle, la prévalence de l'hypertension artérielle résistante vraie varie entre 7,6 et 22,9% chez les patients hypertendus traités. Et elle est plus élevée dans chez les patients hypertendus avec une avec une MRC stades 2 à 5 (de la Sierra et al. 2011; De Nicola et al. 2013; Brambilla et al. 2013). Les études post-hoc réalisées dans plusieurs essais cliniques suggèrent une prévalence de l'hypertension artérielle résistante vraie d'environ 35% (Myat et al. 2012). Cependant, ces populations très sélectionnées ont tendance à être plus âgées et comprennent des individus à risque d'hypertension artérielle résistante élevé du fait qu'ils ont souvent plus de comorbidité cardiovasculaire que les hypertendus dans la population générale.

Prévalence de l'HTAR chez le sujet âgé

Il existe très peu d'études ayant examiné la prévalence de l'HTAR dans la population âgée. Dans cette étude prospective coréenne qui a inclus des patients hypertendus âgés d'au moins 60 ans, la prévalence de l'HTAR a été estimée à 9% (Choi et al. 2014).

Dans l'essai MASTERPLAN qui a inclus des sujets âgés de plus de 18 ans et ayant un DFGe entre 20 et 70 mL/min par 1,73m², on estimait à 34% et 30% la prévalence de l'HTAR chez les hommes et les femmes âgés de 60 à 74 ans alors que chez ceux âgés de plus de 75 ans, elle était de 16,3 et 35% respectivement (de Beus et al. 2015). Cette faible prévalence chez les plus de 75 ans, pourrait

s'expliquer par un biais de survie lié au fait que les hommes âgés décèdent plus tôt par rapport aux femmes à cause des complications de la MRC ou à cause de l'HTAR.

Avec le vieillissement de la population mondiale et l'augmentation de la prévalence du diabète, il est attendu également, une augmentation du nombre de personnes ayant une HTA résistante du fait de la coexistence de ces comorbidités. De ce fait, des études sur la prévalence et le pronostic de l'HTA résistante dans la population générale et chez les sujets âgés en particulier contribueront à l'identification des personnes les plus à risque et à l'élaboration de mesures préventives.

Incidence de l'HTAR

L'incidence de l'HTAR a été estimée à 1,9% dans une cohorte de patients ayant une HTA traitée dans le cadre de l'étude «*Cardiovascular Research Network*» basée sur des registres d'hypertendus aux Etats Unis (Daugherty et al. 2012). La prévalence de l'HTAR varie entre 12 et 16% dans la population des hypertendus traités (Egan et al. 2011; Persell 2011; Daugherty et al. 2012; Tanner et al. 2013; Sim et al. 2013; Gijón-Conde et al. 2014; Muntner et al. 2014).

Dans les études ayant considéré la prise de diurétique comme critère dans la définition de l'HTAR, on estime entre 0,5 et 15% la proportion d'hypertendus traités ayant une HTAR (McAdam-Marx et al. 2009; de la Sierra et al. 2011; Choi et al. 2014; Weitzman et al. 2014; Acharya et al. 2014) avec une fréquence plus élevée (32%) estimée dans l'étude (*BP-CARE*) menée dans 9 pays d'Europe de l'est et du centre (Brambilla et al. 2013). La faible prévalence notée de 0,5% notée dans l'étude de Weitzman s'explique par le contrôle agressif de la pression artérielle dans cette population. Dans la population générale américaine, la prévalence de l'HTAR est de 12 à 14% chez les sujets hypertendus traités (Persell 2011; Tanner et al. 2013; Egan et al. 2011).

Déterminants de l'HTAR

Plusieurs facteurs contribuent au développement de l'hypertension artérielle résistante (Tableau 4).

Tableau 4 : Facteurs de risque de l'hypertension artérielle résistante et causes de l'hypertension artérielle pseudo-résistante

Facteurs associés à l'individu	Causes d'hypertension artérielle pseudo-résistante
Sujet âgé	Mesures inadéquates de pression artérielle
Race Noire	Facteurs médicamenteux
Femmes	Non adhérence au traitement,
Pression artérielle de base élevée	Combinaison thérapeutique inappropriée,
Obésité	Posologie inadaptée
Consommation excessive de sel	Traitement diurétique inadéquat
Maladie rénale chronique	
Diabète	
Hypertrophie ventriculaire gauche	

Sources : (Chobanian et al. 2003; Calhoun et al. 2008)

Dans les études rapportées, les facteurs significativement associés à l'HTAR sont : pour les facteurs sociodémographiques majoritairement l'âge, le sexe et la race, et pour les comorbidités cliniques, le diabète, la MRC et les antécédents cardiovasculaires. Dans la plupart des études, la race, l'âge et le sexe sont le plus souvent significativement associés à l'HTAR, et, les individus avec HTAR sont plus souvent des hommes âgés comparés à ceux sans HTAR (McAdam-Marx et al. 2009; Daugherty et al. 2012; Egan et al. 2011; Tanner et al. 2013; Choi et al. 2014; Persell 2011; Sim et al. 2013; Thomas et al. 2016; de Beus et al. 2015; Tsioufis et al. 2014; Muntner et al. 2014). Dans ces études, les individus ayant un IMC ≥ 30 kg/m², un diabète, une MRC ou des antécédents cardiovasculaires sont plus affectés par l'HTAR que ceux qui n'en ont pas. Spécifiquement dans la MRC définie par un DFG < 60 mL/min par 1,73m², la prévalence de l'HTAR est au moins deux fois plus élevée que chez ceux sans MRC (McAdam-Marx et al. 2009; Tanner et al. 2013; Sim et al. 2013; Persell 2011; Acharya et al. 2014; Weitzman et al. 2014) et elle est beaucoup plus élevée dans les études réalisées dans les populations de malades rénaux chroniques, 23 et 43% (De Nicola et al. 2013; de Beus et al. 2015; Thomas et al. 2016). A l'exception d'une étude (Gijón-Conde et al. 2014), la plupart d'entre elles a montré une association positive et significative entre le sexe masculin, l'âge, la race et le risque d'HTAR comparativement à l'hypertension contrôlée (PAS < 140 et/ou une PAD < 90 mm Hg et prise de 1 à 3

antihypertenseurs) et/ou à l'hypertension non contrôlée ($PAS \geq 140$ et/ou une $PAD \geq 90$ mm Hg et prise de 1 à 2 antihypertenseurs) indépendamment des autres facteurs de risque (Egan et al. 2011; Sim et al. 2013; Tanner et al. 2013; Acharya et al. 2014; Thomas et al. 2016).

1.3.4 Pronostic de l'HTAR

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent la principale cause de décès dans la MRC et la proportion de décès dus aux MCV ainsi que le risque d'évènements cardiovasculaires augmentent quand le DFG baisse (Weiner 2004; Go et al. 2004; Shlipak et al. 2013; Toyoda & Ninomiya 2014; Lee et al. 2010; Stengel et al. 2011; Mahmoodi et al. 2012; Hallan et al. 2012; Matsushita et al. 2010; van der Velde, Matsushita, Coresh, Astor, Manley, et al. 2011). Si les complications cardiovasculaires représentent la principale cause de décès dans la MRC, cela s'explique par la difficulté de contrôler la pression artérielle dans ce groupe spécifique et par d'autres facteurs tels que l'âge ou l'existence d'autres comorbidités majeures comme le diabète et les antécédents cardiovasculaires.

Dans la littérature, il existe peu d'études qui ont évalué le pronostic de l'HTAR dans des cohortes de patients avec une MRC (de Beus et al. 2015; Thomas et al. 2016). Dans l'étude réalisée par Thomas et coll. dans la cohorte *CRIC*, l'HTAR était associée à un risque plus élevé de 40% de survenue d'évènements cardiovasculaires comparativement aux patients sans HTAR alors que l'association était non significative dans l'étude de de Beus et coll. (de Beus et al. 2015) où les patients HTAR étaient comparés à ceux ayant une hypertension artérielle contrôlée (HTAC). Cependant, les deux études confirment le risque élevé d'IRTT associé à l'HTAR. Dans une étude italienne ayant inclus 436 patients hypertendus avec une MRC, l'hypertension artérielle résistante vraie était significativement associée à un risque deux fois plus élevé de survenue d'un évènement cardiovasculaire (évènements létaux ou non incluant l'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral, revascularisation, maladie vasculaire périphérique ou une amputation non liée à un traumatisme) et d'une IRTT létale ou non létale (De Nicola et al. 2013).

Plusieurs études ont confirmé le risque élevé de mortalité globale et d'évènements cardiovasculaires chez les patients avec une HTAR (Tableau 13) dans diverses populations (Hung et al. 2014; Daugherty et al. 2012; Kumbhani et al. 2013; Tanner et al. 2013; Smith et al. 2014; Muntner et al. 2014) et dans leur ensemble, ces études ont inclus des individus jeunes bien que l'âge moyen des individus avec une HTAR variait entre 58 et 68 ans .

Mais il existe très peu d'études qui ont évalué le pronostic à long terme de l'HTAR en population générale (Irvin et al. 2014) et chez le sujet âgé en particulier, et analysé le niveau de risque associé à une baisse de la fonction rénale dans ce groupe spécifique.

Récemment, les résultats de l'essai clinique SPRINT ayant évalué le bénéfice d'un contrôle strict de la PAS < 120 mm Hg versus contrôle standard < 140 mm Hg chez des patients hypertendus âgés d'au moins 50 ans, a montré une réduction de 25% du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde, autres syndromes coronariens aigus, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ou décès de causes cardiovasculaires), après un suivi médian de 3 ans environ (SPRINT Research Group et al. 2015). Dans l'analyse en sous-groupe l'étude montre également une baisse significative du risque de mortalité toutes causes (32%) chez les patients âgés d'au moins 75 ans. Chez les patients ayant une MRC, le strict contrôle de la pression artérielle n'apportait pas un meilleur bénéfice que celui du contrôle standard. Ces résultats semblent en faveur d'un contrôle plus strict de la pression artérielle chez les personnes âgées et tendent à remettre en question les cibles tensionnelles plus élevées (PAS <150 et PAD < 90 mm Hg), telles que recommandées chez le sujet âgé de plus 60 ans, par certaines sociétés savantes (James et al. 2014; Dasgupta et al. 2014; NICE 2011; NICE 2014; NICE 2015).

1.4 HTA résistante et maladie rénale chronique : cadre conceptuel

En dépit de l'existence de nombreux traitements contre l'HTA, près de la moitié des hypertendus en population générale n'ont pas une pression artérielle contrôlée malgré la prise de plusieurs antihypertenseurs (Wolf-Maier et al. 2004; Hélène Godet-Thobie et al. 2008; Egan et al. 2011). Plusieurs facteurs parmi lesquels la non-adhérence au traitement, la non-tolérance aux

médicaments antihypertenseurs, les facteurs cliniques, dont le diabète, l'obésité et la MRC, ou les facteurs liés à l'hygiène de vie ont été associés au non-contrôle de la pression artérielle.

L'HTA résistante représente un «phénotype» particulier de l'hypertension artérielle non contrôlée. Il est établi que l'hypertension artérielle non contrôlée est un facteur de risque de progression vers l'IRTT chez les personnes avec une MRC, cependant, les déterminants, et la prévalence de l'hypertension résistante selon le stade de sévérité de la maladie rénale chronique restent peu étudiées (Tanner et al. 2013; Thomas et al. 2016), en particulier chez le sujet âgé. Aussi, le rôle de certains facteurs notamment l'équilibre sodium-potassium en tant que déterminant de l'hypertension artérielle résistante n'est pas bien connu (Figure 5). Dans la littérature, s'il est établi qu'une consommation excessive de sel contribue à l'augmentation de la pression artérielle, on en sait par contre peu sur la relation entre l'apport sodé et l'HTA résistante dans le contexte de la MRC. L'hypothèse sur le rôle des apports sodés dans l'hypertension artérielle résistante serait similaire à celle de l'HTA essentielle, c'est-à-dire, à travers l'augmentation du volume extracellulaire. De plus, l'essai clinique réalisé par Pimenta et coll., a montré qu'une faible consommation de sodium (50 mmol/24 heures) comparée à une consommation élevée de sodium (250 mmol /24 heures) pendant 7 jours, réduisait la PAS et la PAD, mesurées au cabinet et en ambulatoire, de 23/9 et de 20/10 mm Hg respectivement, chez 20 patients ayant une HTA résistante. Néanmoins, le rôle des apports sodés en tant que déterminant de l'hypertension artérielle résistante, indépendamment des autres facteurs de risque, n'est pas bien connu chez les patients ayant une MRC.

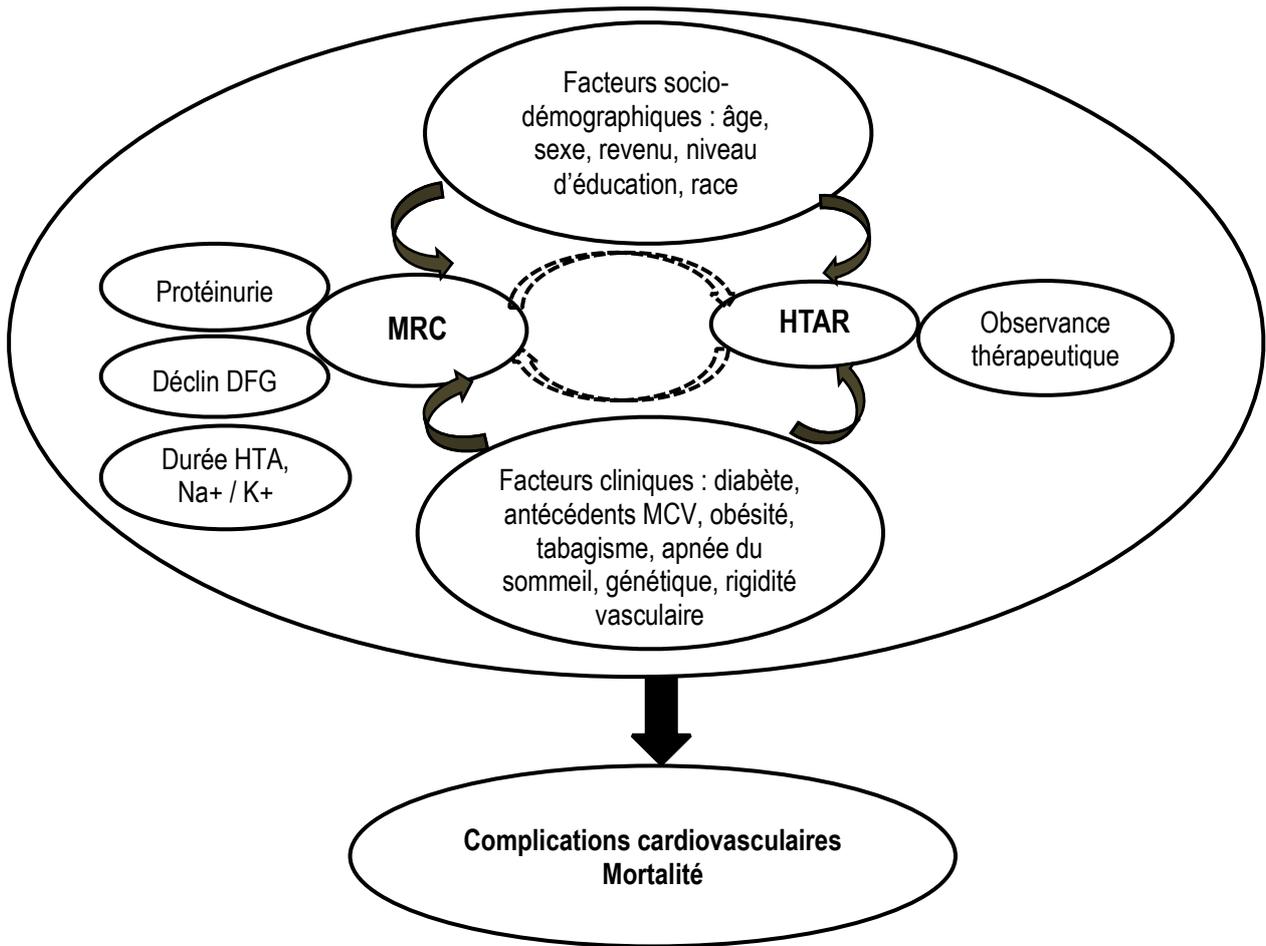


Figure 5 : Cadre conceptuel de l'étude

Abréviations : MCV : maladie cardiovasculaire. ; MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HTA ; hypertension artérielle ; HTAR : hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; Na/K : ratio sodium sur potassium urinaire.

Enfin, peu d'études se sont intéressées au pronostic à long terme de l'HTA résistante associée ou non à la MRC. Dans une cohorte en population générale (âge moyen 60 ans), à 5 ans de l'instauration d'un traitement anti-hypertenseur, la présence d'une HTA résistante est significativement associée à un accroissement du risque de décès, d'événements cardiovasculaires et de MRC (risque relatif 1,47 (1,33-1,62)) (Daugherty et al, 2012). Les méta-analyses menées en 2012 par le Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium montrent que la MRC est également un facteur de risque majeur d'événements cardiovasculaires et de mortalité, quel que soit l'âge et le sexe, et le statut des individus vis à vis de l'HTA ou du diabète (Hallan et al 2012). Cependant, l'excès de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire associé à l'effet combiné de la baisse du DFG et d'une HTA résistante ou mal

contrôlée n'a pas été évalué, notamment chez le sujet âgé chez lequel ces deux conditions coexistent fréquemment.

1.4.1 Etat des connaissances

Incidence, prévalence et déterminants

La prévalence de l'hypertension artérielle augmente avec l'âge et plusieurs études réalisées en population générale ont également montré que l'hypertension artérielle traitée non contrôlée était fréquente chez les personnes âgées et dans la MRC.(Plantinga et al. 2009; Wolf-Maier et al. 2004) En dépit de la prise de plusieurs antihypertenseurs, une partie des hypertendus traités développent une hypertension artérielle résistante définie par une pression artérielle non contrôlée chez des hypertendus adhérents au traitement, malgré la prise d'au moins trois classes d'antihypertenseurs incluant un diurétique à doses maximale.(Chobanian et al. 2003)

Cependant, en raison de l'absence de données sur les mesures de la pression artérielle en ambulatoire, les doses des médicaments et l'adhérence au traitement, l'usage du terme HTAR est plus approprié dans les études observationnelles.(Egan et al. 2011) Les études conduites en population générale ont estimé la prévalence de l'HTAR entre 12 et 15% (Egan et al. 2011; Persell 2011; Tanner, D. A. Calhoun, et al. 2013; Lotufo et al. 2015) (Tableau 12, annexe). Elle était de 9 à 32%, chez les patients hypertendus traités, excepté dans une étude où elle était de 0,5% avec la prise en compte des données d'adhérence et de posologie, et deux fois plus élevée chez ceux qui ont une MRC(Tableau 12, annexe) . Dans ces études (McAdam-Marx et al. 2009; Gijón-Conde et al. 2014; Sim et al. 2013; Weitzman et al. 2014; Acharya et al. 2014), tout comme dans celles réalisées en population générale (Egan et al. 2011; Persell 2011; Tanner, et al. 2013; Lotufo et al. 2015) l'âge, le sexe, la race noire, l'obésité, le diabète, les dyslipidémies, les antécédents cardiovasculaires et la MRC étaient significativement et indépendamment associés à l'HTAR.

Seules deux études ont estimé l'incidence de l'HTAR, elle était de 0,7 personne-années (Daugherty et al. 2012) dans une cohorte rétrospective américaine de patients hypertendus et de 0,15 personne-années dans une cohorte prospective hospitalière de patients hypertendus en Grèce (Tsioufis et al. 2014).

Il n'existe pas d'études ayant évalué de façon longitudinale le lien entre la vitesse du déclin de la fonction rénale, estimée par le débit de filtration glomérulaire, et la survenue d'une HTAR en population générale et chez les personnes âgées en particulier.

Pronostic de l'HTAR

Seule une étude a évalué le pronostic de l'HTAR (Tableau 13, en annexe) en population générale, et a montré que l'HTAR était associée à un excès de risque de mortalité toutes causes et d'évènement coronaires (Irvin et al. 2014). La plupart des études ayant étudié le pronostic de l'HTAR ont été réalisées chez des patients, généralement jeunes (Sim et al. 2015; Bangalore et al. 2014; Daugherty et al. 2012) ou chez des malades rénaux chroniques. (de Beus et al. 2015; Thomas, Xie, H. Chen, et al. 2016) Elles ont montré un excès de risque de mortalité et d'évènements cardiovasculaires associé à l'hypertension artérielle non contrôlée et à l'HTAR mais le risque de mortalité associé à l'HTAR était non significatif dans deux études (Hung et al. 2014; Kumbhani et al. 2013).

D'autre part, bien que la cible tensionnelle reste controversée chez les malades rénaux chroniques et les personnes âgées (James et al. 2014; Chrysant 2016), l'essai Sprint qui a comparé un strict contrôle de la pression artérielle systolique versus un contrôle standard (< 120 vs 140 mm Hg) chez des patients hypertendus non diabétiques, a montré un effet bénéfique sur la mortalité chez ceux avaient au moins 75 ans, et chez ceux avec une MRC. (SPRINT Research Group et al. 2015) Ces résultats sont contradictoires avec ceux d'études observationnelles qui avaient montré un risque élevé de mortalité associé au strict contrôle de la pression artérielle chez les populations avec une MRC (Kovesdy et al. 2013; Kovesdy et al. 2014) et chez les patients dialysés. (Zager et al. 1998; Port et al.

1999; Li et al. 2006) Une récente étude observationnelle a rapporté un effet délétère d'une pression artérielle contrôlée à moins de 130/80 mm Hg chez les personnes âgées d'au moins 80 ans, sous polythérapie antihypertensive avec .(Benetos et al. 2015)

En 2012, une méta-analyse conduite par le consortium *CKDPC* et qui a porté sur plus d'un million d'individus, dont plus de 360 000 hypertendus, a montré qu'un bas niveau de DFG était associé à un excès de risque de mortalité chez les hypertendus et chez les normotendus, sans interaction significative entre l'HTA et le DFG.(Mahmoodi et al. 2012) A notre connaissance, il n'existe pas d'études qui aient examiné l'effet modificateur potentiel de la MRC dans la relation entre l'hypertension artérielle non contrôlée, l'HTAR, et la mortalité, et les événements cardiovasculaires plus particulièrement chez les personnes âgées.

1.4.2 Hypothèses et Objectifs

L'objectif général de la thèse vise à estimer la fréquence de l'HTAR chez les personnes avec une MRC, à étudier ses déterminants et son pronostic en présence ou non d'une MRC.

Les hypothèses et objectifs spécifiques sont les suivants :

- Hypothèse 1

L'HTAR est fréquente chez le sujet âgé et fortement liée à la MRC, indépendamment des autres facteurs de risque, notamment de l'obésité et du diabète.

Objectif 1

Estimer l'incidence et la prévalence de l'HTAR et étudier leurs relations avec le niveau de la fonction rénale et son évolution au cours du temps, avant et après ajustement sur les autres facteurs de risque, chez les personnes de plus de 65 ans participant à l'étude des 3 cités.

- Hypothèse 2

La présence d'une MRC modifie le pronostic cardiovasculaire associé au mauvais contrôle de l'HTA et à l'HTAR chez le sujet âgé.

Objectif 2

Evaluer les risques relatifs de mortalité et de morbidité cardiovasculaire, associés à l'effet conjoint de l'HTAR et de la MRC dans la cohorte des 3 cités.

- Hypothèse 3

L'HTAR est fréquente et associée à des facteurs de risque potentiellement modifiables chez les patients avec une MRC.

Objectif 3

Estimer la prévalence de l'HTAR chez des patients au stade 3 ou 4 de la MRC, suivis en néphrologie, et identifier des facteurs de risque modifiables dans la cohorte CKD-REIN (Chronic Kidney Disease-Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie)

**Déterminants et pronostic de HTAR chez les personnes âgées
avec ou sans maladie rénale chronique : étude des 3 Cités**

2 Déterminants et pronostic de l'HTAR chez les personnes âgées avec ou sans maladie rénale chronique : étude des 3 Cités

2.1 Description de la cohorte des 3Cités

L'étude 3C est une cohorte prospective en population générale française dont l'objectif principal est d'estimer les risques de démence, d'AVC et de maladie coronaire attribuables aux facteurs de risque vasculaires chez les sujets âgés de 65 ans et plus. L'étude 3C a été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPRB) du centre hospitalier universitaire du Kremlin Bicêtre. Le consentement écrit de chaque participant a été recueilli, ce dernier ayant la liberté de refuser une ou certaines investigations de l'étude (IRM cérébrale, échographie carotidienne, prélèvements biologiques, ...).

Recrutement des participants

Le recrutement des participants s'est basé sur les listes électorales de trois villes françaises. La taille de la cohorte a été calculée pour que le nombre d'événements cognitifs (démence) ou cérébro-vasculaires (AVC) attendus en quatre ans donne une puissance suffisante pour détecter des augmentations de risque modérées. Le recrutement des participants a débuté en mars 1999 et s'est poursuivi jusqu'en mars 2001. L'étude a inclus au total 9693 participants (taux de participation, 37%), parmi lesquels 399 sujets ont été exclus en raison du refus de l'entretien médical (n=392) ou de leur âge inférieur à 65 ans à l'inclusion (n =7) (3C study Group 2003). La cohorte 3C était donc initialement constituée de 9294 personnes. Conformément au protocole de l'étude, environ 50% des participants ont été recrutés à Dijon (4931) et environ 25% dans chacun des autres centres (2104 à Bordeaux et 2259 à Montpellier).

Critères d'inclusion

Tout sujet âgé de 65 ans ou plus non institutionnalisé, ayant un téléphone, inscrit sur les listes électorales et résidant dans une des zones géographiques sélectionnées était éligible. Il n'y avait pas de critères d'exclusion particuliers.

Information

Les données ont été recueillies par des enquêteurs spécifiquement formés, lors de visite au domicile du participant et/ou au centre d'examen. Plusieurs types de données ont été collectés dans cette étude par auto-questionnaire et par interview en face à face:

- Les données sociodémographiques ;
- Les données cliniques
- Les données paracliniques ;
- Les données biologiques ;

La plupart des données cliniques, des facteurs psychosociaux, des données sur les facteurs de risque a été collectée lors du bilan initial et au cours du suivi (Figure 6).

A l'inclusion, les données sur les antécédents cardiovasculaires étaient recueillies uniquement sur la déclaration des participants.

Les AVC prévalents ont été suspectés chez les participants ayant répondu positivement aux questions portant sur les antécédents d'AVC, avec ou sans hospitalisation. Des précisions médicales sur l'AVC le plus récent ou sur le premier si plusieurs AVC, ont été recherchées chez ceux déclarant un AVC, lors d'un entretien médical ultérieur. D'autres antécédents cardiovasculaires ont été également recueillis. Il s'agissait des troubles du rythme (arythmie, fibrillation ventriculaire), de l'artérite des membres inférieurs, de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde, des antécédents d'angioplastie coronaire (dilatation), de chirurgie coronaire (pontage), d'antécédents de chirurgie cardiaque (autre que pontage), d'une intervention carotidienne, d'un anévrisme de l'aorte abdominale et d'une chirurgie au niveau des artères des jambes.

La prise de sang, l'électrocardiogramme et les mesures de pression artérielle, ont été réalisés lors du bilan initial mais pas toujours répétés au cours du suivi. La pression artérielle brachiale en position assise a été mesurée au bilan initial et à chaque suivi.

Prise de médicaments

Les différents traitements médicamenteux ont été inventoriés en incluant les prises de médicaments dans le mois précédant l'inclusion dans l'étude. Dans la mesure du possible, les enquêteurs complétaient l'information fournie par les participants en consultant les ordonnances et les boîtes des médicaments. Pour près de la moitié des participants, les données sur les différents traitements étaient chaînées avec la base de données de l'assurance maladie afin de récolter plus d'information.

Mesure de la pression artérielle

La pression artérielle a été mesurée lors de la visite à domicile par un appareil automatique. Le sujet devait être en position assise, le bras placé de telle façon que l'avant-bras soit situé au milieu du sternum. La pression artérielle était mesurée après cinq minutes de repos à deux reprises au bras droit. Dans le suivi, 3 ou 2 minutes de repos était observé avant la deuxième mesure.

Dosages de la créatinine sérique et des autres paramètres biologiques

Dans la cohorte 3C, une prise de sang a été systématiquement proposée aux participants, et réalisée le matin à jeun.

Les dosages de la créatinine sérique et des autres paramètres biologiques tels que la glycémie, le cholestérol (total, (lipoprotéines de haut et bas poids moléculaires : HDL, LDL), et les triglycérides ont été centralisés à Dijon et réalisés par un même laboratoire.

Dans cette thèse, nous avons utilisé les mesures biologiques (glycémie, créatinine sérique, cholestérol total, lipoprotéines de haut et bas poids moléculaires : (HDL, LDL), et les triglycérides), réalisées à l'inclusion et au suivi à quatre ans. Pour la calibration des mesures de créatinine sérique, un échantillon aléatoire de participants a été tiré de la cohorte, et la créatinine sérique a été calibrée par la méthode de référence par spectrométrie de masse avec dilution d'un isotope (IDMS).

Recueil des évènements vasculaires

Les participants ont été examinés à 2 ans (2001- 2002), 4 ans (2003-2004), 7 ans (2006-2007) et 10 ans (2009-2010) après leur inclusion dans l'étude. De façon intermédiaire, un suivi postal a été réalisé à 5/6 ans.

Les évènements ont été recueillis et validés selon des procédures bien définies comme suit.

Les évènements étaient recherchés lors de l'entretien, pour un éventuel évènement déclaré par le participant. Pour tout évènement déclaré, une recherche d'informations complémentaires était effectuée auprès du médecin traitant et/ou des services d'hospitalisation. La validation de l'évènement était réalisée par un comité de validation composé de plusieurs experts, et, pour les décès, la même procédure de validation était appliquée pour toute suspicion de décès de cause vasculaire.

Les évènements de type AVC

L'AVC a été défini selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme le « développement rapide de signes cliniques témoignant d'une dysfonction cérébrale focale ou globale dont les symptômes ont duré au moins 24 heures ou ont entraîné un décès, sans autre cause apparente que vasculaire ». Les évènements de type AVC, ont été recherchés par un questionnaire standardisé à chaque visite de suivi ainsi que par la notification des évènements par les patients eux-mêmes.

Les évènements coronaires

En ce qui concerne les évènements coronaires, dans chaque centre 3C, un médecin est chargé de documenter les évènements rapportés par les participants (contact avec les médecins traitants, compte-rendus d'hospitalisation, etc.) Les informations recueillies sont ensuite transmises aux panels d'experts chargés d'établir les diagnostics sur la base de critères standardisés. L'IDM est défini comme le développement d'une onde Q, ou d'une douleur cardiaque associée à des enzymes élevées (élévation des créatine-phospho-kinases musculo-cérébrales, CPK-MB, à plus de 2 fois la limite supérieure), ou une élévation des CPK-MB et l'apparition d'un bloc de branche gauche.

Les décès cardiovasculaires

Dans la cohorte 3C, deux procédures « parallèles » existent pour le recueil des causes de décès. Dans un premier temps et de façon régulière, tout au long du suivi, chaque décès est investigué en recueillant le maximum d'informations auprès des médecins traitants, des services d'hospitalisation,

des établissements d'hébergement et éventuellement de l'entourage quand on n'a pas d'autres sources. Parallèlement à cette procédure, une demande a été faite auprès du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), à deux reprises au cours du suivi afin d'avoir accès aux causes de décès figurant sur les certificats de décès. Les causes de décès sont obtenues à partir des certificats de décès, des autopsies et des fichiers des légistes (si disponibles), des comptes rendus hospitaliers et des enquêtes auprès du médecin de garde, de la famille et des témoins, puis validées par un comité de validation composé de plusieurs experts.

Les décès ont été ensuite classés par le comité d'experts de validation des événements en : mort cardiaque subite, en décès dû à un trouble circulatoire, en autre mort vasculaire, ou en mort d'origine non vasculaire. Enfin, les causes de décès étaient ensuite retranscrites en « clair » et codées selon les critères de la 10^{ème} version de la classification internationale des maladies.

Les travaux de cette thèse ont porté sur les trois centres de la cohorte des 3C, et ils s'inscrivent dans le cadre global d'une étude ancillaire visant à étudier la MRC chez les personnes âgées. (Stengel et al. 2011) Plus spécifiquement, nous avons étudié, les déterminants de l'hypertension artérielle résistante et le lien entre la MRC et l'hypertension artérielle résistante ainsi que le pronostic à 10 ans associé à l'effet conjoint de ces deux facteurs.

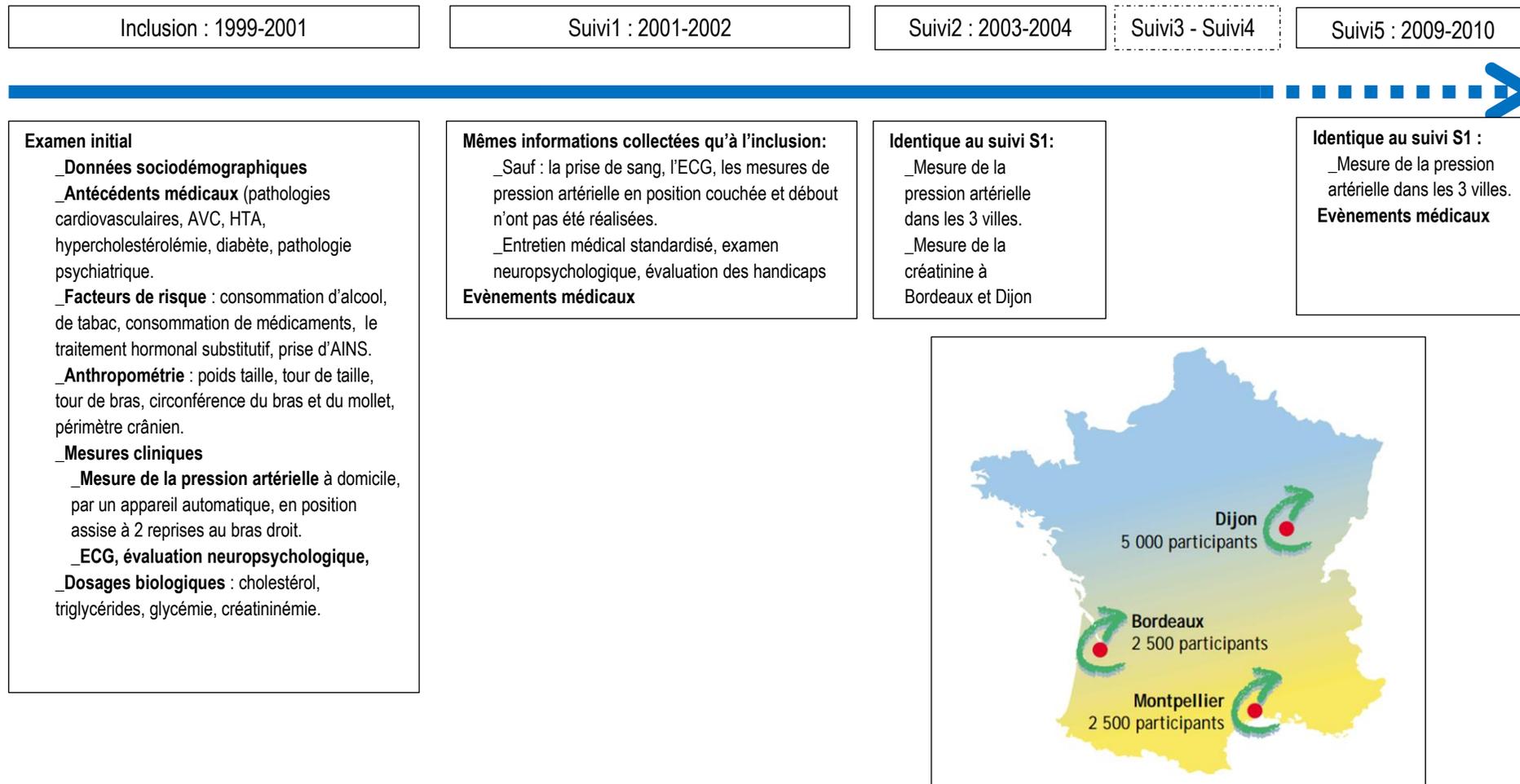


Figure 6 : Schéma de l'étude 3 Cités

Légende : AVC : Accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ECG : Electrocardiogramme.;

2.2 Déclin de la fonction rénale et hypertension artérielle apparemment résistante au traitement chez le sujet âgé

2.2.1 Introduction

Comme nous l'avons déjà évoqué dans les sections précédentes, malgré la prise de traitement antihypertenseur, l'HTA peut évoluer vers une hypertension artérielle résistante au traitement chez une partie des personnes hypertendues. Il est connu que, la fonction rénale diminue de façon physiologique de l'ordre de 0,75 ml/min/1,73m² par an. Si le lien entre le niveau de la fonction rénale et le contrôle de la pression artérielle est bien établi, la relation entre le niveau de la fonction rénale et l'HTA résistante est peu étudiée. En particulier, chez le sujet âgé, si le vieillissement constitue en soi un facteur de risque de mauvais contrôle de l'HTA, peu d'études ont analysé le lien longitudinal entre la baisse de la fonction rénale et la survenue d'une hypertension artérielle résistante indépendamment des facteurs de risque traditionnels notamment, l'âge, le diabète et les antécédents cardiovasculaires. La prévalence de l'HTAR serait élevée dans la MRC et, en particulier chez les personnes âgées vivant dans la population générale. La MRC est associée à la survenue de l'HTAR, indépendamment des autres facteurs de risque chez le sujet âgé.

2.2.2 Objectifs

Etudier l'association transversale entre la fonction rénale et l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement.

Etudier la relation longitudinale entre la rapidité du déclin de la fonction rénale et le développement de l'Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement après 4 ans de suivi.

2.2.3 Population et Méthodes

Schéma d'étude et participants

(L'étude 3C est une cohorte prospective en population générale qui a inclus entre mars 1999 et mars 2001, 9294 sujets âgés de 65 ans ou plus, non institutionnalisés, sélectionnés aléatoirement à partir des listes électorales de trois villes françaises, Bordeaux (2104), Dijon (4931), et Montpellier (2259). La PA et la fonction rénale ont été mesurées à l'inclusion chez 8695 participants, parmi lesquels 4265 avaient une hypertension artérielle traitée. Sur les 8695 participants avec des mesures de PA et de la fonction rénale, 6.848 ont été examinés au suivi de 4 ans, parmi lesquels 3865 étaient traités pour hypertension artérielle (Figure 7).

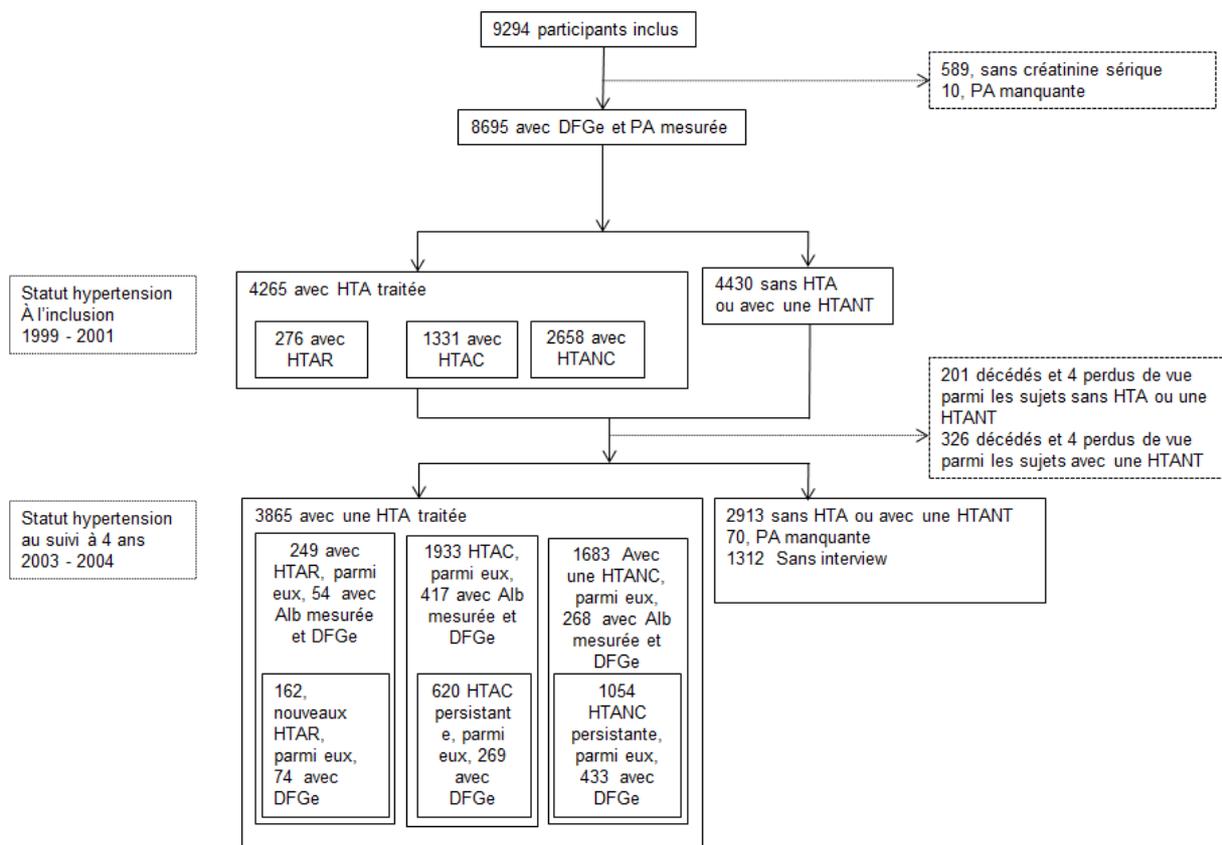


Figure 7 : Schéma d'inclusion des participants

Abréviations: Alb : Albuminurie mesurée ; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé; PA : Pression artérielle; HTA : Hypertension artérielle; HTANT : hypertension artérielle non traitée ; HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement; HTAC : HTA contrôlée; HTANC : HTA non contrôlée avec ≤ 2 médicaments antihypertenseurs; HTAC persistante : HTA contrôlée au cours du suivi à 4 ans ; HTANC persistante : HTA non contrôlée avec ≤ 2 médicaments antihypertenseurs au cours du suivi à 4 ans.

Recueil des données

Un personnel formé a administré des questionnaires standardisés et réalisé les examens cliniques à l'inclusion et au suivi à 4 ans. Les données sociodémographiques, le niveau d'étude, le revenu mensuel, le tabagisme et les antécédents médicaux ont été collectés. Les antécédents cardiovasculaires incluaient les maladies coronariennes, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, la maladie artérielle périphérique, et la chirurgie de l'artère ou une angioplastie. L'obésité a été définie comme un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg / m². Les

données sur les prises des médicaments ont été recueillies et codées selon le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique de l'Organisation mondiale de la Santé. Les trois centres ont réalisé des prélèvements sanguins à l'inclusion. Pour des raisons financières et à cause des objectifs spécifiques dans chaque centre, seuls deux centres (Bordeaux et Dijon) ont réalisé des prélèvements sanguins à 4 ans et un seul (Bordeaux) a réalisé des prélèvements urinaires. L'hypercholestérolémie a été définie comme l'utilisation des statines ou une cholestérolémie à jeun $\geq 6,2$ mmol / L. Le diabète a été défini comme l'utilisation actuelle des médicaments antidiabétiques ou une glycémie à jeun $\geq 7,2$ mmol / L ou une glycémie post prandiale ≥ 11 mmol / L.

Evaluation de la maladie rénale chronique et du taux de déclin de la fonction rénale

A l'inclusion, la créatinine a été dosée dans un seul laboratoire par la méthode de Jaffé et les mesures ont été ensuite calibrées sur la méthode de référence par spectrométrie de masse avec dilution d'un isotope (IDMS) (Stengel et al. 2011). Nous avons utilisé les équations «*Modification of Diet in Renal*» (MDRD-DFGe), «*Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*» (CKDEPI-DFGe), et celle de «*The Berlin Initiative Study 1*» (BIS1-DFGe), pour estimer le DFG sans corriger la valeur selon la race car l'information n'était pas disponible (Levey et al. 2006; Levey et al. 2009; Schaeffner et al. 2012). La MRC a été définie comme un DFGe < 60 mL / min par 1.73m^2 (National Kidney Foundation. 2002).

Au suivi à 4 ans, 1629 parmi les 3865 participants avec une hypertension artérielle traitée ont eu une deuxième mesure de la créatinine standardisée de façon similaire ; 739 participants parmi ces derniers ont eu une mesure du ratio protéine-sur-créatinine urinaire (RPC), et le RAC quand la protéinurie était < 300 mg / L. L'albuminurie a été définie comme un RAC ≥ 3 mg / mmol ou un RPC ≥ 30 mg / mmol chez les participants pour lesquels le RAC était manquant (n = 23). Pour chaque participant, nous avons calculé la pente du DFGe en mL / min / $1,73$ m² par an comme étant la différence entre le DFGe à 4 ans et le DFGe à l'inclusion divisé par la durée totale de suivi.

Mesure de la pression artérielle et définition du statut contrôle de l'hypertension artérielle

Au cours des 2 consultations, le personnel a mesuré à deux reprises la PA à domicile, au niveau du bras droit du sujet à l'aide d'un tensiomètre électronique validé avec un brassard de taille appropriée (OMRON M4; OMRON Corp., Kyoto, Japon), après au moins cinq minutes au repos en position assise (Brindel et al. 2006). La moyenne de ces deux mesures a été utilisée dans les analyses.

Définition du statut de contrôle de l'HTA

La variable *statut du contrôle de l'HTA*, a été traitée comme une variable catégorielle à 3 modalités : hypertension artérielle contrôlée, hypertension artérielle non contrôlée non résistante et hypertension artérielle apparemment résistante au traitement.

L'hypertension artérielle a été définie comme contrôlée (HTAC) si la PAS et la PAD étaient < 140 et < 90 mm Hg respectivement, avec ≤ 3 classes d'antihypertenseurs, et non contrôlée non résistante (HTANC), si elles étaient ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs ; l'HTAR a été définie comme une pression artérielle non contrôlée PAS et/ou une PAD ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg chez les participants recevant au moins 3 classes d'antihypertenseurs ou au moins 4 antihypertenseurs, quel que soit le niveau de pression artérielle. Nous avons également utilisé le seuil tensionnel de 150/90 mm Hg comme recommandé par le «*Joint National Committee 8th Report*» (JNC 8), pour les personnes âgées, afin d'évaluer son impact sur les estimations de la prévalence de l'HTAR (James et al. 2014).

Analyses statistiques

Nous avons classé les participants en 3 groupes en fonction du statut contrôle de l'hypertension artérielle et nous avons utilisé les groupes HTAC et HTANC comme références pour l'HTAR. Nous avons d'abord comparé les caractéristiques à l'inclusion entre le groupe avec HTAR et les deux autres, avec un test de Student, ou Wilcoxon pour les variables continues distribuées normalement ou non, et

le test de Khideux a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles. Nous avons également comparé la prévalence de ces trois phénotypes d'HTA selon le niveau du DFGe.

Deuxièmement, nous avons utilisé des modèles de régression logistique multinomiale pour estimer les odds ratios (OR) de l'HTAR à l'inclusion, par rapport aux deux groupes de référence. La régression multinomiale permet d'estimer l'OR d'être dans le groupe HTAC ou HTANC en prenant initialement les HTAR comme référence. Comme nous voulons estimer les ORs d'HTAR, nous avons ensuite estimé les inverses des ORs d'HTAC et d'HTANC qui représentent les ORs d'HTAR comparativement aux HTAC et aux HTANC. Les ORs d'HTAR associés à chaque baisse de 15 mL/min par 1,73m² de DFGe (équivalent à la baisse de DFGe entre deux stades de la MRC), et nous avons ajusté sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'obésité, le diabète, les antécédents de maladie cardiovasculaire, et le centre. Dans le sous-échantillon de 1629 participants qui avaient deux mesures de DFGe, nous avons estimé les ORs d'HTAR au suivi à 4 ans, associés au déclin du DFGe ≥ 3 mL / min / 1,73 m² par an et nous avons ajusté sur les mêmes co-variables et les comorbidités mises à jour à 4 ans. Le seuil de déclin de la fonction rénale de 3 mL / min / 1,73 m² par an a été retenu pour les analyses parce qu'il correspond environ à 3 fois la baisse physiologique annuelle de la fonction rénale due au vieillissement et à 2 fois la médiane de la pente du DFGe dans notre échantillon. Afin de prendre en compte le phénomène de régression vers la moyenne (Galton 1886), nous avons ajusté sur le DFGe moyen (par classe de 15 mL / min / 1,73 m²), calculé comme étant la moyenne des valeurs du DFGe à l'inclusion et à 4 ans. Enfin, l'impact de l'albuminurie sur ces associations a été analysée dans le sous-échantillon de 739 participants avec des valeurs de RAC, après avoir vérifié que les ORs d'HTAR associés au DFGe moyen et à la pente du DFGe chez ceux avec ou sans RAC étaient similaires avant l'ajustement.

Troisièmement, nous avons comparé les participants sans HTAR prévalente et ayant développé au cours du suivi une nouvelle HTAR (n=162), aux deux groupes de référence suivant avec un statut stable du contrôle de l'HTA: 620 participants avec une HTAC persistante au cours du suivi et

1054 avec une HTANC persistante (Figure 7). Pour évaluer l'association entre le DFGe à un temps donné et l'apparition d'une HTAR, nous avons estimé l'OR ajusté d'HTAR associé à chaque baisse de 15 mL / min / 1,73 m² du DFGe initial comparativement aux deux groupes de référence. Enfin, pour évaluer l'impact du déclin de la fonction rénale, nous avons estimé l'OR de survenue de l'HTAR associée à une baisse de la pente annuelle du DFGe ≥ 3 mL / min / 1.73m² par an sur la période, et nous avons ajusté sur l'âge, le sexe, le centre, le DFGe moyen (par classe de 15 mL / min / 1.73m² de baisse), et les comorbidités dans le sous-échantillon de participants ayant deux mesures de DFGe (Figure 7).

Analyses de sensibilité

Nous avons réalisé des analyses de sensibilité en utilisant des valeurs du DFG estimées à partir de deux autres équations : CKDEPI et BIS1. L'équation CKDEPI est la plus recommandée, cependant, elle n'est pas normalement distribuée dans notre échantillon (Figure 2, annexe). Nous avons également utilisé le DFGe avec l'équation BIS1, développée pour une population de sujets âgés afin de tester la robustesse de nos résultats. Un déclin du DFGe supérieur ou égal à 5 mL / min / 1.73 m² par an est considéré comme une baisse rapide de la fonction rénale selon les critères de « *Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO 2012* » (KDIGO 2013), et nous avons réalisé une série d'analyses de sensibilité avec ce seuil dans nos différents modèles et nous avons comparé les résultats obtenus avec ceux obtenus avec le seuil de 3 mL / min / 1.73m² par an utilisé dans nos analyses. Nous avons testé les interactions entre l'âge, le sexe, le diabète et le DFGe dans tous les modèles. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, Caroline du Nord) et R version 3.2.3. Nous avons considéré un test bilatéral et une probabilité de $p \leq 0,05$ a été définie comme statistiquement significative.

2.2.4 Résultats

Caractéristiques des participants à l'inclusion

Les prévalences de l'HTAR, de l'HTAC et de l'HTANC étaient respectivement de 6,5%, 31,2%, et 62,3%. Ces prévalences étaient 5,4%, 46,7% et 47,9% respectivement, en utilisant le seuil tensionnel de 150/90 mm Hg recommandé par le JNC8 pour les personnes âgées d'au moins 60 ans. Les moyennes globales du DFGe-MDRD, du DFGe-BIS1 étaient de $74 \pm 17,0$ et de $63,2 \pm 12,1$ mL / min / 1.73m^2 tandis que la médiane (intervalle interquartile) du DFGe-CKDEPI était de 75,2 (63,9 - 84,6). La prévalence globale de la MRC était deux fois plus élevée avec l'équation BIS1 qu'avec les deux autres (Tableau 5). Parmi les participants avec HTAR, environ 2% avait une PA contrôlée tout en prenant ≥ 4 antihypertenseurs. Les participants avec HTAR étaient significativement plus âgés que ceux des deux autres groupes et étaient plus souvent obèses; ils avaient plus souvent un diabète et des maladies cardiovasculaires, ainsi qu'une pression pulsée plus élevée et des facteurs sociaux étaient plus bas, mais pas de manière significative (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques des participants selon le statut de contrôle de l'HTA

Caractéristiques à l'inclusion	Total	HTAR	HTAC	p-HTAR vs HTAC	HTANC	p-HTAR vs HTANC
N	4265	276	1331		2658	
Age en années, ET	75,1±5,6*	76,1±6,0*	74,9±5,5*	0,001	75,1±5,6*	0,008
Hommes	39,5	46,4	32,0	< 0,001	42,5	0,22
PAS, mm Hg	150±22*	165±19*	127±10*	< 0,001	161±17*	< 0,001
PAD, mm Hg	83±12*	86±12	74±8	< 0,001	87±11	0,071
Pression pulsée	67±17	79±18*	53 ±10*	< 0,001	73±15*	< 0,001
HTA systolique isolée	42,7	66,3			61,6	0,124
Faible revenu	63,7	67,4	63,9	0,26	63,3	0,17
Durée étude <12ans	66,9	67,0	67,5	0,76	66,7	0,96
Ex et fumeurs actuels	38,5	43,8	35,0	< 0,01	39,8	0,19
IMC ≥30kg/m ²	18,1	28,3	17,2	< 0,001	17,4	< 0,001
Diabète	13,8	30,4	10,7	< 0,001	13,7	< 0,001
Antécédents de MCV	12,9	27,2	14,2	< 0,001	10,8	< 0,001
Hypercholestérolémie	58,1	58,3	59,3	0,77	57,4	0,77
Prise de statines	35,8	39,9	35,5	0,18	35,6	0,16
Prévalence de MRC selon équation						
DFGe-MDRD	19,0	34,8	19,0	< 0,001	17,4	< 0,001
DFGe-CKDEPI	18,5	34,4	18,3	< 0,001	17,0	< 0,001
DFGe-BIS1	38,1	50,7	37,6	< 0,001	37,1	< 0,001
Nombre de classes d'antihypertenseurs						
1	61,2		63,3		66,5	
2	30,3		30,1		33,5	
3	7,6	86,2	6,6			
4	0,8	13,0				
5	0,1	0,7				
ISRA	45,6	77,5	41,5	< 0,001	44,4	< 0,001
Antagonistes calciques	26,9	61,2	28,3	< 0,001	22,6	< 0,001
Au moins 1 diurétique	31,2	74,6	33,4	< 0,001	26,6	< 0,001
Diurétiques thiazidiques	11,9	12,3	13,7	0,548	11,1	0,541
Diurétiques épargneurs de potassium	16,8	18,8	19,7	0,747	15,2	0,108
Au moins 1diurétique de l'anse	12,2	46,4	12,9	< 0,001	8,4	< 0,001
β-bloquants	34,9	60,5	34,1	< 0,001	32,6	< 0,001
α-β-bloquants	0,8	1,8	0,9	0,178	0,7	0,068
α-bloquants	9,1	40,5	5,9	< 0,001	7,4	< 0,001
Au moins 1 vasodilatateur	25,6	23,6	26,6	0,294	25,4	0,493

Valeurs sont en pourcentage, moyenne ± ET (écart type). **Abréviations:** HTAR: hypertension apparemment résistante au traitement; HTAC: hypertension contrôlée; HTANC: hypertension artérielle non contrôlée avec ≤ 2 médicaments antihypertenseurs; Hypertension systolique isolée définie comme PAS≥140 mmHg; ISRA: inhibiteurs du système rénine-angiotensine; MCV: maladies cardio-vasculaires; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé. MDRD: Modification of diet in Renal Disease; CKDEPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: The Berlin Initiative Study 1. Diabète : Utilisation d'antidiabétiques ou glycémie à jeun ≥7.2 mmol / L ou glycémie post prandiale ≥ 11 mmol / l; Hypercholestérolémie : Prise de statines ou cholestérolémie à jeun≥ 6,2 mmol / L; Faible revenu : <34440 € / an. MRC: maladie rénale chronique définie comme un DFGe < 60mL / min par 1.73m².

Ils étaient également plus souvent des hommes et anciens ou fumeurs actuels par rapport à ceux avec HTAC. La prévalence de l'HTAR augmente avec la diminution du DFGe et est 3 à 4 fois plus élevée chez les participants avec un DFGe < 45 ml / min par 1.73m² quel que soit l'équation utilisée (Figure 8).

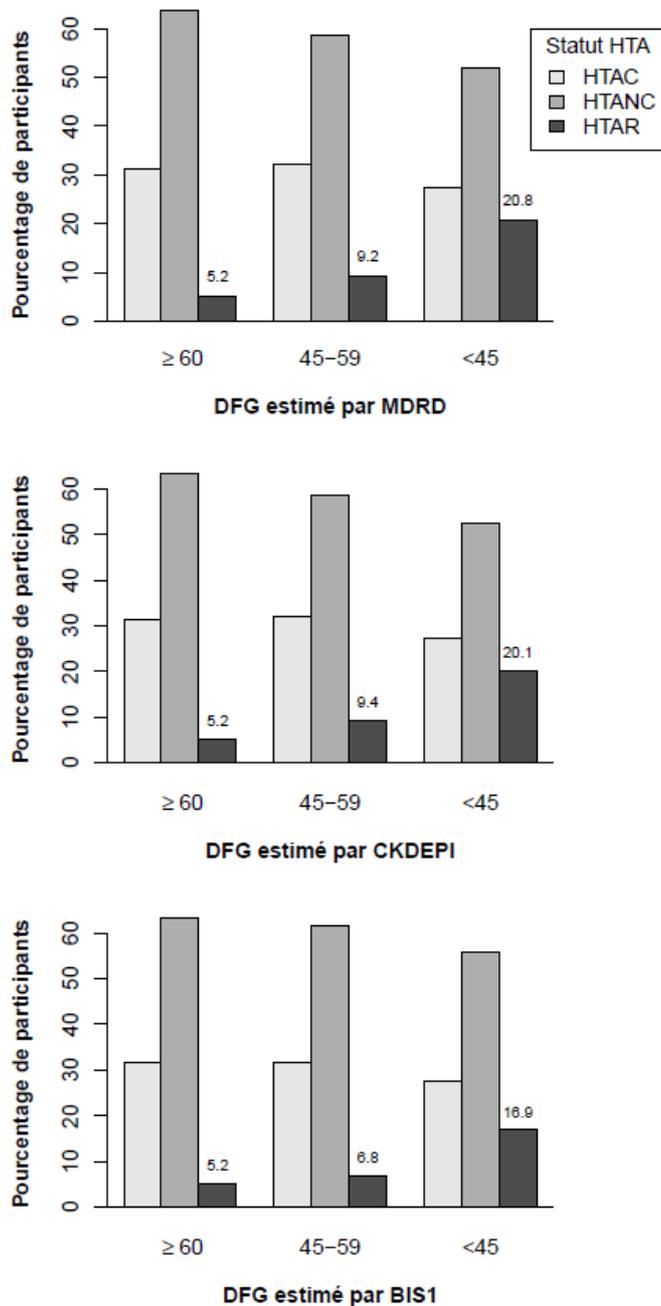


Figure 8 : Prévalence du statut de contrôle de l'hypertension artérielle selon le DFGe estimé par les équations MDRD, CKDEPI et BIS1 à l'inclusion

Abréviations: HTAC: hypertension contrôlée; HTAR: Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée non résistante avec ≤ 2 antihypertenseurs; DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease study; CKDEPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: the Berlin Initiative Study equation 1. Catégories de DFGe en mL/min par 1.73m²: ≥ 60 , 45-59 and <45. p-value de comparaison globale des fréquences de l'HTAR, de l'HTAC et de l'HTANC selon les niveaux de DFGe étaient < 0.001 pour chaque équation.

Environ 75% des participants avec une HTAR ont rapporté des prises de diurétiques et d'ISRA tandis que 66% prenaient des antagonistes calciques et des bêta-bloquants.

Fonction rénale et prévalence de l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement

A l'inclusion, un niveau plus bas de DFGe-MDRD était indépendamment associé à des ORs augmentés d'HTAR, comparés aux deux groupes de référence (Tableau 6, partie I). Ces ORs étaient plus élevés avec un DFG estimé selon les équations CKDEPI et BIS1 (Tableau 1 en annexe).

Dans le sous-échantillon de participants avec une deuxième mesure de DFGe à quatre ans, le pourcentage de ceux qui avaient un déclin annuel ≥ 3 mL / min par $1,73$ m² était de 27,7% pour l'équation MDRD, 24,3% pour CKDEPI, et 21,1% pour l'équation BIS1; ces pourcentages étaient de 10,1%, 8,6% et 4,4%, respectivement, pour un déclin annuel du DFGe ≥ 5 mL / min par $1,73$ m² par an. Un déclin annuel du DFGe-MDRD ≥ 3 mL / min par $1,73$ m² était associé à un OR augmenté d'HTAR, indépendamment des co-variables et du DFGe-MDRD moyen (Tableau 6, partie II). Des résultats similaires ont été trouvés avec le DFG estimé avec les équations CKDEPI et BIS1 (Tableau 2 en annexe). Avec le seuil de déclin annuel du DFGe ≥ 5 mL / min / $1,73$ m², les ORs étaient plus élevés et les intervalles de confiance plus larges (Tableau 5 en annexe). Ces résultats ont été confirmés avec l'utilisation du DFGe moyen et le déclin rapide du DFGe calculés par équation MDRD et avec le déclin rapide dans le sous-groupe avec des mesures de RAC, mais les ORs étaient légèrement atténués après l'ajustement sur l'albuminurie (Tableau 6, partie III). L'albuminurie était associée à un OR d'HTAR significativement élevé, uniquement lorsqu'on comparait les participants avec HTAR à ceux avec une HTAC mais pas avec les HTANC. Ces résultats n'étaient pas modifiés lorsque les équations CKDEPI et BIS1 étaient utilisées (Tableaux 3 et 6, annexe).

Tableau 6 : Association entre le déclin de la fonction rénale et de la fonction rénale, et la prévalence de l'HTAR à l'inclusion, et au suivi à 4 ans

	HTAR vs HTAC	HTAR vs HTANC
	OR Ajustés [95% IC]	
Participants à l'inclusion : HTAR à l'inclusion	n= 276 vs 1331	n=276 vs 2658
Age par 5ans	1,17 [1,03-1,32]	1,10 [0,98-1,24]
Hommes	1,72 [1,23-2,41]	0,96 [0,70-1,32]
Ex et fumeurs actuels	0,99 [0,71-1,37]	1,05 [0,77-1,43]
IMC \geq 30 kg/m ²	1,80 [1,32-2,46]	1,80 [1,34-2,42]
Diabète	3,37 [2,44-4,66]	2,61 [1,95-3,49]
Antécédent MCV	1,72 [1,24-2,40]	2,87 [2,10-3,92]
DFGe par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,29 [1,16-1,48]	1,33 [1,19-1,48]
Participants avec DFGe à 4 ans : HTAR at 4 ans	n=114 vs 823	n=114 vs 692
Age par 5ans	1,00 [0,79-1,28]	0,85 [0,66-1,08]
Hommes	1,77 [1,07-2,93]	1,05 [0,63-1,74]
Ex et fumeurs actuels	1,44 [0,88-2,35]	1,41 [0,86-2,31]
IMC \geq 30 kg/m ²	2,24 [1,40-3,58]	2,20 [1,37-3,53]
Diabète*	3,77 [2,39-5,96]	3,11 [1,97-4,93]
Antécédent MCV **	0,99 [0,59-1,66]	1,45 [0,85-2,46]
DFGe moyen par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,23 [0,99-1,51]	1,28 [1,04-1,59]
Déclin du DFGe \geq 3 mL/min/1,73m ²	1,77 [1,17-2,70]	2,06 [1,35-3,16]
Participants avec DFGe et albuminurie : HTAR à 4ans	n=54 vs 417	n=54 vs 268
Age par 5 ans	0,75 [0,53-1,07]	0,68 [0,47-0,97]
Hommes	1,11 [0,60-2,07]	0,93 [0,49-1,77]
Diabète	5,32 [2,81-10,0]	4,93 [2,53-9,62]
DFGe moyen par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,15 [0,87-1,53]	1,19 [0,89-1,59]
Déclin du DFGe \geq 3 mL/min/1,73m ² par an	1,56 [0,85-2,88]	1,91 [1,02-3,60]
Albuminurie	2,49 [1,20-5,18]	1,95 [0,92-4,13]

Toutes les analyses étaient ajustées sur le centre

Abreviations : HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée avec \leq 2 antihypertenseurs ; OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance à 95% ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé par équation MDRD;MDRD : Modification of diet in renal disease ; MCV : Maladies cardiovasculaires.Définitions : Diabète : Prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeûn \geq 7,2 mmol/L ou glycémie post prandiale 11 mmol/L ; *Diabète:définition mis à jour avec le statut diabétique déclaré à 4 ans; MCV : Maladies cardiovasculaires; **MCV: mis à jour avec les événements non-fatals incidents entre l'inclusion et le suivi à 4 ans; DFGe moyen :Moyenne du DFGe entre l'inclusion et le suivi à 4 ans ; le déclin du DFGe a été calculé comme DFGe à 4 ans moins le DFGe à l'inclusion divisé par le nombre absolu d'années.

Evolution du statut contrôle de l'hypertension artérielle au cours du suivi à 4 ans

Parmi les 8695 participants à l'inclusion, 78% avaient une PA mesurée au suivi à 4 ans ; 15,1% ont refusé de participer à l'étude, la pression artérielle était manquante à l'examen clinique pour 0,8%, et 6% sont décédés (Tableau 7). A 4 ans, 6,5% étaient considérés comme HTAR, 50% avaient une HTAC, et 43,5% avaient une HTANC. Parmi ceux qui n'avaient pas d'HTAR à l'inclusion, 162 ont développé une HTAR au cours du suivi ; 149 (92%) parmi les participants traités pour hypertension et sans HTAR à l'inclusion, soit 3,5% sur les 4 ans de suivi et 0,5 pour 100 personne-années (Tableau 7).

Tableau 7 : Evolution du statut contrôle de l'hypertension artérielle au cours du suivi

Statut HTA à l'inclusion	Statut HTA au suivi à 4ans											
	Connu (n=6778)							Inconnu (n=1847)				
	Non-HTA	HTANT	HTAC	HTANC	HTAR	PA manquante	n	Sous total n	Vivant	Décès	Perdu-de-vue	Sous total
Non-HTA%	70,2	16,2	11,2	2,3	0,1	18	1610	77,2	22,3	0,5	364	1974
HTANT %	30,6	38,6	14,6	15,5	0,6	20	1945	76,1	23,5	0,4	511	2456
HTAC %	6,6	3,7	62,3	24,7	2,7	7	1003	64,3	35,4	0,3	328	1331
HTANC %	2,0	3,0	38,4	50,7	6,0	22	2098	69,6	30,0	0,4	560	2658
HTAR %	0,0	0,0	29,1	24,9	46,0	3	192	48,8	50,0	1,2	84	276
Total	1815	1098	1933	1683	249	70	6848	1312	527	8	1847	8695

Abbréviations: HTA : Hypertension artérielle; Non-HTA: sans hypertension artérielle HTA; HTANT: Hypertension artérielle non traitée; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée avec ≤ 2 antihypertenseurs ; HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; PA : Pression artérielle.

Fonction rénale et survenue de l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement

Contrairement à l'obésité et au diabète, un niveau bas de DFGe-MDRD n'était pas associé à la survenue d'HTAR comparativement aux HTAC ou HTANC (Tableau 8, Partie I). Par contre, un déclin rapide du DFGe-MDRD (≥ 3 mL / min / 1.73 m² par an) était significativement associé à un OR plus élevé de survenue d'une HTAR quel que soit le groupe de référence et indépendamment du DFGe-MDRD moyen sur la période et des facteurs de confusion (Tableau 8, Partie II). Ces associations n'étaient pas modifiées avec l'utilisation des équations CKDEPI ou BIS1 (Table 4 en annexe). Les ORs tendaient à être plus augmentés avec le seuil de déclin du DFGe ≥ 5 mL / min / 1.73 m² par an (Table 7 en annexe).

Tableau 8 : Association entre la fonction rénale à l'inclusion, le déclin de la fonction rénale, et la survenue d'une hypertension artérielle apparemment résistante au traitement

	HTAR vs HTAC persistante	HTAR vs HTANC persistante
	OR ajustés [IC, 95%]	
Ensemble des participants à l'inclusion	n=162 vs 620	n=162 vs 1054
Age par 5 ans	1,16 [0,97-1,38]	1,02 [0,87-1,21]
Hommes	2,44 [1,67-3,55]	0,98 [0,69-1,38]
Indice de masse corporelle ≥ 30 Kg/m ²	1,57 [1,02-2,40]	1,69 [1,14-2,52]
Diabète	3,31 [2,12-5,16]	2,26 [1,53-3,35]
Antécédents de MCV	0,75 [0,44-1,28]	1,86 [1,12-3,09]
DFGe par baisse de 15 mL/min/1.73 m ²	0,99 [0,83-1,18]	0,98 [0,83-1,15]
Participants avec un DFGe à 4 ans	n=74 vs 269	n=74 vs 433
Age par 5 ans	0,94 [0,69-1,28]	0,90 [0,67-1,21]
Hommes	2,24 [1,29-3,91]	1,11 [0,66-1,86]
Indice de masse corporelle ≥ 30 Kg/m ²	1,34 [0,71-2,52]	1,65 [0,90-3,01]
Diabète	3,15 [1,60-6,21]	1,93 [1,06-3,51]
Antécédents de MCV	0,84 [0,34-2,11]	1,38 [0,58-3,31]
DFGe moyen par baisse de 15 mL/min/1.73 m ²	1,23 [0,91-1,64]	1,10 [0,83-1,45]
Déclin du DFGe ≥ 3 mL/min/1.73 m ² par an	1,89 [1,09-3,29]	1,99 [1,19-3,35]

Toutes les analyses étaient ajustées sur le centre.

Abréviations: HTAR : Nouveaux cas d'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée avec ≤ 2 antihypertenseurs ; OR: odds ratios; IC : Intervalle de confiance à 95% ; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé par équation MDRD ; MDRD : Modification of Diet in Renal Disease; MCV: Maladies cardiovasculaires.

Définitions : Diabète: prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeûn $\geq 7,2$ mmol/L ou une glycémie post prandiale ≥ 11 mmol/l ; MCV : Antécédent personnel de maladies cardiovasculaires ; DFGe moyen : Moyenne du DFGe à l'inclusion et du DFGe à 4 ans ; Déclin du DFGe : Calculé comme le DFGe à 4 ans moins le DFGe à l'inclusion divisé par le nombre d'années.

2.2.5 Discussion

Dans cette population âgée non-institutionnalisée, l'HTANC affecte 62% des sujets traités pour l'hypertension, alors que seulement 6,5% avaient une HTAR. L'originalité de cette étude réside dans le fait que la baisse rapide de la fonction rénale a été associée à un OR plus élevé d'HTAR indépendamment du niveau du DFGe et des autres facteurs de risque majeurs de l'hypertension résistante. Un autre élément nouveau est que la fonction rénale, évaluée en un point à l'inclusion, ne semble pas prédire la survenue d'une HTAR dans cette population. Ces résultats enrichissent les connaissances sur la relation entre la MRC et l'hypertension résistante et sur les perspectives cliniques pour la prise en charge de l'hypertension chez les personnes âgées.

Il est difficile de comparer la prévalence estimée dans cette étude avec d'autres, parce qu'à quelques exceptions près, les travaux précédents ont été menés dans des populations plus jeunes que la nôtre (Egan et al. 2011; Persell 2011; Weitzman et al. 2014; Sim et al. 2013; de la Sierra et al. 2011; Tanner et al. 2013). Cependant, et de façon inattendue, la prévalence de cette étude est plus faible que celle estimée dans d'autres études qui ont utilisé la même définition aux Etats-Unis (Egan et al. 2011; Persell 2011) ou chez les adultes espagnols traités pour hypertension (de la Sierra et al. 2011; Gijón-Conde et al. 2014). Une explication possible est que les mesures standardisées de pression artérielle à domicile, par un personnel bien formé, réduit l'effet blouse blanche qui contribue à augmenter la proportion de l'HTAR (Brambilla et al. 2013).

Néanmoins, ce faible pourcentage dans notre étude représentait moins de 10% (9,3%) de tous les cas de HTANC, ce qui contraste avec le pourcentage de 25 à 32% observé dans la plupart des autres études, alors que le pourcentage d'HTANC était plus élevé (Persell 2011; McAdam-Marx et al. 2009). Nos résultats ont donc plutôt tendance à refléter une sous-estimation de l'hypertension résistante due à une sous-prescription qu'une réelle faible prévalence de l'hypertension résistante.

Il peut également résulter d'une auto-sélection de participants âgés, relativement en bonne santé, dans cette cohorte en population générale. Conformément à cette hypothèse, le fait qu'environ 40% des participants avec une HTANC à l'inclusion étaient toujours non contrôlés avec 1 ou 2 médicaments à 4 ans pourrait refléter une inertie thérapeutique importante (Tableau 9). En outre, le fait que les résultats montrent que seulement 46% des participants déclaraient prendre des diurétiques de l'anse, témoigne de la sous prescription de ces médicaments pourtant recommandés dans le traitement de l'HTAR.

Tableau 9 : Modifications du traitement antihypertenseur chez 1054 participants avec une hypertension artérielle persistante, non contrôlée non résistante, au cours du suivi

Traitement à l'inclusion	Traitement à 4 ans									
	Nombre de médicaments		ACC		ISRA		Diurétiques		β-bloquants	
	1 médicament	2 médicaments	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui
Nombre de médicaments % (n)	1 76,9 (560)	23,1 (168)								
	2 17,5 (57)	82,5 (269)								
ACC % (n)										
non			92,0 (750)	8,0 (65)						
oui			27,6 (66)	72,4 (173)						
ISRA % (n)										
non					73,7 (426)	26,3 (152)				
oui					11,1 (53)	88,9 (423)				
Diurétiques % (n)										
non							92,2 (718)	7,8 (61)		
oui							25,5 (70)	74,5 (205)		
β-bloquants % (n)										
Non									91,6 (669)	8,4 (61)
oui									13,3 (43)	86,7 (281)

Abréviations : ACC : Antagonistes des canaux calciques ; ISRA : Inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Les facteurs de risque le plus souvent liés à l'HTAR dans les précédentes études transversales comprennent l'âge, le sexe, l'obésité, le diabète et la MRC. Nous confirmons la forte association avec le diabète et l'obésité (Weitzman et al. 2014; Sim et al. 2013; Tanner et al. 2013) et renforçons ces résultats en montrant la valeur prédictive potentielle de ces deux facteurs mesurés à un point donné sur l'incidence de l'HTAR. En revanche, la relation avec l'âge et le sexe est moins évidente. Seules quelques études ont montré des associations significatives entre l'âge et l'HTAR (Tanner et al. 2013; Sim et al. 2013). Dans notre étude, les hommes étaient plus à risque d'avoir une HTAR comparativement à l'HTAC, mais pas avec l'HTANC, et cela révèle probablement un plus mauvais contrôle de la pression artérielle chez les hommes que chez les femmes, comme cela a été précédemment rapporté dans cette population (Brindel et al. 2006). Conformément à plusieurs autres études, nous avons également trouvé une prévalence d'HTAR environ deux fois plus élevée chez les participants avec une MRC (Persell 2011; Sim et al. 2013; Tanner et al. 2013; Gijón-Conde et al. 2014; McAdam-Marx et al. 2009).

Il faut souligner que les trois équations ont donné des résultats similaires sur les associations entre la MRC et l'hypertension artérielle résistante. Cependant, alors que les équations MDRD et CKDEPI fournissent des estimations similaires de prévalence de la maladie rénale chronique, les estimations basées sur l'équation BIS1 étaient deux fois plus élevées. Deux études ont évalué la performance de ces équations dans une population de sujets âgés en France (Vidal-Petiot et al. 2014; Koppe et al. 2013). Bien que les deux études aient conclu à l'efficacité de l'équation BIS par rapport aux deux autres équations, elles étaient en désaccord sur l'ampleur du biais induit par l'équation BIS par rapport au DFG mesuré. Cependant, conclure laquelle des équations est la meilleure va au-delà des objectifs de notre étude.

L'importance majeure de cette étude est qu'elle fournit une preuve supplémentaire de l'association longitudinale entre le déclin de la fonction rénale et l'HTAR. Premièrement, elle montre qu'un déclin rapide du DFG est fortement associé à l'apparition d'une HTAR sur une période de 4 ans,

indépendamment du niveau moyen du DFGe sur cette période et d'autres comorbidités. Bien qu'il n'ait pas été possible d'ajuster sur l'albuminurie, qui était manquante à l'inclusion, nous avons pu montrer que dans le sous-groupe de participants avec des mesures d'albuminurie à 4 ans, qu'un déclin rapide du DFGe restait fortement associé à l'HTAR après ajustement sur albuminurie à 4 ans, ainsi que sur d'autres co-variables. Ces résultats corroborent ceux de l'étude de Tanner et coll (Tanner et al. 2013), montrant qu'un bas niveau de DFGe et une albuminurie élevée contribuent de façon indépendante à la prévalence élevée de l'HTAR. Parce que le taux de déclin de la fonction rénale a été mesurée au cours de la même période que l'HTAR, il est impossible de dire lequel des deux est cause ou conséquence. Toutefois, le fait que le déclin de la fonction rénale au cours de la période soit associé à la survenue de l'HTAR accroît la probabilité que la fonction rénale est cause de l'HTAR. Plusieurs autres arguments sont en faveur du rôle causal du déclin de la fonction rénale. Bien qu'il soit bien établi que le mauvais contrôle de la pression artérielle augmente le risque de progression de la maladie rénale chronique, une albuminurie modérée ou la réduction du DFGe peuvent précéder l'apparition de l'hypertension artérielle (Brantsma et al. 2006; Kestenbaum et al. 2008; Xu et al. 2014; Viazzi & Pontremoli 2014). En outre, la résistance à l'insuline, la rétention de sodium, une activation excessive du système rénine-angiotensine, et la rigidité artérielle accrue (Briet et al. 2011), en raison du déclin de la fonction rénale sont des hypothèses qui pourraient influencer sur l'association entre la MRC et l'hypertension artérielle résistante. L'augmentation de la pression pulsée chez les participants ayant une HTAR témoigne également d'une rigidité artérielle importante.

Cette étude montre également que, contrairement à l'obésité et au diabète, la fonction rénale évaluée en un point à l'inclusion ne prédit pas la survenue de nouveaux cas d'HTAR chez les personnes âgées. Ce résultat pourrait être en défaveur de l'hypothèse d'un rôle causal de la fonction rénale dans l'hypertension résistante. Alternativement, cependant, il suggère que la vitesse du déclin de la fonction rénale est un meilleur indicateur de la sévérité des anomalies rénales chez les personnes âgées qu'une seule mesure de la fonction rénale. Nous avons précédemment montré qu'un bas niveau de DFGe sans marqueurs spécifiques de lésions rénales est fréquent dans cette population, en

particulier chez les femmes et est susceptible de refléter un vieillissement normal plutôt qu'une vraie MRC (Stengel et al. 2011; Lindeman et al. 1985). D'autres études sont nécessaires pour évaluer si oui ou non un bas niveau DFG estimé à un moment donné prédit la survenue d'une HTAR dans les populations plus jeunes.

La grande taille de l'échantillon de cette population âgée vivant en communauté et le faible taux d'attrition sur plus de 4 ans de suivi sont les principaux points forts de cette étude. Les autres points forts incluent les mesures standardisées de pression artérielle à domicile au cours des 4 années et la collecte rigoureuse de données sur les médicaments aussi bien que les mesures standardisées de créatinine sérique dans un seul laboratoire.

Cette étude a aussi ses limites. D'abord, malgré sa conception longitudinale, elle ne nous permet pas de conclure que la baisse de la fonction rénale est liée à l'hypertension résistante de façon causale. Des facteurs confondants non identifiés, autres que ceux que nous avons pris en compte, pourraient provoquer à la fois le déclin de la fonction rénale et l'hypertension artérielle résistante. En second lieu, la construction de la pente sur seulement deux points est une autre limite de cette étude. Troisièmement, parce que des informations sur l'adhérence au traitement et les doses des médicaments n'étaient pas disponibles, l'hypertension artérielle pseudo-résistante n'a pu être éliminée. De façon similaire, l'auto-mesure de la pression artérielle et les mesures ambulatoires de pression artérielle auraient été préférables aux mesures assistées par un personnel qualifié. Quatrièmement, l'absence de mesures de créatinine sérique chez certains participants au suivi à 4 ans réduit la puissance de l'analyse longitudinale. Enfin, l'absence de mesure d'albuminurie à l'inclusion ne nous a pas permis d'étudier son impact sur la survenue de nouveaux cas d'HTAR. Néanmoins, nous avons pu montrer qu'elle ne confondait pas la relation avec le déclin de la fonction rénale, une association qui est la principale conclusion de cette étude.

Dans cette population de sujets âgés, l'HTAR était peu fréquente, mais probablement sous-estimée en raison de l'inertie de thérapeutique. En plus de l'obésité et du diabète, cette étude montre

que le déclin rapide de la fonction rénale est un facteur de risque majeur pour l'hypertension résistante. Ces résultats issus de l'analyse basée sur des personnes âgées, avec des individus atteints de MRC et ne peuvent s'appliquer aux patients plus jeunes ou aux minorités ethniques. Cependant, ils appellent à une plus grande sensibilisation sur l'importance de l'hypertension résistante chez les personnes âgées. Identifier ceux qui auraient besoin d'autres investigations pour une hypertension artérielle secondaire et améliorer le traitement devraient être une priorité pour réduire les complications liées à l'HTAR.

2.3 Contrôle de l'hypertension artérielle, l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement et pronostic chez le sujet âgé avec une maladie rénale chronique

2.3.1 Introduction

Nous avons précédemment montré qu'une baisse rapide de la fonction rénale était associée à la survenue d'une HTAR dans la cohorte de 3C. Dans la littérature, il est établi que l'hypertension artérielle non contrôlée est fréquente chez les individus ayant une MRC, notamment dans les stades 3 à 5 et chez les personnes âgées, et la prévalence de l'HTAR est deux fois plus élevée chez les individus hypertendus avec que sans MRC.

Les données de la littérature montrent un niveau de risque élevé de mortalité et d'évènements cardiovasculaires associés à l'HTAR, mais très peu d'études ont évalué le rôle de la MRC dans la relation entre le mauvais contrôle de la pression artérielle et l'HTAR et le risque cardiovasculaire, en particulier chez les personnes âgées.

Notre hypothèse de travail était que la MRC pouvait modifier les risques de mortalité toutes causes et de survenue d'évènements cardiovasculaires associés au mauvais contrôle de la pression artérielle et à l'HTAR, en particulier chez les personnes âgées.

2.3.2 Objectifs

Objectif principal

Estimer le risque de mortalité toutes causes et cardiovasculaire associé à l'effet conjoint de l'HTAR et de la MRC

Objectifs spécifiques

Estimer le risque de mortalité due à un accident vasculaire cérébral (AVC) ou à une maladie coronaire associé à l'effet conjoint de l'HTAR et de la MRC.

Estimer le risque de survenue d'un AVC ou d'un évènement coronaire, fatal ou non-fatal associé à l'effet conjoint de l'HTAR et de la MRC.

Estimer le risque de récurrence d'un AVC ou d'un évènement coronaire, fatal ou non-fatal, associé à l'effet conjoint de l'HTAR et de la MRC.

2.3.3 Matériels et méthodes

Population et schéma de l'étude

L'échantillon de l'étude est constitué de l'ensemble des 4262 participants hypertendus traités âgés d'au moins 65 ans, disposant de mesures de créatinine sérique et de pression artérielle à l'inclusion, et qui ont été sélectionnés à partir des 9294 participants de la cohorte 3C à l'inclusion. Les participants ont été ensuite suivis pour les différents évènements étudiés jusqu'en 2010 (Figure 9).

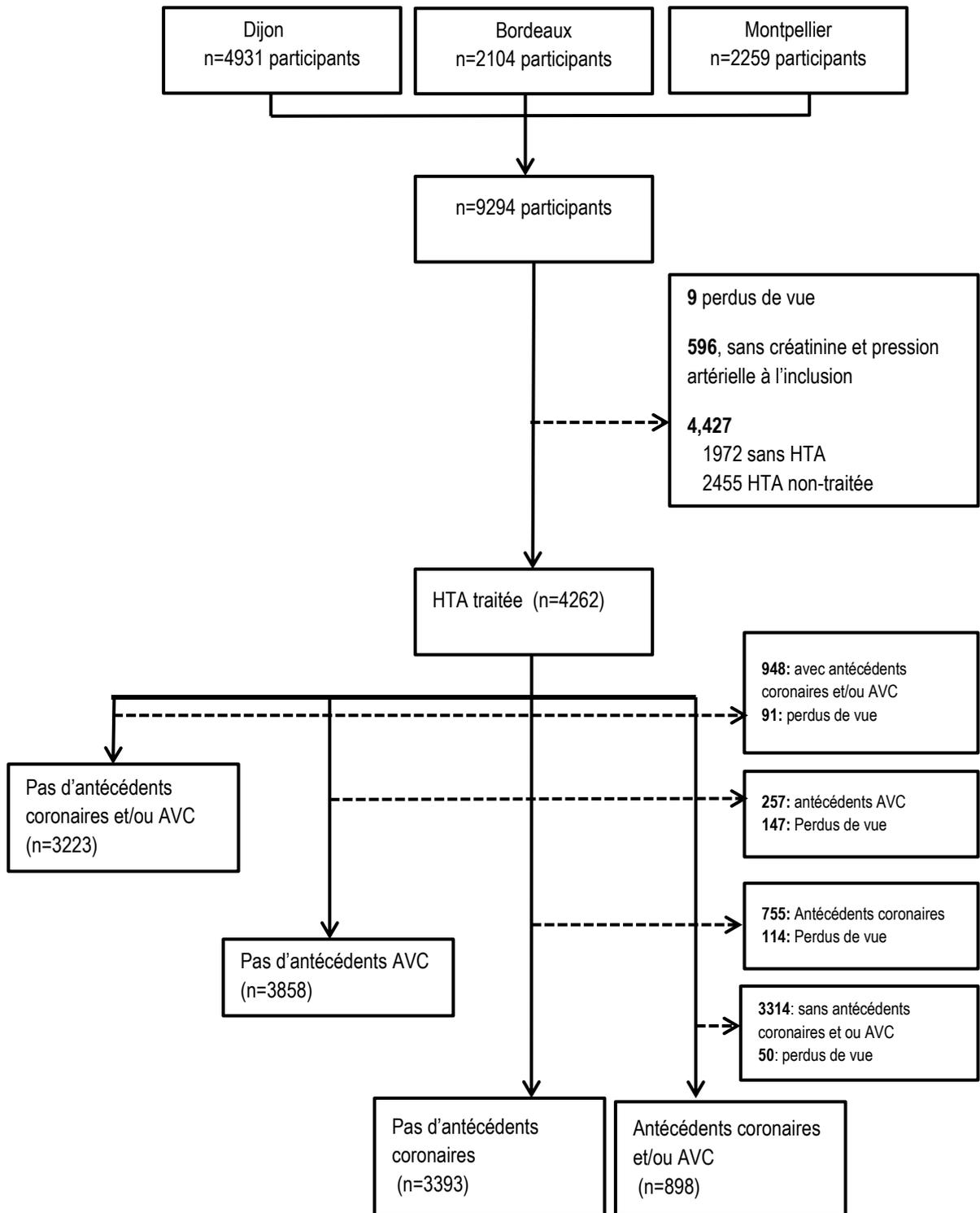


Figure 9 : Diagramme d'inclusion des participants

Abréviations : HTA : Hypertension artérielle; AVC : Accident vasculaire cérébral.

Collecte des données

Les données sociodémographiques ont été collectées au moyen d'un questionnaire standardisé administré aux participants à domicile ou dans un centre d'examens par des enquêteurs formés. Les données cliniques ont été également collectées au cours de cet entretien. Les données sociodémographiques, le niveau d'éducation, le statut tabagique et les antécédents médicaux ont été collectés. Les antécédents de maladies cardiovasculaires incluaient les maladies coronaires, l'infarctus du myocarde (IDM), l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les artériopathies périphériques et les antécédents de chirurgie artérielle ou d'angioplastie. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en kg/m^2 et classé en 3 catégories : faible poids à poids normal, surpoids et obésité, < 25 , $[25 \text{ à } 30[$, et $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, respectivement. Les données sur les médicaments, notamment sur le type de traitement ont été collectées et codées selon la classification du système «*Anatomical Therapeutic Chemical*» de l'OMS. Les prélèvements sanguins ont été réalisés dans l'ensemble des 3 centres à l'inclusion pour le dosage des paramètres biologiques. L'hypercholestérolémie a été définie comme la prise de statines ou une cholestérolémie à jeun $\geq 6,2 \text{ mmol/L}$. Nous avons défini le diabète par la prise de médicaments antidiabétiques, une glycémie à jeun $\geq 7,2 \text{ mmol/L}$, ou une glycémie non à jeun $\geq 11 \text{ mmol/L}$.

Evaluation de la maladie rénale chronique

La créatinine sérique a été dosée dans un seul laboratoire avec la technique Jaffé puis standardisée par rapport à une méthode enzymatique traçable sur la spectrométrie de masse par dilution isotopique (Stengel et al. 2011). Nous avons estimé le DFG selon l'équation MDRD sans correction pour la race, cette donnée n'étant pas disponible dans la cohorte 3C (Stengel et al. 2011). La MRC a été définie par un DFG estimé $< 60 \text{ mL/min par } 1,73\text{m}^2$ (Levey et al. 2006).

Mesure de la pression artérielle et statut de contrôle de l'hypertension artérielle

La pression artérielle a été mesurée par une infirmière, au niveau du bras droit chez chaque participant à domicile ou au centre, avec un sphygmomanomètre de type OMRON M4 (OMRON Corp.,

Kyoto, Japon) et un brassard de taille appropriée. Deux mesures de pression artérielle ont été prises, après 5 min de repos en position assise et à 3 min d'intervalle. Pour toutes les analyses, nous avons utilisé la moyenne de ces deux mesures.

Définition du statut contrôle de l'hypertension artérielle

Le statut de contrôle de l'HTA a été défini comme dans la précédente étude en trois catégories: hypertension artérielle contrôlée (HTAC), si la PAS et la PAD étaient < 140 et 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 classes d'antihypertenseurs, et non contrôlée non résistante (HTANC), si la PAS et/ou la PAD étaient ≥ 140 et/ou 90 mm Hg malgré la prise de 1 à 2 classes d'antihypertenseurs. Enfin, l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement, a été définie comme précédemment, c'est-à-dire, une PAS et/ou une PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg malgré la prise de trois classes d'antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 classes d'antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle (Chobanian et al. 2003; Egan et al. 2011).

Analyses de sensibilité

Nous avons réalisé une analyse de sensibilité en incluant la prise de diurétique dans la définition de l'HTAR. Dans ces analyses, l'HTAR a été définie par une PAS et/ou une PAD ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg malgré la prise de 3 classes d'antihypertenseurs incluant un diurétique, ou la prise d'au moins 4 classes d'antihypertenseurs, quel que soit la pression artérielle (Chobanian et al. 2003).

Evénements étudiés

Nous avons étudié la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire globale, et par cause spécifique: AVC, maladie coronaire et autres maladies cardiovasculaires. Nous avons également étudié le risque de survenue d'un AVC ou d'une maladie coronaire, fatal ou non-fatal, chez les participants sans antécédents pour ces maladies. Enfin, nous avons étudié le risque de récurrence

d'AVC ou de maladie coronaire, non-fatal ou fatal, chez les participants avec un antécédent de ces maladies à l'inclusion.

Un suivi actif a été réalisé pour tous les participants en vue d'évaluer la mortalité à 10 ans, et le statut vital est inconnu pour seulement neuf participants.

Les évènements étaient recherchés au cours d'un entretien, et pour tout évènement déclaré, une recherche d'informations complémentaires était effectuée auprès du médecin traitant et/ou des services d'hospitaliers. Un comité d'adjudication des évènements a analysé et validé tous les évènements. Les évènements cardiovasculaires ont été définis avec précision comme nous l'avons décrit dans le chapitre 1, paragraphe 1 (la cohorte des 3C).

De façon générale, lorsqu'une maladie coronaire ou un AVC étaient rapportés, toutes les informations cliniques d'hospitalisation disponibles étaient rapportées et des entretiens avec le médecin traitant, le personnel infirmier à domicile ou avec la famille du participant étaient réalisés. Ensuite, le comité d'adjudication des évènements révisait toutes les informations cliniques renseignées et les évènements étaient classés selon les critères de la classification internationale des maladies (CIM, version 10) de l'OMS (3C Group 2003).

La maladie coronaire incluait l'hospitalisation pour une angine de poitrine, un infarctus du myocarde, un décès cardiovasculaire, une dilatation ou un pontage coronarien.

L'AVC était défini comme l'apparition brutale d'un déficit focal neurologique diagnostiqué et attribué à un évènement cérébrovasculaire qui persistait plus de 24 heures. Ensuite, le comité d'adjudication classait ces évènements en AVC ischémique, AVC hémorragique ou AVC non spécifié. Lorsqu'un participant avait plusieurs évènements cardiovasculaires au cours du suivi, la date de survenue du premier évènement cardiovasculaire était utilisée dans les analyses statistiques.

Analyses statistiques

Nous avons classé les participants en 6 groupes en combinant les deux catégories du statut vis à vis de la MRC ($DFGe < \text{ou} \geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) et les trois catégories du statut de contrôle de l'hypertension artérielle, les participants avec une HTA contrôlée et sans MRC constituant le groupe de référence.

Dans un premier temps, nous avons comparé les caractéristiques à l'inclusion des participants selon les 6 modalités de la variable d'intérêt, en utilisant un test non paramétrique de Wilcoxon pour les variables non distribuées normalement, l'analyse de variance (ANOVA), pour celles ayant une distribution normale et le test de Khi-deux pour les variables catégorielles.

Dans un second temps, nous avons comparé la survie brute entre les différents groupes en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Ensuite, nous avons estimé les taux de mortalité bruts pour les décès toutes causes et cardiovasculaire, ensemble et par causes spécifiques : AVC, maladie coronaire et autres, associés à la MRC et au statut de contrôle de l'HTA, en prenant la catégorie *sans MRC et HTA contrôlée* comme référence.

Nous avons estimé les risques relatifs (ou *hazard ratios*, HR) et les intervalles de confiance à 95% correspondants en utilisant des modèles de régression multivariés de Cox, à risque proportionnel. Nous avons déterminé les taux d'incidence brute et les hasards ratios d'AVC ou de maladie coronaire fatal et non fatal chez 3223 participants, après avoir exclu 1039 participants ayant l'un ou l'autre de ces antécédents (n=948) ou perdus de vue (n=91 sans date de suivi pour ces événements).

De façon similaire, nous avons estimé séparément, l'incidence et les HRs d'AVC et de maladie coronaire, fatal et non fatal, respectivement chez 3858 et 3393 participants, après avoir exclu, dans le premier cas, ceux qui avaient un antécédent d'AVC (n=257) ou étaient perdus de vue pour cet événement (n=147), et, dans le second, ceux avec un antécédent de maladie coronaire (n=755) ou perdus de vue pour cet événement (n=114).

Enfin, nous avons déterminé les risques d'AVC ou de maladie coronaire récurrents chez 898 participants qui avaient à l'inclusion, un antécédent d'AVC et/ou de maladie coronaire. L'estimation des

HRs pour la récurrence d'une maladie coronaire associée au statut de contrôle de l'HTA et à la MRC a été effectuée également chez 714 qui avaient à l'inclusion, un antécédent de maladie coronaire. Nous n'avons pas pu réaliser une estimation des HRs pour la récurrence d'AVC du fait du faible nombre d'événements.

Nous avons utilisé l'âge comme échelle de temps afin de prendre en compte son effet sur la mortalité, et les HRs ajustés ont été estimés à partir des modèles multivariés. (Lamarca et al. 1998; Cologne et al. 2012)

Tous les modèles ont été ajustés sur le centre, le sexe, le diabète, l'IMC, les antécédents cardiovasculaires, le statut tabagique, l'hypercholestérolémie et le niveau d'études.

Nous avons testé les interactions entre la MRC et le statut de contrôle de l'HTA. D'autres interactions notamment entre la variable d'intérêt et le diabète, le sexe et les antécédents cardiovasculaires (uniquement pour l'estimation des risques de mortalité), ont été également testées. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary NC) et nous avons retenu une p-value de 5% comme seuil de significativité statistique.

2.3.4 Résultats

Caractéristiques des participants à l'inclusion

A l'inclusion, l'âge moyen des participants traités pour une HTA était de 75,1±5,6 ans et 40% étaient des hommes. Parmi les hypertendus traités, 31,2% avaient une HTAC, 62,3%, une HTA non contrôlée et 6,5%, une HTAR; 19,1% avaient une MRC définie par un DFGe < 60 mL/min/1.73 m². Parmi les participants ayant une MRC, respectivement 57% et 11,8% avaient une HTANC et une HTAR, comparés à 63,6% et 5,2% chez ceux sans MRC. Les participants avec une MRC et qui ont une HTANC ou une HTAR étaient plus âgés, plus souvent des hommes et des anciens ou des fumeurs actuels, et ils avaient plus souvent une hypercholestérolémie, un diabète, et des antécédents cardiovasculaires que ceux qui ont une HTAC et sans MRC (Tableau 10).

Les PAS et les PAD médianes étaient du même ordre de grandeur chez les participants avec et sans MRC pour ceux ayant une HTAC ou une HTANC, mais la PAS était plus élevée chez ceux avec une HTAR et une MRC. Le pourcentage des participants avec une HTAR traités avec au moins quatre classes de médicaments antihypertenseurs était deux fois plus élevé chez ceux avec que sans MRC.

Tableau 10: Caractéristiques des participants à l'inclusion, selon les statuts maladie rénale chronique et contrôle de l'hypertension artérielle

Caractéristiques à l'inclusion	Sans MRC (n=3450)			MRC (n=812)		
	HTAC n=1077	HTANC n=2194	HTAR n=179	HTAC n=253	HTANC n=463	HTAR n=96
Age, années	74,4±5,3	74,6±5,4	75,1±5,6	76,9±5,8	77,7±5,8	77,9±6,1
Hommes	31,8	43,6	46,9	32,8	37,4	44,8
Faible niveau d'études	79,3	79,2	75,4	82,2	75,4	83,3
Anciens ou fumeurs actuels	34,3	40,2	43,6	37,9	37,8	43,8
Indice de masse corporelle, kg/m ²						
< 25	43,8	36,0	25,7	42,3	39,5	29,2
[25-30[39	46,5	45,3	40,3	43,4	43,8
≥ 30	17,2	17,5	29,1	17,4	17,1	27,1
Hypercholestérolémie	57,4	57,2	56,4	67,6	58,3	62,5
Diabète	11	14,3	31,3	9,5	10,8	29,2
Antécédents cardiovasculaires	13,2	10,5	24,6	18,2	12,1	32,3
DFGe, mL/min/1,73m ²	79,4± 13,2	79,0± 12,7	79,8± 14,6	50,3±8,2	50,8±7,9	48,1±8,7
Pression artérielle, mm Hg						
PAS, médiane (IQR)	129 (121 - 135)	157 (148 - 170)	159 (149 - 175)	130 (122 - 135)	157 (148 - 172)	167 (151 - 179)
PAD, médiane (IQR)	75(69 - 80)	87(80 - 94)	86(80 - 93)	73(67 - 80)	86(79 - 93)	85(79 - 91)
Nombre de médicaments, médiane (IQR)	5 (4 - 7)	5 (3 - 7)	7 (6 - 9)	6 (4 - 8)	5 (4 - 7)	7 (6 - 9)
Antihypertenseurs						
1 classe	66,5	68,5		50,2	57,1	
2 classes	28,1	31,5		37,9	42,9	
3 classes	5,4		89,9	11,8		79,2
≥ 4 classes			9,1			20,8

Abréviations: MRC: Maladie rénale chronique; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée; HTAR: Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement; ET: écart-type; IQR: intervalle interquartile; DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé calculé selon l'équation MDRD (*Modification of Diet for Renal Diseases*). **Définitions:** MRC définie comme un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1.73m²; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs. HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs. HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; Diabète: prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeun ≥ 7.2 mmol/L ou glycémie post prandiale ≥ 11 mmol/L; Antécédents cardiovasculaires: antécédent personnel de maladie cardiovasculaire incluant, la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral, une dilatation coronarienne, un pontage coronarien, une chirurgie cardiaque et un antécédent carotidien ; Hypercholestérolémie définie comme la prise de statines ou une cholestérolémie à jeun ≥ 6.2 mmol/L; Faible niveau d'études : nombre d'année d'études ≤ 9 ans.

Mortalité toute cause et cardiovasculaire selon les statuts de MRC et de contrôle de l'hypertension

Au cours d'un suivi médian de 8,8 (7,6 - 9,4) ans, 1115 décès ont été enregistrés, parmi lesquels 305 de causes cardiovasculaires: 38 dus à un AVC, 79 dus à une maladie coronaire et 188 dus à d'autres maladies cardiovasculaires incluant l'insuffisance cardiaque, l'artériopathie périphérique, les arythmies et la mort subite. Comparativement au groupe de référence (HTAC sans MRC), l'analyse multivariée a montré que ceux qui avaient une HTANC ou une HTAR sans MRC, n'avaient pas un risque plus élevé de mortalité toutes causes et cardiovasculaire (Tableau 11).

Par contre, chez les participants avec une MRC, ceux ayant une HTAC avaient des risques de mortalité toute cause et cardiovasculaire significativement plus élevés comparés aux participants avec une HTAC contrôlée sans MRC, et cela était principalement dû à des maladies cardiovasculaires autres que l'AVC et les maladies coronaires. Les participants ayant une MRC et une HTAR avaient un risque de mortalité dû à une maladie coronaire, significativement plus élevé comparé aux HTAC sans MRC. (Figure 9 et Tableau 11). Les participants avec une HTANC et une MRC n'avaient pas un risque de mortalité significativement différent de celui des participants hypertendus contrôlés sans MRC. Nous n'avons pas pu estimer le risque de mortalité par AVC du fait du faible nombre de décès.

Les interactions testées entre le statut de contrôle de l'HTA et la MRC n'étaient pas significatives pour la mortalité toute cause et cardiovasculaire ainsi que pour la mortalité par maladie coronaire. L'interaction entre le statut contrôle de l'HTA et la MRC était à la limite de la significativité dans le modèle d'estimation du risque de mortalité due une cause cardiovasculaire autre que l'AVC ou la maladie coronaire (*p-value*, 0.07). Aussi, nous n'avons trouvé aucune interaction significative entre les statuts de contrôle de l'HTA combiné à la MRC, et l'indice de masse corporelle, le diabète et les antécédents cardiovasculaires.

Les résultats sur l'association entre les statuts de contrôle de l'HTA et la MRC et la mortalité toute cause et cardiovasculaire ont été confirmés dans l'analyse de sensibilité où l'HTAR a été définie en incluant la prise d'un diurétique comme critère (Tableau 9, annexe).

Tableau 11 : Taux bruts de mortalité et risques relatifs ajustés de mortalité toute cause et cardiovasculaire selon les statuts de maladie rénale chronique et de contrôle de l'hypertension artérielle

Mortalité	Effectifs	Cas	Taux de mortalité brut [IC, 95%]*	HR ajustés [IC, 95%]
Toutes causes				
Total participants	4262	1115	32,9 [31,0-34,9]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	260	29,6 [26,2-33,4]	Référence
HTANC	2194	480	27,0 [24,7-29,5]	0,86[0,74 - 1,01]
HTAR	179	59	43,1 [33,1-55,2]	1,09[0,82 - 1,46]
<i>MRC</i>				
HTAC	253	100	53,5 [43,8-64,8]	1,33[1,06 - 1,68]
HTANC	463	170	48,9 [42,0-56,7]	1,14[0,93 - 1,39]
HTAR	96	46	70,1 [51,9-92,6]	1,34[0,98 - 1,85]
Total cardiovasculaire				
Total participants	4262	305	9,0 [8,0-10,0]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	68	7,7 [6,1-9,8]	Référence
HTANC	2194	119	6,7 [5,6-8,0]	0,82[0,60 - 1,11]
HTAR	179	21	15,4 [9,8-23]	1,34[0,81 - 2,23]
<i>MRC</i>				
HTAC	253	33	17,7 [12,4-24,5]	1,63[1,07 - 2,48]
HTANC	463	49	14,1 [10,6-18,5]	1,28[0,87 - 1,87]
HTAR	96	15	22,8 [13,3-36,7]	1,56[0,88 - 2,77]
Accident vasculaire cérébral				
Total participants	4262	38	1,1 [0,8-1,5]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	9	1,0 [0,5-1,9]	
HTANC	2194	20	1,1 [0,7-1,7]	
HTAR	179	2	1,5 [0,3-4,7]	
<i>MRC</i>				
HTAC	253	2	1,1 [0,2-3,4]	
HTANC	463	4	1,2 [0,4-2,7]	
HTAR	96	1	1,5 [0,1-7,1]	
Maladie coronaire				
Total participants	4262	79	2,3 [1,9-2,9]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	15	1,7 [1,0-2,7]	Référence
HTANC	2194	36	2,0 [1,4-2,8]	1,01[0,54 - 1,88]
HTAR	179	3	2,2 [0,6-5,9]	0,71[0,2 - 2,53]
<i>MRC</i>				
HTAC	253	5	2,7 [1,0-5,9]	1,10[0,40 - 3,07]
HTANC	463	12	3,5 [1,9-5,8]	1,36[0,62 - 2,99]
HTAR	96	8	12,2 [5,7-23,0]	3,27[1,34 - 7,99]
Autres décès cardiovasculaires				
Total participants	4262	188	5,5 [4,8-6,4]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	44	5,0 [3,7-6,7]	Référence
HTANC	2194	63	3,5 [2,8-4,5]	0,70[0,47 - 1,04]
HTAR	179	16	11,7 [7,0-18,5]	1,69[0,93 - 3,08]
<i>MRC</i>				
HTAC	253	26	13,9 [9,3-20,1]	1,94[1,18 - 3,18]
HTANC	463	33	9,5 [6,7-13,2]	1,37[0,86 - 2,19]
HTAR	96	6	9,1 [3,8-18,8]	1,02[0,43 - 2,42]

Abréviations:

*Incidence brute pour 1000 personne-années; HR: hasard ratio; IC : Intervalle de confiance; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée; HTAR Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; MRC: maladie rénale chronique; **Définitions:** MRC définie par un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1.73m²; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs. HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs. HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; Diabète: prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeun ≥7.2 mmol/L ou glycémie post prandiale ≥ 11 mmol/L; Mortalité cardiovasculaire incluait la mortalité due à toutes causes cardiovasculaires(Accident vasculaire cérébral, maladie coronaire, mort subite, causes de décès non dues à un accident vasculaire cérébral ou à une maladie coronaire, insuffisance cardiaque, autres causes cardiovasculaires). Tous les modèles ont été ajustés sur le centre, le sexe, le statut diabétique, les antécédents cardiovasculaires, l'indice de masse corporelle, l'hypercholestérolémie, le statut tabagique et le niveau d'études.

Incidence d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronaire, fatal ou non fatal, selon les statuts de MRC et de contrôle de l'hypertension artérielle

Après un suivi médian de 8,5 (5,6 - 9,2) et de 8,4 (5,5 - 9,2) années, respectivement, 178 et 225 cas d'AVC et de maladie coronaire, fatal ou non fatal ont été enregistrés, et 349 participants ont eu un AVC ou une maladie coronaire (Tableau 12).

Avec ou sans MRC, l'HTAR n'était pas significativement associée à un excès de risque d'AVC ou de maladie coronaire. Néanmoins le fait d'avoir une HTAR sans MRC était significativement associé à un risque plus de deux fois plus élevé d'AVC comparativement à l'HTAC sans MRC. Les participants avec une HTANC sans MRC avaient un risque d'AVC plus élevé de 50% par rapport au groupe de référence, à la limite de la significativité. Ces associations étaient atténuées dans l'analyse de sensibilité incluant la prise de diurétique dans la définition de l'HTAR (Tableau 10, annexe). Chez les participants avec une MRC et une HTAR, le risque d'AVC était également augmenté, mais de façon non significative. Il n'y avait pas d'association significative entre le statut de contrôle de l'HTA et le risque de maladie coronaire quel que soit le statut de MRC. Dans tous les modèles, l'interaction testée entre le statut de contrôle de l'HTA et la MRC n'était pas significative. De même, il n'y avait pas d'interaction significative entre le statut de contrôle de l'HTA combiné à la MRC et le sexe, l'IMC, et le diabète dans les différents modèles.

Tableau 12 : Incidences brutes et risques relatifs ajustés d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronaire, fatal ou non fatal, selon les statuts maladie rénale chronique et de contrôle de l'hypertension artérielle

	Effectifs	Cas	Incidence brute [IC, 95%]*	HR Ajustés [IC, 95%]
Accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire				
Total participants	3223	349	15 [13,5-16,7]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	786	75	12,8 [10,1-15,9]	Référence
HTANC	1745	194	15,3 [13,3-17,6]	1,01[0,77- 1,32]
HTAR	113	20	26,2 [16,5-39,7]	1,50[0,90- 2,47]
<i>MRC</i>				
HTAC	168	15	12,7 [7,4-20,4]	0,91[0,52- 1,59]
HTANC	356	38	15,8 [11,4-21,4]	0,95[0,64- 1,42]
HTAR	55	7	18,9 [8,4-37,1]	0,98[0,45- 2,15]
Accident vasculaire cérébral				
Total participants	3858	178	6,3 [5,4-7,3]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	970	31	4,2 [2,9-5,9]	Référence
HTANC	2034	103	6,8 [5,6-8,3]	1,51[1,00- 2,28]
HTAR	157	12	11,0 [6-18,7]	2,33[1,18- 4,61]
<i>MRC</i>				
HTAC	219	8	5,2 [2,5-9,8]	1,08[0,49- 2,35]
HTANC	404	18	6,5 [4,0-10,1]	1,27[0,70- 2,29]
HTAR	74	6	12,4 [5,1-25,5]	2,12[0,87- 5,17]
Maladie coronaire				
Total participants	3393	225	9,2 [8,0-10,4]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	829	50	8,1 [6,0-10,5]	Référence
HTANC	1821	121	9,1 [7,6-10,8]	0,92[0,65- 1,28]
HTAR	124	12	14,0 [7,7-23,8]	1,14[0,59- 2,17]
<i>MRC</i>				
HTAC	175	10	8,0 [4,1-14,2]	0,94[0,47- 1,86]
HTANC	380	24	9,3 [6,1-13,6]	0,89[0,54- 1,47]
HTAR	64	8	19,9 [9,4-37,5]	1,69[0,79- 3,62]

Abréviations:

*Incidence brute pour 1000 personne-années; HR: hasard ratio; IC : Intervalle de confiance; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée; HTAR Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; ;MRC: maladie rénale chronique;
Définitions: MRC définie par un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1.73m²; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs. HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs. HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; Accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire : survenue du premier événement (accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire) fatal ou non-fatal. Diabète: prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeun ≥7.2 mmol/L ou glycémie post prandiale ≥ 11 mmol/L; Mortalité cardiovasculaire incluait la mortalité due à toutes causes cardiovasculaires (Accident vasculaire cérébral, maladie coronaire, mort subite, causes de décès non dues à un accident vasculaire cérébral ou à une maladie coronaire, insuffisance cardiaque, autres causes cardiovasculaires). Nous avons exclu les participants avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronaire, de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral dans les estimations des risques d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronaire respectivement. Tous les modèles ont été ajustés sur le centre, le sexe, le statut diabétique, les antécédents cardiovasculaires, l'indice de masse corporelle, l'hypercholestérolémie, le statut tabagique et le niveau d'études.

Réurrence d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronaire selon les statuts de contrôle de l'HTA et de la MRC.

Nous avons trouvé une association significative entre les statuts de MRC et de contrôle de l'HTA, et le risque de récurrence d'AVC ou de maladie coronaire, particulièrement chez les participants qui avaient une HTANC et une MRC, ainsi que chez ceux ayant une HTAR et une MRC également. De même que précédemment, nous n'avons pas pu estimer le risque de récurrence d'AVC associé aux statuts de MRC et de contrôle de l'HTAR du fait du faible nombre d'événements (Tableau 13).

A l'exception des participants hypertendus non contrôlés avec une MRC, qui avaient un risque significativement plus élevé de récurrence de maladie coronaire comparativement au groupe contrôle, les autres associations entre statuts MRC et contrôle d'HTA n'étaient pas significatives. Dans l'analyse de sensibilité, notons que les associations entre HTANC, HTAR en présence de MRC et le risque de récurrence d'AVC ou de maladie coronaire n'étaient plus significatives, alors que l'association entre l'HTANC avec MRC, et le risque de maladie coronaire récurrente était renforcée (Tableau 11, annexe)

Tableau 13 : Incidences brutes et hasards ratios ajustés de récurrence d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronaire selon les statuts de maladie rénale chronique et de contrôle de l'hypertension artérielle

Caractéristiques à l'inclusion	Effectifs	Cas	Incidence brute [IC, 95%]*	HR Ajustés [IC, 95%]
Accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire				
Total participants	898	204	38,0 [33,0-43,5]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	245	50	32,2 [24,2-42,1]	Référence
HTANC	404	94	37,7 [30,7-45,9]	1,08[0,76- 1,53]
HTAR	59	8	21,0 [9,9-39,6]	0,60[0,28- 1,29]
<i>MRC</i>				
HTAC	66	13	36,9 [20,7-61,3]	1,10[0,59- 2,06]
HTANC	89	25	57,6 [38,2-83,6]	1,70[1,04- 2,80]
HTAR	35	14	87,8 [50,3-143,3]	2,15[1,16- 3,98]
Accident vasculaire cérébral				
Total participants	235	32	23,2 [16,1-32,3]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	59	6	15,9 [6,6-32,8]	Non estimé
HTANC	106	16	25,2 [15,0-39,9]	Non estimé
HTAR	14	1	11,1 [1,0-51,8]	Non estimé
<i>MRC</i>				
HTAC	10	0	Non estimé	Non estimé
HTANC	34	7	42,3 [18,9-83,1]	Non estimé
HTAR	12	2	31,0 [6,2-99,4]	Non estimé
Maladie coronaire				
Total participants	714	143	32,7 [27,6-38,3]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	198	38	29,9 [21,5-40,6]	Référence
HTANC	322	64	31 [24,1-39,3]	1,00[0,66- 1,52]
HTAR	48	4	12,9 [4,3-30,7]	0,40[0,14- 1,15]
<i>MRC</i>				
HTAC	59	12	37,3 [20,4-63,1]	1,25[0,64- 2,43]
HTANC	61	16	53,4 [31,8-84,7]	1,98[1,08- 3,64]
HTAR	26	9	78,5 [38,8-143,2]	2,04[0,95- 4,37]

Abréviations:

*Incidence brute pour 1000 personne-années; HR: hasard ratio; IC : Intervalle de confiance; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée; HTAR Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; ;MRC: maladie rénale chronique;

Définitions: MRC définie par un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1.73m²; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs. HTANC: Pression artérielle systolique et/ou diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs. HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; Accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire : première récurrence, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronaire, fatal ou non-fatal. Nous avons exclu les participants qui n'avaient pas un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronaire, dans les estimations des risques de récurrence d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral, et de maladie coronaire, respectivement.

. Tous les modèles ont été ajustés sur le centre, le sexe, le statut diabétique, l'indice de masse corporelle, l'hypercholestérolémie, le statut tabagique et le niveau d'études.

2.3.5 Discussion

Dans cette population de sujets âgés, les personnes avec une MRC avaient dans l'ensemble un risque plus élevé de mortalité toute-cause et cardiovasculaire, indépendamment de leur statut de contrôle de l'HTA. De façon attendue, l'HTAR et l'HTANC étaient associées à un risque plus élevé de survenue d'un AVC, mais sans effet amplificateur de la MRC ; les participants avec une MRC et une HTAR avaient également un risque plus élevé de récurrence d'AVC ou d'évènement coronaire. Le résultat le plus inattendu de cette étude, est l'excès de risque de mortalité cardiovasculaire due à d'autres causes chez les participants avec une MRC mais ayant une HTAC.

Les forces de cette étude sont notamment la grande taille de l'échantillon, les mesures de créatinine sériques réalisées dans un seul laboratoire puis calibrées selon la méthode IDMS qui est une méthode de référence, et les mesures de la pression artérielle à domicile réalisées par des enquêteurs bien formés, ce qui limite l'effet blouse blanche la longue durée de suivi, la validation des évènements par des panels comités d'experts et également le faible nombre de perdus de vue pour la mortalité.

Ces résultats sont peu comparables à ceux trouvés dans d'autres études du fait que ces études n'ont pas systématiquement analysé un potentiel effet modificateur de la MRC dans l'association entre l'HTAR ou l'HTANC, et les évènements étudiés, mais ont plutôt ajusté simplement sur le statut MRC. Néanmoins, l'absence d'association significative entre l'HTAR avec ou sans MRC, et la mortalité globale reste surprenante. Ces résultats diffèrent de ceux trouvés dans d'autres études (Daugherty et al. 2012; Irvin et al. 2014; Muntner et al. 2014), mais pas toutes (Hung et al. 2014; Kumbhani et al. 2013), lorsqu'on compare la mortalité toutes causes entre les individus avec ou sans MRC avant et après ajustement sur les facteurs de confusion incluant la MRC. Dans l'étude ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), la mortalité toutes causes n'était pas significativement élevée chez les participants âgés d'au moins 65 ans (Muntner et al. 2014).

Dans la présente étude, bien que le risque de mortalité toutes causes, associé à l'HTAR chez les participants avec une MRC soit élevée comparativement à ceux ayant une HTAC sans MRC, il est à la limite de la significativité, et cela est probablement dû au risque élevé bien établi dans la MRC,(Matsushita et al. 2010) qui a été d'ailleurs rapporté dans cette population,(Stengel et al. 2011) plus que celui lié au fait d'avoir une HTAR. Contrairement à d'autres études, nos résultats montrent que parmi les participants avec une MRC, ceux avec une HTAR n'avaient pas un risque plus élevé comparé à ceux ayant une HTAC sans MRC.(de Beus et al. 2015; De Nicola et al. 2013)

Par rapport au risque cardiovasculaire, nos résultats corroborent ceux d'autres études mais diffèrent cependant sur d'autres aspects. Premièrement, nous avons observé un risque trois fois plus élevé de mortalité coronaire associé à l'HTAR chez les participants avec une MRC, contrairement à ceux sans MRC, toutefois, le risque d'évènements coronaires n'était pas significativement élevé. Aussi, les risques étaient similaires quel que soit la définition de l'HTAR que nous avons utilisée. D'autres études ont trouvé un risque significatif d'évènements coronaires associé à l'HTAR, avant et après ajustement sur la MRC.(Irvin et al. 2014; Hung et al. 2014; Muntner et al. 2014)

Les résultats discordants que nous avons observés par rapport à ces études peuvent s'expliquer par le manque de puissance de notre étude. Mais, il peut aussi être expliqué par l'effet en soi de la MRC sur la mortalité plus qu'à l'incidence des évènements coronaires en lien avec l'HTAR. Cette hypothèse tient au fait que la présence de la MRC a été associée à un risque de mortalité plus élevée en présence d'autres maladies chroniques.(Mahmoodi et al. 2012; Fox et al. 2012) Deuxièmement, les participants avec une HTAR avaient un risque d'AVC deux fois plus élevés par rapport au groupe de référence, et le niveau de risque était similaire selon que la MRC était présente ou absente. Ce résultat était observé quel que soit la définition de l'HTAR utilisée, bien vrai que la puissance statistique était suffisante dans le cas où le critère, prise de diurétique n'était pas pris en compte dans la définition de l'HTA. Egalement, les participants avec une HTANC avaient des risques élevés d'AVC même si l'association n'était statistiquement significative que lorsqu'ils avaient une MRC

Ces résultats confirment le rôle bien établi de l'HTA dans la survenue de l'AVC.(Hung et al. 2014; Muntner et al. 2014; Kumbhani et al. 2013)

Le résultat surprenant de cette étude est le fait que les participants qui avaient à la fois une MRC et une HTAC avaient un risque significativement plus élevé de décès cardiovasculaire autre que l'AVC et la maladie coronaire. A notre connaissance, ce résultat n'a pas été encore décrit dans la littérature. Dans l'étude ALLHAT, les patients ayant une HTAR étaient plus à risque de développer un évènement letal, d'être hospitalisés ou traités pour une insuffisance cardiaque.(Muntner et al. 2014) Bien que surprenant, ce résultat corrobore ceux d'autres études montrant un effet délétère du contrôle strict de la pression artérielle,(Benetos et al. 2015) comme cela a été démontré par l'existence d'une relation en J entre la pression artérielle et le risque de mortalité chez les patients avec une MRC dialysés ou non.(Kovesdy et al. 2013; Greenberg 2003; Agarwal 2009)

Paradoxalement, l'essai randomisé SPRINT, qui a comparé l'effet d'un strict contrôle de la pression artérielle (PAS<120 mmHg) versus un contrôle standard (PAS<140 mm Hg) chez les patients hypertendus, a montré après un suivi médian de 3,3 ans, une réduction significative de 25% et de 27% du risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité respectivement, même dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 75 ans.(SPRINT Research Group et al. 2015) L'essai a aussi montré une réduction significative du risque d'insuffisance cardiaque. Cependant, l'essai n'avait pas inclus des patients avec une pression artérielle difficile à contrôler, de plus les évènements adverses notamment l'hypotension sévère ou la syncope, et l'insuffisance rénale aigüe, étaient plus importants dans le bras d'intervention, ce qui n'excluait pas un effet délétère à long terme chez ces patients.(Agarwal 2016) De plus, l'essai n'a pas montré un effet bénéfique significatif d'un contrôle de la pression artérielle chez les patients avec une MRC.

Dans notre étude, trois quart des décès cardiovasculaires autres que l'AVC et la maladie coronaire reportés étaient l'insuffisance cardiaque comme cause principale de décès. Il est probable que la baisse de la pression artérielle à l'inclusion soit le reflet d'une incapacité du Cœur à assurer une fraction d'éjection adéquate, ce qui permettrait un contrôle plus facile de la pression artérielle.

L'insuffisance cardiaque due à l'ischémie cardiaque est très fréquente avec la progression de la MRC. Et, bien que l'athérosclérose coronaire soit la cause la plus fréquente dans la population générale, cela n'est pas le cas chez les patients avec une MRC. Dans cette population, la baisse de la perfusion cardiaque due à plusieurs facteurs et la fibrose interstitielle diffuse du myocarde avec l'augmentation de la distance de diffusion de l'oxygène sont des causes majeures de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'arythmie et de la mort subite.(Drüeke & Massy 2010; Shamseddin & Parfrey 2011) De même, l'existence concomitante d'autres facteurs tels que le diabète, le désordre électrolytique, les troubles des ions divalents, l'hyperactivité sympathique, les troubles baroréflexes, l'inflammation, l'infection et la prise inappropriée de médicaments contribuent également à l'augmentation du risque de mortalité chez les patients avec une MRC.(Drüeke & Massy 2010; Shamseddin & Parfrey 2011; Pecoits-Filho et al. 2012; Breton et al. 2011)

Les forces de cette étude sont notamment, la grande taille de l'échantillon, des mesures standardisées de pression artérielle réalisées par un personnel bien formé, au domicile des participants, ce qui amoindrit l'effet blouse blanche, les mesures de créatinine réalisées dans un seul laboratoire puis calibrée par la technique de référence IDMS, la longue durée de suivi et la validation des événements cardiovasculaires par un panel d'experts. De plus, très peu de perdu de vue pour la mortalité ont été reportés.

L'étude a également des limites. D'abord, nous n'avons inclus que des sujets âgés, ce qui ne permet pas l'extrapolation des résultats à d'autres tranches d'âge. Ensuite, nous n'avons pas de données sur l'adhérence au traitement, et des mesures ambulatoires de la pression artérielle, ce qui peut conduire à une erreur de classement de l'hypertension artérielle résistante avec une pseudorésistance dans certains cas. De même, nous ne disposons pas de données sur l'albuminurie à l'inclusion, ce qui n'a pas permis d'ajuster sur ce paramètre. Aussi, nous n'avons pas assez de puissance statistique dans certaines associations étudiées, particulièrement en ce qui concerne les AVC. Enfin, du fait que nos résultats sont basés sur une étude observationnelle, nous ne pouvons pas établir un lien de causalité dans les associations étudiées.

Nous avons montré que chez les personnes âgées vivant dans la communauté, ceux qui avaient une MRC et une HTAR étaient plus à risque d'AVC, et de décès de cause de maladie coronaire. La présence de la MRC ne semble pas renforcer les risques de survenue de ces deux événements en lien avec l'HTAR, mais nous ne pouvons exclure le fait qu'elle renforce la létalité de la maladie coronaire. De ce fait, une surveillance adéquate de la fonction rénale et un titrage approprié des antihypertenseurs avec la baisse de la fonction rénale, contribueraient à réduire la fréquence de l'HTAR et ainsi son mauvais pronostic. Le fait que les participants avec une MRC et une HTAC aient un risque élevé de mortalité cardiovasculaire due à une insuffisance cardiaque, nécessite d'autres études. Des essais randomisés et contrôlés sont nécessaires pour évaluer le bénéfice d'un contrôle strict de la pression artérielle comparé à un contrôle moins strict chez les personnes âgées, et en quoi la présence ou l'absence d'une MRC avec un DFGe moyennement ou sévèrement réduit représente un facteur d'aggravation supplémentaire.

HTA résistante chez les patients avec une maladie rénale chronique modérée ou avancée dans la cohorte CKD-REIN: Résultats préliminaires.

3 HTA résistante chez les patients avec une maladie rénale chronique modérée ou avancée dans la cohorte CKD-REIN : Résultats préliminaires.

3.1 Introduction

La définition de l'HTA résistante vraie, comme nous l'avons décrit dans les sections précédentes exige la satisfaction de plusieurs critères afin d'éliminer les cas de pseudorésistance et d'hypertension artérielle due à un effet blouse blanche, l'adhérence au traitement, les mesures ambulatoires de pression artérielle et de dépister également des cas d'HTA résistante secondaire à un syndrome d'apnée de sommeil ou encore à un hyperaldostéronisme. Certaines de ces données restent difficiles à obtenir dans les études d'observation, particulièrement les doses des médicaments, l'adhérence au traitement et les mesures ambulatoires de pression artérielle.

Dans nos analyses précédentes sur la cohorte 3C constituée de personnes âgées, nous avons observé que la prévalence de l'HTAR avec des mesures de pression artérielle réalisées à domicile était faible comparativement à celle de la littérature et que des facteurs comme le déclin de la fonction rénale en plus de l'âge, du sexe, du diabète, des antécédents cardiovasculaires et l'albuminurie, constituaient des facteurs de risque de l'HTAR.

Dans ce troisième volet de notre travail, notre hypothèse est que l'HTAR est fréquente et associée à des facteurs de risque potentiellement modifiables chez les patients aux stades 3 ou 4 de la MRC.

3.2 Objectif

Estimer la prévalence de l'HTAR chez des patients au stade 3 et 4 de la MRC suivis en néphrologie, et identifier des facteurs de risque potentiellement modifiables, notamment le manque d'adhérence au traitement ou un excès d'apport en sel dans la cohorte CKD-REIN.

3.3 Description de la cohorte CKD-REIN

La cohorte CKD-REIN est une étude clinique prospective qui a inclus plus de 3000 patients suivis en néphrologie pour une MRC de tout type anatomo-clinique et de stade 3 ou 4. (Stengel et al. 2016)

Objectif général de l'étude CKD-REIN

Le projet de cohorte CKD-REIN a pour objectif général de développer une plateforme de recherche destinée à répondre à des questions clés concernant les déterminants et des biomarqueurs associés au pronostic de la MRC et à évaluer l'efficacité de sa prise en charge. L'étude collecte des données et des échantillons biologiques, et suit à long terme une large cohorte de patients avec une maladie rénale chronique de stade 3 ou 4.

Les objectifs spécifiques de CKD-REIN sont de :

- Etudier les associations entre un ensemble de facteurs à l'échelon du patient et la survie, le déclin de la fonction rénale, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, la survenue de plusieurs complications rénales et non rénales, et la qualité de vie ;
- Evaluer la valeur prédictive de nouveaux biomarqueurs dans la progression et les complications de la MRC ;
- Etudier les associations entre un ensemble de pratiques recueillies à l'échelon des médecins ou des services de néphrologie et la survie, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, la survenue de plusieurs complications rénales et non rénales, les hospitalisations, la qualité de vie et la satisfaction des patients, ainsi que l'atteinte des objectifs recommandés de bonnes pratiques cliniques ;
- Quantifier les coûts nets des différentes pratiques et estimer les rapports coût-efficacité, au niveau national et international.

L'étude CKD-REIN a reçu les avis favorables du comité de protection des personnes de Bicêtre, de l'*International Review Board* de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de la commission de l'informatique et des libertés (CNIL).

3.4 Population et méthodes

Sélection des consultations en néphrologie

L'étude a été menée dans 40 consultations de néphrologie qui sont représentatives du point de vue des régions et du statut public, privé à but lucratif et ou non lucratif des établissements. (Stengel et al. 2016). La cible du nombre de patients à inclure était de 90 pour les centres hospitalo-universitaires, 72 pour les centres hospitaliers non universitaires, et 60 patients pour les cliniques privées,

Recensement et inclusion des patients

Dans chaque centre investigateur, l'ensemble des patients vus en consultation avec DFG < 60 ml/min/1,73m² ont été systématiquement recensés sur une période de 4 mois à un an dans le but de faciliter l'identification des patients potentiellement éligibles à l'étude, et d'évaluer la représentativité de l'échantillon des patients inclus par rapport à l'ensemble des patients éligibles.

- *Critères d'inclusion*

Ont été inclus les patients âgés de 18 ans et plus, ayant deux valeurs de DFG estimées entre 15 et 59 ml/min/1,73m² à au moins un mois d'intervalle à la phase de recensement, ni dialysés ni greffés.

- *Critères de non inclusion*

Seuls les patients qui refusaient ou qui ne pouvaient signer un consentement éclairé et ceux qui prévoyaient de déménager n'étaient pas inclus. Les patients avec un DFGe < 15 ml/min/1,73m² ont été recensés afin d'estimer la taille de cette population mais ils n'étaient pas inclus dans l'étude.

Des attachés de recherche clinique ont été formés pour réaliser les interviews et collecter les informations dans les dossiers médicaux. Des infirmières ont effectué des prélèvements de sang et d'urine pour réaliser un bilan biologique standard, tel que recommandé par la Haute Autorité de Santé pour le suivi de la MRC et constituer une bibliothèque.

Recueil extensif de données à l'inclusion

Suivi 5 ans

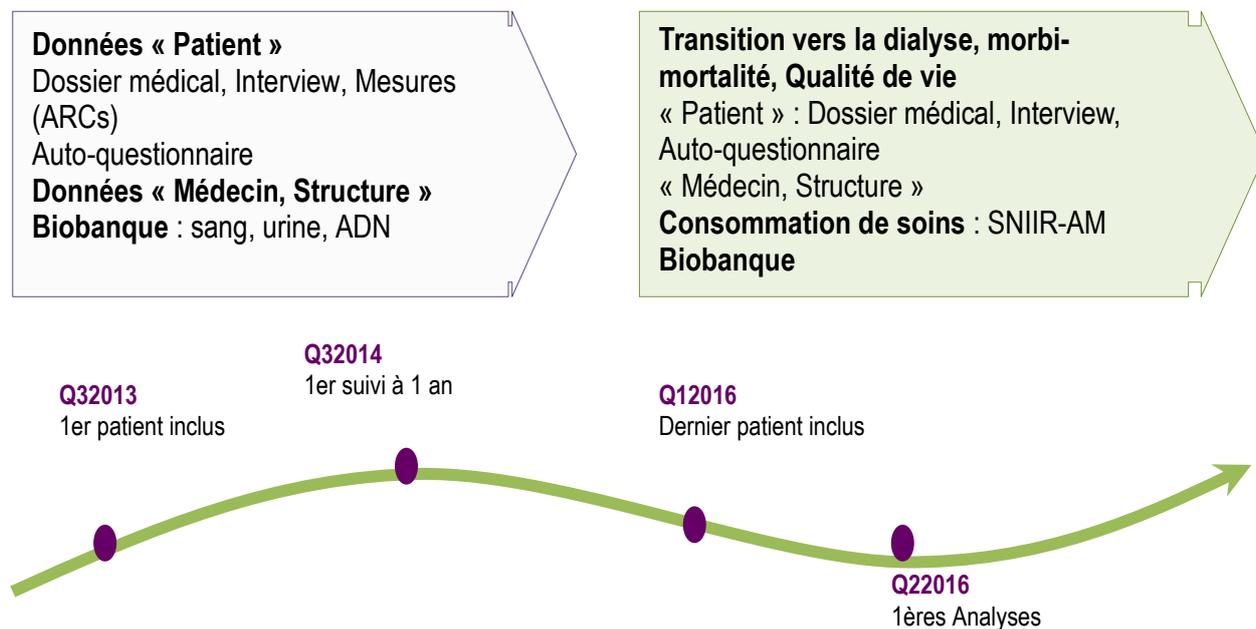


Figure 10: Schéma et calendrier de l'étude CKD-REIN

Nos analyses sont basées sur les données collectées à l'échelle du patient à l'inclusion.

Les patients seront ensuite suivis sur une période d'au moins 5 ans, avant et après un traitement de suppléance.

L'étude a inclus 3004 patients suivis en néphrologie pour une maladie rénale chronique de tout type anatomo-clinique et de stade 3 ou 4, soit avec un DFG estimé compris respectivement, entre 15 et 59 ml/min/1,73m².

Dans la cohorte CKD-REIN, nos analyses sont basées sur les données à l'inclusion des patients hypertendus traités.

L'échantillon d'analyse était constitué de 2404 patients hypertendus traités pour lesquels le questionnaire interview patient, le formulaire sur les médicaments et les données de la biologie clinique étaient renseignés (figure 11).

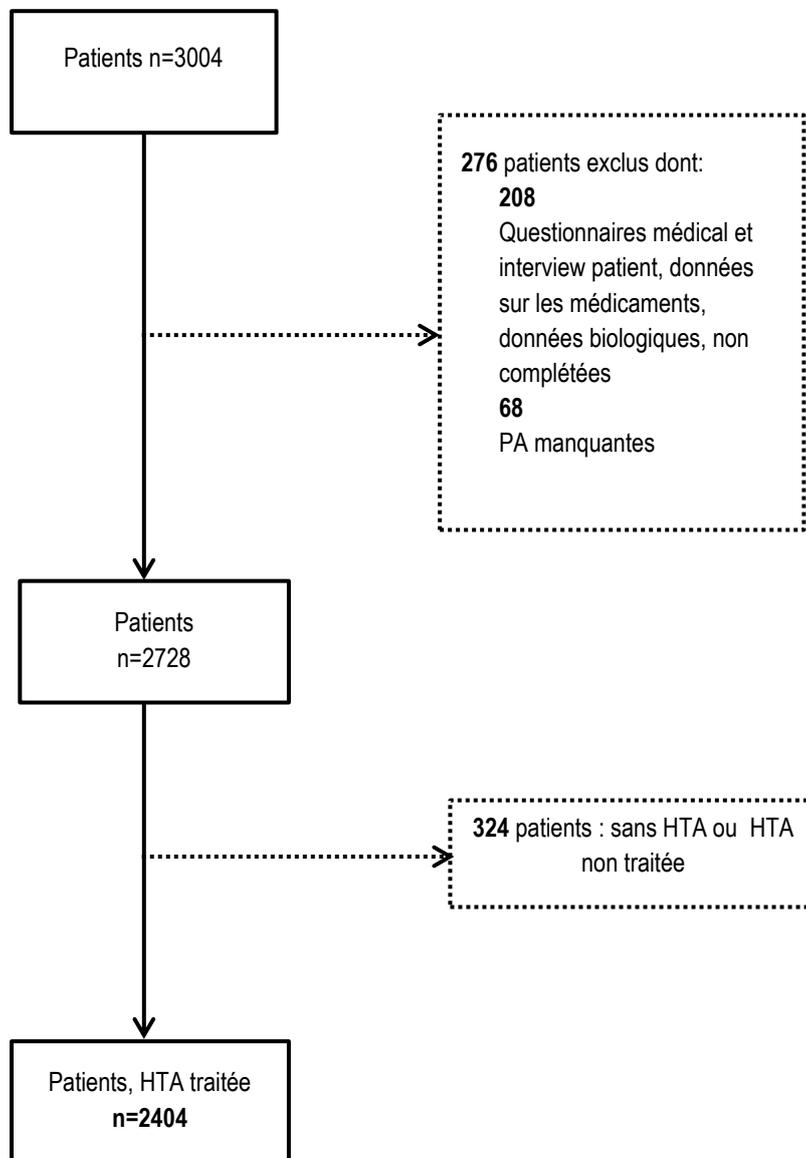


Figure 11 : Sélection des patients, étude CKD-REIN

Mesure de la pression artérielle et définition du statut HTA

La pression artérielle a été mesurée au niveau du bras droit, chez chaque patient en position assise, après 5 minutes de repos. Dans la présente étude, nous utilisons la première mesure de pression artérielle effectuée lors de la consultation de routine à l'inclusion. L'HTA a été définie par la

prise d'un antihypertenseur ou la présence d'un diagnostic d'hypertension artérielle dans le dossier médical.

Les patients ayant une HTA traitée ont été ensuite repartis en trois catégories selon le statut de contrôle de l'HTA. Nous avons défini l'HTAC par une PAS et une PAD < 140/90 mm Hg avec la prise d'une à trois classes d'antihypertenseurs et l'HTANC par une PAS et/ou une PAD \geq 140 et/ou \geq 90 mm Hg malgré la prise d'une à deux classes d'antihypertenseurs. Enfin l'HTAR a été définie comme précédemment par une PAS et/ou une PAD \geq 140 et/ou \geq 90 mm Hg en dépit de la prise de 3 classes d'antihypertenseurs ou la prise de 4 classes d'antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle.

Définition de l'adhérence au traitement

L'adhérence au traitement a été définie en utilisant le questionnaire d'adhérence au traitement de Girerd (Girerd et al. 2001), qui a été validé chez des patients hypertendus. Les patients devaient répondre à 6 questions relatives à leur traitement par oui ou non.

- Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

Si le patient répondait non à toutes ces questions, l'adhérence au traitement était qualifiée de bonne.

Pour une à deux réponses « oui », l'adhérence est qualifiée de minime et au-delà de 2 « oui », elle est jugée mauvaise.

Evaluation de la sévérité de l'atteinte rénale

Estimation du débit de filtration glomérulaire

La fonction rénale a été évaluée par le DFG estimé à partir de la créatinine sérique en utilisant l'équation CKD-EPI et exprimé en mL/min par 1,73m² de surface corporelle. Nous avons utilisé les mesures de créatinine sérique de routine réalisées par les patients dans différents laboratoires. Les patients ont été classés en stade \leq 3A, 3B, 4 et 5.

Catégories d'albuminurie et de protéinurie

Dans le cadre du bilan standard, il était demandé aux néphrologues de prescrire une mesure de l'albuminurie de préférence sur les urines de 24h ou à défaut par le ratio albumine sur créatinine urinaire (RAC, exprimé en mg par mmol). Cependant, pour de nombreux patients, seule la protéinurie sur les urines des 24h ou par ratio était disponible. Nous avons classé les patients selon les catégories d'albuminurie ou de protéinurie recommandées par KDIGO 2012 de la façon suivante :

- Normale : albuminurie < 3 mg/24h ou RAC < 3 mg/mmol, ou protéinurie <150 mg/24h ou < 150 mg/mmol
- Moyennement élevée : albuminurie comprise entre [3-30[mg/24h ou RAC compris entre [3-30[mg/mmol, ou protéinurie comprise entre [150-500[mg/24h ou ratio entre [150-500[mg/mmol
- Modérément ou sévèrement élevée : albuminurie \geq 30 mg/24h ou RAC \geq 30 mg/mmol, ou protéinurie \geq 500 mg/24h ou ratio protéine sur créatinine urinaire \geq 500 mg/mmol

Ratios urinaires de sodium sur créatinine, potassium sur créatinine, et sodium sur potassium,

Nous avons calculé les ratios sodium/créatinine, potassium/créatinine et sodium sur potassium à partir des mesures de sodium, de potassium et de créatinine obtenues à partir des urines de 24 heures ou à partir d'un échantillon d'urine. Ces trois ratios ont été étudiés en quartile.

Définition des autres variables étudiées

L'indice de masse corporelle a été défini par le rapport du poids divisé par le carré de la taille (kg/m^2). Un patient était considéré comme diabétique s'il prenait un traitement antidiabétique ou avait un taux d'hémoglobine glyquée $\geq 7\%$ ou si le statut diabétique était rapporté par le patient. La dyslipidémie a été définie par une cholestérolémie à jeun $> 6,2$ mmol/L ou la prise d'un traitement normolipémiant. Enfin nous avons défini les antécédents cardiovasculaires par la présence dans le dossier médical d'un antécédent d'angor, d'infarctus du myocarde, d'artériopathie des membres inférieurs, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de pontage ou de stent, ou si le patient portait un pacemaker.

Analyses statistiques

Description des variables

Nous avons comparé les caractéristiques des patients à l'inclusion selon le statut contrôle de l'HTA. L'analyse de variance ou le test non paramétrique de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer la distribution des variables continues selon les groupes de statut de contrôle de l'HTA.

Analyses multivariées

Les facteurs de risque associés à l'HTAR ont été étudiés à l'aide de modèles de régression logistique multinomiale ce qui permet de comparer les odds ratios (OR) d'avoir une HTAR par rapport à une HTAC ou à une HTANC. Les variables suivantes ont été incluses dans les modèles : l'âge, le sexe, l'adhérence au traitement, le stade de la MRC, l'albuminurie en classes, l'IMC en classes, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, le statut tabagique, le nombre de visites annuelles chez le médecin, et le revenu. Un seuil de significativité de 5% a été considéré dans toutes les analyses.

Nous avons réalisé des modèles bruts et ajustés sur l'ensemble des facteurs de confusion de façon emboîtée.

Deuxièmement, dans un sous-groupe de 1798 patients pour lesquels les données sur les ratios urinaires de sodium/créatinine, potassium/créatinine et sodium/potassium étaient disponibles, nous

avons étudié la relation entre les apports alimentaires en sodium et potassium et l'HTAR, et nous avons ajusté sur les autres co-variables. Nous avons réalisé trois analyses : une première analyse dans laquelle nous avons étudié les relations brute et ajustée entre les ratios urinaires sodium/créatinine ou potassium/créatinine, et l'HTAR et nous avons procédé de façon similaire pour le ratio urinaire sodium/potassium.

Enfin, dans un second sous-groupe de 1437 patients ayant des données sur les durées de l'HTA et de la MRC nous avons étudié la relation entre ces variables et l'HTAR et nous avons ajusté sur les facteurs de confusion potentiels y compris sur les ratios urinaires sodium/créatinine et potassium/créatinine.

3.5 Résultats

Caractéristiques de la population

Tous les patients remplissaient les critères d'inclusion de MRC stade 3 ou 4 à la phase de recensement, mais un faible pourcentage de patients avait franchi le seuil supérieur ou inférieur de DFG et étaient au stade 2 (2%) ou 5, ni dialysé ni greffé (4%), à l'inclusion.

Dans cette population, l'HTAC, l'HTANC et l'HTAR étaient respectivement présentes chez 34,9%, 28,4% et 36,7% (Tableau 14) des patients hypertendus traités et, 59,6%, 56,9% et 70,6% avaient une adhérence minime ou mauvaise au traitement (Tableau 14). Parmi ceux qui avaient une HTAR, 85% prenaient un diurétique, 41,9% un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et 54,2%, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2). Plus de 70% avaient au moins 3 visites annuelles chez le médecin généraliste.

D'une manière générale, les patients ayant une HTAR étaient plus âgés, plus souvent des hommes, et avaient une pression artérielle moyenne plus élevée que celle des HTAC, mais moins élevée par rapport aux patients avec une HTANC. Ils étaient plus souvent au stade 4 ou 5 de la MRC,

avec un niveau de DFG moyen estimé à 30,8 ml/min/1,73 m², et une albuminurie modérément à sévèrement élevée. De même, nous avons noté qu'ils avaient un faible niveau d'études et de revenus, comparativement aux deux autres groupes ; ils avaient plus souvent une obésité ou un diabète, une fréquence élevée de dyslipidémie, d'antécédents cardiovasculaires et de syndrome d'apnée du sommeil. Trente pour cent et 31,5% des patients avec une HTAR avaient respectivement une néphropathie diabétique ou hypertensive contre 16,4% 29,0%, et 14,6 et 25,8% de ceux avec une HTANC ou une HTAC.

Dans le sous-groupe avec des valeurs sur les durées d'HTA et de MRC (n=1437), les patients avec une HTAR avaient une durée d'HTA 5 ans plus longue que celle des HTAC et des HTANC. Cependant la durée de la MRC était moins longue comparée à celle des patients avec une HTAC ou une HTANC. Les trois groupes avaient des ratios urinaires sodium/potassium, sodium/créatinine et potassium/créatinine (n=1437) similaires, mais ceux avec une HTAR avaient un ratio sodium/créatinine ou sodium/potassium plus élevé que celui des patients avec une HTAC.

Tableau 14 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	HTAC (n=838)	HTANC (n=683)	HTAR (n=883)	p
Homme	63 (528)	63,5 (434)	69,9 (617)	0,0042
Age	65,1±13,3	69,2±12,1	69,4±10,5	<0,0001
Pression artérielle, moy ± ET, mm Hg				
<i>Systolique</i>	125,7 ± 9,4	154,5 ± 15,3	151,8 ± 18,4	<0,0001
<i>Diastolique</i>	73,0 ± 9,0	83,0 ± 11,8	79,1 ± 13,1	<0,0001
Durée HTA, années*	12,0 (6,0 - 21,0)	12,0 (6,0 - 20,0)	17,0 (10,0 - 28,0)	<0,0001
Adhérence au traitement				
<i>Bonne</i>	40,3 (338)	43,2 (295)	29,4 (260)	<0,0001
<i>minime</i>	52,6 (441)	49,9 (341)	63 (556)	
<i>mauvaise</i>	7 (59)	6,9 (47)	7,6 (67)	
Stade MRC (DFG ml/min/1,73m ²)				
≤3A (≥45)	17,8 (149)	17,7 (121)	13 (115)	<0,0001
3B ([30-45[)	38,4 (322)	42,2 (288)	34 (300)	
4-5 (<30)	43,8 (367)	40,1 (274)	53 (468)	
DFGe, CKD-EPI, ml/min/1,73m ²	33,4±11,7	33,4±11,7	30,8±12,1	<0,0001
Durée MRC, années*	5,4 (2,7 - 11,5)	5,2 (2,5 - 9,8)	5,0 (2,3 - 9,3)	0,0826
Type de néphropathie				
<i>diabétique</i>	14,6 (122)	16,4 (112)	30 (265)	<0,0001
<i>glomérulonéphrite</i>	16,6 (139)	17,6 (120)	12,6 (111)	
<i>hypertensive ou vasculaire</i>	25,8 (216)	29 (198)	31,5 (278)	
<i>tubulo-interstitielle</i>	11,2 (94)	12 (82)	6,1 (54)	
<i>polykystose dominante autosomale</i>	8,6 (72)	4,1 (28)	3,7 (33)	
<i>Autre</i>	8,9 (75)	7,8 (53)	5,1 (45)	
<i>Inconnu</i>	4,7 (39)	4,5 (31)	3,7 (33)	
<i>Manquant</i>	9,7 (81)	8,6 (59)	7,2 (64)	
Albuminurie				
<i>normale</i>	51,6 (432)	44,5 (304)	35,7 (315)	<0,0001
<i>modérément élevée</i>	19,9 (167)	20,9 (143)	23,2 (205)	
<i>sévèrement élevée</i>	16,6 (139)	21,5 (147)	28,5 (252)	
<i>manquant</i>	11,9 (100)	13 (89)	12,6 (111)	
Ratio Na/K urinaire *	2,0 (1,4 - 2,8)	2,2 (1,5 - 3,0)	2,3 (1,6 - 3,2)	<,0001
Ratio Na/créatinine urinaire *	10,9 (7,7 - 15,4)	12,3 (8,9 - 16,6)	12,8 (8,8 - 17,9)	<,0001
Ratio K/créatinine urinaire *	5,7 (4,3 - 7,4)	5,6 (4,2 - 7,5)	5,6 (4,3 - 7,4)	0,8189
Indice de masse corporelle, kg/m ²				
< 25	32,5 (272)	30,5 (208)	15,6 (138)	<0,0001
[25-30[36,4 (305)	37,8 (258)	34,7 (306)	
≥ 30	31,1 (261)	31,8 (217)	49,7 (439)	
Diabète	34,7 (291)	34,6 (236)	57,4 (507)	<0,0001
Syndrome d'apnée du sommeil	10,1 (85)	10,8 (74)	22,1 (195)	<0,0001
Antécédents cardiovasculaires	48,1 (403)	46,4 (317)	65,2 (576)	<0,0001

Dyslipidémie	69,3 (581)	66,6 (455)	78,4 (692)	<0,0001
Tabagisme				
<i>non-fumeur</i>	39,5 (331)	42,8 (292)	35,1 (310)	0,0543
<i>fumeur actuel</i>	10,9 (91)	10,1 (69)	13,1 (116)	
<i>ancien fumeur</i>	47,9 (401)	45,7 (312)	49,4 (436)	
<i>inconnu</i>	1,8 (15)	1,5 (10)	2,4 (21)	
Dépression	7,6 (64)	8,1 (55)	5,5 (49)	0,103
Niveau d'études				
<i>sans diplôme</i>	13,6 (114)	13,9 (95)	17,7 (156)	<0,0001
<i>diplôme 1er cycle</i>	47 (394)	50,4 (344)	55,6 (491)	
<i>bac</i>	11,8 (99)	13,2 (90)	9,4 (83)	
<i>> bac</i>	27,6 (231)	22,5 (154)	17,3 (153)	
Nombre de visites médecin généraliste par an				
<i>1 à 2 fois</i>	24,2 (203)	24,7 (169)	21,6 (191)	0,0502
<i>3 à 4 fois</i>	49,6 (416)	50,1 (342)	53,3 (471)	
<i>> 4 fois</i>	14,4 (121)	14,3 (98)	17,1 (151)	
<i>0 ou manquant</i>	11,7 (98)	10,8 (74)	7,9 (70)	
Revenu				
<1500€	16,9 (142)	15,4 (105)	21,2 (187)	0,0088
[1500-2800[25,9 (217)	28,3 (193)	27,9 (246)	
≥2800€	27,4 (230)	24,9 (170)	20,2 (178)	
<i>Ne sait pas ou ne souhaite pas répondre</i>	14,7 (123)	14,9 (102)	13,7 (121)	
<i>manquant</i>	15 (126)	16,5 (113)	17,1 (151)	
Prise de normolipémiants	65 (545)	58,6 (400)	75,8 (669)	<0,0001
Nombre d'antihypertenseurs				
0	1,9 (16)			<0,0001
1	29,1 (244)	39,1 (267)		
2	37,7 (316)	60,9 (416)		
3	31,3 (262)		47,9 (423)	
4			41 (362)	
5			10,6 (94)	
6			0,5 (4)	
Bêtabloquants	37,1 (311)	27,1 (185)	71,2 (629)	<0,0001
Diurétiques	42,6 (357)	31,8 (217)	84,9 (750)	<0,0001
Antagonistes calciques	29,5 (247)	26,9 (184)	76,8 (678)	<0,0001
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	36 (302)	31,2 (213)	41,9 (370)	<0,0001
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine	47,5 (398)	40,1 (274)	54,2 (479)	<0,0001
Inhibiteur de la rénine	0,2 (2)	0,7 (5)	1,2 (11)	0,0531
Autres antihypertenseurs	5,4 (45)	3,1 (21)	33,3 (294)	<0,0001

Abréviations : * : résultats basés sur des données de 1437 patients; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKDEPI ; HTAR : hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée non résistante.

Définitions : HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs. HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs; diabète : rapporté ou prise de traitements antidiabétiques; Syndrome d'apnée du sommeil : syndrome d'apnée du sommeil ou prescription présente ou passée de ventilation à pression positive continue; Antécédents cardiovasculaires: maladie coronarienne ou des artères coronaires ou angor ou infarctus du myocarde ou un pontage coronarien ou une intervention coronaire ou un arrêt cardiaque ou une fibrillation auriculaire ou un trouble du rythme cardiaque ou port d'un pacemaker ou défibrillateur implanté ou insuffisance cardiaque ou port d'une prothèse valvulaire cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire ou une chirurgie carotidienne ou une sténose rénale ou un pontage artériel ou un anévrisme de l'aorte ou un traitement de l'anévrisme de l'aorte; Dyslipidémie : définie par une cholestérolémie à jeun $\geq 6,2$ mmol/L ou prise de traitement normolipémiants; Ratio sodium sur potassium, sodium sur créatinine et potassium sur créatinine mesurés dans les urines de 24h ou dans un échantillon; Albuminurie : rapport albumine sur créatinine ou protéine sur créatinine urinaire classé en catégorie; adhérence au traitement : définie selon le questionnaire validé chez des patients hypertendus (Girerd et al. 2001).

Déterminants de l'HTAR chez les patients avec une MRC modérée ou avancée

L'adhérence minimale ou mauvaise comparées à une bonne adhérence au traitement, étaient significativement associées à des odds ratios (ORs) d'HTAR plus élevés comparés respectivement aux patients avec une HTAC : 1,52(1,22 -1,88) et 1,61 (1,06 – 2,43), ou à ceux avec une HTANC : 1,55 (1,24 – 1,94) et 1,37 (0,89 – 2,11), et ces associations persistaient après ajustement sur l'âge et le sexe, le stade de la MRC, l'albuminurie et les autres facteurs de confusion, à l'exception du fait qu'une mauvaise adhérence au traitement comparée à une bonne adhérence au traitement n'était plus significativement associée à l'HTAR comparée à l'HTANC (Tableau 15). L'association reste significative quand on compare les HTAR aux HTAC. En plus de ces associations, d'autres facteurs de risque traditionnels tels que l'âge, le sexe, l'obésité, le diabète, les antécédents de maladies cardiovasculaires et l'apnée du sommeil étaient significativement associés à l'HTAR.

Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le statut tabagique, le nombre de visites chez le médecin généraliste, le revenu, et l'HTAR quel que soit le groupe de comparaison.

Tableau 15 : Odds-ratios bruts et ajustés d'HTAR associés aux facteurs de risque comparés à l'HTAC et à l'HTANC

Caractéristiques	HTAR (n=883) vs HTAC(n=838)	HTAR (n=883) vs HTANC (n=683)	HTAR (n=883) vs HTAC(n=838)	HTAR (n=883) vs HTANC (n=683)
	OR brut (IC, 95%)		OR ajustés (IC, 95%)	
Age, par 5 ans d'augmentation	1,16 (1,11- 1,20)	1,01 (0,96- 1,05)	1,12 (1,06- 1,18)	0,94 (0,89- 0,99)
Homme	1,36 (1,11- 1,66)	1,33 (1,08- 1,65)	1,23 (0,96- 1,57)	1,26 (0,97- 1,64)
Adhérence				
<i>Bonne</i>	référence	référence	référence	référence
<i>minime</i>	1,64 (1,34- 2,01)	1,85 (1,49- 2,29)	1,53 (1,22- 1,90)	1,52 (1,21- 1,91)
<i>mauvaise</i>	1,48 (1,00- 2,17)	1,62 (1,07- 2,43)	1,62 (1,06- 2,46)	1,41 (0,91- 2,18)
Stade MRC				
3A (DFG ≥ 45)	référence	référence	référence	référence
3B (DFG [30-45])	1,21 (0,90- 1,61)	1,10 (0,81- 1,48)	1,05 (0,77- 1,43)	1,03 (0,75- 1,42)
4 ou 5 (DFG < 30)	1,65 (1,25- 2,18)	1,80 (1,34- 2,42)	1,33 (0,98- 1,81)	1,74 (1,26- 2,41)
Albuminurie (mg/mmol)				
<i>normale</i>	référence	référence	référence	référence
<i>modérément élevée</i>	1,68 (1,31- 2,16)	1,38 (1,06- 1,80)	1,49 (1,13- 1,95)	1,08 (0,81- 1,44)
<i>sévèrement élevée</i>	2,49 (1,93- 3,20)	1,65 (1,28- 2,14)	2,13 (1,61- 2,83)	1,18 (0,88- 1,58)
<i>manquant</i>	1,52 (1,12- 2,07)	1,20 (0,87- 1,66)	1,46 (1,05- 2,03)	1,14 (0,81- 1,60)
Type de néphropathie				
<i>glomérulonéphrite</i>	référence	référence	référence	référence
<i>tubulo-interstitielle</i>	0,72 (0,47- 1,09)	0,71 (0,46- 1,09)	0,85 (0,54- 1,32)	0,89 (0,57- 1,41)
<i>hypertensive</i>	1,61 (1,19- 2,19)	1,52 (1,11- 2,08)	1,30 (0,92- 1,84)	1,46 (1,02- 2,09)
<i>diabétique</i>	2,72 (1,96- 3,78)	2,56 (1,82- 3,59)	1,43 (0,95- 2,13)	1,32 (0,87- 2,01)
<i>polykystose dominante autosomale</i>	0,57 (0,35- 0,93)	1,27 (0,72- 2,24)	0,88 (0,52- 1,47)	1,73 (0,95- 3,15)
Autres	0,75 (0,48- 1,17)	0,92 (0,57- 1,47)	0,81 (0,50- 1,31)	1,10 (0,67- 1,83)
<i>Inconnu</i>	1,06 (0,63- 1,79)	1,15 (0,66- 2,00)	0,90 (0,51- 1,58)	1,30 (0,71- 2,37)
<i>Manquant</i>	0,99 (0,66- 1,49)	1,17 (0,76- 1,82)	0,96 (0,61- 1,51)	1,23 (0,77- 1,98)
Indice de masse corporelle, kg/m ²				
< 25	référence	référence	référence	référence
[25-30[1,98 (1,53- 2,56)	1,79 (1,36- 2,35)	1,57 (1,19- 2,07)	1,53 (1,14- 2,04)
≥ 30	3,32 (2,57- 4,28)	3,05 (2,33- 3,99)	2,01 (1,50- 2,70)	1,92 (1,41- 2,60)
Diabète	2,53 (2,09- 3,08)	2,55 (2,08- 3,14)	1,32 (1,02- 1,72)	1,72 (1,30- 2,27)
Syndrome d'apnée du sommeil	2,51 (1,91- 3,31)	2,33 (1,75- 3,11)	1,59 (1,17- 2,15)	1,49 (1,08- 2,05)
Antécédent cardiovasculaire	2,02 (1,67- 2,46)	2,17 (1,77- 2,66)	1,35 (1,08- 1,69)	1,74 (1,38- 2,19)
Dyslipidémie	1,60 (1,29- 1,99)	1,82 (1,45- 2,27)	1,01 (0,79- 1,29)	1,34 (1,04- 1,71)
Tabagisme				
<i>non-fumeur</i>	référence	référence	référence	référence
<i>fumeur actuel</i>	1,36 (0,99- 1,87)	1,58 (1,13- 2,22)	1,40 (0,98- 2,00)	1,37 (0,94- 2,00)

<i>ancien fumeur</i>	1,16 (0,94- 1,43)	1,32 (1,06- 1,63)	0,84 (0,66- 1,08)	0,97 (0,75- 1,25)
<i>inconnu</i>	1,49 (0,76- 2,95)	1,98 (0,92- 4,27)	1,44 (0,69- 3,04)	1,92 (0,84- 4,36)
Nombre de visites par an, chez le médecin généraliste				
<i>1 à 2 fois</i>	référence	référence	référence	référence
<i>3 à 4 fois</i>	1,32 (0,91- 1,90)	1,19 (0,81- 1,76)	1,13 (0,76- 1,68)	1,09 (0,72- 1,64)
<i>> 4 fois</i>	1,58 (1,14- 2,21)	1,46 (1,02- 2,08)	1,17 (0,82- 1,69)	1,16 (0,79- 1,70)
<i>0 ou manquant</i>	1,75 (1,18- 2,58)	1,63 (1,08- 2,46)	1,40 (0,85- 2,32)	1,45 (0,86- 2,45)
Dépression	0,71 (0,48- 1,04)	0,67 (0,45- 1,00)	0,60 (0,39- 0,91)	0,58 (0,37- 0,89)
Niveau d'études				
<i>> bac</i>	référence	référence	référence	référence
<i>sans diplôme</i>	2,07 (1,51- 2,83)	1,65 (1,18- 2,32)	1,23 (0,85- 1,79)	1,14 (0,77- 1,69)
<i>diplôme 1er cycle</i>	1,88 (1,47- 2,40)	1,44 (1,10- 1,87)	1,40 (1,06- 1,85)	1,22 (0,90- 1,64)
<i>bac</i>	1,27 (0,89- 1,81)	0,93 (0,64- 1,35)	1,13 (0,77- 1,66)	0,82 (0,55- 1,23)
Revenu				
<i>≥ 2800€</i>	référence	référence	référence	référence
<i>< 1500€</i>	1,70 (1,27- 2,28)	1,70 (1,24- 2,34)	1,22 (0,87- 1,72)	1,33 (0,92- 1,91)
<i>[1500-2800[</i>	1,46 (1,12- 1,91)	1,22 (0,92- 1,61)	1,18 (0,88- 1,60)	1,09 (0,80- 1,49)
<i>manquant</i>	1,55 (1,14- 2,10)	1,28 (0,92- 1,76)	1,00 (0,64- 1,56)	0,83 (0,52- 1,31)
<i>ne sait (pas) souhaite pas répondre</i>	1,27 (0,92- 1,75)	1,13 (0,81- 1,59)	1,03 (0,72- 1,46)	1,03 (0,71- 1,49)

Abréviations : OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance à 95% ; HTAR : hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée non résistante.

Définitions : HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs. HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs ; diabète : rapporté ou prise de traitements antidiabétiques ; Syndrome d'apnée du sommeil : syndrome d'apnée du sommeil ou prescription présente ou passée de ventilation à pression positive continue; Antécédents cardiovasculaires: maladie coronarienne ou des artères coronaires ou angor ou infarctus du myocarde ou un pontage coronarien ou une intervention coronaire ou un arrêt cardiaque ou une fibrillation auriculaire ou un trouble du rythme cardiaque ou port d'un pacemaker ou défibrillateur implanté ou insuffisance cardiaque ou port d'une prothèse valvulaire cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire ou une chirurgie carotidienne ou une sténose rénale ou un pontage artériel ou un anévrisme de l'aorte ou un traitement de l'anévrisme de l'aorte; Dyslipidémie : définie par une cholestérolémie à jeun $\geq 6,2$ mmol/L ou prise de traitement normolipémiants; Albuminurie : rapport albumine sur créatinine ou protéine sur créatinine urinaire, classé en catégorie; adhérence au traitement : définie selon le questionnaire validé chez des patients hypertendus(Girerd et al. 2001)

Association entre apport en sel ou en potassium et l'HTAR chez les patients avec une MRC

Les odds-ratios d'HTAR étaient significativement plus élevés dans les quartiles les plus élevés de ratios urinaires sodium/créatinine et sodium/potassium avant et après ajustement, comparés à l'HTAC, mais pas à l'HTANC. L'odds ratio d'HTAR associé au 3^e quartile du ratio potassium/créatinine était significativement plus faible comparé à l'HTAC (Tableau 16). Il y avait une forte corrélation positive entre excrétion urinaire de sodium et de potassium.

Tableau 16 : Odds-ratios bruts et ajustés d'HTAR associés aux apports en sodium et potassium comparés à l'HTAC et à l'HTANC dans le sous-échantillon de 1798 patients

Caractéristiques	HTAR (n=652) vs HTAC (n=632)	HTAR (n=652) vs HTANC (n=514)	HTAR (n=652) vs HTAC (n=632)	HTAR (n=652) vs HTANC (n=514)
	OR brut (IC 95%)		OR ajusté (IC 95%) [#]	
Modèle 1				
Sodium/créatinine urinaire				
Quartile 1 : < 8,4	référence	référence	référence	référence
Quartile 2 : [8,4-12,1[1,06 (0,77- 1,44)	0,85 (0,61- 1,20)	0,94 (0,67- 1,32)	0,76 (0,53- 1,10)
Quartile 3 : [12,1-16,9[1,37 (1,01- 1,87)	0,96 (0,69- 1,34)	1,21 (0,87- 1,70)	0,94 (0,65- 1,34)
Quartile 4 : ≥ 16,9	1,77 (1,30- 2,41)	1,19 (0,86- 1,65)	1,40 (1,00- 1,97)	1,05 (0,73- 1,51)
Modèle 2				
Potassium/créatinine urinaire				
Quartile 1 : < 4,2	référence	référence	référence	référence
Quartile 2 : [4,2-5,7 [0,89 (0,65- 1,22)	1,14 (0,82- 1,58)	0,87 (0,62- 1,23)	1,30 (0,92- 1,85)
Quartile 3 : [5,7-7,4 [0,77 (0,56- 1,06)	0,99 (0,71- 1,38)	0,66 (0,46- 0,94)	1,09 (0,76- 1,56)
Quartile 4 : ≥ 7,4	0,96 (0,71- 1,32)	1,15 (0,84- 1,59)	0,83 (0,59- 1,18)	1,28 (0,90- 1,83)
Modèle 3				
Sodium/Potassium urinaire				
Quartile 1 : < 1,5	référence	référence	référence	référence
Quartile 2 : [1,5-2,2[1,04 (0,77- 1,42)	0,93 (0,67- 1,30)	0,93 (0,67- 1,29)	0,88 (0,61- 1,26)
Quartile 3 : [2,2-3,0[1,44 (1,05- 1,98)	0,93 (0,67- 1,30)	1,36 (0,96- 1,91)	0,82 (0,57- 1,18)
Quartile 4 : ≥ 3,0	1,65 (1,21- 2,23)	1,15 (0,83- 1,59)	1,50 (1,07- 2,09)	1,04 (0,73- 1,47)

[#]Les modèles 1, 2 et 3 ont été ajustés sur âge, le sexe, l'adhérence au traitement, le stade de la maladie rénale, l'albuminurie, le type de néphropathie, l'indice de masse corporelle, le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil, l'es antécédents cardiovasculaires, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le nombre de visites chez le médecin généraliste, la dépression le niveau d'études et le revenu.

Abréviations : HTAR : hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée non résistante.

Définitions : HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140/ 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs. HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs ; Ratio sodium sur potassium, sodium sur créatinine et potassium sur créatinine mesurés dans les urines de 24h ou dans un échantillon.

Association entre la durée de l'HTA et de la MRC et l'HTAR chez les patients avec une MRC

Dans le sous-échantillon de 1437 patients avec des durées d'HTA et de MRC, et des mesures de sodium et de potassium urinaires, les résultats montrent que des durées d'HTA dans les quartiles élevés sont associées à des ORs d'HTAR significativement plus élevés comparés aux HTAC et aux HTANC, alors que l'OR d'HTAR (versus HTAC) associé à la durée de la MRC était significativement réduit dans le quartile élevé de durée de la MRC. (Tableau 17).

Tableau 17 : Odds-ratios ajustés d'HTAR associés à la durée de l'HTA et de la MRC, comparés à l'HTAC ou à l'HTANC dans un sous-échantillon de 1437 patients

Caractéristiques	HTAR (n=563) vs HTAC (n=495)	HTAR (n=563) vs HTANC (n=379)
	OR ajusté (IC, 95%) [#]	
Durée de l'HTA en années		
Quartile 1 : < 7	référence	référence
Quartile 2 : [7- 14[1,05 (0,70- 1,58)	1,54 (1,01- 2,36)
Quartile 3 : [14 - 24[1,36 (0,89- 2,08)	1,96 (1,26- 3,05)
Quartile 4 : ≥ 24	1,94 (1,25- 3,00)	2,98 (1,88- 4,73)
Durée de la MRC en années		
Quartile 1 : < 2,5	référence	référence
Quartile 2 : [2,5 - 5,2[0,77 (0,52- 1,13)	0,90 (0,60- 1,35)
Quartile 3 : [5,2 - 10,1[0,73 (0,49- 1,08)	0,70 (0,47- 1,06)
Quartile 4 : ≥ 10,1	0,63 (0,41- 0,94)	0,72 (0,46- 1,11)

[#]Modèle ajusté sur âge, le sexe, l'adhérence au traitement, le stade de la maladie rénale, l'albuminurie, le type de néphropathie, l'indice de masse corporelle, le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil, l'es antécédents cardiovasculaires, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le nombre de visites chez le médecin généraliste, la dépression le niveau d'études, le revenu et les apports en sodium et potassium.

Abréviations : HTAR : hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée non résistante. MRC : maladie rénale chronique

Définitions : HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs. HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs ; diabète : rapporté ou prise de traitements antidiabétiques.

En conclusion, les résultats préliminaires de nos analyses indiquent clairement une association significativement positive entre une adhérence au traitement minime ou mauvaise, suggérant qu'une partie des patients classés avec une HTAR n'auraient pas une HTA résistante vraie selon les critères de définition. De même, l'association avec l'apnée du sommeil témoigne de l'existence d'HTAR secondaire chez un pourcentage substantiel de patients avec une MRC modérée ou avancée.

Les odds-ratios augmentés d'HTAR associés au quartile le plus élevé de ratio sodium/créatinine ou sodium sur potassium urinaire, indépendamment des autres facteurs de risque, confirment les observations d'une étude (Susan Hedayati et al. 2012) et suggèrent l'intérêt potentiel de la consultation diététique et de l'incitation à réduire les apports alimentaires en sel pour mieux contrôler la pression artérielle chez ces patients.

Il s'agira pour nous d'approfondir les analyses sur les déterminants de l'hypertension artérielle résistante chez les personnes ayant une MRC aux stades 3 à 4 en testant l'existence d'éventuelles interactions entre ces facteurs et en prenant en compte la prise de diurétiques dans la définition de l'HTAR. Par ailleurs, une revue détaillée de la littérature concernant les associations entre apport alimentaire en sel et en potassium et le risque d'HTAR, permettra de positionner nos résultats par rapport aux travaux antérieurs et d'établir dans quelles mesures ils peuvent renforcer les recommandations cliniques dans ce domaine.

Discussion générale, perspectives et conclusion

4 Discussion générale, perspectives et conclusion

Dans l'ensemble, ces travaux ont montré que si l'absence de contrôle de la pression artérielle est extrêmement fréquente chez le sujet âgé hypertendu en population générale, la résistance apparente au traitement est plus rare, mais sans doute sous-estimée. Dans cette population, la rapidité du déclin de la fonction rénale apparaît plus prédictive de la survenue d'une HTAR que le niveau lui-même de fonction rénale. Le risque absolu de morbi-mortalité cardiovasculaire est plus élevé en présence qu'en l'absence d'une MRC, mais le risque relatif lié à l'HTAR ne semble pas amplifié en présence d'une MRC (absence d'interaction). Chez les patients au stade modéré ou avancé de la MRC suivis en néphrologie, nos résultats préliminaires montrent une prévalence très élevée de l'HTAR, qui affecte plus d'un malade sur trois et est associée à plusieurs facteurs, dont certains potentiellement modifiables, tels que la non adhérence au traitement ou un apport en sel excessif. L'apport de ces travaux par rapport à ceux de la littérature, leurs forces et leurs limites, ainsi que leurs implications pour la clinique et la santé publique sont discutés ci-après.

Bien qu'il soit établi que le non contrôle de la pression artérielle augmente avec l'âge (Plantinga et al. 2009; Egan et al. 2011; Wolf-Maier et al. 2004; Hélène Godet-Thobie et al. 2008), peu d'études ont évalué la prévalence de l'hypertension artérielle résistante chez le sujet âgé dans la population générale. Si la définition de l'HTA résistante vraie requiert la prise en compte de l'adhérence au traitement, de la posologie des traitements antihypertenseurs et une mesure de la pression artérielle en ambulatoire, ces données sont le plus souvent difficiles à collecter dans les études observationnelles en particulier en population générale, ce qui rend plus approprié l'usage du terme hypertension artérielle apparemment résistante au traitement que nous utilisons.

Dans l'étude des 3 cités, la prévalence estimée de l'HTAR, 6,5%, est plus faible que celles habituellement rapportées, de 12 à 15%, dans les études en population générale incluant généralement des sujets plus jeunes (Tableau 12 en Annexe) (Tanner, et al. 2013; Egan et al. 2011; Persell 2011). La faible prévalence de l'HTAR dans notre étude pourrait s'expliquer en partie par le fait qu'elle se base sur une cohorte de participants volontaires, globalement en bonne santé. Cependant, dans cette population

âgée, nous avons noté qu'une bonne partie de ceux qui avaient une HTANC avec deux antihypertenseurs à l'inclusion étaient toujours traités avec deux antihypertenseurs quatre ans plus tard, sans introduction d'une nouvelle classe thérapeutique. De ce fait, la faible prévalence de l'HTAR observée dans cette population pourrait refléter une sous-estimation de l'HTAR, par défaut d'observation d'un niveau de pression artérielle élevée malgré trois médicaments antihypertenseurs ou plus, plutôt qu'une faible prévalence réelle. En revanche, la prévalence très élevée de l'HTAR estimée dans l'étude CKD-REIN chez des patients suivis en néphrologie pour une MRC modérée ou avancée est comparable à celle observée dans des populations similaires.(Thomas, et al. 2016)

Un résultat important de l'analyse menée dans l'étude des 3 cités est que le développement d'une HTAR *de novo* serait plus lié à la rapidité du déclin de la fonction rénale qu'à son niveau. Cela corrobore les données de la littérature ayant montré une association entre la dégradation de la fonction rénale et la survenue de complications cardiovasculaires notamment l'HTA.(Kestenbaum et al. 2008; Brantsma et al. 2006; Xu et al. 2014). Mais, d'autres études ont montré un lien inverse, l'HTA résistante précédant la dégradation de la fonction rénale (Daugherty et al. 2012). Aussi, la séquence temporelle entre la mesure de la pente du DFG et la survenue de l'HTAR, fait que nous ne pouvons pas affirmer le lien longitudinal entre la baisse rapide de la fonction rénale et la survenue d'une HTAR dans notre étude.

Nous avons montré qu'en plus de la baisse de la fonction rénale, d'autres facteurs, notamment le surpoids ou l'obésité, sont des facteurs de risque potentiellement modifiables. Dans la cohorte CKD-Rein, nous avons également observé que 70% des patients avec une HTAR avaient une adhérence minime à mauvaise aux traitements comparée aux HTAC (60%) et aux HTANC (57%), ce qui pourrait expliquer en partie le mauvais contrôle de la pression artérielle chez ces patients. Cependant, la non-adhérence au traitement peut être liée à plusieurs facteurs notamment, les effets indésirables liés au traitement, le coût du traitement, le niveau socio-économique du patient, la complexité des traitements prescrits, la prise en charge du patient et la motivation du patient. De ce fait une approche multifactorielle ciblant ces différents aspects pourrait favoriser une amélioration de l'adhérence au

traitement, du moins chez les non-adhérents passifs et réduire la prévalence de l'HTAR. Dans cette cohorte, nous avons aussi montré le rôle d'autres facteurs, notamment des apports en sel. L'augmentation des apports en potassium en favorisant la consommation de fruits et légumes et la réduction des apports en sel pourraient également améliorer le contrôle de la pression artérielle.

Comme dans d'autres études, nos résultats montrent que la prévalence de l'HTAR est plus élevée chez les hommes âgés et qu'elle augmente avec l'existence de comorbidités telles que l'obésité, le diabète, la dyslipidémie et la présence d'antécédents cardiovasculaire que ce soit dans la population générale ou chez les patients souffrant de MRC et ces associations ont été confirmées dans nos analyses multivariées. (Egan et al. 2011; Tanner et al. 2013; De Nicola et al. 2013; de Beus et al. 2015; Thomas et al. 2016; Sim et al. 2013)

Dans l'étude du rôle de la MRC dans la relation entre l'HTAR et la mortalité, et les événements cardiovasculaires, nous avons montré que comparativement aux hypertendus contrôlés sans MRC, l'HTAR en présence de la MRC, était associée à des risques significativement plus élevés de mortalité due à une maladie coronaire, et à la récurrence d'AVC ou de maladie coronaire, mais sans interaction significative entre le statut contrôle de l'HTA et la MRC. Il est bien établi que la MRC est associée à un accroissement du risque de mortalité générale et cardiovasculaire, ce qui est reflété dans nos résultats par un risque absolu de ces événements généralement plus élevé, à la limite de la significativité ou significatif pour la mortalité coronaire, chez les participants avec que sans MRC, mais nous montrons que la MRC ne modifie pas le pronostic associé au statut de contrôle de l'HTA. De même, en ce qui concerne le risque d'AVC, fatal ou non, son lien avec l'HTANC et l'HTAR est bien établi, ce que nous observons dans l'étude des 3 cités, sans interaction significative avec la MRC. Un résultat inattendu est le fait qu'une HTAC en présence de MRC, comparativement à l'HTAC sans MRC, soit significativement associée à des risques de mortalité toutes causes et cardiovasculaire, et spécifiquement de mortalité cardiovasculaire autre que l'AVC et la maladie coronaire. L'analyse des causes de décès, a révélé que l'insuffisance cardiaque était la cause principale de décès. Chez ces participants, il est possible qu'une pression artérielle basse (classée comme contrôlée) reflète plus une incapacité du cœur à assurer un

débit sanguin adéquat au niveau des vaisseaux sanguins périphériques, qu'une conséquence du traitement de l'HTA en soi.

L'étude des 3 cités a plusieurs points forts et des points faibles qui ont été soulignés dans les chapitres précédents, et que nous rappelons. Notamment, le faible nombre de perdus de vue pour la mortalité limite les biais dans l'estimation du risque de mortalité associé à l'HTAR et à la MRC. Néanmoins en ce qui concerne les événements coronaires et les AVC, les participants perdus de vue pour ces événements ont pu induire un biais dans les estimations.

La pression artérielle a été mesurée en majorité au domicile des participants par une infirmière et pour certains, au centre de recrutement, ce qui permet de limiter l'effet blouse blanche lié aux mesures de la pression artérielle au cabinet, et de réduire de ce fait les erreurs de classement de l'HTAR. Cependant, l'absence de mesures ambulatoires de la pression artérielle, de l'adhérence au traitement et des dosages des médicaments, constituent une limite de l'étude et ne permet pas une estimation de l'HTA résistante vraie.

La fonction rénale a été évaluée par la mesure de la créatinine sérique dans un seul laboratoire secondairement calibrée sur la méthode de référence, ce qui offre une bonne mesure de l'exposition et réduit les biais souvent liés aux estimations du DFG basées sur des mesures de créatinine non standardisées.

Les données sur l'albuminurie n'étaient pas disponibles dans la cohorte 3C, et nos analyses sur les risques relatifs de mortalité et des événements cardiovasculaires, n'ont pas été ajustés sur cette variable qui est un marqueur important de mauvais pronostic (van der Velde et al. 2011; Oliveras et al. 2013; Forman et al. 2008; Hillege et al. 2002; Gansevoort et al. 2011).

En raison du protocole de l'étude 3C, nos résultats sont basés sur des populations âgées et ne sont donc pas extrapolables à des populations plus jeunes. Mais, ils apportent des informations sur cette population peu représentée dans les autres études. Aussi, le pourcentage élevé de données manquantes de pression artérielle à 4 ans, en raison du fait que les mesures n'ont pas été faites dans un centre, ajouté au faible taux de participation à l'étude 3C (37%) a pu induire un biais de sélection.

Enfin, du fait du schéma de l'étude qui est de type observationnel, nos résultats ne permettent pas une interprétation de causalité, bien que les résultats sur l'association entre le déclin rapide de la fonction rénale et la survenue de l'HTAR soient en faveur de cette hypothèse.

Les implications de nos résultats pour la clinique et la santé publique ont été évoquées dans les différents chapitres et peuvent être résumées de la façon suivante:

- la surveillance de la fonction rénale chez les personnes avec une HTA et une MRC permettrait d'identifier les personnes à déclin rapide de la fonction rénale, et d'initier des stratégies thérapeutiques visant à ralentir la progression de la MRC et prévenir ses complications, notamment l'HTAR

- des mesures hygiéno-diététiques visant à réduire la prise de poids et la consommation de sel peuvent être complémentaires du traitement médicamenteux dans la prévention de l'HTAR.

- chez les personnes âgées atteintes de MRC et d'HTA, le contrôle de la pression artérielle doit tenir compte de la fonction cardiaque.

Pour finir, ce travail de thèse a montré la place de la MRC dans le développement de l'HTAR et de ses complications chez les personnes âgées. Au regard du vieillissement de la population, la prise en charge des personnes âgées devient une préoccupation à cause des comorbidités liées à l'âge et de son haut coût économique. Nos résultats s'intègrent à une dynamique du « bien vieillir », en ce qu'ils permettent d'identifier des facteurs sur lesquels on pourrait agir pour prévenir les complications cardiovasculaires engendrant une dégradation de la fonction rénale et une surmortalité chez les personnes âgées hypertendues traitées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

5 Références bibliographiques

- Acharya, T. et al., 2014. Resistant hypertension and associated comorbidities in a veterans affairs population. *Journal of Clinical Hypertension*, 16(10), pp.741–745.
- Agarwal, R., 2009. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4(4), pp.830–837.
- Agarwal, R., 2016. Hypertension: Rest before blood pressure measurement: a lesson from SPRINT. *Nature reviews. Nephrology*, 12(3), pp.127–8.
- Astor, B.C. et al., 2011. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney international*, 79(12), pp.1331–40.
- Aurell, M., 1968. Renal clearance of 51Cr-EDTA-complex. *Strahlentherapie. Sonderbände*, 67, pp.420–4.
- Bangalore, S. et al., 2014. Prevalence, predictors, and outcomes in treatment-resistant hypertension in patients with coronary disease. *The American journal of medicine*, 127(1), p.71–81.e1.
- Benetos, A. et al., 2015. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents. *JAMA Internal Medicine*, 175(6), pp.989–995.
- Berglund, F., Killander, J. & Pompeius, R., 1975. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *The Journal of urology*, 114(6), pp.802–8.
- de Beus, E. et al., 2015. Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*, 66(5), pp.998–1005.
- Bolignano, D. et al., 2014. The aging kidney revisited: a systematic review. *Ageing research reviews*, 14, pp.65–80.
- Brambilla, G. et al., 2013. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *Journal of hypertension*, 31(10), pp.2018–24.
- Brantsma, A.H. et al., 2006. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 17, pp.331–335.
- Breton, G. et al., 2011. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function-the Three-City population-based study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(9), pp.2852–2859.
- Briet, M. et al., 2011. Arterial remodeling associates with CKD progression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 22, pp.967–974.
- Brindel, P. et al., 2006. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *Journal of hypertension*, 24(1), pp.51–8.
- Brown, S.C. & O'Reilly, P.H., 1991. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *The Journal of urology*, 146(3), pp.675–9.

- Bruck, K. et al., 2015. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology*, p.ASN.2015050542-.
- Cai, G. et al., 2013. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: Results from the survey of prevalence, awareness, and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in china. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61, pp.2160–2167.
- Calhoun, D.A. et al., 2008. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 117(25), pp.e510-26.
- Chobanian, A. V et al., 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), pp.1206–52.
- Choi, S.-W. et al., 2014. Apparent treatment-resistant hypertension among elderly Korean hypertensives: an insight from the HIT registry. *Journal of human hypertension*, 28(3), pp.201–5.
- Chou, S.Y., Porush, J.G. & Faubert, P.F., 1990. Renal medullary circulation: hormonal control. *Kidney international*, 37(1), pp.1–13.
- Chow, C.K. et al., 2013. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*, 310(9), pp.959–68.
- Chrysant, S.G., 2016. The impact of SPRINT on the future treatment of hypertension: a mini review. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 52(3), pp.193–8.
- Cockcroft, D.W. & Gault, M.H., 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1), pp.31–41.
- Cologne, J. et al., 2012. Proportional Hazards Regression in Epidemiologic Follow-up Studies. *Epidemiology*, 23(4), pp.565–573.
- Coresh, J. et al., 2007. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 298(17), pp.2038–47.
- Couser, W.G. et al., 2011. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney international*, 80(12), pp.1258–70.
- Dasgupta, K. et al., 2014. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *The Canadian journal of cardiology*, 30(5), pp.485–501.
- Daugherty, S.L. et al., 2012. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*, 125(13), pp.1635–42.
- Davies, D.F. & Shock, N.W., 1950. The variability of measurement of insulin and diodrast tests of kidney function. *The Journal of clinical investigation*, 29(5), pp.491–5.
- Delanaye, P. et al., 2011. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations. *Nephron. Clinical practice*, 119(3), pp.c187-93–4.
- Drüeke, T.B. & Massy, Z. a, 2010. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nature reviews. Nephrology*, 6(12), pp.723–735.
- Eckardt, K.U. et al., 2013. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health

- burden. *The Lancet*, 382(9887), pp.158–169.
- Egan, B.M. et al., 2013. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*, 62(4), pp.691–7.
- Egan, B.M. et al., 2011. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*, 124(9), pp.1046–58.
- Esler, M.D. et al., 2010. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *The Lancet*, 376(9756), pp.1903–1909.
- Fisher, J.P. & Paton, J.F.R., 2012. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *Journal of human hypertension*, 26(8), pp.463–75.
- Forman, J.P. et al., 2008. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(10), pp.1983–8.
- Foundation., N.K., 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 39(2 Suppl 1), pp.S1-266.
- Fox, C.S. et al., 2012. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*, 380(9854), pp.1662–73.
- Galton, F., 1886. Regression towards mediocrity in hereditary stature. *The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland*, 15, pp.246–263.
- Gansevoort, R.T. et al., 2013. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet (London, England)*, 382(9889), pp.339–52.
- Gansevoort, R.T. et al., 2011. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney international*, 80(1), pp.93–104.
- Gifford, R.W. & Tarazi, R.C., 1978. Resistant hypertension: diagnosis and management. *Annals of internal medicine*, 88(5), pp.661–5.
- Gijón-Conde, T., Graciani, A. & Banegas, J.R., 2014. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6,292 patients in a primary health care setting. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 67(4), pp.270–6.
- Girerd, X. et al., 2001. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*, 30(21), pp.1044–8.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), pp.743–800.
- Go, A.S. et al., 2004. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*, 351(13), pp.1296–305.
- Greenberg, J.A., 2003. Removing confounders from the relationship between mortality risk and systolic

- blood pressure at low and moderately increased systolic blood pressure. *Journal of hypertension*, 21(1), pp.49–56.
- Group, 3C Study, 2003. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*, 22(6), pp.316–25.
- Gueutin, V., Deray, G. & Isnard-Bagnis, C., 2011. Renal physiology. *Bulletin du cancer*, 99(3), pp.1–58.
- Guyton, A.C., 1991. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science (New York, N.Y.)*, 252(5014), pp.1813–6.
- Guyton, A.C., 1987. Renal function curve--a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*, 10(1), pp.1–6.
- Guyton, A.C., Coleman, T.G. & Granger, H.J., 1972. Circulation: overall regulation. *Annual review of physiology*, 34, pp.13–46.
- Hall, J.E. et al., 1988. Pressure natriuresis and control of arterial pressure during chronic norepinephrine infusion. *Journal of hypertension*, 6(9), pp.723–31.
- Hallan, S.I. et al., 2012. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 308(22), pp.2349–60.
- Hélène Godet-Thobie et al., 2008. Surveillance de l'hypertension artérielle en France. *Bullein épidémiologique hebdomadaire*, 49–50, pp.478–482.
- Hemmelgarn, B.R. et al., 2010. Nephrology visits and health care resource use before and after reporting estimated glomerular filtration rate. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 303(12), pp.1151–8.
- Hemmelgarn, B.R., 2010. Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes. *JAMA*, 303(5), p.423.
- Hillege, H.L. et al., 2002. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*, 106(14), pp.1777–1782.
- Hoening, M.P. & Zeidel, M.L., 2014. Homeostasis, the milieu intérieur, and the wisdom of the nephron. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 9(7), pp.1272–81.
- Hsu, C. et al., 2005. Elevated Blood Pressure and Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease. *Arch Intern Med*, 165(8), p.923.
- Hung, C.-Y. et al., 2014. Resistant hypertension, patient characteristics, and risk of stroke. *PLoS one*, 9(8), p.e104362.
- Imai, E. et al., 2007. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clinical and Experimental Nephrology*, 11(2), pp.156–163.
- Inker, L.A. et al., 2012. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*, 367(1), pp.20–9.
- Irvin, M.R. et al., 2014. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 8(6), pp.405–13.

- Ivy, J.R. & Bailey, M.A., 2014. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *The Journal of physiology*, 592(18), pp.3955–3967.
- James, P.A. et al., 2014. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 311(5), pp.507–20.
- Jha, V. et al., 2013. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet (London, England)*, 382(9888), pp.260–72.
- de Jong, P.E. & Curhan, G.C., 2006. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 17(8), pp.2120–2126.
- KDIGO, C.W.G., 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), pp.4–4.
- Kestenbaum, B. et al., 2008. Differences in kidney function and incident hypertension: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Annals of Internal Medicine*, 148, pp.501–508.
- Klag, M.J. et al., 1996. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *New England Journal of Medicine*, 334(1), pp.13–18.
- Koppe, L. et al., 2013. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *Journal of nephrology*, 26(4), pp.716–23.
- Kottgen, A. et al., 2007. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18(4), pp.1307–1315.
- Kovesdy, C.P. et al., 2013. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine*, 159(4), pp.233–42.
- Kovesdy, C.P. et al., 2014. Observational Modeling of Strict vs Conventional Blood Pressure Control in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA internal medicine*, pp.1–8.
- Kramer, A. et al., 2012. Exploring the association between macroeconomic indicators and dialysis mortality. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(10), pp.1655–1663.
- Kubota, J. et al., 1993. Effects of renal denervation on pressure-natriuresis in spontaneously hypertensive rats. *Japanese circulation journal*, 57(11), pp.1097–105.
- Kumbhani, D.J. et al., 2013. Resistant hypertension: A frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *European Heart Journal*, 34(16), pp.1204–1214.
- Kurokawa, K., 1986. Symposium on biochemical insights into the regulation of renal function. *Kidney international*, 29(1), pp.1–141.
- de la Sierra, A. et al., 2011. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 57(5), pp.898–902.
- Lamarca, R. et al., 1998. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53(5), pp.M337--M343.
- Lee, M. et al., 2010. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, p.c4249.

- Levey, A.S. et al., 1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*, 130(6), pp.461–70.
- Levey, A.S., Stevens, L.A., et al., 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9), pp.604–12.
- Levey, A.S., Stevens, L.A., et al., 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9), pp.604–12.
- Levey, A.S. et al., 2005. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 67(6), pp.2089–2100.
- Levey, A.S. et al., 2011. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*, 80(1), pp.17–28.
- Levey, A.S. et al., 2011. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney international*, 80(1), pp.17–28.
- Levey, A.S. et al., 2006. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 145, pp.247–254.
- Levey, A.S. & Coresh, J., 2012. Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379(9811), pp.165–180.
- Levey, A.S., Stevens, L. a & Coresh, J., 2009. Conceptual model of CKD: applications and implications. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 53(3 Suppl 3), pp.S4-16.
- Levin, A. & Stevens, P.E., 2014. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney international*, 85(1), pp.49–61.
- Li, Z. et al., 2006. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 48(4), pp.606–15.
- Lindeman, R.D., Tobin, J. & Shock, N.W., 1985. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 33(4), pp.278–85.
- Loos-Ayav, C. et al., 2009. Incidence de l'insuffisance rénale chronique en population générale, étude EPIRAN. *Néphrologie et Thérapeutique*, 5(SUPPL. 4), pp.S250–S255.
- Lotufo, P.A. et al., 2015. Resistant hypertension: Risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults-the brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Journal of Clinical Hypertension*, 17(1), pp.74–80.
- Madero, M., Sarnak, M.J. & Stevens, L. a, 2006. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 15(6), pp.610–6.
- Mahmoodi, B.K. et al., 2012. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*, 380(9854), pp.1649–61.
- Mancia, G. et al., 2013. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension

- (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 34(28), pp.2159–219.
- Marques, F.Z. et al., 2011. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension*, 58(6), pp.1093–1098.
- Massy, Z.A., 2014. The role of lipids and uremic toxins in cardiovascular disease in CKD. *Clinical and Experimental Nephrology*, 18(2), pp.255–256.
- Matsushita, K. et al., 2010. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 375(9731), pp.2073–81.
- Matsushita, K. et al., 2009. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol*, 20(12), pp.2617–2624.
- McAdam-Marx, C. et al., 2009. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clinical therapeutics*, 31(5), pp.1116–23.
- McCurley, A. et al., 2012. Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors. *Nature medicine*, 18(9), pp.1429–33.
- De Miguel, C. et al., 2010. T lymphocytes mediate hypertension and kidney damage in Dahl salt-sensitive rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 298(4), pp.R1136-42.
- Mills, K.T. et al., 2015. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*, 88(5), pp.950–957.
- Mullins, L.J., Bailey, M. a & Mullins, J.J., 2006. Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective. *Physiological reviews*, 86(2), pp.709–746.
- Muntner, P. et al., 2010. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 55(3), pp.441–51.
- Muntner, P. et al., 2014. Treatment-Resistant Hypertension and the Incidence of Cardiovascular Disease and End-Stage Renal Disease: Results From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*, 64(5), pp.1012–21.
- Myat, A. et al., 2012. Resistant hypertension. *BMJ (Clinical research ed.)*, 345(4), p.e7473.
- Nakajima, T. et al., 2004. Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (AGT): 736 complete AGT sequences in chromosomes from around the world. *American journal of human genetics*, 74(5), pp.898–916.
- National Kidney Foundation, 2016. Global facts: about kidney disease. Available at: <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease> [Accessed March 29, 2016].
- NHFA, 2010. Guide to management of hypertension 2008. , pp.1–30. Available at: <https://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/HypertensionGuidelines2008to2010Update.pdf> [Accessed April 1, 2016].
- NICE, 2014. Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic

- kidney disease in adults in primary and secondary care. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/update-full-guideline-191905165> [Accessed April 1, 2016].
- NICE, 2011. Hypertension in adults: diagnosis and management. , 127(August), pp.1–36. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-35109454941637> [Accessed April 1, 2016].
- NICE, 2015. Type 2 diabetes in adults: management. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493> [Accessed April 1, 2016].
- De Nicola, L. et al., 2013. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(24), pp.2461–7.
- De Nicola, L. & Zoccali, C., 2016. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns: Table 1. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(3), pp.331–335.
- Oliveras, A. et al., 2013. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *American journal of hypertension*, 26(9), pp.1148–54.
- Ortiz, A. et al., 2014. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet (London, England)*, 383(9931), pp.1831–43.
- Osborn, J.W., Fink, G.D. & Kuroki, M.T., 2011. Neural mechanisms of angiotensin II-salt hypertension: implications for therapies targeting neural control of the splanchnic circulation. *Current hypertension reports*, 13(3), pp.221–8.
- Ott, N.T., 1975. A simple technique for estimating glomerular filtration rate with subcutaneous injection of (125I)iothalamate. *Mayo Clinic proceedings*, 50(11), pp.664–8.
- Padmanabhan, S., Newton-Cheh, C. & Dominiczak, A.F., 2012. Genetic basis of blood pressure and hypertension. *Trends in Genetics*, 28(8), pp.397–408.
- Parikh, N.I. et al., 2008. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*, 102(1), pp.47–53.
- Pecoits-Filho, R., Buchares, S. & Barberato, S.H., 2012. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Seminars in dialysis*, 25(1), pp.35–41.
- Peralta, C.A. et al., 2012. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Archives of internal medicine*, 172(1), pp.41–7.
- Perrone, R.D. et al., 1990. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 16(3), pp.224–35.
- Perrone, R.D., Madias, N.E. & Levey, a. S., 1992. Serum Creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts. *Clinical Chemistry*, 38(10), pp.1933–1953.
- Persell, S.D., 2011. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*, 57(6), pp.1076–80.
- Plantinga, L.C. et al., 2009. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney

- disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension*, 54(1), pp.47–56.
- Port, F.K. et al., 1999. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 33(3), pp.507–17.
- Registre-REIN, 2013. Rapport annuel 2013. Available at: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf.
- Rodríguez-Iturbe, B. et al., 2014. The immunological basis of hypertension. *American journal of hypertension*, 27(11), pp.1327–37.
- Rossignol, P. et al., 2015. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *The Lancet*, 386(10003), pp.1588–1598.
- Schaeffner, E.S. et al., 2012. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine*, 157(7), pp.471–81.
- Shamseddin, M.K. & Parfrey, P.S., 2011. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nature reviews. Nephrology*, 7(3), pp.145–54.
- Shemesh, O. et al., 1985. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney international*, 28(5), pp.830–8.
- Shlipak, M.G. et al., 2013. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine*, 369(10), pp.932–43.
- Silva, F.G., 2005. The aging kidney: a review -- part I. *International urology and nephrology*, 37(1), pp.185–205.
- Sim, J.J. et al., 2013. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clinic proceedings*, 88(10), pp.1099–107.
- Sim, J.J. et al., 2015. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney international*, 88(3), pp.622–32.
- Smith, S.M. et al., 2014. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *Journal of hypertension*, 32, pp.635–43.
- SPRINT Research Group et al., 2015. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*, 373(22), pp.2103–16.
- Stengel, B. et al., 2016. Cohorte française Chronic Kidney Disease–Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (CKD-REIN) : mieux connaître la maladie rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 5.
- Stengel, B. et al., 2011. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 26(10), pp.3286–95.
- Stevens, L.A. et al., 2006. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine*, 354(23), pp.2473–83.
- Stevens, L.A. et al., 2008. Estimating GFR Using Serum Cystatin C Alone and in Combination With Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3,418 Individuals With CKD. *American Journal of Kidney*

- Diseases*, 51(3), pp.395–406.
- Stevens, L.A. et al., 2007. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc.Nephrol.*, 18(1046–6673 (Print)), pp.2749–2757.
- Stevens, L.A. et al., 2009. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney international*, 75(6), pp.652–60.
- Stevens, P.E. & Levin, A., 2013. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 158(11), pp.825–30.
- Susan Hedayati, S. et al., 2012. Association of Urinary Sodium/Potassium Ratio with Blood Pressure: Sex and Racial Differences. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(2), pp.315–322.
- Tangri, N. et al., 2011. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 305(15), pp.1553–9.
- Tangri, N. et al., 2016. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *Jama*, 315(2), pp.164–174.
- Tanner, R.M., Calhoun, D.A., et al., 2013. Incident ESRD and Treatment-Resistant Hypertension: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*.
- Tanner, R.M., Calhoun, D.A., et al., 2013. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(9), pp.1583–90.
- Terker, A.S. et al., 2014. Sympathetic stimulation of thiazide-sensitive sodium chloride cotransport in the generation of salt-sensitive hypertension. *Hypertension*, 64(1), pp.178–184.
- Thomas, G., Xie, D., Chen, H.-Y., et al., 2016. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*, 67(2), pp.387–96.
- Thomas, G., Xie, D., Chen, H., et al., 2016. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*, 67(2), pp.387–96.
- Toyoda, K. & Ninomiya, T., 2014. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *The Lancet Neurology*, 13(8), pp.823–833.
- Tsioufis, C. et al., 2014. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *Journal of hypertension*, 32(2), pp.415–22.
- USRDS, 2013. 2013 Atlas of CKD and ESRD. Available at: http://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch12_13.pdf [Accessed April 27, 2016].
- USRDS, 2014. CKD in general population. Available at: http://www.usrds.org/2014/view/v1_01.aspx [Accessed March 29, 2016].
- van der Velde, M., Matsushita, K., Coresh, J., Astor, B.C., Woodward, M., et al., 2011. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney International*,

79(12), pp.1341–1352.

- van der Velde, M., Matsushita, K., Coresh, J., Astor, B.C., Woodward, M., et al., 2011. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international*, 79(12), pp.1341–52.
- Viazzi, F. & Pontremoli, R., 2014. Blood pressure, albuminuria and renal dysfunction: the “chicken or egg” dilemma. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, pp.1–3.
- Vidal-Petiot, E. et al., 2014. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 63(5), pp.865–7.
- Vongpatanasin, W., 2014. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA*, 311(21), pp.2216–24.
- Weber, M.A. et al., 2014. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 16(1), pp.14–26.
- Weiner, D.E., 2004. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(5), pp.1307–1315.
- Weitzman, D. et al., 2014. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*, 64(3), pp.501–7.
- Wolf-Maier, K. et al., 2004. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*, 43(1), pp.10–7.
- World Health Organization, 2013. A global brief on Hypertension. , pp.1–40. Available at: http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf [Accessed March 31, 2016].
- World Health Organization, 2016. Q&As on hypertension. Available at: <http://www.who.int/features/qa/82/en/> [Accessed April 1, 2016].
- Xu, H. et al., 2014. Urinary albumin excretion, blood pressure changes and hypertension incidence in the community: effect modification by kidney function. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29, pp.1538–1545.
- Yakovlevitch, M. & Black, H.R., 1991. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Archives of internal medicine*, 151(9), pp.1786–92.
- Young, J.H. et al., 2005. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genetics*, 1(6), pp.0730–0738.
- Zager, P.G. et al., 1998. “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*, 54, pp.561–569.

ANNEXES

6 Annexes

Figures

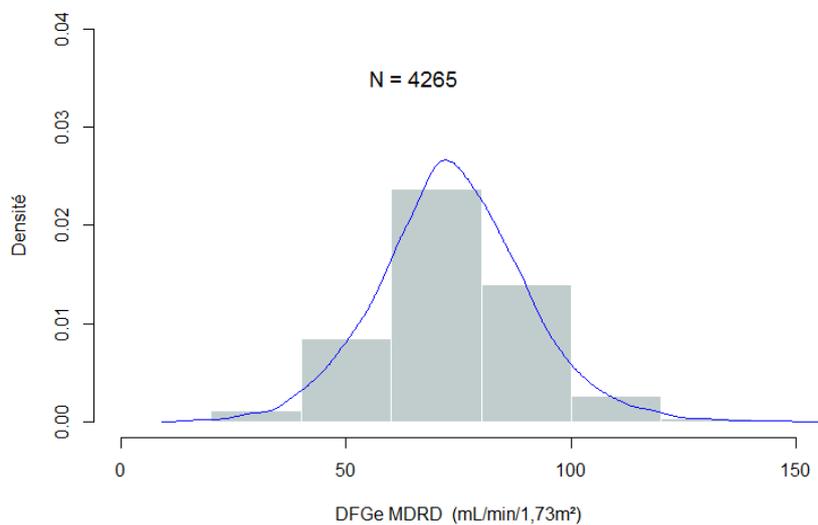


Figure 1: Distribution du débit de filtration glomérulaire estimé par équation MDRD chez les hypertendus traités dans la cohorte 3C

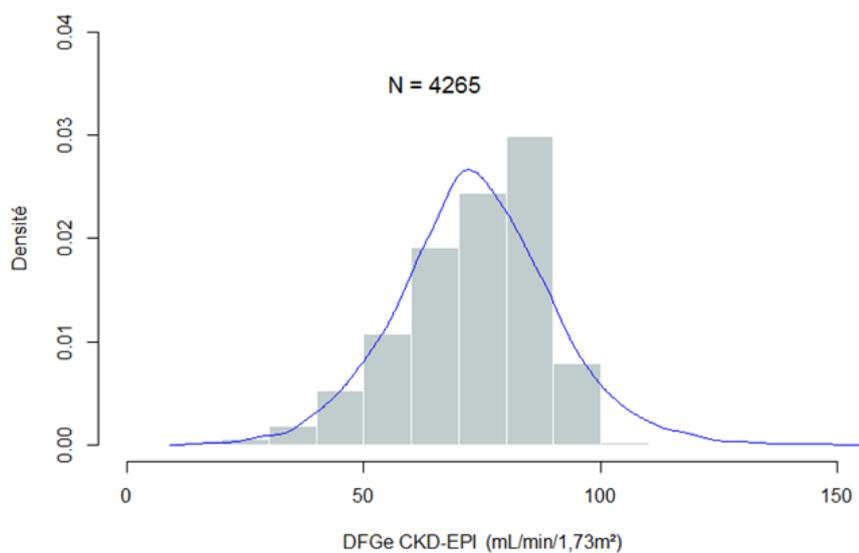


Figure 2: Distribution du débit de filtration glomérulaire estimé par équation CKD-EPI chez les hypertendus traités dans la cohorte 3C

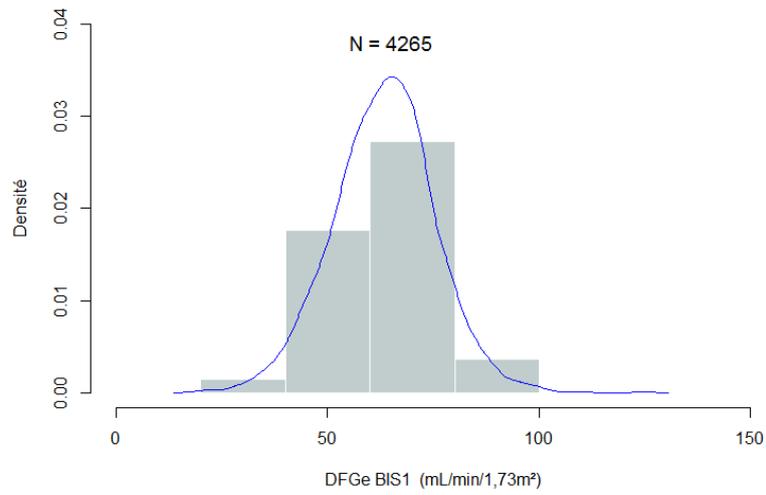


Figure 3: Distribution du débit de filtration glomérulaire estimé par équation BIS1 chez les hypertendus traités dans la cohorte 3C

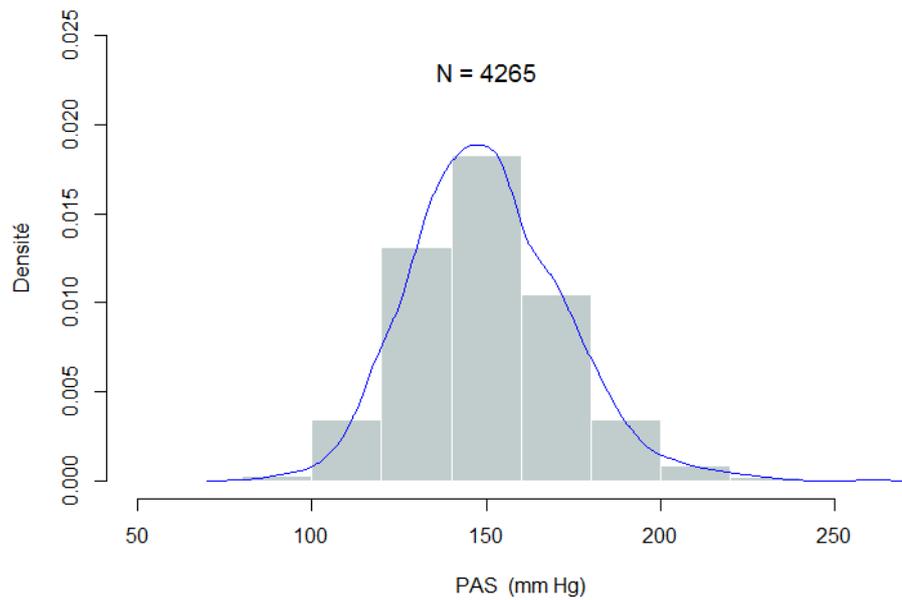


Figure 4: Distribution de la pression artérielle systolique chez les hypertendus traités dans la cohorte 3C

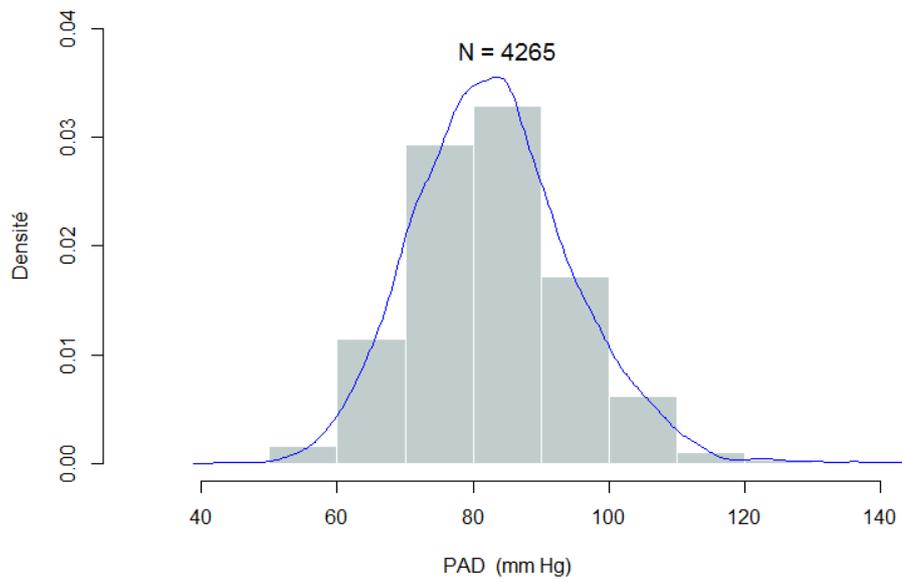


Figure 5: Distribution de la pression artérielle diastolique chez les hypertendus traités dans la cohorte 3C

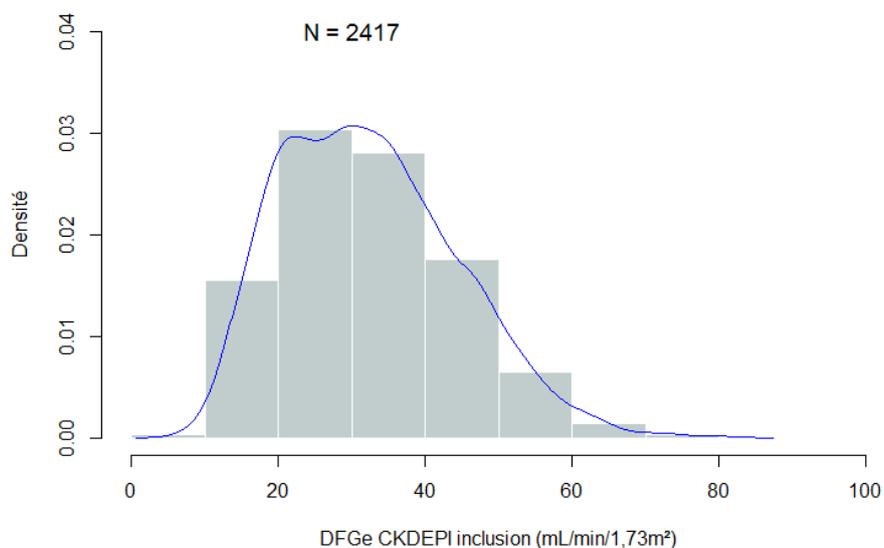


Figure 6: Distribution du débit de filtration glomérulaire estimé par équation CKD-EPI chez les hypertendus traités dans la cohorte CKDREIN

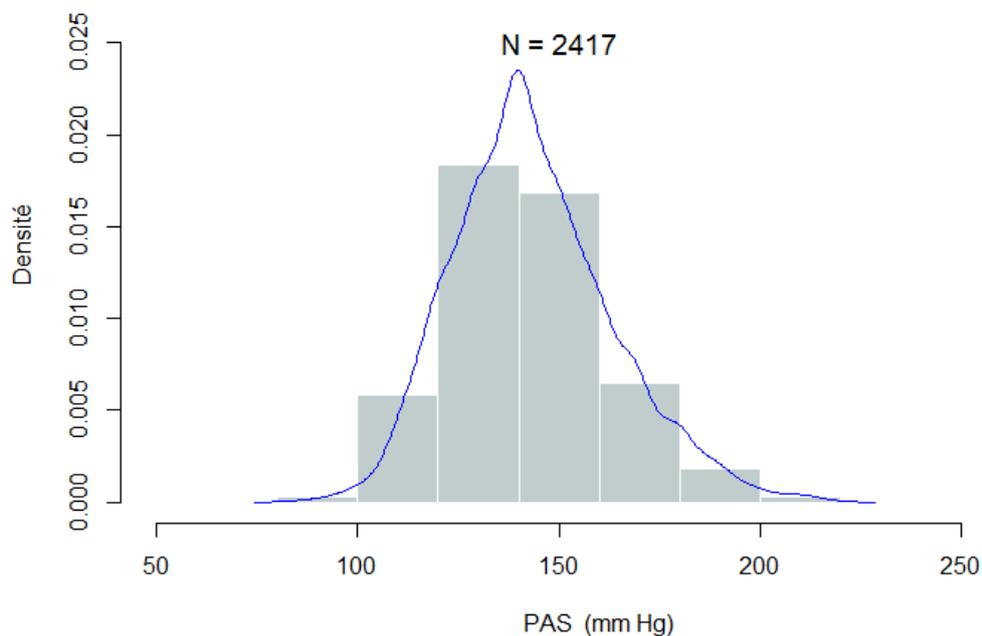


Figure 7: Distribution de la pression artérielle systolique chez les hypertendus traités dans la cohorte CKDREIN

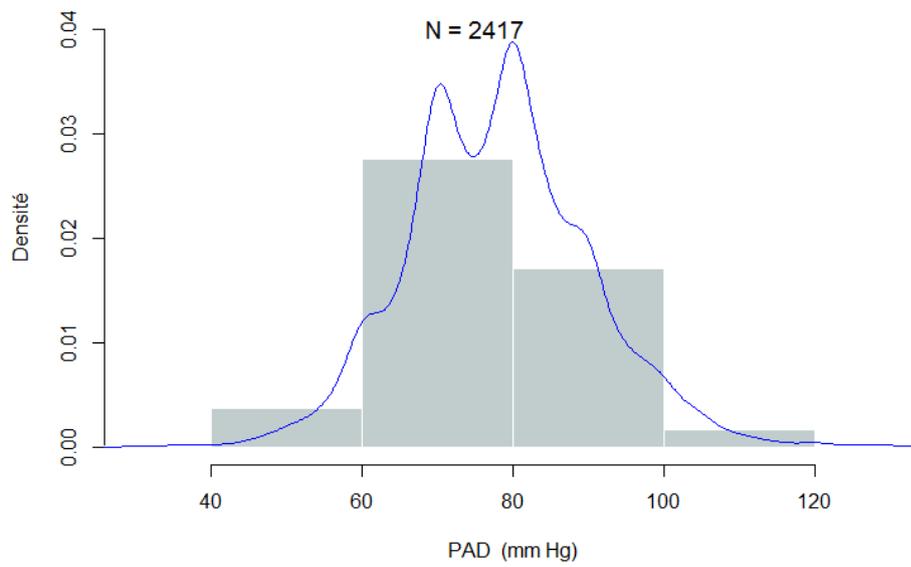


Figure 8: Distribution de la pression artérielle diastolique chez les hypertendus traités dans la cohorte CKDREIN

Tableaux

Tableau 1: Association de la fonction rénale estimée avec les équations MDRD, CKDEPI ou BIS1 avec la prévalence de l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement à l'inclusion

	HTAR vs HTAC	HTAC vs HTANC
	OR ajustés [IC, 95%]	
Ensemble des participants: HTAR à l'inclusion	n = 276 vs 1331	n = 276 vs 2658
Modèle 1 avec DFGe-MDRD		
Age par 5 ans	1,17[1,03- 1,32]	1,10[0,98- 1,24]
Hommes	1,72[1,23- 2,41]	0,96[0,70- 1,32]
Ex- ou fumeur actuels	0,99[0,71- 1,37]	1,05[0,77- 1,43]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	1,80[1,32- 2,46]	1,80[1,34- 2,42]
Diabète	3,37[2,44- 4,66]	2,61[1,95- 3,49]
Antécédents MCV	1,72[1,24- 2,40]	2,87[2,10- 3,92]
DFGe-MDRD par 15 mL/min/1,73m ² drop	1,29[1,16- 1,48]	1,33[1,19- 1,48]
Modèle 2 avec DFGe-CKDEPI		
Age par 5 ans	1,11[0,98- 1,26]	1,04[0,92- 1,17]
Hommes	1,66[1,19- 2,32]	0,92[0,67- 1,27]
Ex- ou fumeur actuels	0,98[0,71- 1,37]	1,04[0,76- 1,42]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	1,80[1,31- 2,46]	1,80[1,34- 2,42]
Diabète	3,36[2,43- 4,64]	2,61[1,95- 3,49]
Antécédents MCV	1,71[1,23- 2,39]	2,85[2,09- 3,89]
DFGe-CKDEPI par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,40[1,22- 1,60]	1,46[1,29- 1,67]
Modèle 3 avec DFGe-BIS1		
Age par 5 ans	1,07[0,94- 1,23]	1,00[0,88- 1,14]
Hommes	1,65[1,18- 2,31]	0,92[0,67- 1,26]
Ex- ou fumeur actuels	0,99[0,71- 1,37]	1,04[0,76- 1,42]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	1,80[1,32- 2,47]	1,80[1,34- 2,42]
Diabète	3,37[2,44- 4,66]	2,61[1,95- 3,49]
Antécédents MCV	1,72[1,24- 2,40]	2,87[2,10- 3,92]
DFGe-BIS1- par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,52[1,26- 1,81]	1,56[1,33- 1,86]

Toutes les analyses étaient ajustées sur le centre

Abréviations : HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée avec ≤ 2 antihypertenseurs ; OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance à 95% ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé par équation MDRD; MDRD : Modification of diet in renal disease ; CKDEPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: The Berlin Initiative Study 1; MCV : Maladies cardiovasculaires. Définitions :

Définition : Diabète : Prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeûn $\geq 7,2$ mmol/L ou glycémie post prandiale ≥ 11 mmol/L ;

Tableau 2 : Association entre le taux de déclin de la fonction rénale et la prévalence de l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement à 4 ans

Participants avec un DFGe à 4 ans : HTAR à 4ans	HTAR vs HTAC	HTAR vs HTANC
	OR ajustés [IC, 95%]	
	n = 114 vs 823	n = 114 vs 692
Modèle 1 using MDRD-eGFR		
Age par 5 ans	1,00 [0,79-1,28]	0,85[0,66-1,08]
Hommes	1,77[1,07-2,93]	1,05[0,63-1,74]
Ex ou fumeurs actuels	1,44[0,88-2,35]	1,41[0,86-2,31]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	2,24[1,40-3,58]	2,20[1,37-3,53]
Diabète*	3,70[2,39-5,96]	3,11[1,97-4,93]
Antécédents de MCV **	0,99[0,59- 1,66]	1,45[0,85-2,46]
DFGe-MDRD moyen, par baisse de 15 mL/min par 1,73m ²	1,23[0,99-1,51]	1,28[1,04-1,59]
Déclin DFGe-MDRD ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	1,77[1,17-2,70]	2,06[1,35-3,16]
Modèle 2 avec DFGe-CKDEPI		
Age par 5 ans	0,97[0,75- 1,24]	0,81[0,63- 1,05]
Hommes	1,77[1,07- 2,91]	1,04[0,63- 1,72]
Ex ou fumeurs actuels	1,45[0,89- 2,36]	1,42[0,87- 2,32]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	2,27[1,43- 3,63]	2,24[1,39- 3,59]
Diabète*	3,88[2,46- 6,11]	3,22[2,04- 5,08]
Antécédents de MCV **	0,97[0,58- 1,64]	1,43[0,84- 2,43]
DFGe-CKDEPI moyen, par baisse de r 15 mL/min par 1,73m ²	1,35 [1,00-1,57]	1,35[1,00-1,84]
Déclin DFGe-CKDEPI ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	1,63[1,06- 2,52]	1,79[1,16- 2,78]
Modèle 3 avec DFGe-BIS1		
Age par 5 ans	0,95[0,73- 1,24]	0,79[0,60- 1,04]
Hommes	1,73[1,05- 2,85]	1,02[0,61- 1,68]
Ex ou fumeurs actuels	1,43[0,88- 2,33]	1,39[0,85- 2,28]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	2,24[1,40- 3,57]	2,18[1,36- 3,51]
Diabète*	3,78[2,39- 5,98]	3,08[1,94- 4,89]
Antécédents de MCV **	0,96[0,57- 1,62]	1,41[0,83- 2,39]
DFGe-BIS1 moyen, par baisse de 15 mL/min per 1,73m ²	1,35[1,00- 1,84]	1,58[1,16-2,16]
Déclin DFGe-BIS1 ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	1,62[1,04- 2,51]	2,20[1,41- 3,46]

Toutes les analyses étaient ajustées sur le centre

Abreviations : HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée avec ≤ 2 antihypertenseurs ; OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance à 95% ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé par équation MDRD; MDRD : Modification of diet in renal disease ; CKDEPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: The Berlin Initiative Study 1; MCV : Maladies cardiovasculaires. Définitions : Diabète : Prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeûn $\geq 7,2$ mmol/L ou glycémie post prandiale ≥ 11 mmol/L ; *Diabète: définition mis à jour avec le statut diabétique déclaré à 4 ans; MCV : Maladies cardiovasculaires; **MCV: mis à jour avec les événements non-fatals incidents entre l'inclusion et le suivi à 4 ans; DFGe moyen : Moyenne du DFGe entre l'inclusion et le suivi à 4 ans ; Déclin du DFGe a été calculé comme DFGe à 4 ans moins le DFGe à m'inclusion divisé par le nombre absolu d'années.

Tableau 3 : Association entre le déclin de la fonction rénale (≥ 3 mL/min/1,73m² par an), l'albuminurie et la prévalence de l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement, à 4 ans

Participants avec DFGe et albuminurie: HTAR at 4 years	HTAR vs HTAC	HTAR vs HTANC
	OR ajustés [IC, 95%]	
	n=54 vs 417	n=54 vs 268
Modèle 1 avec DFGe-MDRD		
Age par 5 ans	0,75 [0,53-1,07]	0,68 [0,47-0,97]
Hommes	1,11 [0,60-2,07]	0,93 [0,49-1,77]
Diabète	5,32 [2,81-10,0]	4,93 [2,53-9,62]
DFGe-MDRD moyen, par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,15 [0,87-1,53]	1,19 [0,89-1,59]
Déclin du DFGe-MDRD ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	1,56 [0,85-2,88]	1,91 [1,02-3,60]
Albuminurie	2,49 [1,20-5,18]	1,95 [0,92-4,13]
Modèle 2 avec DFGe-CKDEPI		
Age par 5 ans	0,74 [0,52- 1,06]	0,68 [0,47- 0,97]
Hommes	1,13 [0,61- 2,10]	0,95 [0,50- 1,80]
Diabète	5,41 [2,87- 10,20]	5,02 [2,59- 9,75]
Mean DFGe-CKDEPI moyen par baisse de 15 mL/min par 1,73m ²	1,20 [0,85- 1,69]	1,21 [0,85- 1,73]
Déclin du DFGe-CKDEPI ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	1,43 [0,76- 2,71]	1,74 [0,90- 3,36]
Albuminurie	2,37 [1,14- 4,93]	1,84 [0,87- 3,90]
Modèle 3 avec DFGe-BIS1		
Age par 5 ans	0,74 [0,50- 1,08]	0,66 [0,45- 0,98]
Hommes	1,10 [0,59- 2,05]	0,92 [0,48- 1,73]
Diabète	5,29 [2,79- 10,04]	4,78 [2,44- 9,34]
DFGe-BIS1 moyen, par baisse de 15 mL/min par 1,73m ²	1,25 [0,81- 1,91]	1,31 [0,85- 2,04]
Déclin du DFGe-BIS1 ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	1,41 [0,74- 2,67]	2,11 [1,08- 4,14]
Albuminurie	2,47 [1,19- 5,14]	1,97 [0,93- 4,17]

Toutes les analyses étaient ajustées sur le centre

Abreviations : HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée avec ≤ 2 antihypertenseurs ; OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance à 95% ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé par équation MDRD; MDRD : Modification of diet in renal disease ; CKDEPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: The Berlin Initiative Study 1; Diabète : Prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeûn $\geq 7,2$ mmol/L ou glycémie post prandiale ≥ 11 mmol/L ; Diabète : définition mise à jour avec le statut diabétique déclaré à 4 ans; MCV : Maladies cardiovasculaires; DFGe moyen : Moyenne du DFGe entre l'inclusion et le suivi à 4 ans ; Déclin du DFGe a été calculé comme DFGe à 4 ans moins le DFGe à l'inclusion divisé par le nombre absolu d'années.

Tableau 4 : Association entre le déclin de la fonction rénale (≥ 3 mL/min/1,73m² par an) et la survenue de l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement

Ensemble des participants à l'inclusion : sans HTAR à l'inclusion	HTAR vs HTAC persistante	HTAR vs HTANC persistante
	OR ajustés [IC, 95%]	
Modèle 1 avec DFGe-MDRD	n = 74 vs 269	n = 74 vs 433
Age par 5 ans	0,94 [0,69-1,28]	0,90 [0,67-1,21]
Hommes	2,24 [1,29-3,91]	1,11 [0,66-1,86]
Indice de masse corporelle ≥ 30 Kg/m ²	1,34 [0,71-2,52]	1,65 [0,90-3,01]
Diabète	3,15 [1,60-6,21]	1,93 [1,06-3,51]
Antécédents de MCV	0,84 [0,34-2,11]	1,38 [0,58-3,31]
DFGe-MDRD moyen, par baisse 15 mL/min/1,73m ²	1,23 [0,91-1,64]	1,10 [0,83-1,45]
Déclin du DFGe-MDRD ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	1,89 [1,09-3,29]	1,99 [1,19-3,35]
Modèle 2 avec CKDEPI-eGFR		
Age par 5 ans	0,92[0,67- 1,28]	0,89[0,66- 1,22]
Hommes	2,29[1,32- 3,98]	1,15[0,69- 1,93]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	1,33[0,71- 2,49]	1,63[0,89- 2,96]
Diabète	3,13[1,58- 6,18]	1,94[1,06- 3,52]
Antécédents MCV	0,85[0,34- 2,15]	1,39[0,58- 3,33]
DFGe-CKDEPI moyen par baisse de 15mL/min/1,73m ²	1,22[0,86- 1,74]	1,08[0,77- 1,51]
Déclin du DFGe-CKDEPI ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	2,02[1,12- 3,63]	1,98[1,15- 3,43]
Model 3 avec BIS1-eGFR		
Age par 5 ans	0,89[0,63- 1,26]	0,88[0,64- 1,23]
Hommes	2,22[1,28- 3,85]	1,10[0,65- 1,84]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	1,31[0,70- 2,46]	1,60[0,88- 2,93]
Diabète	3,25[1,64- 6,41]	1,92[1,06- 3,50]
Antécédents MCV	0,81[0,33- 2,04]	1,36[0,57- 3,24]
DFGe-BIS1 moyen, par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,38[0,88- 2,17]	1,15[0,75- 1,77]
Déclin du DFGe-BIS1 ≥ 3 mL/min/1,73m ² par an	1,46[0,81- 2,63]	2,09[1,19- 3,66]

Toutes les analyses étaient ajustées sur le centre

Abréviations : HTAR : nouveau cas d'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; HTAC : Hypertension artérielle contrôlée persistante ; HTANC : Hypertension artérielle non contrôlée persistante avec ≤ 2 antihypertenseurs ; OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance à 95% ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé par équation MDRD ; MDRD : Modification of diet in renal disease ; CKDEPI : Chronic kidney disease epidemiology collaboration ; BIS1 : The Berlin Initiative Study 1 ; MCV : Maladies cardiovasculaires.

Définition : Diabète : Prise d'antidiabétiques ou glycémie à jeun $\geq 7,2$ mmol/L ou glycémie post prandiale ≥ 11 mmol/L ;

Tableau 5 : Association entre le déclin de la fonction rénale (≥ 5 mL/min/1.73m²) et la prévalence de l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement à 4 ans

Participants avec DFGe à 4 ans: HTAR à 4 ans	HTAR vs HTAC	HTAR vs HTANC
	OR ajustés [IC, 95%]	
	n, = 114 vs 823	n = 114 vs 692
Modèle 1 avec DFGe-MDRD		
Age par 5 ans	0,99[0,78- 1,27]	0,83[0,65- 1,07]
Hommes	1,78[1,08- 2,95]	1,06[0,64- 1,76]
Ex ou fumeurs actuels	1,39[0,85- 2,27]	1,35[0,82- 2,21]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	2,19[1,37- 3,50]	2,13[1,32- 3,43]
Diabète*	3,63[2,29- 5,76]	2,93[1,84- 4,66]
Antécédents de MCV **	0,94[0,55- 1,58]	1,36[0,79- 2,32]
DFGe-MDRD par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,22[0,99- 1,50]	1,27[1,03- 1,57]
Déclin du DFGe-MDRD ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	2,09[1,25- 3,50]	3,17[1,84- 5,47]
Modèle 2 avec DFGe-CKDEPI		
Age par 5 ans	0,97[0,75- 1,24]	0,82[0,63- 1,05]
Hommes	1,78[1,08- 2,94]	1,05[0,64- 1,74]
Ex ou fumeurs actuels	1,43[0,88- 2,34]	1,40[0,86- 2,30]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	2,28[1,43- 3,65]	2,25[1,40- 3,62]
Diabète*	3,75[2,37- 5,93]	3,06[1,93- 4,85]
Antécédents de MCV**	0,91[0,54- 1,54]	1,31[0,77- 2,25]
DFGe-CKDEPI par baisse de 15 mL/min par 1,73m ²	1,28[1,00- 1,63]	1,32[1,03- 1,69]
Déclin du DFGe-CKDEPI ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	1,88[1,07- 3,32]	2,56[1,41- 4,64]
Modèle 3 avec DFGe-BIS1		
Age par 5 ans	0,95[0,72- 1,23]	0,79[0,60- 1,03]
Hommes	1,69[1,02- 2,80]	0,99[0,60- 1,65]
Ex ou fumeurs actuels	1,39[0,85- 2,28]	1,36[0,82- 2,23]
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	2,20[1,38- 3,52]	2,16[1,34- 3,47]
Diabète*	3,74[2,36- 5,92]	3,08[1,94- 4,90]
Antécédents de MCV **	0,90[0,53- 1,54]	1,32[0,77- 2,26]
DFGe-BIS1 par baisse de 15 mL/min par 1,73m ²	1,36[0,99- 1,86]	1,45[1,05- 1,99]
Déclin DFGe-BIS1 ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	2,90[1,48- 5,66]	4,03[1,98- 8,21]

Toutes les analyses ont été ajustées sur le centre.

Abréviations: HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée non résistante avec ≤ 2 antihypertenseurs; OR: odds ratios; IC: 95% intervalle de confiance; DFGe: Débit de filtration glomérulaire ; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: The Berlin initiative study 1; MCV: Maladies cardiovasculaires.

Définitions: Diabète : prise d'antidiabétiques oraux ou glycémie à jeûn $\geq 7,2$ mmol/L ou glycémie non à jeun ≥ 11 mmol/L; *Diabète: définition mise à jour avec le statut diabétique déclaré à 4 ans; MCV : Antécédents cardiovasculaires personnels; **MCV : définition mises à jour avec les nouveaux cas d'évènements cardiovasculaires survenus entre l'inclusion et le suivi à 4 ans; DFGe moyen : Moyenne du DFGe à l'inclusion et à 4 ans; Déclin du DFGe : DFGe à 4 ans moins le DFGe à l'inclusion divisé par le nombre d'années.

Tableau 6 : Association entre le déclin de la fonction rénale (≥ 5 mL/min/1.73m² par an), l'albuminurie et l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement à 4 ans

Participants avec DFGe et albuminurie: HTAR à 4 ans	HTAR vs HTAC	HTAR vs HTANC
	OR ajustés [IC, 95%]	
	n=54 vs 417	n=54 vs 268
Modèle 1 avec DFGe-MDRD		
Age par 5 ans	0,75[0,53- 1,07]	0,68[0,47- 0,97]
Hommes	0,90[0,48- 1,67]	1,07[0,56- 2,04]
Diabète	5,00[2,62- 9,51]	4,45[2,26- 8,76]
DFGe-MDRD moyen, par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,15[0,87- 1,52]	1,19[0,89- 1,59]
Déclin du DFGe-MDRD ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	2,02[0,98- 4,15]	4,15[1,86- 9,27]
Albuminurie	2,49[1,19- 5,18]	1,95[0,91- 4,15]
Modèle 2 avec DFGe-CKDEPI		
Age par 5 ans	0,74[0,52- 1,06]	0,68[0,47- 0,97]
Hommes	0,87[0,47- 1,61]	1,02[0,54- 1,92]
Diabète	5,44[2,87- 10,31]	4,89[2,51- 9,53]
DFGe-CKDEPI moyen par baisse de 15 mL/min 1,73m ²	1,22[0,87- 1,71]	1,22[0,86- 1,73]
Déclin du DFGe-CKDEPI ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	1,19[0,51- 2,81]	2,15[0,85- 5,46]
Albuminurie	2,35[1,13- 4,89]	1,82[0,86- 3,87]
Modèle 3 avec DFGe-BIS1		
Age par 5 ans	0,75[0,51- 1,09]	0,67[0,46- 0,99]
Hommes	0,89[0,48- 1,66]	1,06[0,56- 2,01]
Diabète	5,31[2,80- 10,06]	4,90[2,51- 9,57]
DFGe-BIS1 moyen par baisse de 15 mL/min par 1,73m ²	1,22[0,80- 1,87]	1,28[0,82- 1,98]
Déclin du DFGe-BIS1 ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	1,72[0,60- 4,98]	2,75[0,85- 8,94]
Albuminurie	2,43[1,17- 5,03]	1,90[0,90- 4,01]

Toutes les analyses ont été ajustées sur le centre.

Abréviations:

HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée non résistante avec ≤ 2 antihypertenseurs; OR: odds ratios; IC: 95% intervalle de confiance; DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé ; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: The Berlin initiative study 1.

Définitions: HTAR: PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou ≥ 90 avec la prise de 3 antihypertenseurs de différentes classes ou nombre d'antihypertenseurs ≥ 4 quel que soit la pression artérielle ; HTAC: PAS et PAD < 140 et < 90 avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs de différentes classes ; HTANC: PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou ≥ 90 et nombre d'antihypertenseurs ≤ 2 ; Diabète: prise d'antidiabétiques oraux ou glycémie à jeun $\geq 7,2$ mmol/L ou glycémie non à jeun ≥ 11 mmol/L ; DFGe moyen : Moyenne du DFGe à l'inclusion et à 4 ans; Déclin du DFGe : DFGe à 4 ans moins le DFGe à l'inclusion divisé par le nombre d'années.

Tableau 7 : Association entre le taux de déclin de la fonction rénale (≥ 5 mL/min/1.73m² par an) et la survenue d'une hypertension artérielle apparemment résistante au traitement à 4 ans

Ensemble des participants à l'inclusion: HTAR à l'inclusion	HTAR [†] vs HTAC persistante	HTAR [†] vs HTANC persistante
	OR ajustés [IC, 95%]	
Modèle 1 avec DFGe-MDRD	n = 74 vs 269	n = 74 vs 433
Age par 5 ans	0,94[0,69- 1,29]	0,90[0,67- 1,21]
Hommes	2,20[1,26- 3,85]	1,09[0,65- 1,84]
Indice de masse corporelle ≥ 30 Kg/m ²	1,30[0,69- 2,45]	1,59[0,87- 2,92]
Diabète	2,96[1,48- 5,89]	1,81[0,98- 3,32]
Antécédents de MCV	0,79[0,31- 2,00]	1,28[0,53- 3,08]
DFGe-MDRD moyen par baisse de 15 mL/min/1,73m ²	1,19[0,89- 1,60]	1,07[0,80- 1,42]
Déclin du DFGe-MDRD ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	2,78[1,33- 5,81]	2,91[1,49- 5,70]
Modèle 2 avec DFGe-CKDEPI		
Age par 5 ans	0,92[0,66- 1,27]	0,89[0,65- 1,21]
Hommes	2,26[1,30- 3,93]	1,14[0,68- 1,91]
Indice de masse corporelle ≥ 30 Kg/m ²	1,31[0,70- 2,46]	1,60[0,88- 2,93]
Diabète	2,97[1,49- 5,92]	1,86[1,02- 3,42]
Antécédents de MCV	0,76[0,30- 1,93]	1,24[0,52- 2,99]
DFGe-CKDEPI, par baisse de 15mL/min/1,73m ²	1,24[0,87- 1,76]	1,10[0,79- 1,53]
Déclin DFGe-CKDEP ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	2,64[1,15- 6,07]	2,24[1,07- 4,66]
Modèle 3 avec DFGe-BIS1		
Age par 5 ans	0,93[0,66- 1,32]	0,92[0,66- 1,28]
Hommes	2,12[1,22- 3,71]	1,08[0,64- 1,81]
Indice de masse corporelle ≥ 30 Kg/m ²	1,30[0,69- 2,45]	1,59[0,87- 2,91]
Diabète	2,83[1,41- 5,70]	1,77[0,96- 3,29]
Antécédents de MCV	0,73[0,28- 1,89]	1,18[0,48- 2,90]
DFGe-BIS1, par baisse de 15mL/min/1,73m ²	1,27[0,80- 2,01]	1,07[0,69- 1,66]
Déclin DFGe-BIS1 ≥ 5 mL/min/1,73m ² par an	5,98[1,70- 21,00]	4,25[1,66- 10,87]

Toutes les analyses ont été ajustées sur le centre.

Abréviations:

[†]HTAR : nouveaux cas d'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée non résistante avec ≤ 2 antihypertenseurs; OR: odds ratios; IC: 95% intervalle de confiance; DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: The Berlin initiative study 1; MCV : Maladies cardiovasculaires.

Définitions: : HTAR: PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou ≥ 90 avec la prise de 3 antihypertenseurs de différentes classes ou nombre d'antihypertenseurs ≥ 4 quel que soit la pression artérielle ; HTAC persistante: PAS et PAD < 140 et < 90 avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs de différentes classes au cours du suivi; HTANC persistante: PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou ≥ 90 et nombre d'antihypertenseurs ≤ 2 au cours du suivi;

Diabète: prise d'antidiabétiques oraux ou glycémie à jeun $\geq 7,2$ mmol/L ou glycémie non à jeun ≥ 11 mmol/L ; DFGe moyen : Moyenne du DFGe à l'inclusion et à 4 ans; Déclin du DFGe : DFGe à 4 ans moins le DFGe à l'inclusion divisé par le nombre d'années.

Tableau 8 : Caractéristiques des participants selon le statut contrôle de l'hypertension artérielle à 4 ans

Caractéristiques à 4 ans	Total	HTAR	HTAC	HTANC
Effectif, n	1629	114	823	692
Age, années	77,4 ± 4,5*	77,1 ± 4,5	77,3 ± 4,6	77,5 ± 4,4
Hommes	38,4	51,7	32,4	43,4
Pression artérielle, mm Hg				
PAS	140 ± 21*	151(145-163)†	126(117-133)†	152(145-165)†
PAD	76 ± 11*	78±12	70 ± 8	83 ± 10
PP	63 ± 16	74±19	53±10	73±14
Hypertension systolique isolée	33,9	61,4	0	69,6
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	16,2	32,5	15,1	14,8
Diabète#	14,2	38,6	11,7	13,3
Antécédents MCV##	15,5	21,9	16,2	13,7
Hypercholestérolémie#	40,8	42,9	40,3	41
Prise de statines	42,4	48,2	42,3	41,6
Pévalence de MRC selon le DFGe				
MDRD	25,01	35,9	24,5	23,8
CKDEPI	24,5	36,8	23,3	23,8
BIS1	54,3	61,4	53,8	53,7
N° classes d'antihypertenseurs				
1	56,8		59,5	63
2	31,7		31,7	36,9
3	9,4	71,1	8,75	
4	2	28,1		
5	0,1	0,8		
ISRA	50,6	82,5	47	49,7
ACC	25,5	69,3	23,5	20,6
Diurétiques	31,4	60,5	31,9	25,8
Thiazidiques	10,3	9,6	11,1	9,4
Epargneurs de potassium	15,5	14,9	17,8	12,7
diurétiques de l'anse	12,7	34,21	13,2	8,5
Bêtabloquants	39,4	67,5	39,1	35,1
Alpha- bêta -Bloquants	0,9	0,8	0,8	1
Alpha -Bloquants	3,2	17,5	2,7	1,5
Au moins 1 vasodilatateur	19,8	17,5	19,2	20,9

Toutes les valeurs sont en pourcentage sauf précision, # statut déclaré; ##: mis à jour avec statut MCV incident non fatal entre l'inclusion et le suivi à 4 ans; *: moyenne ± écart-type (ET); †: médian (intervalle interquartile).

Abréviations :

HTAR : Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée non résistante avec ≤ 2 antihypertenseurs;; PAS: Pression artérielle systolique; ISRA: Inhibiteurs du système rénine angiotensine; ACC : antagonistes des canaux calciques ; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé; MCV: Maladies cardiovasculaires; PAD: Pression artérielle diastolique; PP: pression pulsée; MDRD: modification of diet in renal disease; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: The Berlin initiative study; MRC: Maladie rénale chronique;

Definitions: HTAR: PAS et/ou PAD ≥140 et/ou ≥90 avec la prise de 3 antihypertenseurs de différentes classes ou nombre d'antihypertenseurs ≥ 4 quel que soit la pression artérielle ; HTAC : PAS et PAD <140 et <90 avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs de différentes classes ; HTANC : PAS et/ou PAD ≥140et/ou ≥ 90 et nombre d'antihypertenseurs ≤ 2; Hypertension systolique isolée: PAS ≥ 140 mm Hg et PAD < 90 mm Hg; MCV: Maladies cardiovasculaires ##: mises à jour avec les cas incidents de MCV non fatals survenus entre l'inclusion et le suivi à 4 ans; DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé, Diabète défini par la prise d'antidiabétiques ou d'une glycémie à jeun ≥7,2 mmol/L ou d'une glycémie post prandiale ≥ 11mmol/l; Hypercholestérolémie : prise de statines ou une cholestérolémie à jeun ≥ 6,2 mmol/L; MRC : définie par un DFGe < 60 mL/min par 1,73m²,

Tableau 9: Incidences brutes et hasards ratios ajustés de mortalité toutes causes et cardiovasculaire, associés aux statuts maladie rénale chronique et contrôle de l'hypertension artérielle (Analyse de sensibilité incluant la prise de diurétique dans la définition de l'HTAR)

Mortalité	Effectifs	Cas	Incidence brute [IC, 95%]*	HR Ajustés [IC, 95%]
Toutes causes				
Total participants	4262	1115	32,7 [30,9-34,7]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	260	29,5 [26-33,2]	référence
HTANC	2243	495	27,2 [24,9-29,6]	0,86[0,74 - 1,01]
HTAR	130	44	44,7 [32,9-59,4]	1,21[0,87 - 1,68]
<i>MRC</i>				
HTAC	253	100	53,4 [43,7-64,7]	1,34[1,06 - 1,69]
HTANC	477	177	49,4 [42,5-57,1]	1,15[0,94 - 1,40]
HTAR	82	39	69,1 [49,8-93,4]	1,33[0,94 - 1,87]
Total cardiovasculaire				
Total participants	4262	305	9,0 [8,0-10,0]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	68	7,7 [6,0-9,7]	référence
HTANC	2243	124	6,8 [5,7-8,1]	0,83[0,61 - 1,12]
HTAR	130	16	16,2 [9,7-25,8]	1,53[0,87 - 2,68]
<i>MRC</i>				
HTAC	253	33	17,6 [12,3-24,4]	1,64[1,08 - 2,51]
HTANC	477	51	14,2 [10,7-18,6]	1,29[0,89 - 1,88]
HTAR	82	13	23,0 [12,9-38,2]	1,57[0,86 - 2,88]
Accident vasculaire cérébral				
Total participants	4262	38	1,1 [0,8-1,5]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	9	1,0 [0,5-1,9]	référence
HTANC	2243	20	1,1 [0,7-1,7]	Not estimated
HTAR	130	2	2,0 [0,4-6,5]	Not estimated
<i>MRC</i>				
HTAC	253	2	1,1 [0,2-3,4]	Not estimated
HTANC	477	4	1,1 [0,4-2,7]	Not estimated
HTAR	82	1	1,8 [0,2-8,3]	Not estimated
Maladie coronaire				
Total participants	4262	79	2,3 [1,9-2,9]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	15	1,7 [1,0-2,7]	référence
HTANC	2243	36	2,0 [1,4-2,7]	0,98[0,53 - 1,81]
HTAR	130	3	3,0 [0,8-8,1]	1,09[0,31 - 3,89]
<i>MRC</i>				
HTAC	253	5	2,7 [1,0-5,9]	1,12[0,40 - 3,10]
HTANC	477	14	3,9 [2,2-6,4]	1,56[0,73 - 3,32]
HTAR	82	6	10,6 [4,4-21,9]	2,86[1,08 - 7,61]

Autres décès cardiovasculaires

Total participants	4262	188	5,5 [4,8-6,4]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	1077	44	5,0 [3,7-6,6]	référence
HTANC	2243	68	3,7 [2,9-4,7]	0,73[0,50 - 1,08]
HTAR	130	11	11,2 [5,9-19,3]	1,70[0,86 - 3,36]
<i>MRC</i>				
HTAC	253	26	13,9 [9,3-20,0]	1,95[1,19 - 3,21]
HTANC	477	33	9,2 [6,5-12,8]	1,32[0,83 - 2,11]
HTAR	82	6	10,6 [4,4-21,9]	1,18[0,50 - 2,81]

Abréviations:

*Incidence brute pour 1000 personne-années; HR: hasard ratio; IC : Intervalle de confiance; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée; HTAR Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; ;MRC: maladie rénale chronique;

Définitions: MRC définie par un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1.73m²; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs ; HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs ou la prise de 3 antihypertenseurs, excluant un diurétique; HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs dont un diurétique ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; La mortalité cardiovasculaire incluait la mortalité due à toutes causes cardiovasculaires(Accident vasculaire cérébral, maladie coronaire, mort subite, causes de décès non dues à un accident vasculaire cérébral ou à une maladie coronaire, insuffisance cardiaque, autres causes cardiovasculaires).

** Tous les modèles ont été ajustés sur le centre, le sexe, le statut diabétique, les antécédents cardiovasculaires, l'indice de masse corporelle, l'hypercholestérolémie, le statut tabagique et le niveau d'études.

Tableau 10 : Incidences brutes et Hasards ratios ajustés d'accidents vasculaire cérébral et de maladie coronaire fatals et non-fatals associés aux statuts maladie rénale chronique et contrôle de l'hypertension artérielle (Analyse de sensibilité incluant la prise de diurétique dans la définition de l'HTAR)

Caractéristiques à l'inclusion	Effectifs	Cas	Incidence brute [IC, 95%]*	HR Ajustés [IC, 95%]
Accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire				
Total participants	3223	349	15,0[13,5-16,7]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	786	75	12,8[10,1-15,9]	référence
HTANC	1777	201	15,6[13,6-17,9]	1,02[0,78- 1,34]
HTAR	81	13	23,2[13,0-38,6]	1,35[0,74- 2,44]
<i>MRC</i>				
HTAC	168	15	12,7[7,4-20,4]	0,91[0,52- 1,59]
HTANC	363	40	16,3[11,8-21,9]	0,98[0,66- 1,45]
HTAR	48	5	15,7[5,9-34,3]	0,79[0,32- 1,98]
Accident vasculaire cérébral				
Total participants	3858	178	6,3[5,4-7,3]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	970	31	4,2[2,9-5,9]	référence
HTANC	2079	107	7,0[5,7-8,4]	1,54[1,02- 2,31]
HTAR	112	8	10,4[4,9-19,6]	2,16[0,98- 4,75]
<i>MRC</i>				
HTAC	219	8	5,2[2,5-9,8]	1,07[0,49- 2,35]
HTANC	415	19	6,7[4,2-10,3]	1,30[0,73- 2,34]
HTAR	63	5	12,0[4,6-26,3]	2,01[0,77- 5,26]
Maladie coronaire				
Total participants	3393	225	9,2[8,0-10,4]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	829	50	8,1[6,0-10,5]	référence
HTANC	1821	125	9,3[7,7-11]	0,91[0,65- 1,28]
HTAR	124	8	12,6[6,0-23,8]	1,14[0,59- 2,17]
<i>MRC</i>				
HTAC	175	10	8,0[4,1-14,2]	0,94[0,47- 1,86]
HTANC	380	26	9,8[6,6-14,2]	0,89[0,54- 1,47]
HTAR	64	6	17,6[7,3-36,2]	1,68[0,79- 3,61]

Abréviations:

*Incidence brute pour 1000 personne-années; HR: hasard ratio; IC : Intervalle de confiance; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée; HTAR Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; ;MRC: maladie rénale chronique.

Définitions: MRC définie par un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1.73m²; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs ; HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs ou la prise de 3 antihypertenseurs, excluant un diurétique; HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs dont un diurétique ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle; Accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire : Survenue du premier événement (accident vasculaire ou d'une maladie coronaire) fatal ou non-fatal.

** Tous les modèles ont été ajustés sur le centre, le sexe, le statut diabétique, les antécédents cardiovasculaires, l'indice de masse corporelle, l'hypercholestérolémie, le statut tabagique et le niveau d'études.

Tableau 11 : Incidence brute et hasard ratio ajusté de récurrence d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronaire selon les statuts maladie rénale chronique et contrôle d'hypertension artérielle (Analyse de sensibilité incluant la prise de diurétique dans la définition de l'HTAR)

Caractéristiques à l'inclusion	Effectifs	Cas	Incidence brute [IC, 95%]*	HR Ajustés [IC, 95%]**
Accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire				
Total participants	898	204	22,8 [19,8-26,1]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	245	50	20,5 [15,4-26,8]	référence
HTANC	420	95	22,6 [18,4-27,5]	1,02[0,72- 1,45]
HTAR	43	7	16,7 [7,4-32,7]	0,68[0,30- 1,53]
<i>MRC</i>				
HTAC	66	13	19,7 [11,0-32,7]	0,68[0,36- 1,26]
HTANC	95	29	30,5 [20,9-43,2]	0,96[0,59- 1,55]
HTAR	29	10	34,5 [17,7-61,2]	0,91[0,44- 1,88]
Accident vasculaire cérébral				
Total participants	235	32	23,2 [16,1-32,3]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	59	6	15,9 [6,6-32,8]	
HTANC	106	16	25,2 [15,0-39,9]	
HTAR	14	1	11,1 [1,0-51,8]	
<i>MRC</i>				
HTAC	10	0	Non estimé	
HTANC	34	7	42,3 [18,9-83,1]	
HTAR	12	2	31,0 [6,2-99,4]	
Maladie coronaire				
Total participants	714	143	32,7 [27,6-38,3]	
<i>Sans MRC</i>				
HTAC	198	38	29,9 [21,5-40,6]	référence
HTANC	336	65	29,9 [23,3-37,9]	0,96[0,63- 1,45]
HTAR	34	3	14,9 [4,1-39,7]	0,51[0,15- 1,70]
<i>MRC</i>				
HTAC	59	12	37,3 [20,4-63,1]	1,25[0,64- 2,44]
HTANC	65	19	60,4 [37,6-92,4]	2,24[1,26- 3,98]
HTAR	22	6	60,1 [25,0-123,9]	1,50[0,61- 3,67]

Abréviations:

*Incidence brute pour 1000 personne-années; HR: hasard ratio; IC : Intervalle de confiance; HTAC: Hypertension artérielle contrôlée; HTANC: Hypertension artérielle non contrôlée; HTAR Hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; MRC: maladie rénale chronique.

Définitions : MRC définie par un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1.73m²; HTAC: Pression artérielle systolique et diastolique < 140 et < 90 mm Hg avec la prise de 1 à 3 antihypertenseurs ; HTANC: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg avec la prise de 1 à 2 antihypertenseurs ou la prise de 3 antihypertenseurs, excluant un diurétique; HTAR: Pression artérielle systolique et diastolique ≥ 140 et/ou ≥ 90 mm Hg avec la prise d'au moins 3 antihypertenseurs dont un diurétique ou la prise d'au moins 4 antihypertenseurs quel que soit la pression artérielle.

Accident vasculaire cérébral ou maladie coronaire : première récurrence, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronaire, fatal ou non-fatal. Nous avons exclu les participants qui n'avaient pas un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronaire, de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral dans les estimations des risques de récurrence d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral récurrent, et de maladie coronaire, respectivement.

** Tous les modèles ont été ajustés sur le centre, le sexe, le statut diabétique, l'indice de masse corporelle, l'hypercholestérolémie, le statut tabagique et le niveau d'études.

Tableau 12: synthèse de la littérature sur la relation entre la maladie rénale chronique (MRC) et l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement (HTAR)

N°	Auteurs	Schéma	Population, n	Age, années	Critères de définition		Prévalence HTA apparemment résistante au traitement (HTAR, %)			Résultats, association avec HTAR, analyse multivariée
					MRC	Variable dépendante	Prévalence (%) ou incidence HTAR, totale	MRC (DFGe < 60 mL/min/1,73m ²)	sans MRC (DFGe ≥60 mL/min/1,73m ²)	
1	Daugherty et al, circulation 2012	cohorte retrospective multicentrique (Kaiser Permanente Colorado and Carolina) 2002-2006, Etats Unis	n= 205 750 patients avec une HTA incidente	58 (moyen)	MRC : définie selon CIM-9 585,1 à 585,9 ou 2 estimations consécutives du DFG < 60 mL/min/1,73 m ² selon MDRD	Incidence de l'HTAR^r : PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg et > 3 ou ≥ 4 antihypertenseurs ; pendant ≥ 1 mois.	Prévalence HTAR : 16,2% Incidence de l'HTAR^r : 1.9% (avec un suivi médian de 1.5 an) ont développé une RH soit 0,7 cas pour 100 personnes-années ,	ND	ND	ND
2	de la Sierra A et al, 2011	Transversale: registre de MAPA, Espagne	Registre hypertendus basé sur MAPA. N = 68 045	64 ^s	Créatinine sérique Microalbuminurie > 30 mg/g et facteurs de risque connus de l'hypertension résistante vraie.	Hypertension artérielle résistante vraie : MAPA : ≥ 3 antihypertenseurs et PAS et/ou PAD ≥ 130/80 mm Hg (cabinet : PAS et/ou PAD ≥ 140/90) à dose appropriée HTAR : PAS/PAD au cabinet ≥ 140/90 mm Hg avec 3 antihypertenseur incluant un diurétique ou ≥ 4 antihypertenseurs.	Hypertension résistante : 7,6 HTAR : 14,8 (12,2 si prise en compte du dosage)	ND	ND	HTR : âge, hommes, durée HTA, fumeurs, diabétique, 1 micromole de créatinine sérique, antécédents CV : +.
3	Tanner et al, 2013	Transversale Etats Unis	Population générale REGARDS (n = 13 384)	≥ 45	DFGe < 60 ou RAC ≥ 30mg/g. DFGe (≥ 60; 45-59 ; < 45mL/min/1.73m ²) et RAC ; mg/g) : < 10; 10-29 ; et 30-299 et ≥ 300mg/g	PA mesurée à domicile Prévalence de HTAR : ≥ 3 antihypertenseurs et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg ou ≥ 4 antihypertenseurs.	HTAR : 14,3	23% 23,9% (RAC ≥ 30 mg/g)	12,5% 11,9% (RAC < 30 mg/g)	Relation linéaire entre niveau entre catégories de DFG et de RAC et ratio de prévalence d'HTAR. Race noire, bas niveau d'étude, diabète, IDM et antécédent AVC, prise de statines : +
4	De Nicola et al, 2013	Cohorte prospective hospitalière, Italie	n = 436 patients MRC	65 ^s	DFGe < 60 mL/min/1.73m ² ou entre 60 à 90 mL/min/1.73m ² PLUS proteinuria ≥ 0.3 g/24 h sur 2 consultations consécutives d'une période ≥3 mois.	Prévalence HTA résistante HTR : MAPA (PAS et/ou PAD) ≥ 125 et/ou 75 mm Hg et PAS et/ou PAD ≥ 130/80 mm Hg avec prise de 3 antihypertenseurs incluant un diurétique ou prise de 4 antihypertenseurs	HTA résistante : 22,9	ND	ND	diabète, HVG,log(proteinuria), mauvaise adhérence au traitement

N°	Auteurs	Schéma	Population, n	Age, années	Critères de définition		Prévalence HTA apparemment résistante au traitement (HTAR, %)			Résultats, association avec HTAR, analyse multivariée
					MRC	Variable dépendante	Prévalence (%) ou incidence HTAR, totale	MRC (DFGe < 60 mL/min/1,73m ²)	sans MRC (DFGe ≥60 mL/min/1,73m ²)	
5	Brambilla G et al 2013	BP-CARE Transversal	n = 1312 patients	58 (moyen)	DFGe < 60 mL/min/1.73m ²	HTA résistante : ≥ 140/90 mm Hg ET MAPA (PAS et/ou PAD ≥ 130/80 mm Hg) avec ≥ 3 antihypertenseur incluant un diurétique ou ≥ 4 antihypertenseurs HTAR : ≥ 140/90 mm Hg avec 3 antihypertenseur incluant un diurétique ou ≥ 4 antihypertenseurs	HTA résistante : 19,4 HTAR : 32,2	ND	ND	association avec Hypertension résistante Age, obésité : + Facteurs associés: NHANES 2005-2008 : âge + ; NHANES 1999-2004 : sexe + ; NHANES 1988-94 et 2005-08 : obésité, nombre de visites chez le médecin, Noirs, et la MRC, score Framingham > 20 % : +.
6	Egan et al, 2011	Population générale (Transversale), Etats Unis	NHANES, n = 13 375, NHANES, 1998-2004 ; 2005-2008)	≥ 18	DFGe < 60 mL/min/1.73m ² et/ou RAC ≥ 300 mg/g.	Hypertension : PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 ou prise d'antihypertenseur. Prévalence de HTAR : ≥ 3 antiHTA et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg ou ≥ 4 antihypertenseurs. HTAR vs HTANC (1 à 2 antihypertenseurs et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg)	HTAR : 1988 – 2004 : 15.9 2005-2008 : 28.0	ND	ND	Connaissance de l'HTA, diabète, IMC ≥ 24 kg/m ² et la microalbuminurie : +
7	Choi et al, 2014	Cohorte multicentrique prospective de patients. Corée	registre de patients hypertendus HIT study (n=2439)	≥ 60	DFGe MDRD < 60 mL par min par 1.73m ² ou proteinurie ≥ 300 mg/24h ou RAC ≥ 300 mg/g.	HTAR : PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg avec 3 antihypertenseurs incluant un diurétique ou ≥ 4 antihypertenseurs	9,1	ND	ND	Connaissance de l'HTA, diabète, IMC ≥ 24 kg/m ² et la microalbuminurie : +
8	Persell D, 2011	Transversal, NHANES 2003-2008 Etats-Unis	3710	≥ 20	DFGe < 60 mL/min/ 173m ²	HTAR : ≥ 3 antihypertenseurs et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg ou ≥ 4	12.8	24,7	12	ND
9	McAdam et al (2009)	Retrospective	DME de patients Etats Unis 2002-2005 n = 21 460	≥ 18	CIM-9 : 585.xx	HTAR : ≥ 3 antihypertenseurs incluant 1 diurétique et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg (diabète ou MRC : 130/80 mm Hg)	12.4	15,2¶	8,8¶	âge, femmes, PAS, PAD, obésité, diabète, MRC, maladie coronaire, fibrillation atriale, AVC, insuffisance cardiaque : +
10	Gijon-Conde et al (2014)	Transversale Espagne	DME hospitalières n =48 746	Tout	DFGe < 60 mL/min/ 173m ²	HTAR : ≥ 3 antihypertenseurs et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg ou ≥ 4	12,9	24,6	12,4	âge, femmes, PAS, PAD, obésité, diabète, MRC, maladie coronaire, fibrillation atriale, AVC, insuffisance cardiaque : +

N°	Auteurs	Schéma	Population, n	Age, années	Critères de définition		Prévalence HTA apparemment résistante au traitement (HTAR, %)			Résultats, association avec HTAR, analyse multivariée
					MRC	Variable dépendante	Prévalence (%) ou incidence HTAR, totale	MRC (DFGe < 60 mL/min/1,73m²)	sans MRC (DFGe ≥60 mL/min/1,73m²)	
11	Sim et al	Transversale Etats Unis	Kaiser Permanente Southern Carolina 2006-2007, n= 470 386	≥ 17	DFGe-CKDEPI <60 mL/min/ 173m²	HTA : définie selon CIM-9 HTAR : antihypertenseurs et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg ou ≥ 4	15,3	32,8 [†]	10,8 [†]	âge, hommes, Noirs, obésité, MRC, diabète, maladie ischémique cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, maladie cérébrovasculaire : +
12	Weitzman et al (2014)	Transversale, Israël	DME de patients Israël, n = 172 432, 2010-2011	≥ 18	DFGe <60 mL/min/ 173m²	≥ 3 antihypertenseurs incluant 1 diurétique à dose maximale, adhérent au traitement, et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg	0,5	1,6	0,5	âge, obésité, dyslipidémie, diabète, maladie rénale : +
13	Archarya T et al 2014	Transversale Etats Unis	DME de santé, des vétérans, Caroline du Nord, n = 17 466 patients	67 (moyen)	Codes : CIM-9	HTA définie : codes CIM-9 et prescription d'antihypertenseurs. HTAR : ≥ 3 antihypertenseurs incluant 1 diurétique et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg	13	25,5	7,7	âge, IMC (continu), diabète, antécédents cardiovasculaires, MRC : +
14	Muntner et al 2014	Essai randomisé, Etats Unis, Porto Rico, Canada	n = 14 684 patients	66 (moyen)	DFGe <60 mL/min/ 173m²	PA mesurée en clinique Prévalence de HTAR : ≥ 3 antihypertenseurs et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg ou ≥ 4 antihypertenseurs.	12,7	ND	ND	ND
15	Thomas et al 2016	Prospective, Etats Unis	n =3367, CRIC study 2003-2008	21-74 ans	DFGe entre 20-70 60 mL/min/ 173m²	PA mesurée en clinique Prévalence de HTAR : ≥ 3 antihypertenseurs et PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg ou ≥ 4 et PAS et PAD < 140 et < 90 mm Hg. HTAR : PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg avec prise de 3 antihypertenseurs incluant un diurétique ou prise de 4 antihypertenseurs		40,4		âge, hommes, Noirs, obésité, baisse du DFGe de 5mL/min/1,73m², diabète, protéinurie, insuffisance cardiaque congestive, maladie cérébrovasculaire : +
16	de Beus et al, 2015	Essai randomisé contrôlé, Pays Bas	n= 788, MASTERPLAN, 2004-2010	≥ 18	DFGe entre 20-70 mL/min/ 173m²			25,7		

N°	Auteurs	Schéma	Population, n	Age, années	Critères de définition		Prévalence HTA apparemment résistante au traitement (HTAR, %)			Résultats, association avec HTAR, analyse multivariée
					MRC	Variable dépendante	Prévalence (%) ou incidence HTAR, totale	MRC (DFGe < 60 mL/min/1,73m ²)	sans MRC (DFGe ≥60 mL/min/1,73m ²)	
17	Tsioufis et al 2014	Cohorte prospective hospitalière, Grèce, hypertendus	n=1911, 2003-2008	≥ 18	ND	Incidence de l'HTAR* : PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg et > 3 ou ≥ 4 antihypertenseurs ; pendant ≥ au moins 1 an. HTAR persistante : HTAR durant tout le suivi. HTAR : PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg avec prise de 3 antihypertenseurs incluant un diurétique ou prise de 4 antihypertenseurs	Incidence de l'HTAR 15 (sur 4 ans). Prévalence, HTAR : 29	ND	ND	HTAR: incident : diabète, MCV, durée HTA, PAS, HVG, DFGe : +. HTAR persistante : idem, plus tour de taille : +.
18	Lotufo et al 2014	Cohorte prospective fonctionnaires des services de santé, Brésil,	N=15015	35-74	DFGe <60 mL/ min/1,73 m ²	HTAR : PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg avec prise de 3 antihypertenseurs incluant un diurétique ou prise de 4 antihypertenseurs	11	21,4	9,4	Age, MRC, antécédents cardiovasculaires, albuminurie, obésité, diabète : +

DME : Dossiers médicaux électroniques ; CV : Cardiovasculaire ; CIM-9 : Classification internationale des maladies, 9^{ème} édition ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; CKDEPI : Chronic Kidney Disease, epidemiology collaboration ; MDRD : Modification of diet in renal disease; MRC : maladie rénale chronique ; RAC : ratio albumine-sur-créatinine urinaire ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique; MAPA : mesure ambulatoire de pression artérielle ; ND : non disponible ; NHANES : National Health And Nutritional Examination Survey; HIT : hypertension in the elderly ; KPSC : Kaiser Permanente Southern Carolina ; BP-CARE : Blood Pressure (BP) control rate and Cardiovascular Risk profile (BP-CARE) ; KPSCC : Kaiser Permanente Southern Carolina and Colorado; HTAR : hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; Hypertension résistante : hypertension artérielle résistante vraie ; + : association positive avec l'hypertension artérielle apparemment résistante au traitement ; † : taux d'incidence brute d'HTAR ; * : HTA définie par : ≥ 1 antihypertenseur et diagnostic de l'HTA chez patient externe OU ≥ 2 diagnostics d'HTA chez patient externe OU prise ≥ 1 antihypertenseur et/ou 1 PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg OU ≥ 1 diagnostic d'HTA chez patient externe et ≥ 1 PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg OU ≥ 2 PAS et/ou PAD ≥ 140 et/ou 90 mm Hg ; † : sur l'ensemble des hypertendus traités et non traités; Seuil tensionnel de 130/85 mm Hg pour les diabétiques et pour les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire ; § : chez les hypertendus résistants.

Tableau 13 : Synthèse de la littérature sur le pronostic de l'hypertension artérielle résistante

N°	Auteurs	Période	Population	Age	Suivi (années)	Critères de définition		Conclusions			
						Variable d'intérêt	Critère principal de jugement	Evènements	Résultats	Sous-groupe	
1	Daugherty S et al. 2012	EMR retrospective based cohort CVRN 2003 - 2006 USA	n=23 912 Sujets hypertendus incidents traités et n=3 960 HTA_R	58-60	3.8 (2.6-4.8)	HTA résistante: HTA-R vs non HTA-R (avec 3 classes d'antihypertenseurs et les pseudo-résistants)	Evènement principal (EP) : mortalité globale/ événements non létaux (IDM: CIM-9 codes 410), /ICC (CIM-9 codes 428), /AVC (CIM-9 codes 430, 431, 432, 433, 434, 436). /MRC (CIM-9: 585.1-589.9) ou [2 DFGe- MDRD < 60mL/min/1.73m ²)	344 décès/90 MI/91 Stroke et 53 CHF/1972 MRC	HR ajusté 1.47 (1.33-1.62) sans les MRC HR ajusté 1.18 (0.98-1.43)		
						HTA-R incidents vs all HTA incidents traités	idem		HR ajusté 2.49 (1.96-3.15)	ND	ND
2	Bangalore S et al. 2014	Essai clinique Treating to New Target study USA	n=10 001 patients Hypertendus traités (n=1 112 HTAR)	35-75	4.9	HTA résistante: HTA-R vs <u>non HTA-R</u> (avec 3 classes d'antihypertenseurs et PA ≥ 140/90 ou ≥ 4 anti-HTA)	EP : Evènements cardiovasculaires majeurs (ECM) : décès dû à une maladie coronaire, fatale ou non, IDM ou arrêt cardiaque, AVC létaux ou non. Evènements secondaires (ES) : événements coronariens majeurs ou accident vasculaire cérébral, artériopathies périphériques, hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive, décès toutes causes, événement cardio-vasculaire toutes causes, événement coronarien (procédure de revascularisation, infarctus du myocarde majeur liées à l'intervention , ou l'angine de poitrine documentée), angine de poitrine, accident ischémique transitoire, ou besoin de revascularisation coronaire (angioplastie coronarienne ou pontage coronarien),		Evènements cardiovasculaires majeurs: HTAR vs sans HTAR: HR élevé (1.64[1.39-1.94]) pour événements cardiovasculaires majeurs; décès par coronaropathie (1.69[1.22-2.34]); IDMS non létaux :1.73[1.39-2.16]) HR élevé pour coronaropathie majeure/décès toutes causes/Toute évènement cardiovasculaire /tout évènement coronaire/ Angor/Accident ischémique transitoire/Revascularisation coronaire. Evènements coronaires majeurs: HR (1.71 [1.42-2.07])	ND	ND

HR : Hasard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; EP: Evènement principal; ES : Evènement secondaire; ECM: Evènements cardiovasculaires majeurs; IDM : Infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ICC : Insuffisance cardiaque congestive; IRTT : Insuffisance rénale terminale traitée; Evts : évènements ; Coro : coronaropathies ; ND : non disponibles ; Meds : médicaments. # Maladies coronaires combinées : maladie coronaire létale ou infarctus du myocarde non létaux ou revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor; § : Maladies coronaires composites, AVC, autre angor traité, Insuffisance cardiaque (létaux, hospitalisation, ou hospitalisation sans traitement, ou artériopathies périphériques.

N°	Auteurs	Période	Population	Age	Suivi (années)	Critères de définition		Evènements	Conclusions		
						Variable d'intérêt	Critère principal de jugement		Résultats	Sous-groupe	
3	Smith SM et al. 2013	INVEST USA 1997-2003	n=17 190 Hypertendus avec coronaropathie stable des artères	≥ 50	2.7	HTAC (PA < 140/90 et 1-3 médicaments); HTANC (PA ≥ 140/90 et ≤ 2) et HTAR (PA ≥ 140/90 et ≥ 3 ou ≥ 4)	Evènement principal: décès toutes causes ou IDMS non fatal ou AVC non fatal	1724 (HTAC : 524; HTANC : 354 HTAR : 846)	EP : HTAR vs HTAC HR élevé (1.27[1.13-1.43]).	ND	ND
4	Hung C-Y et al, 2014	National Health Insurance data base - Taiwan 2000-2011	n=111 986 Patients traités pour HTA (n=16 402 HTAR)	≥ 45	7.1	HTAR (PAS/PAD ≥ 140/90 et ≥ 3 antihypertenseurs incluant un diurétique ou ≥ 4 antihypertenseurs ou PAS/PAD ≥ 130/80 pour MRC, diabète, AVC, Coronaropathies) et prise continue et concomitante des médicaments ≥ 2 ans	EP : ECM (mortalité toutes causes, syndrome coronarien aigu, AVC (fatal et non fatal). ES : Mortalité toutes causes, syndrome coronarien aigu, AVC, et AVC ischémique.	ECM total :11 856/ HTAR : 2 283 ; Mortalité toutes causes: total (4594) ; Syndrome coronarien aigu(2145) et AVC (10 211)	ECM, HR (1.17[1.09-1.26]); Mortalité toutes causes (1.06[0.95-1.19]); Syndrome coronarien aigu(1.17[0.99-1.39]) et AVC(1.17[1.08-1.27])	Mortalité toutes causes: Femmes: 1.35(1.20-1.53]	Mortalité toutes causes: Sujet âgé (≥65 ans):1.20[1.08-1.33
5	Muntner et al, 2014	ALLHAT essai randomisé contrôlé, USA 1996-2002	n=14 686 patients hypertendus traités	≥ 55	4.9 (moyen)	HTAR: (PAS/PAD ≥ 140/90 et ≥ 3 meds ou ≥ 4 meds) vs sans HTAR	1-Maladies coronaires (CHD); 2-AVC; 3-Mortalité toutes causes; 4-Maladies coronaires, composite# ; 5-Maladies cardiovasculaires (MCV), composite\$; 6-Insuffisance cardiaque; 7-Artériopathies périphériques; 8-IRT	Maladies coronaires (148); AVC (77); Mortalité toutes causes (233); Maladies coronaires, composite (266); MCV composite (436); Insuffisance cardiaque (129); Artériopathies périphériques (50) et IRT (29)	1-Maladies coronaires : 1.44[1.18-1.76]; 2-AVC:1.57[1.18-2.08]; 3-Mortalité toutes causes: 1.30[1.11-1.52]; 4-Maladies coronaires, composite :1.47[1.26-1.71]; 5-MCV composite : 1.46[1.29-1.64]; 6-Insuffisance cardiaque : 1.88[1.52-2.34]; 7-Artériopathies périphériques : 1.23[0.85-1.79] et 8-IRT: 1.95[1.11-3.41]	ND	ND

HR : Hasard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; EP: Evènement principal; ES : Evènement secondaire; ECM: Evènements cardiovasculaires majeurs; IDM : Infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ICC : Insuffisance cardiaque congestive; IRTT : Insuffisance rénale terminale traitée; Evts : évènements ; Coro : coronaropathies ; ND : non disponibles ; Meds : médicaments. # Maladies coronaires combinées : maladie coronaire létale ou infarctus du myocarde non létal ou revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor; \$: Maladies coronaires composites, AVC, autre angor traité, Insuffisance cardiaque (létal, hospitalisation, ou hospitalisation sans traitement, ou artériopathies périphériques.

N°	Auteurs	Période	Population	Age	Suivi (années)	Critères de définition			Conclusions		
						Variable d'intérêt	Critère principal de jugement	Evènements	Résultats	Sous-groupe	
6	Kumbhani DJ et al, 2013	REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) international Outpatient registry 2003-2009	n=53 530 patients avec 3 facteurs de risque thrombotique	≥ 45	4 ans	HTAR: (PA ≥ 140/90 et ≥ 3 antihypertenseurs incluant 1 diurétique or seuil PAS/PAD >130/80 (Diabète et MRC)	EP: Mortalité cardiovasculaire-IDM-AVC ES : Mortalité toutes causes; AVC non léta; AVC léta; IDM non léta et Hospitalisation pour Hospitalisation insuffisance cardiaque congestive (ICC),	Evènements	EP: HR 1,11[1,02-1,20] ES: Mortalité toutes causes : HR, 0,97[0,88-1,87]; Mortalité cardiovasculaire: HR 1,01[0,90-1,14]; AVC non léta: HR 1,26[1,10-1,45]; AVC léta (NS) et ICC: OR 1,36[1,23-1,51]	ND	ND
7	De Nicola et al, 2013	Cohorte prospective hospitalière, 2003-2005, Italia	n=436 Patients hypertendus avec une MRC	65(moyen)	4,9 ans (total)	HTR-cabinet (PAS/PAD, cabinet ≥130/80 avec 3 anti-hypertenseurs, dose maximale incluant 1 diurétique ou ≥ 4 antihypertenseurs) : HTAC (MAPA <125/75 sans HTR-cabinet);HTA pseudorésistante (MAPA <125/75 avec HTR-cabinet) ; HTA persistante (MAPA ≥125/75 sans HTR-cabinet) et HTR (MAPA ≥ 125/75 avec HTR-cabinet)	EP : Evènements rénaux (IRT ou décès) ET évènements cardiovasculaires (évènements cardiovasculaires, létaux ou non, IDM, ICC, AVC, revascularisation, artériopathies périphériques et amputation non liée à un traumatisme)	Evènements cardiovasculaires (HTAC (n=25); HTA pseudorésistante (n=8); HTA persistante (n=40) et HTR:(n=36),	Cardiovasculaire: Age(1,06[1,04-1,08]); Hommes (2,32[1,49-3,61]); Antécédents cardiovasculaires (2,04[1,37-3,03]); DFGe (0,98[0,97-0,99]); et HTR(1,98[1,14-3,43]), Evènements rénaux : Hommes (1,46[1,05-2,05]); Log-prot 1,35[1,04-1,75]; eGFR(0,93[0,92-0,95]); HTA persistante (2,14[1,35-3,40]); HTR2,66[1,62-4,37]),	ND	ND
8	Salles GF et al, J 2011	Prospective cohort 1999-2004	n=531 Patients HTA résistante :HTR : BP≥ 140/90, avec 3 antihypertenseurs à dose maximale incluant 1 diurétique et modérément adhérent,	65 (moyen)	4,9	Variable d'intérêt (MRC et présence ou absence d'une microalbuminurie: ≥ 30 mg/24h, Ref= DFGe-MDRD ou Cockcroft -Gault ≥ 60 and albuminurie <30)	EP: cardiovasculaires, composite (IDM léta ou non), Mort subite, Insuffisance cardiaque incidente, décès d'une insuffisance cardiaque aggravée, revascularisation cardiaque, AVC léta ou non, revascularisation aortique, amputation au-dessus du bras et décès de maladie aortique ou artériopathies périphériques, Mortalité toutes causes	cardiovasculaires, composite (96); Mortalité toutes causes (n=72); Mortalité cardiovasculaire (n=42)	composite : eGFR-MDRD or CG < 60 et albuminurie ≥ 30 (HR 3,01[1,71-5,31]); Mortalité toutes causes : DFGe-MDRD or DFGe-CG < 60 and albuminurie ≥ 30 (HR 2,90[1,52-5,52]); Mortalité cardiovasculaire : DFGe-MDRD ou DFGe- CG <60 et albuminurie ≥30: (4,64[2,15-10,02])	ND	ND

HR : Hasard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; EP : Evènement principal; ES : Evènement secondaire; ECM: Evènements cardiovasculaires majeurs; IDM : Infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ICC : Insuffisance cardiaque congestive; IRRT : Insuffisance rénale terminale traitée; Evts : évènements ; Coro : coronaropathies ; ND : non disponibles ; Meds : médicaments. # Maladies coronaires combinées : maladie coronaire léta ou infarctus du myocarde non léta ou revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor; § : Maladies coronaires composites, AVC, autre angor traité, Insuffisance cardiaque (léta, hospitalisation, ou hospitalisation sans traitement, ou artériopathies périphériques ; HTR : HTA résistante.

N°	Auteurs	Période	Population	Age	Suivi (années)	Critères de définition			Conclusions		
						Variable d'intérêt	Critère principal de jugement	Evènements	Résultats	Sous-groupe	
9	Bangalore et al, 2014	Essai clinique Treating to New Target study USA	n=10 001 patients Hypertendus traités (n=1 112 HTAR) avec une maladie coronaire et LDL-c <130 mg/dL: recevant 10 ou 80 mg de atorvastatine par jour	35-75	4,9	HTA résistante: HTA-R vs non HTA-R (avec 3 classes d'antiHTA et PA ≥ 140/90 ou ≥ 4 anti-HTA)	EP : ECM (décès de maladie coronaire ou IDM non légal ou réanimation après arrêt cardiaque ou AVC légal ou non), ES : évènements coronaires majeurs (décès de maladie coronaire, IDM légal ou non, ou réanimation après arrêt cardiaque ou AVC légal ou non), évènement cérébrovasculaire, hospitalisation pour ICC, artériopathies périphériques, Mortalité toutes causes, tout évènement coronaire (évènements coronaires majeurs, revascularisation, IDMI, ou angor documenté),		ECM : HR (0,7[0,52-0,93]); Décès coronaire HR(0,55[0,32-0,97]) ES : Evènements coronaires majeurs (HR[0,67 [0,49-0,93]); Evènement cardiovasculaire toutes causes (HR : 0,83[0,70-0,99]); Tout évènement coronaire : 0,77[0,64-0,93];	ND	ND
10	Irvin M et al, 2014	Prospective population-based cohort REGARDS, USA 2003-2009	n=14,522 participants	≥ 45	6 pour mortalité toutes causes,	HTA résistante: HTA-R contrôlée vs non HTA-R (avec 3 classes d'antihypertenseurs et PA S/PAD ≥ 140/90 ou ≥ 4 antihypertenseurs) : HTA-R non contrôlée avec 3 médicaments vs HTAR contrôlée avec ≥ 4 médicaments, HTAR non contrôlée avec 3 médicaments vs sans HTAR	AVC, maladies coronaires et mortalité toutes causes	Avec HTAR: (AVC: 83 maladies coronaires: 84 et mortalité toutes causes : 452), Sans HTAR : (AVC: n=348; Maladies coronaires : n=287 et Mortalité toutes causes : 1616),	HTAR risque élevé pour : AVC, Maladie coronaire et mortalité toutes causes, HTAR risque élevé pour : maladies coronaires (1,69[1,27-2,24]) et Mortalité toutes causes (1,29 [1,14-1,46]), IRT: PAS (>150 mmHg vs < 130 mmHg) :à HR 6,37 [1,36-30], Mortalité toutes causes: PAS (130-149 mmHg vs <130 mmHg), HR 0,43 [0,22-0,80], Modéré PAD (80-89 vs <80): HR 0,60 [0,36-0,99]	ND	ND
11	Agarwal R, 2009	Cohorte de patients MRC, Vétérans US 200-2002	n=218 patients	≥ 18	7 ans IRT	Contrôlé PAS / PAD (reference): <130 / <80; contrôle modéré : ≤149 / ≤89 and mauvais contrôle: > 150 / >90	IRT (DFGe MDRD < 15 mL/min/1,73m ²) et mortalité toutes causes Non-linearity analysis between time and BP using cubic splines to explore provenance of J curve by eGFR, age and proteinuria	63 IRT; 102 décès	PAS <110 mmHg et PAD < 70 mmHg associé à un risque élevé	ND	ND

HR : Hasard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; EP: Evènement principal; ES : Evènement secondaire; ECM: Evènements cardiovasculaires majeurs; IDM : Infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ICC : Insuffisance cardiaque congestive; IRTT : Insuffisance rénale terminale traitée; Evts : évènements ; Coro : coronaropathies ; ND : non disponibles ; Meds : médicaments. # Maladies coronaires combinées : maladie coronaire létale ou infarctus du myocarde non légal ou revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor; § : Maladies coronaires composites, AVC, autre angor traité, Insuffisance cardiaque (légal, hospitalisation, ou hospitalisation sans traitement, ou artériopathies périphériques.

N°	Auteurs	Période	Population	Age	Suivi (années)	Critères de définition		Conclusions							
						Variable d'intérêt	Critère principal de jugement	Evènements	Résultats	Sous-groupe					
12	Mahmoodi, 2012	2011-2012*	CKD-prognosis consortium n=1 127 656 (n=364 344 hypertendus) :PAS/PAD ≥ 140/90 ou prise d'antihypertenseurs	59 ans (moy.)	2,6 ans	Meta-analyse	DFGe (en plusieurs catégories), ACR (en plusieurs catégories)	Mortalité toutes causes, IRCT (DFGe <15 mL/min/1,73m²)	Mortalité cardiovasculaire (IDM, IC, AVC et mort subite)	HTA- (27 836 décès) vs HTA+(47 335 décès)	DFGe associés à un risque 1,1-1,2 plus élevé de mortalité chez les HTA+ comparés aux HTA- Associations entre le DFGe et l'ACR et le décès ne diffèrent selon HTA ACR associé à un risque élevé de mortalité chez les HTA+ comparés aux HTA- Mortalité toutes causes: Pré dialyse : PAS : < 110 (RR: 3,07 [2,50-3,76]; 110-119 (RR: 2,27 [1,89-2,75], 120-129 (RR :1,43 [120-1,71]) et 180+ (RR: 0,77 [0,60-0,99], Post dialyse : < 110 / 110-119 / 180+ (RR : 2,04 [1,70-2,45] / 1,37[1,16-1,63] / 1,73[1,19-2,50]), Mortalité CV : Pré dialyse : < 110 (RR: 3,95 [2,97-5,26] et 110-119 (RR : 2,68 [2,03-3,53]), Post dialyse : PAS : < 110 (RR : 2,62 [2,04-3,35] 110-119 (RR: 1,48[1,16-1,89]) ;180+ (RR : 1,96[120-3,19]), PAD, ≥90 : (RR: 1,73[1,14-2,62])	HTA- risque similaire si DFGe entre 45-75, DFGe de 45 (vs 95 mL/min/1,73m²): HR de =1,77[1,57-1,99], ACR de 300 mg/mg (vs 5mg/g): HR=2,30[1,98-2,68] et	HTA+ risque similaire si DFGe entre 45-75, DFGe de 45 (vs 95 mL/min/1,73m²) HR=1,24[1,11-1,39], ACR de 300 mg/mg (vs 5mg/g) HR=2,08[1,84-2,35]	similaire	similaire
13	Zager et al, 1998	1992-1996	Patients hémodialysés, N= 5433	59 ans (moy.)	2,6 ans		PAS/PAD pré et post hémodialyse en plusieurs catégories: PAS en mm Hg < 110; 110-119; 120-129; 130-139; 140-149 (ref); 150-159; 160-169; 170-179; ≥= 180, PAD en mm Hg : < 70; 70-79 (ref); 80-89; ≥90	Mortalité globale et mortalité cardiovasculaire (code ICD-9 : HTA (401-405); ischémie cardiaque (420-429); AVC (430-438), Modèles de Cox classique et modèle de Cox avec la PA comme variable dépendante du temps	2 281 décès toutes causes	PAS : < 110 (RR : 2,62 [2,04-3,35] 110-119 (RR: 1,48[1,16-1,89]) ;180+ (RR : 1,96[120-3,19]), PAD, ≥90 : (RR: 1,73[1,14-2,62])	Relation en "U"entre PAS postdialyse et risque de mortalité CV chez les hémodialysés	ND			

HR : Hasard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; EP: Evènement principal; ES : Evènement secondaire; ECM: Evènements cardiovasculaires majeurs; IDM : Infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ICC : Insuffisance cardiaque congestive; IRRT : Insuffisance rénale terminale traitée; Evts : évènements ; Coro : coronaropathies ; ND : non disponibles ; Meds : médicaments. # Maladies coronaires combinées : maladie coronaire létale ou infarctus du myocarde non létal ou revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor; § : Maladies coronaires composites, AVC, autre angor traité, Insuffisance cardiaque (létal, hospitalisation, ou hospitalisation sans traitement, ou artériopathies périphériques.

N°	Auteurs	Période	Population	Age	Suivi (années)	Critères de définition			Conclusions		
						Variable d'intérêt	Critère principal de jugement	Evènements	Résultats	Sous-groupe	
14	The SPRINT Research Group, 2015	2010-2013	Essai randomisé ouvert, Patients HT traités, N= 9365	68 ans (moy.), Inclusion: ≥ 50 ans (≥75 ans inclus, DFGe entre 20-59)	3,6 ans	Essai : intervention (PAS < 120 mm Hg) versus Témoin seuil standard (PAS < 140 mm Hg), Inclusion, PA moy, 139, patients inclus PAS 130-180 avec 0 ou 1 antiHTA; 130-170 et jusqu'à 2 antihypertenseurs; 130-160 et jusqu'à 3;130-150 et jusqu'à 4antihypertenseurs, 96 catégories de la plus faible < 80 / < 40 mm Hg) to highest (> 210 / > 120 mm Hg), par incréments de 10 mm Hg, Référence : 140-149 / 80-89	EP : IDM, SCA, AVC, Insuf, Cardiaque, ou décès cardiovasculaire, ES : événements de l'EP individuellement,	EP : intervention, 243 vs 319 chez les témoins,	EP (HR 0,75[0,64-0,89]); IC (HR 0,62[0,45-0,84]); Décès CV (0,57[0,38-0,85]); Mortalité globale ((0,73[0,60-0,90]); Stroke (0,89[0,63-1,25]);	MRC (sans MRC réduction de 30% le risque du CPJ moins de 0,70[0,56-0,87]), Age (≥ 75, réduction de 33% du risque de CPJ 0,67[0,51-0,86])	PAS à < 120 : réduit de 25% du risque d'évènement cardiovasculaire létal ou non,
15	Kovesdy et al 2013	2005-2012	n=651 749 vétérans US ayant une MRC stade 3-4, cohorte retrospective	68 ans (moy.)	1,3 ans	Essai randomisé n=4418 patients hypertendus traités (HTA essentielle)	intervention: strict contrôle PAS/PAD : <140 vs ≥ 140 à < 160	Mortalité toutes causes	PAS / PAD < 130 / 40 - 99 sont associées à des risques significativement élevés de mortalité vs 140-149 / 80-89	ND	ND
16	JATOS Study Group, 2008,		Essai randomisé, contrôlé, ouvert aveugle (evenments): n=3260 hypertendus traités et PAS 160-199 mm Hg (VALISH study)	65-85	2 ans	Essai randomisé, contrôlé, ouvert aveugle (evenments): n=3260 hypertendus traités et PAS 160-199 mm Hg (VALISH study)	intervention: strict contrôle PAS/PAD : <140 vs ≥ 140 à < 160	Evènements cardiovasculaires	NS mais présence d'une interaction significative entre l'âge et le groupe randomisé,	ND	ND
17	Ogihara et al, 2010		Essai randomisé, contrôlé, ouvert aveugle (evenments): n=3260 hypertendus traités et PAS 160-199 mm Hg (VALISH study)	75-85	3	Contrôle stricte PAS (<140 mm Hg, n=1545) vs standard (140-149 mm Hg, n=1534)	EP composite : évènements cardiovasculaires (mort subite, AVC létal ou non létal, IDM létal ou on létal, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde létal ou non, autres décès CV, hospitalisation due aux MCV non programmée, anomalie rénale (doublement de la Créat sérique et créatinine à 2 mg/mL ou entrée en dialyse)		Pas de différence significative de risque entre le contrôle strict vs standard : manque de puissance pour prouver l'effet de l'intervention, cause spécifique : NS	ND	ND

HR : Hasard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; EP : Evènement principal; ES : Evènement secondaire; ECM : Evènements cardiovasculaires majeurs; IDM : Infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ICC : Insuffisance cardiaque congestive; IRTT : Insuffisance rénale terminale traitée; Evts : évènements ; Coro : coronaropathies ; ND : non disponibles ; Meds : médicaments. # Maladies coronaires combinées : maladie coronaire létale ou infarctus du myocarde non létal ou revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor; † : Maladies coronaires composites, AVC, autre angor traité, Insuffisance cardiaque (létal, hospitalisation, ou hospitalisation sans traitement, ou artériopathies périphériques.

N°	Auteurs	Période	Population	Age	Suivi (années)	Critères de définition			Conclusions		
						Variable d'intérêt	Critère principal de jugement	Evènements	Résultats	Sous-groupe	
18	Verdecchia et al, 2009		Essai randomisé ouvert multicentrique n=1111 hypertendus non-diabétiques et PAS> 150 mm Hg	≥ 55 ans	2 ans	Contrôle stricte PAS (< 130 mm Hg, n=558) vs standard (PAS < 140 mm Hg, n=553)	EP : Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), ES : mortalité globale, IDM létal ou on, AVC létal ou non, Accident ischémique transitoire, ICC, stade 3 ou 4, angor, fibrillation atriale incidente, revascularisation coronaire, dissection aortique, AOMI, insuffisance rénale, nécessitant la dialyse,	EP: HTAR (n=719 évènements) vs non HTAR (581), AVC (HTAR n=89 vs n=68); ICC (375 vs 222); mortalité (440 vs 345) et Rénal (601 vs 522)	ES : différence significative entre standard (17,0%) vs strict (11,4%) (OR, 0.63[0.43-0.91]), ES: Stricte vs standard (HR : 0,50 [0.31-0.79] pour critère le secondaire incluant : mortalité globale, IDM, AVC, AIT, Fibrillation atriale, IC, angor, revascularisation coro,	ND	ND
19	Thomas et al, 2016		CRIC study n =3367	21-74 ans	6 à 7	HTAR vs non-HTAR HTAR: (PA ≥ 140/90 et ≥ 3 antihypertenseurs ou ≥ 4 et PAS/PAD < 140/ < 90) vs sans HTAR, Analyse sensibilité : HTAR incluant diurétiques	EP : IDM, AVC, artériopathies périphériques, ICC et mortalité toutes causes, ES : AVC ; ICC; mortalité toutes causes; évènements rénaux (50% baisse DFGe ou IRTT[initiation dialyse ou greffe])	Rénal (601 vs 522)	EP: HR (1,38[1,22-1,56] ES : AVC (HR (1,40[0,97-2,02]; ICC (1,66[1,38-2,00]); mortalité (1,24[1,06-1,45]) et rénal (1,28[1,11-1,46]), Analyse de sensibilité : Résultats confirmés	ND	ND
20	De Beus et al, 2015,	2004-2010	Essai randomisé contrôlé multicentrique n=788 patients MRC; MASTERPLAN, Pays-Bas	≥ 18 ans	5,3 ans moy,	HTA en 3 catégories : HTAR, HTANC vs HTAC (ref), HTAR: (PAS/PAD ≥ 140/90 et ≥ 3 antihypertenseurs incluant 1 diurétique ou ≥ 4 meds and vs no cHT (PAS/PAD <130/80 et < 4 meds), HTANC (PAS/PAD> 130/80 et < 3 antihypertenseurs ou < 4 sans diurétique),	EP : IDM, AVC, mortalité cardiovasculaire, ES : IRTT (initiation à la dialyse ou doublement de la créatinine sérique), Composite rénal (mortalité et IRTT.); mortalité globale,	EP : 96 evts CV; 166 IRTT; 388 décès ou IRTT et 143 décès toutes causes	EP : HTAR, ns (HR: 1,39[0,86-2,25]); HTANC, ns (0,89[0,50-1,59]), IRTT : HTAR (1,74[1,18-2,56]); HTANC (1,08[0,69-1,68]), Composite rénal : (HTAR 1,34[1,04-1,73]; HTANC (1,29[0,99-1,69]), Mortalité globale : HTAR 1,64[1,08-2,51] et HTANC : 1,52(0,96-2,39),	ND	ND

N°	Auteurs	Période	Population	Age	Suivi (années)	Critères de définition		Conclusions		
						Variable d'intérêt	Critère principal de jugement	Evènements	Résultats	Sous-groupe
21	Sim JJ et al, 2015		Etude longitudinale rétrospective multicentrique n=470 386 individus hypertendus	≥65 (moyenne) ans	ans	HTAR vs non-HTAR HTAR: (PA ≥ 140/90 et ≥ 3 antihypertenseurs ou ≥ 4 et PAS/PAD < 140/ < 90)) HTAR (HTAR contrôlée, PA<140/90 et 4 antiHTA + HTAR non-contrôlé, PA>=140/90 et >= 3anti-antiHTA) vs, non-HTAR	1-mortalité 2-Ischémie cardiaque : IDM, sténose coronarienne, angor, nécrose myocardique, et toute procédure d'intervention percutanée ou de pontage coronarien 3-ICC : toute cardiomyopathie ; 4-Accident cérébrovasculaire : AVC, hémorragie cérébrale ou maladie cérébrovasculaire/accidentelle que soit la cause ; 5-IRTT : dialyse ou transplantation rénale	1- Mortalité globale 2- Ischémie cardiaque 3- Insuffisance cardiaque 4- Accidents cérébrovasculaires 5- IRTT	1- 1,06 (1,03, 1,08) 2- 1,24 (1,20 -1,28) 3- 1,46 (1,40 - 1,52) 4- 1,14 (1,10 - 1,19) 5- 1,32 (1,27 - 1,37)	Non HTAR ≥ 60 vs 18-59 ans (ischémie cardiaque: 1,21[1,17-1,25];ICC 1,74[1,63-1,85]; HTAR contrôlée ≥ 60 vs 18-59 ans (ischémie cardiaque: 1,10[0,98, 1,24];ICC 1,364[1,17, 1,59]; cérébrovasculaire : 1,99[1,90, 2,09]) MRC vs sans MRC (ischémie cardiaque: 1,20[1,16, 1,24];ICC 2,00[1,90-2,10]; cérébrovasculaire : 1,38[1,33, 1,44]) HTAR non-contrôlée ≥ 60 vs 18-59 ans: associations : + (sauf ischémie cardiaque) 2,00[1,90-2,10]; MRC vs sans MRC Associations : + 1,38[1,33, 1,44]) MRC vs sans MRC (ischémie cardiaque: 1,20[1,16, 1,24];ICC 2,00[1,90-2,10]; cérébrovasculaire : 1,95[1,59, 2,39])

HR : Hasard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; EP: Evènement principal; ES : Evènement secondaire; ECM: Evènements cardiovasculaires majeurs; IDM : Infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; ICC : Insuffisance cardiaque congestive; IRTT : Insuffisance rénale terminale traitée; Evts : évènements ; Coro : coronaropathies ; ND : non disponibles ; Meds : médicaments. # Maladies coronaires combinées : maladie coronaire létale ou infarctus du myocarde non létal ou revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor; § : Maladies coronaires composites, AVC, autre angor traité, Insuffisance cardiaque (létal, hospitalisation, ou hospitalisation sans traitement, ou artériopathies périphériques.

RESEARCH ARTICLE

Kidney Function Decline and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the Elderly

Jean Kaboré^{1,2,3*}, Marie Metzger^{1,2}, Catherine Helmer^{4,5,6}, Claudine Berr⁷, Christophe Tzourio^{4,5}, Ziad A. Massy^{1,8,9}, Bénédicte Stengel^{1,2}

1 Inserm U1018, CESP, Villejuif, France, **2** University Paris-Sud, University Paris-Saclay, Villejuif, France, **3** IRSS/Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, **4** Inserm U897-Epidemiology-Biostatistic, Bordeaux, France, **5** University of Bordeaux, Bordeaux, France, **6** Clinical Investigation Center – Clinical Epidemiology, Bordeaux, France, **7** Inserm U1061, Montpellier, France, University Montpellier I, Montpellier, France, **8** Division of Nephrology, Ambroise Paré University Hospital, Boulogne Billancourt, France, **9** University Paris-Ouest-UVSQ, Paris, France

* jean.kabore@inserm.fr


 OPEN ACCESS

Citation: Kaboré J, Metzger M, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Massy ZA, et al. (2016) Kidney Function Decline and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the Elderly. *PLoS ONE* 11(1): e0146056. doi:10.1371/journal.pone.0146056

Editor: Giuseppe Remuzzi, Mario Negri Institute for Pharmacological Research and Azienda Ospedaliera Ospedal Riuniti di Bergamo, ITALY

Received: September 1, 2015

Accepted: December 11, 2015

Published: January 25, 2016

Copyright: © 2016 Kaboré et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data are from the Three-City Study <http://www.three-city-study.com/investigators-study-sites-collaborating-centres-and-working-groups.php>. According to French Personal data protection regulation (CNIL), data are managed at coordinating center and they can be transmitted to a third party only after a request through the Three-City scientific committee (E3C.U708@inserm.fr).

Funding: The Three-City Study was conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen–Bordeaux II

Abstract

Background

Cross-sectional studies show a strong association between chronic kidney disease and apparent treatment-resistant hypertension, but the longitudinal association of the rate of kidney function decline with the risk of resistant hypertension is unknown.

Methods

The population-based Three-City included 8,695 participants older than 65 years, 4265 of them treated for hypertension. We estimated the odds ratios (OR) of new-onset apparent treatment-resistant hypertension, defined as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg despite use of 3 antihypertensive drug classes or ≥ 4 classes regardless of blood pressure, associated with the mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) level and its rate of decline over 4 years, compared with both controlled hypertension and uncontrolled nonresistant hypertension with ≤ 2 drugs. GFR was estimated with three different equations.

Results

Baseline prevalence of apparent treatment-resistant hypertension and of controlled and uncontrolled nonresistant hypertension, were 6.5%, 62.3% and 31.2%, respectively. During follow-up, 162 participants developed apparent treatment-resistant hypertension. Mean eGFR decline with the MDRD equation was 1.5 ± 2.9 mL/min/1.73 m² per year: 27.7% of the participants had an eGFR ≥ 3 and 10.1% ≥ 5 mL/min/1.73 m² per year. After adjusting for age, sex, obesity, diabetes, and cardiovascular history, the ORs for new-onset apparent treatment-resistant hypertension associated with a mean eGFR level, per 15 mL/min/1.73 m² drop, were 1.23 [95% confidence interval 0.91–1.64] compared to controlled hypertension and 1.10 [0.83–1.45] compared to uncontrolled nonresistant hypertension; ORs

University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Fondation Plan Alzheimer partly funded the follow-up of the study. The 3C Study was also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques". The study also received a grant from the Agence Nationale de la Recherche (ANR). The CKD ancillary study at the 4-year follow-up was granted by the French-speaking Society of Nephrology. Jean Kaboré was supported by a research grant from the French Ministry of Research. No donors played a role in the design and the conduct of the study.

Competing Interests: The 3C received funding from Sanofi-Aventis. This did not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

associated with a decline rate ≥ 3 mL/min/1.73m² per year were 1.89 [1.09–3.29] and 1.99 [1.19–3.35], respectively. Similar results were obtained when we estimated GFR with the CKDEPI and the BIS1 equations. ORs tended to be higher for an eGFR decline rate ≥ 5 mL/min/1.73m² per year.

Conclusion

The speed of kidney function decline is associated more strongly than kidney function itself with the risk of apparent treatment-resistant hypertension in the elderly.

Introduction

Despite use of an increasing number of antihypertensive medications, uncontrolled hypertension remains common and one of the most important risk factors for end-stage renal disease and cardiovascular mortality in persons with chronic kidney disease (CKD) [1–2]. Uncontrolled hypertension most often results from an inadequate treatment regimen or from non-adherence, but a substantial proportion of patients at particularly high risk develop resistant hypertension [8,9]. True resistant hypertension, defined as uncontrolled blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mmHg while using ≥ 3 antihypertensive drug classes at optimal doses including a diuretic, or using ≥ 4 classes regardless of BP, is difficult to assess in population-based studies because information about doses and adherence is often lacking [2,10,11]. Prevalence rates of apparent treatment-resistant hypertension (aTRH) of 0.5 to 15% have been observed among people treated for hypertension across the world; these estimates are about twice as high in those with CKD [2,12–16].

Most studies reporting associations between CKD and aTRH have been cross-sectional [2,12,15,17,18] with one exception [19]. They have consistently showed a higher prevalence of aTRH associated with either lower estimated glomerular filtration rates (eGFR) or higher albumin-to-creatinine ratios (ACRs) or both, independent of other major determinants including age, gender, race, smoking, obesity, diabetes, and cardiovascular disease (CVD) [2,12,14,15,17,18]. The longitudinal association between the rate of kidney function decline and the risk of resistant hypertension, however, is unknown. Moreover, although the risk of poor BP control increases greatly with age, few studies have focused on elderly populations [7,14].

We therefore studied the association of kidney function and its rate of decline with both the prevalence of and new-onset aTRH in the elderly population of the Three-City study.

Materials and Methods

Study design and participants

The Three-City study is a population-based prospective cohort that included 9,294 non-institutionalized individuals aged 65 years or older randomly selected from electoral rolls of three French cities from March 1999 through March 2001—Bordeaux (2,104), Dijon (4,931), and Montpellier (2,259). Details of the study protocol have been published elsewhere [20]. Both BP and kidney function were measured at baseline for 8,695 participants, 4,265 of whom had treated hypertension. Of the 8,695 participants with both measurements, 6,848 were examined at the 4-year follow, including 3,865 of those with treated hypertension (Fig 1). The institutional review committee of Kremlin-Bicêtre University Hospital approved the study protocol, and all participants provided written informed consent.

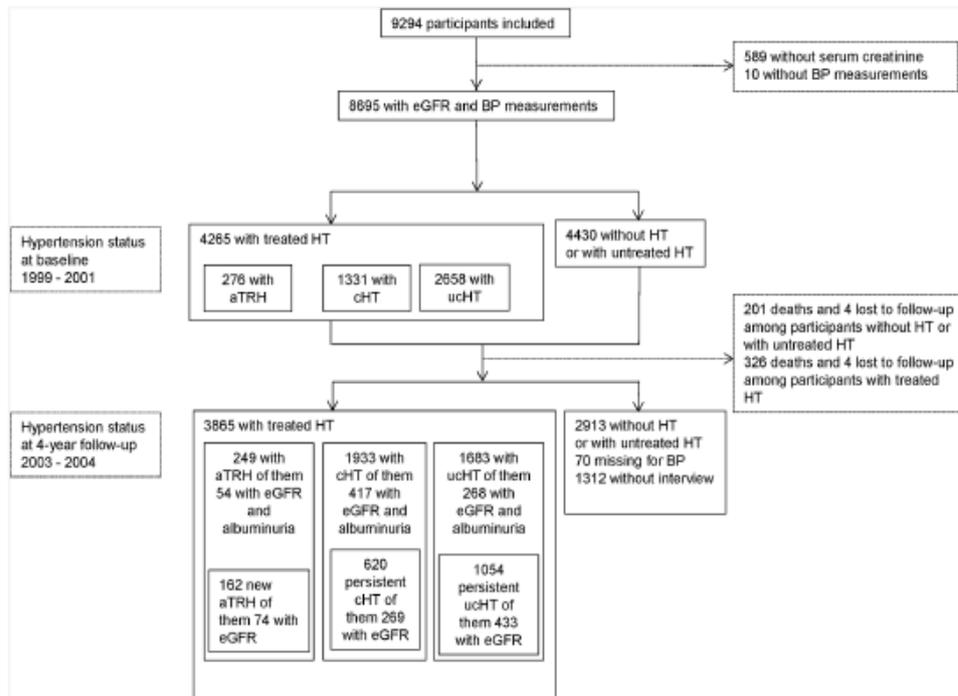


Fig 1. Flowchart of the study participants. Abbreviations: eGFR: estimated glomerular filtration rate; BP: blood pressure; HT: hypertension; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; cHT: controlled HT; ucHT: uncontrolled hypertension with ≤ 2 antihypertensive drugs; Persistent cHT: controlled hypertension during the 4-year follow-up; Persistent ucHT: uncontrolled hypertension with ≤ 2 antihypertensive drugs during the 4-year follow-up.

doi:10.1371/journal.pone.0146056.g001

Data collection

Trained staff administered standardized questionnaires and performed clinical examination at baseline and at the 4-year follow-up. Socio-demographic data, education level, monthly income, smoking status, and medical history were recorded. History of CVD included coronary heart disease, myocardial infarction, heart failure, stroke, peripheral artery disease, and artery surgery or angioplasty. Obesity was defined as a body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Medication use was collected and coded according to the World Health Organization's Anatomical Therapeutic Chemical classification system. All three centers collected blood at baseline. For financial reasons and because of the specific objectives in each center, only two centers (Bordeaux and Dijon) collected blood at 4 years and only one (Bordeaux) urine. Hypercholesterolemia was defined as use of statins or fasting cholesterolemia $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$. Diabetes was defined as the current use of antidiabetic drugs or fasting glycemia $\geq 7.2 \text{ mmol/L}$ or non-fasting glycemia $\geq 11 \text{ mmol/L}$.

Assessment of chronic kidney disease and rate of kidney function decline

At baseline, creatinine was measured in a single laboratory with the Jaffé assay and further standardized to isotope dilution mass spectrometry (IDMS) traceable enzymatic creatinine as

described elsewhere [21]. We used equations from the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-eGFR), the Chronic kidney Disease epidemiology collaboration (CKDEPI-eGFR), and the Berlin Initiative Study (BIS1-eGFR) to calculate eGFR, without correcting for race, which was unavailable [22–24]. CKD was defined as an eGFR < 60 mL/min per 1.73 m² [25].

At the 4-year follow-up, 1,629 of 3,865 participants with treated hypertension had a second creatinine measurement, similarly standardized; 739 also had urine measurements taken to assess protein-to-creatinine ratio (PCR) and ACR when proteinuria was <300 mg/L. Albuminuria was defined as ACR ≥ 3 mg/mmol or PCR ≥ 30 mg/mmol when ACR was missing (n = 23). For each participant, we calculated eGFR slope in mL/min/1.73 m² per year as the difference between 4-year and baseline eGFR divided by the absolute follow-up time.

Blood pressure measurement and definition of hypertension control status

During both examinations, trained staff using a validated digital electronic sphygmomanometer with an appropriately sized cuff on the right arm (OMRON M4; OMRON Corp., Kyoto, Japan) measured BP twice at the participant's home, after at least five minutes at rest in seated position [26]. The analysis used the mean of these two measurements. Hypertension was defined as controlled (cHT) if the mean systolic and diastolic BP was < 140/90 mm Hg with ≤ 3 antihypertensive drug classes, and as uncontrolled nonresistant (ucHT), if it was ≥ 140/90 mm Hg with ≤ 2 drugs; aTRH was defined as uncontrolled BP ≥ 140/90 mmHg in patients receiving ≥ 3 antihypertensive drug classes or ≥ 4, regardless of BP level. We also used a cutoff of 150/90 mm Hg as recommended by JNC8 for the elderly to assess its impact on prevalence estimates [27].

Statistical analysis

We classified participants into 3 groups according to hypertension control status and used cHT and ucHT as references for aTRH. We first compared baseline characteristics between the group with aTRH and the other two, with Student's t-test or the Wilcoxon or chi-square test, as appropriate. We also compared the distribution of the 3 groups according to the presence or absence of CKD.

Second, we used multinomial regression models to estimate odds ratios (OR) of prevalent aTRH at baseline, compared with the two reference groups, associated with eGFR treated continuously per 15 mL/min/1.73 m² drop, which is equivalent to the GFR drop between two CKD stages, and adjusted for age, gender, smoking, obesity, diabetes, history of cardiovascular disease, and center. In the subsample of 1,629 participants with two eGFR measurements, we then estimated ORs of prevalent aTRH at the 4-years follow-up associated with an eGFR decline rate ≥ 3 mL/min/1.73 m² per year and adjusted for the same covariates, with comorbidities updated at 4 years. This cutoff was chosen because it is about 3 times greater than the annual physiological kidney function decline due to aging. To account for the phenomenon of regression to the mean [28], we adjusted for a mean eGFR per 15 mL/min/1.73 m² drop, computed as the average of the baseline and 4-year eGFR values. As a sensitivity analysis, we also estimated ORs for an eGFR decline rate ≥ 5 mL/min/1.73 m² per year, which defines fast progression according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [29]. Finally, the impact of albuminuria on these associations was analyzed in the subsample of 739 participants with ACR values, after checking that ORs for mean eGFR and eGFR slope were similar in those with and without ACR ratio values before adjustment.

Third, we compared participants with new-onset aTRH, including 162 individuals without aTRH at baseline, to the following stable reference groups: 620 individuals with persistent cHT

during follow-up and 1,054 with persistent ucHT (Fig 1). To assess the predictive value of the eGFR at a specific time point for the onset of aTRH, we estimated the adjusted OR of new-onset aTRH associated with baseline eGFR per 15 mL/min/1.73 m² drop, compared with both reference groups. To assess the impact of the rate of kidney function decline, we finally estimated the OR of new-onset aTRH associated with an eGFR decline ≥ 3 (or ≥ 5) mL/min/1.73 m² per year over the period, adjusted for age, gender, center, mean eGFR per 15 mL/min/1.73 m² drop, and comorbidities in the subsample of participants with two eGFR measurements (Fig 1).

We tested the interactions between age, sex, diabetes, and eGFR in all models. All statistical analyses were conducted with SAS 9.3 software (SAS Institute Inc, Cary, NC); all probabilities were two-tailed, and a p-value $\leq .05$ was defined as statistically significant.

Results

Participant characteristics at baseline

The prevalence of aTRH was 6.5%, that of cHT 31.2%, and that of ucHT 62.3%. When we applied the JNC8 BP cutoffs ($\geq 150/90$ mm Hg) for participants older than 60 years, these percentages were 5.4%, 46.7%, and 47.9%. The overall mean MDRD-eGFR was 74 ± 17.0 mL/min/1.73 m², the mean BIS1-eGFR 63.2 ± 12.1 , and the median CKD-EPI-eGFR (quartiles) 75.2 (63.9–84.6). The overall prevalence of CKD was twice as high with the BIS1 than with the other two equations. Among participants with aTRH, approximately 2% had controlled BP while taking ≥ 4 drugs. Participants with aTRH were significantly older than those in the other two groups and more often obese; they also had diabetes and CVD more often, as well as higher pulse pressure and social factors that were lower, but not significantly so (Table 1).

They were also more likely to be men and current or past smokers than those with cHT. The prevalence of aTRH increases with the reduction of the level of eGFR and it is 3 to 4 times higher in participants with an eGFR below 45 mL/min per 1.73 m² regardless of the equation used (Fig 2).

Around 75% of the participants with aTRH reported taking diuretics and renin angiotensin system inhibitors (RASi), while less than 66% reported calcium channel blockers and betablockers.

Kidney function and prevalence of apparent treatment-resistant hypertension

At baseline, lower MDRD-eGFR values were associated with higher ORs of aTRH, compared to both reference groups (Table 2, part I), independent of confounders. Using CKDEPI-eGFR or BIS1-eGFR tended to produce stronger ORs (Table A in S1 File).

In the subsample of participants with a second eGFR assessment at four years, the percentage with a decline rate ≥ 3 mL/min per 1.73 m² was 27.7% with the MDRD, 24.3% with the CKDEPI, and 21.1% with the BIS1 equation; these percentages were 10.1%, 8.6%, and 4.4%, respectively for an eGFR decline rate ≥ 5 mL/min per 1.73 m². An MDRD-eGFR decline rate ≥ 3 mL/min per 1.73 m² was associated with a higher OR of aTRH, independent of mean MDRD-eGFR over the period and other covariates (Table 2, part II). We found similar results with the CKDEPI-eGFR and BIS1-eGFR equations (Table B in S1 File). Odds ratios tended to be higher, but confidence intervals wider, with a decline rate threshold of 5 mL/min/1.73 m² per year (Table E in S1 File). Similar ORs were found for mean MDRD-eGFR and rapid MDRD-eGFR decline rate in the subsample of those with ACR measurements, which were only slightly reduced by adjustment for albuminuria (Table 2, part III). Albuminuria was

Table 1. Baseline characteristics of participants according to hypertension control status.

Baseline characteristics	All	aTRH	cHT	p-value aTRH vs cHT	ucHT	p-value aTRH vs ucHT
N	4265	276	1331		2658	
Age, years	75.1±5.6*	76.1±6.0*	74.9±5.5*	0.001	75.1±5.6*	0.008
Men	39.5	46.4	32.0	< 0.001	42.5	0.22
<i>Blood pressure, mm Hg</i>						
Systolic	150±22*	165±19*	127±10*	< 0.001	161±17*	< 0.001
Diastolic	83±12*	86±12	74±8	< 0.001	87±11	0.071
Pulse pressure	67±17	79±18*	53±10*	< 0.001	73±15*	< 0.001
Isolated systolic hypertension	42.7	66.3			61.6	0.124
Low income	63.7	67.4	63.9	0.26	63.3	0.17
Education <12years	66.9	67.0	67.5	0.76	66.7	0.96
Ever smokers	38.5	43.8	35.0	< 0.01	39.8	0.19
Body mass index ≥30kg/m ²	18.1	28.3	17.2	< 0.001	17.4	< 0.001
Diabetes	13.8	30.4	10.7	< 0.001	13.7	< 0.001
History of CVD	12.9	27.2	14.2	< 0.001	10.8	< 0.001
Hypercholesterolemia	58.1	58.3	59.3	0.77	57.4	0.77
Statin use	35.8	39.9	35.5	0.18	35.6	0.16
<i>CKD prevalence according to eGFR equation</i>						
MDRD-eGFR	19.0	34.8	19.0	< 0.001	17.4	< 0.001
CKD-EPI eGFR	18.5	34.4	18.3	< 0.001	17.0	< 0.001
BIS 1-eGFR	38.1	50.7	37.6	< 0.001	37.1	< 0.001
<i>No of antihypertensive drug classes</i>						
1	61.2		63.3		66.5	
2	30.3		30.1		33.5	
3	7.6	86.2	6.6			
4	0.8	13.0				
5	0.1	0.7				
RASi	45.6	77.5	41.5	< 0.001	44.4	< 0.001
Calcium channel blockers	26.9	61.2	28.3	< 0.001	22.6	< 0.001
At least one diuretic	31.2	74.6	33.4	< 0.001	26.6	< 0.001
Thiazide diuretics	11.9	12.3	13.7	0.548	11.1	0.541
Potassium sparing diuretics	16.8	18.8	19.7	0.747	15.2	0.108
At least 1 loop-acting diuretic	12.2	46.4	12.9	< 0.001	8.4	< 0.001
β-blockers	34.9	60.5	34.1	< 0.001	32.6	< 0.001
α-β-blockers	0.8	1.8	0.9	0.178	0.7	0.068
α-blockers	9.1	40.5	5.9	< 0.001	7.4	< 0.001
At least 1 vasodilator	25.6	23.6	26.6	0.294	25.4	0.493

Abbreviations: aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension with ≤ 2 antihypertensive drugs; Isolated systolic hypertension defined as SBP ≥ 140 mmHg; RASi: renin angiotensin system inhibitors; CVD: cardiovascular disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease study; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS 1: the Berlin Initiative Study equation 1. Diabetes defined as use of antidiabetics or fasting glycemia ≥ 7.2 mmol/L or non-fasting glycoemia ≥ 11 mmol/L; Hypercholesterolemia defined as use of statins or fasting cholesterolemia ≥ 6.2 mmol/L; Low income defined as < \$4440/year. CKD: chronic kidney disease defined as an eGFR < 60 mL/min per 1.73m². Values are percentages.

* mean ± SD.

doi:10.1371/journal.pone.0146056.t001

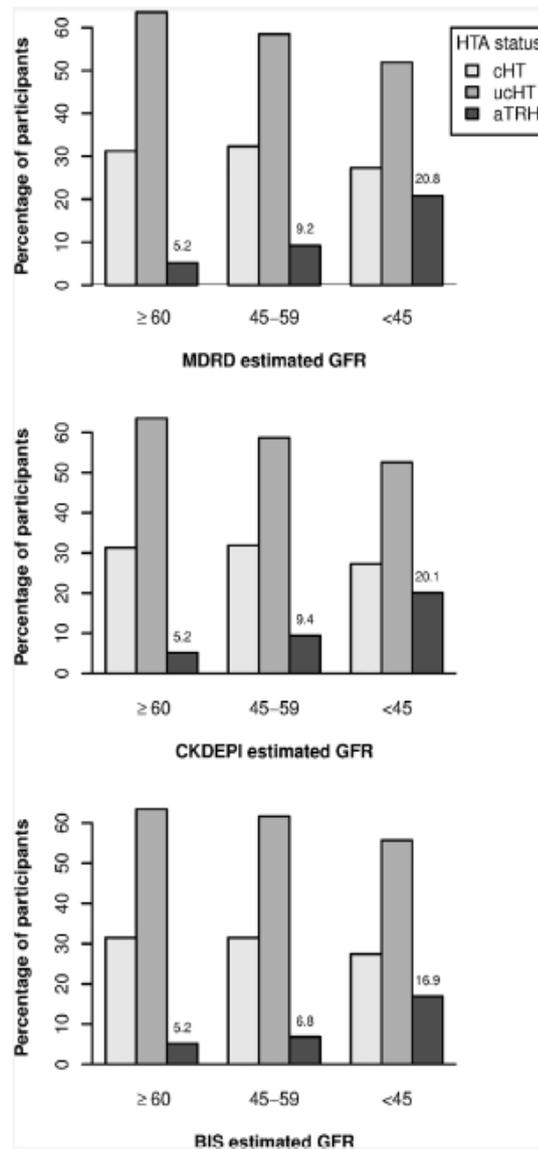


Fig 2. Prevalence of hypertension control status according to GFR estimated from the MDRD, the CKD-EPI and the BIS1 equations at baseline. Abbreviations: cHT: controlled hypertension; aTRH: apparent treatment resistant hypertension; ucHT: uncontrolled nonresistant hypertension with ≤ 2 antihypertensive drugs; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease study; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; BIS1: the Berlin Initiative Study equation 1. eGFR categories in mL/min per 1.73m²: ≥ 60 , 45–59 and <45. p-value for global comparison of frequencies of aTRH, cHT and ucHT according to eGFR levels was < 0.001 for each equation.

doi:10.1371/journal.pone.0146056.g002

Table 2. Association of kidney function and past decline rate with the prevalence of apparent treatment-resistant hypertension at baseline and at the 4-year follow-up.

	aTRH vs cHT	aTRH vs ucHT
	Adjusted OR [95%CI]	
All participants at baseline: aTRH at baseline	n = 276 vs 1331	n = 276 vs 2658
Age per 5years	1.17 [1.03–1.32]	1.10 [0.98–1.24]
Men	1.72 [1.23–2.41]	0.96 [0.70–1.32]
Ever smokers	0.99 [0.71–1.37]	1.05 [0.77–1.43]
Body mass index ≥ 30 kg/m ²	1.80 [1.32–2.46]	1.80 [1.34–2.42]
Diabetes	3.37 [2.44–4.66]	2.61 [1.95–3.49]
History of CVD	1.72 [1.24–2.40]	2.87 [2.10–3.92]
eGFR per 15 mL/min/1.73m ² drop	1.29 [1.16–1.48]	1.33 [1.19–1.48]
Participants with eGFR measured at 4 years: aTRH at 4 years	n = 114 vs 823	n = 114 vs 692
Age per 5years	1.00 [0.79–1.28]	0.85 [0.66–1.08]
Men	1.77 [1.07–2.93]	1.05 [0.63–1.74]
Ever smokers	1.44 [0.88–2.35]	1.41 [0.86–2.31]
Body mass index ≥ 30 kg/m ²	2.24 [1.40–3.58]	2.20 [1.37–3.53]
Diabetes*	3.77 [2.39–5.96]	3.11 [1.97–4.93]
History of CVD**	0.99 [0.59–1.66]	1.45 [0.85–2.46]
Mean eGFR per 15 mL/min/1.73m ² drop	1.23 [0.99–1.51]	1.28 [1.04–1.59]
eGFR decline ≥ 3 mL/min/1.73m ²	1.77 [1.17–2.70]	2.06 [1.35–3.16]
Participants with eGFR and albuminuria: aTRH at 4 years	n = 54 vs 417	n = 54 vs 268
Age per 5 years	0.75 [0.53–1.07]	0.68 [0.47–0.97]
Men	1.11 [0.60–2.07]	0.93 [0.49–1.77]
Diabetes	5.32 [2.81–10.0]	4.93 [2.53–9.62]
Mean eGFR per 15 mL/min/1.73m ² drop	1.15 [0.87–1.53]	1.19 [0.89–1.59]
eGFR decline ≥ 3 mL/min/1.73m ² per year	1.56 [0.85–2.88]	1.91 [1.02–3.60]
Albuminuria	2.49 [1.20–5.18]	1.95 [0.92–4.13]

All analyses were adjusted for center. **Abbreviations:** aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension with ≤ 2 antihypertensive drugs; OR: odds ratios; CI: 95% confidence interval; eGFR: glomerular filtration rate estimated using the MDRD equation; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CVD: Cardiovascular disease. **Definitions:** Diabetes: use of antidiabetic drugs or fasting glycaemia ≥ 7.2 mmol/L or non-fasting glycaemia ≥ 11 mmol/L;

*Diabetes: updated with reported diabetes status at 4 years; CVD: personal history of cardiovascular diseases;

**CVD: updated with incident non-fatal CVD events between baseline and the 4-year follow-up; Mean eGFR: mean of baseline and 4-year eGFR; eGFR decline calculated as eGFR at 4 years minus eGFR at baseline divided by the absolute number of years.

doi:10.1371/journal.pone.0146056.t002

associated with a higher OR of aTRH, but this association was statistically significant only when compared with cHT. Using the CKDEPI or BIS1 equations did not change these results (Tables C and F in [S1 File](#)).

Changes in hypertension control status over 4 years

Of the 8,695 participants at baseline, 78% had BP measured at the 4 years follow-up; 15.1% dedined participation, BP was missing at examination for 0.8%, and 6% had died (Table 3). At 4 years, 6.4% were classified with aTRH, 50% with cHT, and 43.5% with ucHT. Among those without aTRH at baseline, 162 developed the condition during follow-up; 149 (92%) among

Table 3. Changes in hypertension control status over 4-year follow-up.

Baseline hypertension control status	Hypertension control status at the 4-year follow-up												
	Known (n = 6778)							Unknown (n = 1847)				Sub total (n)	Total n
	noHT	uHT	cHT	ucHT	aTRH	Missing BP n	Sub total n	Alive	Dead	Lost to follow-up			
noHT %	70.2	16.2	11.2	2.3	0.1	18	1610	77.2	22.3	0.5	364	1974	
uHT %	30.6	38.6	14.6	15.5	0.6	20	1945	76.1	23.5	0.4	511	2456	
cHT %	6.6	3.7	62.3	24.7	2.7	7	1003	64.3	35.4	0.3	328	1331	
ucHT %	2.0	3.0	38.4	50.7	6.0	22	2098	69.6	30.0	0.4	560	2658	
aTRH %	0.0	0.0	29.1	24.9	46.0	3	192	48.8	50.0	1.2	84	276	
Total	1815	1098	1933	1683	249	70	6848	1312	527	8	1847	8695	

Abbreviations: noHT: no hypertension; uHT: untreated hypertension; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension with ≤ 2 antihypertensive drugs; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension. BP: blood pressure.

doi:10.1371/journal.pone.0146056.t003

aTRH free participants treated for hypertension, i.e., 3.5% over 4 years and 0.5 per 100 person-years (Table 3).

Kidney function and new-onset apparent treatment-resistant hypertension

Unlike obesity and diabetes, baseline MDRD-eGFR level was not related to new-onset aTRH, compared to either persistent cHT or ucHT (Table 4, Part I). In contrast, a rapid MDRD-eGFR decline (≥ 3 mL/min/1.73m² per year) was significantly associated with a higher OR of new-onset aTRH, regardless of the reference group and independent of mean MDRD-eGFR over the period and other covariates (Table 4, Part II). Using the CKDEPI or the BIS1 equation did not change these associations (Table D in S1 File). Odds ratios tended to be higher for eGFR decline ≥ 5 mL/min/1.73m² per year (Table G in S1 File).

Discussion

In this community-dwelling elderly population, ucHT affected 62% of those treated for hypertension, while only 6.5% had aTRH. The novelty of this study lies in the finding that a rapid decline in kidney function was associated with a higher OR of aTRH independent of eGFR level and other major risk factors for resistant hypertension. Another new element is that kidney function, measured once at baseline, seems to lack predictive value for new-onset aTRH in this population. These findings provide insight about the relation between CKD and resistant hypertension and about the clinical perspectives for managing hypertension in the elderly.

It is difficult to compare our prevalence estimate of aTRH with others, because with few exceptions [18], previous work has studied populations younger than ours [2,12,13,15–17]. Unexpectedly, however, the prevalence, applying a similar definition, was lower than the 12% to 15% found in US [2,12,15] or Spanish adults treated for hypertension [16,18]. One possible explanation is that standardized in-home BP measurements by trained staff reduced white-coat hypertension, which may account for a substantial proportion of aTRH [30]. Nevertheless, this low percentage in our study accounted for less than 10% (9.3%) of all ucHT cases, in contrast with the 25 to 32% observed in most other studies while their percentages of ucHT have been higher [12,31]. Our results are therefore more likely to reflect an underestimation of resistant hypertension due to underprescription than a true low prevalence of resistant hypertension. It may also result from self-selection of healthier elderly participants in this cohort than

Table 4. Association of kidney function at baseline and kidney function decline rate with new-onset apparent treatment-resistant hypertension.

	aTRH vs persistent cHT	aTRH vs persistent uCHT
	Adjusted OR	
All participants at baseline	n = 162 vs 620	n = 162 vs 1054
Age per 5 years	1.16 [0.97–1.38]	1.02 [0.87–1.21]
Men	2.44 [1.67–3.55]	0.98 [0.69–1.38]
Body mass index $\geq 30\text{Kg/m}^2$	1.57 [1.02–2.40]	1.69 [1.14–2.52]
Diabetes	3.31 [2.12–5.16]	2.26 [1.53–3.35]
History of CVD	0.75 [0.44–1.28]	1.86 [1.12–3.09]
eGFR per 15 mL/min/1.73m ² drop	0.99 [0.83–1.18]	0.98 [0.83–1.15]
Participants with eGFR measured at 4 years	n = 74 vs 269	n = 74 vs 433
Age per 5 years	0.94 [0.69–1.28]	0.90 [0.67–1.21]
Men	2.24 [1.29–3.91]	1.11 [0.66–1.86]
Body mass index $\geq 30\text{Kg/m}^2$	1.34 [0.71–2.52]	1.65 [0.90–3.01]
Diabetes	3.15 [1.60–6.21]	1.93 [1.06–3.51]
History of CVD	0.84 [0.34–2.11]	1.38 [0.58–3.31]
Mean eGFR per 15 mL/min/1.73m ² drop	1.23 [0.91–1.64]	1.10 [0.83–1.45]
eGFR decline ≥ 3 mL/min/1.73m ² per year	1.89 [1.09–3.29]	1.99 [1.19–3.35]

All analyses were adjusted for center. **Abbreviations:** aTRH: incident apparent treatment-resistant hypertension; cHT: controlled hypertension; uCHT: uncontrolled hypertension with ≤ 2 antihypertensive drugs; OR: odds ratios; CI: 95% confidence interval; eGFR: glomerular filtration rate estimated using the MDRD equation; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CVD: Cardiovascular disease. **Definitions:** Diabetes: use of antidiabetics or fasting glycemia ≥ 7.2 mmol/L or non-fasting glycemia ≥ 11 mmol/L; CVD: personal history of cardiovascular diseases; mean eGFR: mean of baseline and 4-year eGFR; eGFR decline calculated as eGFR at 4 years minus eGFR at baseline divided by the absolute number of years.

doi:10.1371/journal.pone.0146056.t004

in the general population. Consistent with this hypothesis, the finding that about 40% of the participants with uCHT at baseline were still uncontrolled on 1 or 2 drugs at 4 years demonstrates substantial treatment inertia (Table 5). In addition, the findings that only 46% of the participants with aTRH reported taking loop-acting diuretics sheds light on the underprescription of this therapeutic group, which is nonetheless recommended for resistant hypertension.

Risk factors most commonly related to aTRH in previous cross-sectional surveys include age, gender, obesity, diabetes, and CKD. We confirm the strong association with diabetes and obesity [13,15,17] and extend these findings by showing the potential predictive value of these two conditions measured at one time point for new-onset aTRH. In contrast, the relation with age and gender is less clear. Only a few studies have shown significant associations between increasing age and aTRH [13,15]. In the current study, men were at higher risk of aTRH compared with the cHT, but not the uCHT group, and that is likely to reflect poorer BP control in men than women, as previously reported in this population [26]. Consistent with several other studies, we also found a prevalence of aTRH about twice as high in participants with than without CKD [12,15,17,18,31].

Note that all three equations yielded similar findings about the associations of CKD with resistant hypertension. However, while using the MDRD and the CKDEPI equations provided similar estimates of CKD prevalence, the estimates with the BIS1 were twice as high. Two studies have assessed the performance of these equations in the elderly population in France [32,33]. Although both agreed that the BIS equation was more accurate than the other two,

Table 5. Changes in antihypertensive therapy in 1054 participants with persistent uncontrolled nonresistant hypertension over 4-year follow-up.

Treatment at baseline	Number of drugs		Treatment at 4 years							
	1 drug	2 drugs	CCB		RASi		Diuretics		Beta-blockers	
			No	yes	no	yes	no	yes	no	yes
Number of drugs % (n)										
1	76.9 (560)	23.1 (168)								
2	17.5 (57)	82.5 (269)								
CCB % (n)										
no			92.0 (750)	8.0 (65)						
yes			27.6 (66)	72.4 (173)						
RASi: % (n)										
no					73.7 (426)	26.3 (152)				
yes					11.1 (53)	88.9 (423)				
Diuretics % (n)										
no							92.2 (718)	7.8 (61)		
yes							25.5 (70)	74.5 (205)		
Beta-blockers % (n)										
no									91.6 (669)	8.4 (61)
yes									13.3 (43)	86.7 (281)

Abbreviations: CCB: Calcium channel blocker; RASi: renin angiotensin system inhibitors.

doi:10.1371/journal.pone.0146056.t005

they disagreed about the magnitude of bias compared to measured GFR. It is nevertheless beyond the scope of this study to conclude which equation is the best.

The major importance of this study is that it provides additional evidence about the longitudinal association between kidney function decline and aTRH. First, it shows that a fast rate of eGFR decline is strongly associated with new-onset aTRH over a 4-year period, independent of mean eGFR level over that period and other comorbidities. Although it was not possible to adjust for albuminuria, which was lacking at baseline, we were able to show that, in the subgroup of participants with measurements at 4 years, past eGFR decline remained strongly associated with prevalent aTRH after adjusting for albuminuria at 4 years as well as other covariates. This is consistent with the study by Tanner et al [17] showing that both lower eGFR and higher albuminuria independently contribute to higher aTRH prevalence. Because the rate of kidney function decline was measured over the same time period as aTRH, it is hard to say which came first. However, the finding that declining kidney function over time is associated with the onset of aTRH increases the likelihood that kidney function is causally related to resistant hypertension. Several other arguments also favor attributing the causal role to kidney function decline. Although it is well established that poor BP control increases the risk of CKD progression, mild albuminuria or GFR reduction may precede the development of hypertension [34–37]. Moreover, insulin resistance, sodium retention, excessive activation of the renin angiotensin aldosterone system, and increased arterial stiffness [38] due to kidney function decline are pathways that might mediate the association of CKD with resistant hypertension. The high pulse pressure level in participants with aTRH provides evidence of major arterial stiffness.

This study also shows that, unlike diabetes and obesity, kidney function measured once at baseline may not predict new-onset aTRH in the elderly. This finding may argue against a

causal role of kidney function in resistant hypertension. Alternatively, however, it suggests that the speed of the decline in kidney function is a better indicator of the severity of kidney impairment in the elderly than a single kidney function measurement. We have previously shown that low eGFR without specific markers of kidney damage is common in this population, particularly among women and is likely to reflect normal aging rather than true CKD [21,39]. Other studies are needed to assess whether or not low eGFR at one time point predicts new-onset aTRH in younger populations.

The large sample size of this community-based elderly population and the low rate of attrition over 4-year follow-up are major strengths of this study. Other strengths include standardized in-home BP measurements over four years and careful record of drug use, as well as standardized serum creatinine measures in a single laboratory.

This study also has limitations. First, despite its longitudinal design, it does not allow us to conclude that kidney function decline is causally related to resistant hypertension. Unidentified confounders, other than those we accounted for, may cause both kidney function decline and resistant hypertension. Second, the construction of the slope on only two points is another limitation of this study. Third, because information about adherence and drug doses was not available, pseudo-resistance could not be assessed. Similarly self-measured BP at home or ambulatory BP monitoring would have been preferable to staff-assisted BP measurements. Fourth, the absence of serum creatinine measurements in some participants at the 4-year follow-up reduced the power of the longitudinal analysis. Finally, the failure to measure albuminuria at baseline prevented us from studying its impact on new-onset aTRH. However, we were able to show that it did not confound the relation with kidney function decline, an association that is the main finding of this study.

In this elderly white population, aTRH was uncommon, but likely to have been underestimated due to treatment inertia. In addition to obesity and diabetes, this study points to rapid decline in kidney function as a major risk factor for resistant hypertension. These findings are limited to elderly, white individuals with individuals with CKD and may not apply to younger patients or to ethnic minorities. They do, however, call for increased awareness of the importance of resistant hypertension in the elderly. Identifying those who may need further investigations for secondary hypertension and enhanced treatment should be a priority to reduce adverse outcomes.

Supporting Information

S1 File. Kidney function decline and apparent treatment-resistant hypertension in the elderly. Table A: Association of kidney function estimated with MDRD, CKDEPI or BIS1 equations with the prevalence of apparent treatment-resistant hypertension at baseline. Table B: Association of kidney function decline rate with the prevalence of apparent treatment-resistant hypertension at 4-years. Table C: Association of kidney function decline rate with the prevalence of apparent treatment-resistant hypertension at 4-years in the subgroup with albuminuria. Table D: Association of kidney function decline rate with new-onset apparent treatment-resistant hypertension at 4-years. Table E: Association of kidney function decline rate (≥ 5 mL/min/1.73m²) with apparent treatment-resistant hypertension at 4-years. Table F: Association of kidney function decline rate (≥ 5 mL/min/1.73m² per year) with apparent treatment-resistant hypertension at 4-years in the subgroup with albuminuria. Table G: Association of kidney function decline rate (≥ 5 mL/min/1.73m² per year) with new-onset of apparent treatment-resistant hypertension at 4-years. Table H: Characteristics of participants according to hypertension control status at 4 years. (TIFF)

Acknowledgments

The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen—Bordeaux II University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Fondation Plan Alzheimer partly funded the follow-up of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux de Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research—INSERM Programme “Cohortes et collections de données biologiques”. The study also received a grant from the Agence Nationale de la Recherche (ANR). The CKD ancillary study at the 4-year follow-up was funded by the French-speaking Society of Nephrology. No donors played a role in the design and the conduct of the study. Jean Kaboré is supported by a research grant from the French Ministry of Research. We thank Jo-Ann Cahn for editing the English version.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JK MM ZAM BS. Analyzed the data: JK MM ZAM BS. Wrote the paper: JK MM ZAM BS. Contributed to the critical revision and final approval of the version to be published: CH CB CT.

References

1. Plantinga LC, Miller ER, Stevens LA, Saran R, Messer K, Flowers N, et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999–2006. *Hypertension*. 2009 Jul; 54(1):47–56. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129841](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129841) PMID: [19470881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470881/)
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011 Aug 30; 124(9):1046–58. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189) PMID: [21824920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21824920/)
3. Peralta CA, Norris KC, Li S, Chang TI, Tamura MK, Jolly SE, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med*. 2012 Jan 9; 172(1):41–7. doi: [10.1001/archinternmed.2011.619](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.619) PMID: [22232147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22232147/)
4. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(March 2000):1426–33.
5. Iyer AS, Ahmed MI, Filippatos GS, Ekundayo OJ, Aban IB, Love TE, et al. Uncontrolled hypertension and increased risk for incident heart failure in older adults with hypertension: findings from a propensity-matched prospective population study. *J Am Soc Hypertens*. Elsevier Ltd; 2010; 4(1)22–31.
6. Roy L, White-Guay B, Dorais M, Dragomir A, Lessard M, Perreault S. Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney Int*. Nature Publishing Group; 2013; 84(3):570–7.
7. Cai G, Zheng Y, Sun X, Chen X. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: Results from the survey of prevalence, awareness, and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in china. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61:2160–7. PMID: [24479145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24479145/)
8. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013 Oct; 62(4):691–7. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448) PMID: [23918752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23918752/)
9. Munther P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-Resistant Hypertension and the Incidence of Cardiovascular Disease and End-Stage Renal Disease: Results From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014 Nov; 64(5):1012–21. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850) PMID: [25259745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25259745/)
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec; 42(6):1206–52. PMID: [14656957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14656957/)

11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun 24; 117(25):e510–26. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141) PMID: [18574054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574054/)
12. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011 Jun; 57(6):1076–80. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308) PMID: [21502568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502568/)
13. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*. 2014 Sep 23; 64(3):501–7. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03718](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03718) PMID: [24958503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958503/)
14. Choi S-W, Kim M-K, Han SW, Han SH, Lee BK, Lee SU, et al. Apparent treatment-resistant hypertension among elderly Korean hypertensives: an insight from the HIT registry. *J Hum Hypertens*. 2014 Mar; 28(3):201–5. doi: [10.1038/jhh.2013.76](https://doi.org/10.1038/jhh.2013.76) PMID: [23985877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985877/)
15. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL A, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. Elsevier Inc; 2013 Oct; 88(10):1099–107.
16. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011 May; 57(5):898–902. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948) PMID: [21444835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444835/)
17. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutiérrez OM, Irvin MR, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep; 8(9):1583–90. doi: [10.2215/CJN.00550113](https://doi.org/10.2215/CJN.00550113) PMID: [23868902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23868902/)
18. Gijón-Conde T, Gradani A, Banegas JR. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6,292 patients in a primary health care setting. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67(4):270–6.
19. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012 Apr 3; 125(13):1635–42. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064) PMID: [22379110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22379110/)
20. Group 3C Study. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003; 22(6):316–25. PMID: [14598854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14598854/)
21. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly—the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct; 26(10):3286–95. doi: [10.1093/ndt/gfr323](https://doi.org/10.1093/ndt/gfr323) PMID: [21677301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677301/)
22. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006; 145:247–54. PMID: [16908915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908915/)
23. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis*. National Kidney Foundation, Inc.; 2009 Mar; 53(3 Suppl 3):S4–16.
24. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Fieš U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012; 157(7):471–81. doi: [10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003) PMID: [23027318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027318/)
25. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb; 39(2 Suppl 1):S1–266. PMID: [11904577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904577/)
26. Brindel P, Hanon O, Dartigues J-F, Ritchie K, Lacombe J-M, Ducimetière P, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens*. 2006 Jan; 24(1):51–8. PMID: [16331101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16331101/)
27. James PA, Opatil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5; 311(5):507–20. doi: [10.1001/jama.2013.284427](https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427) PMID: [24352797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352797/)
28. Galton F. Regression towards mediocrity in hereditary stature. *J Anthropol Inst Britain Irel*. 1886; 15:246–63.
29. KDIGO Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3(1):4–4.
30. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens*. 2013 Oct; 31(10):2018–24. PMID: [23838657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23838657/)
31. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, Bixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with

- resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther. Excerpta Medica Inc.*; 2009 May; 31(5):1116–23.
32. Vidal-Petiot E, Haymann J-P, Letavernier E, Serrano F, Clerici C, Boffa J-J, et al. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis. National Kidney Foundation, Inc.*; 2014; 63(5):865–7.
 33. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol.* 2013; 26(4):716–23. PMID: [23843047](#)
 34. Brantsma AH, Bakker SJL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:331–5. PMID: [16434504](#)
 35. Kestenbaum B, Rudser KD, De Boer IH, Peralta CA, Fried LF, Shlipak MG, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 2008; 148:501–8. PMID: [18378946](#)
 36. Xu H, Huang X, Riserus U, Cederholm T, Lindholm B, Arnlov J, et al. Urinary albumin excretion, blood pressure changes and hypertension incidence in the community: effect modification by kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29:1538–45. doi: [10.1093/ndt/gfu057](#) PMID: [24642418](#)
 37. Viazzì F, Pontremoli R. Blood pressure, albuminuria and renal dysfunction: the “chicken or egg” dilemma. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 May 8;1–3.
 38. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:967–74. doi: [10.1681/ASN.2010080863](#) PMID: [21493771](#)
 39. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985; 33(Apr;(4)):278–85.



Hypertension control, apparent treatment resistance, and outcomes in the elderly population with chronic kidney disease

Journal:	<i>Kidney International</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Clinical Investigation
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Kaboré, Jean; CESP, Inserm UMR1018 Team 5, Univ. Paris-Sud, UVSQ, University Paris Saclay Metzger, Marie; CESP, Inserm UMR1018 Team 5, Univ. Paris-Sud, UVSQ, University Paris Saclay Helmer, Catherine; Inserm, UMR1219 Population Health, Bordeaux; Univ. Bordeaux, UMR1219; Clinical Investigation Center – Clinical Epidemiology 1401 Berr, Claudine; Inserm U1061, Montpellier, France; University Montpellier I Tzourio, Christophe; Inserm, UMR1219 Population Health, Bordeaux; Univ. Bordeaux, UMR1219 Drueke, Tilman; CESP, Inserm UMR1018 Team 5, Univ. Paris-Sud, UVSQ, University Paris Saclay Massy, Ziad; CESP, Inserm UMR1018 Team 5, Univ. Paris-Sud, UVSQ, University Paris Saclay; Ambroise Paré Hospital Paris-Ile-de-France-Ouest University (UVSQ) , Nephrology Stenqel, Benedicte; CESP, Inserm UMR1018 Team 5, Univ. Paris-Sud, UVSQ, University Paris Saclay
Keywords:	cardiovascular disease, chronic kidney disease
Subject Area:	Epidemiology and Statistics, Hypertension

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Hypertension control, apparent treatment resistance, and outcomes in the elderly population with chronic kidney disease

Jean KABORÉ, Pharm.D, PhD¹, Marie METZGER, PhD¹, Catherine HELMER, MD, PhD^{2,3,4},
Claudine BERR, MD, PhD⁵, Christophe TZOURIO, MD, PhD^{2,3}, Tilman B. DRUEKE, MD, PhD¹,
Ziad A. MASSY, MD, PhD^{1,6}, Bénédicte STENGEL, MD, PhD¹

1. CESP, Inserm UMR1018 Team 5, Univ. Paris-Sud, UVSQ, Université Paris-Saclay, Villejuif
2. Inserm, UMR1219 Population Health, Bordeaux,
3. Univ. Bordeaux, UMR1219, Bordeaux,
4. Clinical Investigation Center – Clinical Epidemiology 1401, Bordeaux
5. Inserm U1061, Montpellier, France; University Montpellier I, Montpellier.
6. Division of Nephrology, Ambroise Paré University Hospital, APHP, Boulogne-Billancourt
all in France

Corresponding author: Jean Kaboré
E-mail: jeankabore.muraz@gmail.com (JK)

Running head: Hypertension control and outcomes in older people with CKD

Words (3606); Abstract (249)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is often associated with poor hypertension control and treatment resistance, but whether CKD modifies the effect of hypertension control on outcomes is unknown. We studied 10-year mortality and cardiovascular events in 4262 community-dwelling elderly individuals (40% men; mean age, 75.1±5.6 years) treated for hypertension. At baseline, 19% had CKD (glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73m²), and 31.2% had controlled hypertension on ≤3 antihypertensive drugs, 62.3% uncontrolled hypertension ≥140/90 mmHg on ≤2 drugs, and 6.5% apparent treatment-resistant hypertension (aTRH) ≥140/90 with ≥3 drugs or use of ≥4 regardless of level. There were 1115 deaths (305 cardiovascular deaths) and 274 incident strokes or coronary events. Compared to the reference group (controlled hypertension and no CKD), participants without CKD and with hypertension or aTRH had adjusted hazard ratios for all-cause mortality of 0.86 (0.74-1.01) and 1.09 (0.82-1.46), and those with CKD and controlled hypertension, uncontrolled hypertension, or aTRH, of 1.33 (1.06-1.68), 1.14 (0.93-1.39), and 1.34 (0.98-1.85), respectively. Participants with aTRH and CKD had a risk of coronary death more than three times higher than the reference group ; those with aTHR, with or without CKD, had a risk of stroke more than twice as high, and those with CKD but controlled hypertension a risk for cardiovascular deaths from other causes two times higher. Thus CKD does not appear to amplify the risk for stroke and coronary events associated with aTRH in this population. The reasons for excess cardiovascular mortality from other causes associated with controlled hypertension require further study.

2

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Uncontrolled hypertension is common in patients with chronic kidney disease (CKD), including a substantial number who have treatment-resistant hypertension.¹⁻⁵ Apparent treatment-resistant hypertension (aTRH), defined as uncontrolled blood pressure (BP), i.e. $\geq 140/90$ mm Hg while treated with three different antihypertensive drug classes or using four or more drug classes, regardless of BP level, is observed in 20 to 40% of people with CKD and treated for hypertension.⁵⁻⁹ Uncontrolled hypertension and aTRH have been associated with higher risks of all-cause mortality and major cardiovascular events in both the general population¹⁰⁻¹² and CKD cohorts.^{9,13,14} The optimal level of BP control, however, is still debated, particularly for the older population and for individuals with CKD. Target recommendations have recently risen from $< 130/80$ mm Hg to $< 140/90$ for CKD patients and up to $< 150/90$ in the older population.^{15,16} A recent meta-analysis of randomized clinical trials showed clear effects of intensive treatment to lower BP on combined major cardiovascular events, but less consistent findings for all-cause mortality and heart failure.¹⁷ The recent SPRINT trial, however, reported a significant 25% risk reduction in major cardiovascular events and 27% for all-cause mortality, with intensive *versus* standard BP control (systolic BP < 120 vs < 140 mm Hg) in adults with hypertension but without diabetes.¹⁸ Notably, the beneficial role of such strict BP control was seen in middle-aged to elderly people, even including those 75 years and older. Neither the meta-analysis nor the SPRINT trial, however, demonstrated that intensive BP control affects outcomes in patients with CKD. These results are consistent with observational studies showing no advantage and even higher mortality risk associated with achieving BP control $< 130/90$ mm Hg in CKD patients,¹⁹⁻²¹ particularly those on dialysis,^{19,22,23} and in community-dwelling frail elderly people treated with multiple antihypertensive agents.²⁴ These observations may call into question the recommendation for strict BP control in elderly individuals with CKD. Nevertheless, insufficient data are available about

3

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

whether CKD modifies the prognosis of uncontrolled and treatment-resistant hypertension in this population.

To test our hypothesis that CKD might modify the relation between hypertension control and outcomes in older populations, we studied the interaction between CKD and uncontrolled hypertension or aTRH in their relations to all-cause mortality and major cardiovascular events among the elderly hypertension-treated participants of the Three-City population-based study.

Most had home BP measurements by trained nurses, which improves prognostic value.²⁵⁻²⁸

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Results

Participant characteristics

At baseline, the mean age of the 4262 study participants treated for hypertension was 75.1 ± 5.6 years; 40% were men. Overall, 31.2% had controlled hypertension, 62.3% uncontrolled hypertension, and 6.5% aTRH; 19.1% had CKD, defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/min/1.73 m². In those with CKD, 57.0% had uncontrolled hypertension and 11.8% aTRH, compared to 63.6% and 5.2%, respectively, of those without CKD. Participants with CKD or uncontrolled hypertension or aTRH were on average older, more often men, current or former smokers, or obese and more often had diabetes, hypercholesterolemia, and a history of CVD than their counterparts with controlled hypertension and no CKD (Table 1). Median systolic and diastolic BPs were of the same order of magnitude in participants with and without CKD for those with controlled or uncontrolled hypertension, but systolic BP was higher in participants with aTRH and CKD. The percentage of participants on more than 4 antihypertensive drug classes was twice as high in those with compared to without CKD.

All-cause and cardiovascular mortality according to CKD and hypertension control status
Over a median (interquartile range) follow-up of 8.8 (7.6-9.4) years, 1115 deaths were reported, 305 of them from cardiovascular causes: 38 from stroke, 79 from coronary heart disease, and 188 from other cardiovascular causes. Compared with the reference group with controlled hypertension and no CKD, participants with uncontrolled hypertension or aTRH and no CKD did not have a higher risk of all-cause or cardiovascular mortality after multivariable adjustment (Table 2). In participants with CKD, controlled hypertension was associated with a significantly higher risk of all-cause and cardiovascular mortality than in the reference group, mainly from causes other than stroke and coronary heart disease (73% from heart failure), while aTRH was associated with a significantly higher risk of mortality from coronary heart disease (Table 2).

5

1
2
3 Uncontrolled hypertension in participants with CKD was not associated with higher mortality than
4
5 in the reference group. Because of the small number of stroke deaths (7 among the 812
6
7 participants with CKD, and only one among the 96 with aTRH), we were unable to estimate HRs
8
9 for this outcome. Interactions between CKD and hypertension control status in their relation to all-
10
11 cause or stroke and coronary heart disease mortality were not statistically significant, but the
12
13 interaction with the relation to cardiovascular mortality from other causes did approach statistical
14
15 significance (P for interaction, 0.07). No significant interaction was found with gender, BMI,
16
17 diabetes, or history of CVD in the relations we studied. Including diuretic use as a criterion in the
18
19 definition of aTRH yielded similar results (Table S1).
20
21
22

23 Incident stroke and coronary events according to CKD and hypertension control status

24
25 During follow-up, 178 incident fatal or non-fatal strokes and 225 coronary events were reported;
26
27 349 participants had one or both events. Compared with the reference group, participants with
28
29 uncontrolled hypertension and no CKD had a 50% higher risk of stroke, and those with aTRH had
30
31 a risk more than two times higher, whether or not they had CKD (Table 3). There was no
32
33 significant interaction with CKD in the association between hypertension control status and risk of
34
35 stroke. Neither aTRH nor uncontrolled hypertension was significantly associated with a higher
36
37 risk for coronary events, with or without CKD. In the sensitivity analysis, the use of the diuretic
38
39 drug criterion in the definition of aTRH tended to weaken the HR estimates for stroke (Table S2).
40
41
42
43
44
45

46 Recurrent stroke and coronary events according to CKD and hypertension control status

47
48 Participants with CKD and uncontrolled hypertension or aTRH had a risk of combined recurrent
49
50 stroke or coronary event (that is, any second stroke or coronary event) approximately twice as
51
52 high as the reference group, while their counterparts without CKD had no such excess risk (Table
53
54 4). The interaction between CKD and hypertension control status, however, was not statistically
55
56 significant. As above, the sensitivity analysis tended to weaken the HR estimates (Table S3).
57
58
59
60

6

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

In this community-dwelling elderly population, people with CKD had an overall higher risk of all-cause and cardiovascular mortality, regardless of their hypertension control status. As expected, both aTRH and uncontrolled hypertension were associated with higher risks of incident stroke, apparently unmodified by CKD; participants with both CKD and aTRH also had significantly higher risks of coronary deaths and of combined recurrent stroke or coronary events. The most intriguing finding was the excess cardiovascular mortality risk from other causes, mainly heart failure, observed in participants with CKD and well-controlled hypertension.

The findings of our study are difficult to compare with those of others, which have usually included younger participants, did not systematically assess CKD as a potential effect modifier in the relation of aTRH with outcomes, and have sometimes used BP values $\geq 130/80$ mm Hg rather than $\geq 140/90$ to define poor BP control in individuals with CKD. It was nevertheless somewhat surprising to find that aTRH in the elderly was not significantly associated with a higher risk of all-cause mortality. This finding differs from some,^{10,11,29} although not all,^{12,30} non-CKD cohort studies that have compared all-cause mortality between individuals with and without aTRH after adjusting for CKD. In ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), aTRH did not significantly increase all-cause mortality in participants older than 65 years.²⁷ The somewhat higher HR for all-cause mortality associated with aTRH in our study in participants with CKD compared with the reference group (with controlled hypertension and no CKD) is probably due to the well-established higher risk conferred by CKD,³¹ which we previously reported for this population,³¹ rather than to aTRH. Among participants with CKD, those with aTRH were not at higher risk than those with controlled hypertension, in contrast to findings from two other CKD cohorts.^{9,13}

Our findings regarding cardiovascular risk are consistent with previous studies for several points but differ for others. First, we observed a risk for mortality from coronary heart disease associated

7

1
2
3 with aTRH in participants with CKD, but not in those without CKD, and no significantly higher
4 rate of coronary heart disease events. Several studies have shown higher rates of coronary heart
5 disease events associated with aTRH, both before and after adjustment for CKD.^{11,12,27}
6
7

8
9 Discrepancies in findings about coronary heart disease events between these studies and ours may
10 be due to a lack of power in our study. It may also result, however, from the impact of CKD per se
11 on mortality rather than on the incidence of coronary heart disease in relation with aTRH. Support
12 for this hypothesis comes from repeated showings that the concomitant presence of CKD
13 increases mortality risk in a variety of chronic diseases.^{33,34}
14
15

16
17 Second, participants with aTRH had a risk of incident stroke more than twice as high as the
18 reference group, with HRs of similar magnitude with or without CKD. This was true for either
19 aTRH definition we used, although study power was stronger without diuretic use as a criterion.
20
21 Participants with uncontrolled hypertension were also at higher risk of stroke, although the
22 association was statistically significant only in those without CKD. These findings confirm the
23 well-established role of hypertension in the occurrence of stroke.^{12,29,30} In addition, we showed
24 that CKD appears to influence the recurrence of stroke and coronary heart disease.
25
26

27
28 One of the most striking observations of our study is that participants with CKD and controlled
29 hypertension were at significantly higher risk for cardiovascular mortality from other causes than
30 those with controlled hypertension without CKD. In ALLHAT, patients with aTRH were at higher
31 risk for fatal, hospitalized, or treated non-hospitalized heart failure.²⁹ Although unexpected, this
32 finding is in line with some studies showing an adverse effect of excessive BP reduction,²⁴
33 demonstrated by the J-shaped association between BP and mortality risk in patients with CKD,
34 whether or not they were on dialysis.^{20,36,37} In apparent contrast, the SPRINT trial, which
35 compared the effect of tight systolic BP control to a level below 120 mm Hg versus standard BP
36 control (< 140 mm Hg) in hypertensive patients over a median follow-up of 3.3-years, showed
37 significant risk reductions for cardiovascular outcomes and all-cause mortality, even in the
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

8

1
2
3 subgroup of patients older than 75 years.¹⁸ It also showed a significant reduction in the risk of
4
5 heart failure. Nonetheless, this trial did not include patients with difficult-to-control hypertension
6
7 and there were important adverse events in the intervention arm, especially severe hypotension,
8
9 syncope, and acute kidney injury that do not preclude a worse long-term prognosis for these
10
11 patients.³⁸ Moreover, SPRINT failed to demonstrate that intensive treatment that lowered BP to its
12
13 target ranges had any effect on outcomes in patients with CKD. In our study, heart failure was
14
15 classified as the primary cause of death for three quarters of the participants who died from other
16
17 cardiovascular diseases. It is possible that a lower BP level at baseline reflects the heart's
18
19 compromised capacity to maintain an adequate ejection fraction and thus makes it easier to
20
21 achieve BP control. The frequency of heart failure due to nonischemic heart disease increases as
22
23 CKD progresses. Coronary atherosclerosis is the most common cause of death in the general
24
25 population, but not among patients with CKD. In this population, decreased cardiac perfusion of
26
27 various causes and diffuse interstitial myocardial fibrosis with increased oxygen diffusion distance
28
29 are the major causes of congestive heart failure, arrhythmia, and sudden cardiac death.^{39,40}
30
31 Moreover, other factors such as concomitant diabetes, electrolyte shifts, divalent ion
32
33 abnormalities, sympathetic overactivity, impaired baroreflex effectiveness, inflammation,
34
35 infection, and inappropriate drug use also contribute to the higher risk of mortality in patients with
36
37 CKD.³⁹⁻⁴² Thus, we cannot exclude the possibility that participants with CKD and controlled
38
39 hypertension at baseline had low blood pressure due to incipient heart failure.
40
41
42
43
44
45
46 Major strengths of this study include its large sample size, standardized blood pressure
47
48 measurements by trained nurses during in-home examination, which lessens the risk of white-coat
49
50 hypertension. Home blood pressure monitoring has been shown to be superior to office blood
51
52 pressure in predicting target organ damage and all-cause mortality²⁶ and functional decline in the
53
54 elderly.²⁸ In addition, creatinine measurements were done in a single laboratory with further
55
56
57
58
59
60

1
2
3 calibration to the IDMS reference method, and long-term follow-up and adjudication of
4 cardiovascular events. Moreover, only a few participants were lost to follow-up for mortality.
5
6

7
8 Our study also has limitations. First, we included only elderly participants, precluding
9 extrapolation to other age groups. Second, as treatment adherence and ambulatory blood pressure
10 data were not available, true treatment-resistant hypertension may have been misclassified with
11 pseudo-resistance in a number of cases. Third, albuminuria was missing at baseline and was not
12 adjusted for in the multivariable analyses. Fourth, we may have lacked statistical power in some of
13 the associations studied, particularly for stroke events. There was also a significant loss to follow-
14 up for stroke and coronary events with the ensuing potential selection bias. Finally, the
15 observational design of the study makes causal interpretation impossible.
16
17
18
19
20
21
22
23
24

25
26 In conclusion, we found that community-dwelling elderly individuals with both CKD and aTRH
27 were at higher risk of coronary heart disease mortality and incident stroke. The presence of CKD
28 did not appear to amplify the risks for the occurrence of these two disease entities associated with
29 aTRH, but we cannot rule out that it may enhance the lethality of coronary heart disease. Adequate
30 monitoring of kidney function and appropriate titration of antihypertensive medication with
31 decreasing GFR may help to decrease aTRH and thereby impede its harmful prognosis. The
32 reasons that older people with CKD and controlled hypertension might be at higher risk of CV
33 mortality from heart failure require further study. Randomized controlled studies are needed to
34 assess whether strict BP control, compared to less strict control, is beneficial or not in elderly
35 people and whether or not mild-to-moderate CKD is an additional aggravating condition.
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Materials and Methods

Study design and participants

The Three-City study is a population-based prospective cohort that included 9,294 non-institutionalized individuals aged 65 years or older who were randomly selected from electoral rolls of three French cities from March 1999 through March 2001 — Bordeaux (2,104), Dijon (4,931), and Montpellier (2,259). Details of the study protocol have been published elsewhere.²⁵

Both BP and kidney function were measured at baseline in 8,689 participants, 4,262 of whom were then under treatment for arterial hypertension (Figure 1).

The institutional review committee of Kremlin-Bicêtre University Hospital approved the study protocol, and all participants provided written informed consent.

Data collection

Trained staff administered standardized questionnaires and performed clinical examinations at baseline. Socio-demographic data, smoking status, and history of cardiovascular diseases (CVD) (coronary heart disease, myocardial infarction, heart failure, stroke, peripheral artery disease, artery surgery, or angioplasty) were recorded. Body mass index (BMI) was calculated and categorized (< 25, 25 to 30, ≥ 30 kg/m²). We used the World Health Organization's Anatomical Therapeutic Chemical classification system to code drugs. All three centers collected blood at baseline. Hypercholesterolemia was defined as use of statins or fasting serum cholesterol ≥ 6.2 mmol/L. Diabetes was defined as the current use of antidiabetic drugs and/or fasting serum glucose ≥ 7.2 mmol/L, or non-fasting serum glucose ≥ 11 mmol/L.

Assessment of chronic kidney disease

Serum creatinine was measured in a single laboratory with the Jaffé assay and further standardized to the isotope dilution mass spectrometry (IDMS) traceable enzymatic creatinine assay, as described elsewhere.³² We calculated eGFR using the Modification of Diet in Renal Disease

1
2
3 (MDRD) equation without correcting for race, which was unavailable.³² CKD was defined as an
4
5 eGFR < 60 mL/min per 1.73m².⁴³
6
7

8 **Blood pressure measurement and hypertension control status**

9
10 Blood pressure was measured twice, most often at the participant's home, after at least five
11
12 minutes at rest in a seated position by trained nurses using a validated digital electronic
13
14 sphygmomanometer with an appropriately sized cuff on the right arm (OMRON M4; OMRON
15
16 Corp., Kyoto, Japan).⁴⁴ The mean of these two BP measurements was used in the analyses.
17

18
19
20 Hypertension was defined as controlled if the mean systolic and diastolic BP was < 140/90
21
22 mm Hg for participants taking ≤ 3 antihypertensive drug classes, and as uncontrolled, but
23
24 nonresistant, if it was ≥ 140/90 mm Hg with ≤ 2 drugs; aTRH was defined as BP ≥ 140/90 mm Hg
25
26 in participants receiving ≥ 3 antihypertensive drug classes or ≥ 4, regardless of BP level.^{45,46} In
27
28 sensitivity analyses, we defined aTRH including the use of diuretics as a criteria as follows: BP ≥
29
30 140/90 mm Hg in participants receiving ≥ 3 antihypertensive drug classes, one of them a diuretic,
31
32 or ≥ 4, regardless of BP level; consequently, the definition for uncontrolled hypertension changed
33
34 for BP ≥ 140/90 mm Hg with ≤ 2 drugs or with ≤ 3 drugs excluding a diuretic, while that for
35
36 controlled hypertension remained unchanged.⁴⁵
37
38
39
40

41 **Study outcomes**

42
43 We studied both all-cause and cardiovascular mortality, overall and by cause: stroke, coronary
44
45 heart disease, other cardiovascular causes (including heart failure, strict sudden death,
46
47 myocardial infarction, unlocalized aneurysm, and other cardiovascular deaths) as well as incident fatal
48
49 and nonfatal stroke and coronary events. In addition, we investigated risk for recurrent strokes and
50
51 coronary events among participants with a history of these diseases at baseline. All participants
52
53 were actively followed up to assess 10-year mortality, and only nine were lost to follow-up. An
54
55 adjudication committee analyzed and confirmed causes of death based on all available clinical
56
57
58
59
60

1
2
3 information collected from hospitalization reports and interviews with participant's family
4
5 physician or specialists, nursing home staff (for participants who entered in nursing home during
6
7 follow-up) or proxy.⁴⁷ Detailed definitions of the study endpoints have been published
8
9 elsewhere.²⁵ Two adjudication committees, one for coronary events and another for strokes,
10
11 validated coding of myocardial infarction, sudden death, and stroke and classified each event
12
13 according to the International Classification of Diseases – 10th Edition (ICD-10).²⁵ Coronary
14
15 events included definite hospitalized angina, definite myocardial infarction, definite
16
17 cardiovascular death, coronary balloon dilatation, and coronary artery bypass. Stroke was
18
19 considered when a new focal neurological deficit of sudden or rapid onset was diagnosed and
20
21 attributable to a cerebrovascular event that persisted for more than 24 hours. If a participant had
22
23 multiple cardiovascular events during follow-up, the date of the first event was used in the
24
25 statistical analyses.²⁵
26
27
28
29

30 Statistical analyses

31
32 We classified participants into 6 groups combining 2 categories of CKD status based on eGFR <
33
34 or ≥ 60 mL/min per 1.73m² and the following 3 categories of hypertension control status:
35
36 controlled hypertension, uncontrolled hypertension, and aTRH. Participants with controlled
37
38 hypertension and no CKD formed the reference group for the other five groups.
39
40
41

42 We first compared participants' baseline characteristics between the six groups as defined above,
43
44 with nonparametric Wilcoxon or ANOVA tests or a chi-square test, as appropriate. Second, we
45
46 estimated crude rates of all-cause and cardiovascular mortality, as well as of stroke, coronary heart
47
48 disease, and other cardiovascular deaths for each group. We then used Cox proportional hazards
49
50 regression models to estimate the hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CI) of
51
52 mortality associated with hypertension control status and CKD adjusted for gender, diabetes, body
53
54 mass index, history of cardiovascular disease, smoking status, hypercholesterolemia, and
55
56 education level. Third, we estimated incidence rates and adjusted HRs (95% CI) for fatal and
57
58
59
60

1
2
3 nonfatal stroke or coronary heart diseases associated with hypertension control status and CKD in
4 3223 participants without a history of either of these diseases at baseline (Figure 1). Similarly, we
5 estimated incidence rates and adjusted HRs (95%CI) for stroke and coronary heart diseases
6
7 separately in 3858 and 3393 participants without a previous stroke or coronary heart disease,
8
9 respectively. Finally, we estimated incidence rates and adjusted HRs (95%CI) for recurrent stroke
10
11 or coronary heart disease together and separately in 898 participants with a history of either stroke
12
13 or coronary heart disease (Figure 1). All HRs were adjusted for gender, diabetes, body mass index,
14
15 smoking status, hypercholesterolemia, and education level.
16
17
18
19
20

21
22 In all Cox proportional hazards regression models, we used age as a time-scale to account for the
23
24 effect of age on mortality and morbidity. We formally tested the interaction between CKD and
25
26 hypertension control status in their relations with all-cause and cardiovascular mortality and
27
28 incident or recurrent stroke and coronary heart diseases. Similarly, we also tested interactions
29
30 between the variable of interest and diabetes, gender, history of CVD, and body mass index (BMI)
31
32 in the relations with the outcomes studied. All analyses were conducted with SAS software 9.4
33
34 (SAS Institute Inc, Cary, NC), all probabilities were two-tailed, and a P value $\leq .05$ was
35
36 considered as statistically significant.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Disclosure

Drs Jean Kaboré, Marie Metzger, Claudine Berr, Christophe Tzourio and Ziad A Massy have no disclosure.

Dr Catherine Helmer received lecture fees in november 2014, from a commercial sponsor.

Dr Tilman B Druke received consulting and lectures fees during 2014-2015 from Amgen, FMC, and Kirin.

Dr Benedicte Stengel received consulting fees from MSD and grants from Amgen, Baxter, Fresenius, Lilly, MSD and Otsuka for a research project.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acknowledgements

The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen– Bordeaux II University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Fondation Plan Alzheimer partly funded the follow-up of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research–INSERM Programme “Cohortes et collections de données biologiques”. The study also received a grant from the Agence Nationale de la Recherche (ANR). The CKD ancillary study at the 4-year follow-up was funded by the French-speaking Society of Nephrology. No donors played a role in the design and the conduct of the study.

Jean Kaboré is supported by a research grant from the French Ministry of Research.

We thank Jo-Ann Cahn for editing the English version.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):441–51. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
2. Cai G, Zheng Y, Sun X, Chen X. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: Results from the survey of prevalence, awareness, and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in china. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:2160–2167. doi:10.1111/jgs.12551.
3. Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD. Masked Uncontrolled Hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;1–9. doi:10.1681/ASN.2015030243.
4. Plantinga LC, Miller ER, Stevens LA, et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999–2006. *Hypertension.* 2009;54(1):47–56. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129841.
5. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 2015;386(10003):1588–1598. doi:10.1016/S0140-6736(15)00418-3.
6. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension.* 2011;57(6):1076–80. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308.
7. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1583–90. doi:10.2215/CJN.00550113.
8. Kaboré J, Metzger M, Helmer C, et al. Kidney Function Decline and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the Elderly. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146056. doi:10.1371/journal.pone.0146056.
9. de Beus E, Bots ML, van Zuilen AD, Wetzels JFM, Blankestijn PJ, MASTERPLAN Study Group. Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2015;66(5):998–1005. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05694.
10. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012;125(13):1635–42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
11. Irvin MR, Booth JN, Shimbo D, et al. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(6):405–13. doi:10.1016/j.jash.2014.03.003.
12. Hung C-Y, Wang K-Y, Wu T-J, et al. Resistant hypertension, patient characteristics, and risk of stroke. *PLoS One.* 2014;9(8):e104362. doi:10.1371/journal.pone.0104362.
13. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(24):2461–7. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.061.
14. Thomas G, Xie D, Chen H-Y, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent

17

- 1
2
3 Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic
4 Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016;67(2):387–96.
5 doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487.
6
- 7 15. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of
8 high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint
9 National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20. doi:10.1001/jama.2013.284427.
10
- 11 16. Chrysant SG. The impact of SPRINT on the future treatment of hypertension: a mini
12 review. *Drugs Today (Barc)*. 2016;52(3):193–8. doi:10.1358/dot.2016.52.3.2467721.
13
- 14 17. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular
15 and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London,*
16 *England)*. 2016;387(10017):435–43. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
17
- 18 18. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of
19 Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16.
20 doi:10.1056/NEJMoa1511939.
21
- 22 19. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. “U” curve association of blood pressure and
23 mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998;54:561–569. doi:10.1046/j.1523-
24 1755.1998.00005.x.
25
- 26 20. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans
27 with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):233–42.
28 doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00004.
29
- 30 21. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, et al. Observational Modeling of Strict vs Conventional
31 Blood Pressure Control in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*.
32 2014;1–8. doi:10.1001/jamainternmed.2014.3279.
33
- 34 22. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality
35 risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*.
36 1999;33(3):507–17.
37
- 38 23. Li Z, Lacson E, Lowrie EG, et al. The epidemiology of systolic blood pressure and death
39 risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):606–15.
40 doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.005.
41
- 42 24. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment With Multiple Blood Pressure
43 Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents.
44 *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):989–995. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8012.
45
- 46 25. Group 3C Study. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and
47 baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316–25.
48 doi:10.1159/000072920.
49
- 50 26. Stergiou GS, Argyraki KK, Moysakis I, et al. Home Blood Pressure Is as Reliable as
51 Ambulatory Blood Pressure in Predicting Target-Organ Damage in Hypertension. *Am J*
52 *Hypertens*. 2007;20(6):616–621. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.12.013.
53
- 54 27. Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J, Andersen MJ, Sana C. Out-of-hemodialysis-unit
55 blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*.
56 2006;47(1):62–68. doi:10.1161/01.HYP.0000196279.29758.f4.
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

28. Nishinaga M, Takata J, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Doi Y. High morning home blood pressure is associated with a loss of functional independence in the community-dwelling elderly aged 75 years or older. *Hypertens Res.* 2005;28(8):657–63. doi:10.1291/hypres.28.657.
29. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-Resistant Hypertension and the Incidence of Cardiovascular Disease and End-Stage Renal Disease: Results From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension.* 2014;64(5):1012–21. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850.
30. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Resistant hypertension: A frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2013;34(16):1204–1214. doi:10.1093/eurheartj/ehs368.
31. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
32. Stengel B, Metzger M, Froissart M, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly—the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3286–95. doi:10.1093/ndt/gfr323.
33. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1649–61. doi:10.1016/S0140-6736(12)61272-0.
34. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662–73. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
35. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: A population-level cohort study. *Lancet.* 2012;380(9844):807–814. doi:10.1016/S0140-6736(12)60572-8.
36. Greenberg JA. Removing confounders from the relationship between mortality risk and systolic blood pressure at low and moderately increased systolic blood pressure. *J Hypertens.* 2003;21(1):49–56. doi:10.1097/00004872-200301000-00013.
37. Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):830–837. doi:10.2215/CJN.06201208.
38. Agarwal R. Hypertension: Rest before blood pressure measurement: a lesson from SPRINT. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(3):127–8. doi:10.1038/nrneph.2016.2.
39. Drüeke TB, Massy Z a. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(12):723–735. doi:10.1038/nrneph.2010.143.
40. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(3):145–54. doi:10.1038/nrneph.2010.191.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
41. Pecoits-Filho R, Buchares S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial.* 2012;25(1):35–41. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.01011.x.
 42. Breton G, Froissart M, Janus N, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function—the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2852–2859. doi:10.1093/ndt/gfq827.
 43. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247–254. doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004.
 44. Brindel P, Hanon O, Dartigues J-F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens.* 2006;24(1):51–8.
 45. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206–52. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
 46. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation.* 2011;124(9):1046–58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189.
 47. Alperovitch A, Bertrand M, Jouglu E, et al. Do we really know the cause of death of the very old? Comparison between official mortality statistics and cohort study classification. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(11):669–675. doi:10.1007/s10654-009-9383-2.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figures

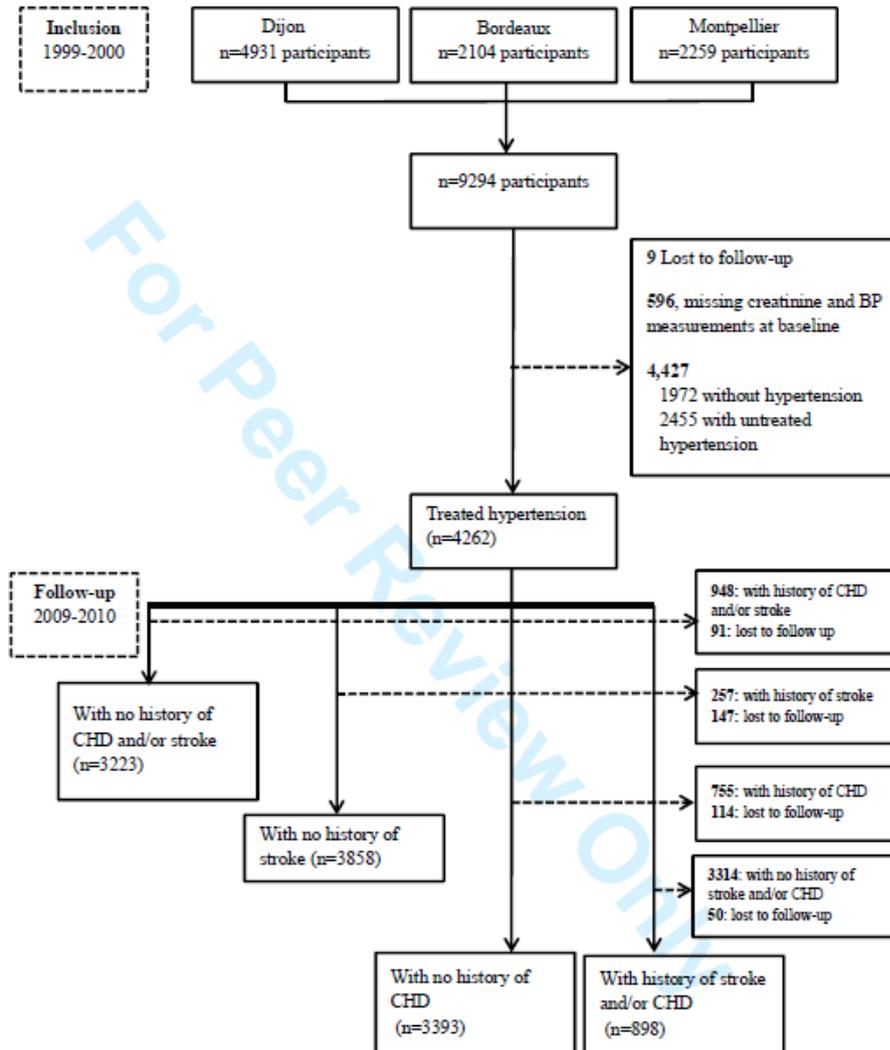


Figure 1: Flowchart of the study participants.

Abbreviation:

BP: Blood pressure; CHD: coronary heart disease.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Tables

Legend

Table 1: Participant baseline characteristics according to chronic kidney disease and hypertension control status

Table 2: Crude mortality rates and adjusted hazard ratios for all-cause and cardiovascular deaths according to chronic kidney disease and hypertension control status

Table 3: Crude incidence rates and adjusted hazard ratios for stroke or coronary heart disease according to chronic kidney disease and hypertension control status

Table 4: Crude incidence rates and adjusted hazard ratios for recurrent stroke or coronary heart disease according to chronic kidney disease and hypertension control status

Peer Review Only

Table 1: Participant baseline characteristics according to chronic kidney disease and hypertension control status

Baseline characteristics	Without CKD (n=3450)			With CKD (n=812)		
	cHT n=1077	ucHT n=2194	aTRH n=179	cHT n=253	ucHT n=463	aTRH n=96
Age, years	74.4±5.3	74.6±5.4	75.1±5.6	76.9±5.8	77.7±5.8	77.9±6.1
Men	31.8	43.6	46.9	32.8	37.4	44.8
Low education level	79.3	79.2	75.4	82.2	75.4	83.3
Current or former smokers	34.3	40.2	43.6	37.9	37.8	43.8
BMI ≥ 30 kg/m ²	17.2	17.5	29.1	17.4	17.1	27.1
Hypercholesterolemia	57.4	57.2	56.4	67.6	58.3	62.5
Diabetes	11.0	14.3	31.3	9.5	10.8	29.2
History of CVD	13.2	10.5	24.6	18.2	12.1	32.3
eGFR, mL/min/1.73m ²	79.4± 13.2	79.0± 12.7	79.8± 14.6	50.3±8.2	50.8±7.9	48.1±8.7
Blood pressure, mm Hg						
SBP, median (IQR)	129(121 - 135)	157(148 - 170)	159(149 - 175)	130(122 - 135)	157(148 - 172)	167(151 - 179)
DBP, median (IQR)	75(69 - 80)	87(80 - 94)	86(80 - 93)	73(67 - 80)	86(79 - 93)	85(79 - 91)
N of drugs, median (IQR)	5(4-7)	5(3-7)	7(6-9)	6(4-8)	5(4-7)	7(6-9)
Antihypertensive drugs						
1 class	66.5	68.5		50.2	57.0	
2 classes	28.1	31.5		37.9	42.9	
3 classes	5.4		89.9	11.8		79.2
≥ 4 classes			9.1			20.8

Abbreviations:

CKD: chronic kidney disease; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; SD: standard deviation; IQR: interquartile range; BMI: body mass index; CVD: cardiovascular diseases; eGFR: estimated glomerular filtration rate calculated with the Modification of Diet for Renal Diseases equation. Definitions: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs. ucHT: systolic and diastolic blood pressure ≥ 140/90 while taking one to 2 antihypertensive drugs. aTRH: systolic and diastolic blood pressure ≥ 140/90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs or number of antihypertensive drugs ≥ 4; diabetes: use of antidiabetics or fasting glycemia ≥ 7.2 mmol/L or non-fasting glycemia ≥ 11 mmol/L; History of CVD: personal history of cardiovascular disease including history of CHD, stroke, coronary dilatation, coronary artery bypass, heart surgery, and prior carotid event; hypercholesterolemia defined as use of statins or fasting cholesterol ≥ 6.2 mmol/L; Low education level: years of schooling < 9.

Table 2: Crude mortality rates and adjusted hazard ratios for all-cause and cardiovascular deaths according to chronic kidney disease and hypertension control status

Mortality	Number	Events	Crude IR [95% CI] ^a	Adjusted HR [95% CI] ^{b†}
All-cause				
All participants	4262	1115	32.9 [31.0-34.9]	
<i>Without CKD</i>				
cHT (Ref)	1077	260	29.6 [26.2-33.4]	1
ucHT	2194	480	27.0 [24.7-29.5]	0.86[0.74 - 1.01]
aTRH	179	59	43.1 [33.1-55.2]	1.09[0.82 - 1.46]
<i>With CKD</i>				
cHT	253	100	53.5 [43.8-64.8]	1.33[1.06 - 1.68]
ucHT	463	170	48.9 [42.0-56.7]	1.14[0.93 - 1.39]
aTRH	96	46	70.1 [51.9-92.6]	1.34[0.98 - 1.85]
All-cardiovascular				
All participants	4262	305	9.0 [8.0-10.0]	
<i>Without CKD</i>				
cHT (Ref)	1077	68	7.7 [6.1-9.8]	1
ucHT	2194	119	6.7 [5.6-8.0]	0.82[0.60 - 1.11]
aTRH	179	21	15.4 [9.8-23]	1.34[0.81 - 2.23]
<i>With CKD</i>				
cHT	253	33	17.7 [12.4-24.5]	1.63[1.07 - 2.48]
ucHT	463	49	14.1 [10.6-18.5]	1.28[0.87 - 1.87]
aTRH	96	15	22.8 [13.3-36.7]	1.56[0.88 - 2.77]
Coronary heart disease				
All participants	4262	79	2.3 [1.9-2.9]	
<i>Without CKD</i>				
cHT (Ref)	1077	15	1.7 [1.0-2.7]	1
ucHT	2194	36	2.0 [1.4-2.8]	1.01[0.54 - 1.88]
aTRH	179	3	2.2 [0.6-5.9]	0.71[0.2 - 2.53]
<i>With CKD</i>				
cHT	253	5	2.7 [1.0-5.9]	1.10[0.40 - 3.07]
ucHT	463	12	3.5 [1.9-5.8]	1.36[0.62 - 2.99]
aTRH	96	8	12.2 [5.7-23.0]	3.27[1.34 - 7.99]
Cardiovascular death other than stroke or coronary heart disease				
All participants	4262	188	5.5 [4.8-6.4]	
<i>Without CKD</i>				
cHT (Ref)	1077	44	5.0 [3.7-6.7]	1
ucHT	2194	63	3.5 [2.8-4.5]	0.70[0.47 - 1.04]
aTRH	179	16	11.7 [7.0-18.5]	1.69[0.93 - 3.08]
<i>With CKD</i>				
cHT	253	26	13.9 [9.3-20.1]	1.94[1.18 - 3.18]
ucHT	463	33	9.5 [6.7-13.2]	1.37[0.86 - 2.19]
aTRH	96	6	9.1 [3.8-18.8]	1.02[0.43 - 2.42]

^aIR: incidence rate per 1000 person-years; HR: hazard ratio. ^bAll models were adjusted for center, gender, diabetes, history of cardiovascular events, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status, and education level. [†]all interaction between hypertension and chronic kidney disease. *P* value > .10, except for cardiovascular death other than stroke or coronary heart disease (*P*=.07).

Abbreviations: CHD: coronary heart diseases; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease. **Definitions:** CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs; ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking one to 2 antihypertensive drugs; aTRH: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs or number of antihypertensive drugs ≥ 4; Diabetes: use of antidiabetics or fasting glycemia ≥ 7.2 mmol/L or non-fasting glycemia ≥ 11 mmol/L; All cardiovascular mortality included deaths from stroke, coronary heart disease, strict sudden death, heart failure, and other cardiovascular deaths; Cardiovascular deaths other than stroke or coronary heart disease included heart failure, strict sudden death, myocardopathy, unlocalized aneurysm, and other cardiovascular deaths. All cardiovascular mortality included stroke, coronary heart disease, and other cardiovascular deaths.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60**Table 3: Crude incidence rates and adjusted hazard ratios for stroke or coronary heart disease according to chronic kidney disease and hypertension control status**

Baseline characteristics	N	n	Crude IR [95% CI]	Adjusted HR [95% CI] ^{#†}
Stroke or coronary heart disease				
All participants	3223	349	15 [13.5-16.7]	
Without CKD				
cHT	786	75	12.8 [10.1-15.9]	1
ucHT	1745	194	15.3 [13.3-17.6]	1.01[0.77- 1.32]
aTRH	113	20	26.2 [16.5-39.7]	1.50[0.90- 2.47]
With CKD				
cHT	168	15	12.7 [7.4-20.4]	0.91[0.52- 1.59]
ucHT	356	38	15.8 [11.4-21.4]	0.95[0.64- 1.42]
aTRH	55	7	18.9 [8.4-37.1]	0.98[0.45- 2.15]
Stroke				
All participants	3858	178	6.3 [5.4-7.3]	
Without CKD				
cHT	970	31	4.2 [2.9-5.9]	1
ucHT	2034	103	6.8 [5.6-8.3]	1.51[1.00- 2.28]
aTRH	157	12	11.0 [6-18.7]	2.33[1.18- 4.61]
With CKD				
cHT	219	8	5.2 [2.5-9.8]	1.08[0.49- 2.35]
ucHT	404	18	6.5 [4.0-10.1]	1.27[0.70- 2.29]
aTRH	74	6	12.4 [5.1-25.5]	2.12[0.87- 5.17]
Coronary heart disease				
All participants	3393	225	9.2 [8.0-10.4]	
Without CKD				
cHT	829	50	8.1 [6.0-10.5]	1
ucHT	1821	121	9.1 [7.6-10.8]	0.92[0.65- 1.28]
aTRH	124	12	14.0 [7.7-23.8]	1.14[0.59- 2.17]
With CKD				
cHT	175	10	8.0 [4.1-14.2]	0.94[0.47- 1.86]
ucHT	380	24	9.3 [6.1-13.6]	0.89[0.54- 1.47]
aTRH	64	8	19.9 [9.4-37.5]	1.69[0.79- 3.62]

IR: incidence rate per 1000 person-years.

[#]All models were adjusted for center, gender, diabetes, history of cardiovascular events, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status and education level.[†]All interaction between hypertension and chronic kidney disease, *P* value > .10

Abbreviations: HR: hazard ratio; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease.

Definitions: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs; ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking one to 2 antihypertensive drugs; aTRH: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs or number of antihypertensive drugs ≥ 4; Combined incident fatal and non-fatal stroke or coronary heart disease: defined as the first occurrence of stroke or coronary heart disease, whichever occurred first.

We excluded participants with history of stroke and/or coronary heart disease, stroke, coronary heart disease, when estimating the risk for combined fatal and nonfatal incident stroke or coronary heart disease, incident stroke, and incident coronary heart disease respectively.

Table 4: Crude incidence rates and adjusted hazard ratios for recurrent stroke or coronary heart disease according to chronic kidney disease and hypertension control status

Baseline characteristics	Number	Events	Crude IR [95% CI] *	Adjusted HR [95% CI] #†
Stroke or coronary heart disease				
All participants	898	204	38.0 [33.0-43.5]	
Without CKD				
cHT	245	50	32.2 [24.2-42.1]	1
ucHT	404	94	37.7 [30.7-45.9]	1.08[0.76- 1.53]
aTRH	59	8	21.0 [9.9-39.6]	0.60[0.28- 1.29]
With CKD				
cHT	66	13	36.9 [20.7-61.3]	1.10[0.59- 2.06]
ucHT	89	25	57.6 [38.2-83.6]	1.70[1.04- 2.80]
aTRH	35	14	87.8 [50.3-143.3]	2.15[1.16- 3.98]
Stroke				
All participants	235	32	23.2 [16.1-32.3]	
Without CKD				
cHT	59	6	15.9 [6.6-32.8]	1
ucHT	106	16	25.2 [15.0-39.9]	Not estimated
aTRH	14	1	11.1 [1.0-51.8]	Not estimated
With CKD				
cHT	10	0	Not estimated	Not estimated
ucHT	34	7	42.3 [18.9-83.1]	Not estimated
aTRH	12	2	31.0 [6.2-99.4]	Not estimated
Coronary heart disease				
All participants	714	143	32.7 [27.6-38.3]	
Without CKD				
cHT	198	38	29.9 [21.5-40.6]	1
ucHT	322	64	31 [24.1-39.3]	1.00[0.66- 1.52]
aTRH	48	4	12.9 [4.3-30.7]	0.40[0.14- 1.15]
With CKD				
cHT	59	12	37.3 [20.4-63.1]	1.25[0.64- 2.43]
ucHT	61	16	53.4 [31.8-84.7]	1.98[1.08- 3.64]
aTRH	26	9	78.5 [38.8-143.2]	2.04[0.95- 4.37]

*IR: incidence rate per 1000 person-years.

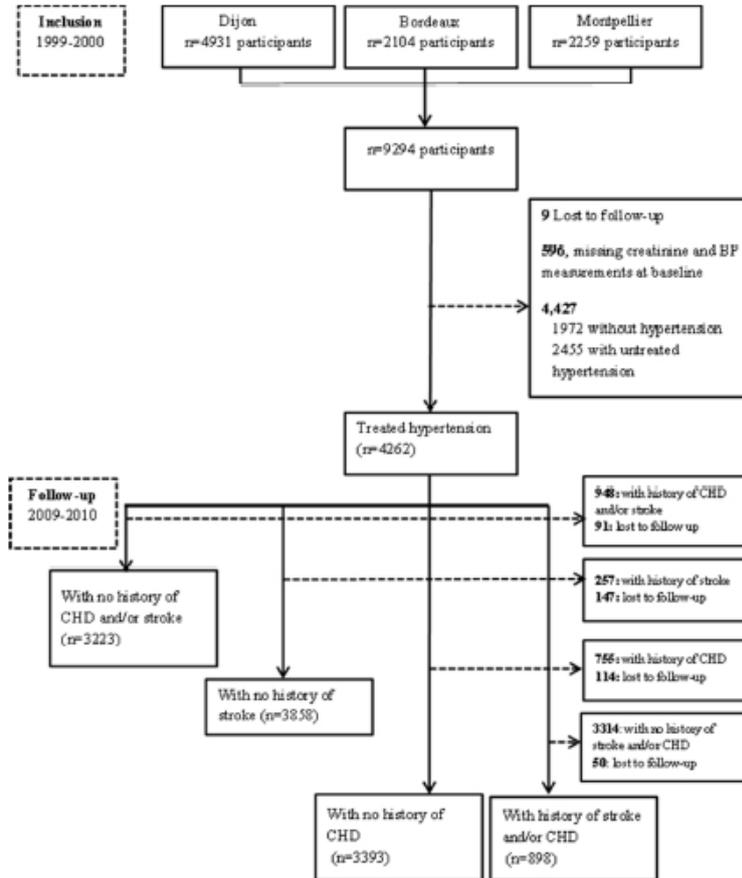
†All models were adjusted for center, gender, diabetes, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status, and education level.

#All interactions between hypertension control status and chronic kidney disease, *P* value > .10.

Abbreviations: HR: hazard ratio; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease.

Definitions: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs; ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and /or ≥90 while taking one to 2 antihypertensive drugs; aTRH: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs or number of antihypertensive drugs ≥ 4; Combined fatal and non-fatal stroke and CHD: defined as the recurrence of either a stroke or CHD.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Flowchart of the study
Figure 1
168x197mm (96 x 96 DPI)

Table 1: Participant baseline characteristics according to chronic kidney disease and hypertension control status

Baseline characteristics	Without CKD (n=3450)			With CKD (n=812)		
	cHT n=1077	ucHT n=2194	aTRH n=179	cHT n=253	ucHT n=463	aTRH n=96
Age, years	74.4±5.3	74.6±5.4	75.1±5.6	76.9±5.8	77.7±5.8	77.9±6.1
Men	31.8	43.6	46.9	32.8)	37.4	44.8
Low education level	79.3	79.2	75.4	82.2)	75.4	83.3
Current or former smokers	34.3	40.2	43.6	37.9	37.8	43.8)
BMI ≥ 30 kg/m ²	17.2	17.5	29.1	17.4	17.1	27.1
Hypercholesterolemia	57.4	57.2	56.4	67.6	58.3)	62.5
Diabetes	11.0	14.3	31.3	9.5	10.8	29.2
History of CVD	13.2	10.5	24.6	18.2	12.1	32.3
eGFR, mL/min/1.73m ²	79.4± 13.2	79.0± 12.7	79.8± 14.6	50.3±8.2	50.8±7.9	48.1±8.7
Blood pressure, mm Hg						
SBP, median (IQR)	129(121 - 135)	157(148 - 170)	159(149 - 175)	130(122 - 135)	157(148 - 172)	167(151 - 179)
DBP, median (IQR)	75(69 - 80)	87(80 - 94)	86(80 - 93)	73(67 - 80)	86(79 - 93)	85(79 - 91)
N of drugs, median (IQR)	5(4-7)	5(3-7)	7(6-9)	6(4-8)	5(4-7)	7(6-9)
Antihypertensive drugs						
1 class	66.5	68.5		50.2	57.0	
2 classes	28.1	31.5		37.9	42.9	
3 classes	5.4		89.9	11.8		79.2
≥ 4 classes			9.1			20.8

Abbreviations: CKD: chronic kidney disease; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; SD: standard deviation; IQR: interquartile range; BMI: body mass index; CVD: cardiovascular diseases; eGFR: estimated glomerular filtration rate calculated with the Modification of Diet for Renal Diseases equation. Definition: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs. ucHT: systolic and diastolic blood pressure ≥ 140/90 while taking one to 2 antihypertensive drugs. aTRH: systolic and diastolic blood pressure ≥ 140/90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs or number of antihypertensive drugs ≥ 4; diabetes: use of antidiabetics or fasting glycemia ≥ 7.2 mmol/L or non-fasting glycemia ≥ 11 mmol/L; History of CVD: personal history of cardiovascular disease including history of CHD, stroke, coronary dilatation, coronary artery

Table 2: Crude mortality rates and adjusted hazard ratios for all-cause and cardiovascular deaths according to chronic kidney disease and hypertension control status

Mortality	Number	Events	Crude IR [95% CI]*	Adjusted HR [95% CI]†
All-cause				
All participants	4262	1115	32.9 [31.0-34.9]	
<i>Without CKD</i>				
cHT (Ref)	1077	260	29.6 [26.2-33.4]	1
ucHT	2194	480	27.0 [24.7-29.5]	0.86[0.74 - 1.01]
aTRH	179	59	43.1 [33.1-55.2]	1.09[0.82 - 1.46]
<i>With CKD</i>				
cHT	253	100	53.5 [43.8-64.8]	1.33[1.06 - 1.68]
ucHT	463	170	48.9 [42.0-56.7]	1.14[0.93 - 1.39]
aTRH	96	46	70.1 [51.9-92.6]	1.34[0.98 - 1.85]
All-cardiovascular				
All participants	4262	305	9.0 [8.0-10.0]	
<i>Without CKD</i>				
cHT (Ref)	1077	68	7.7 [6.1-9.8]	1
ucHT	2194	119	6.7 [5.6-8.0]	0.82[0.60 - 1.11]
aTRH	179	21	15.4 [9.8-23]	1.34[0.81 - 2.23]
<i>With CKD</i>				
cHT	253	33	17.7 [12.4-24.5]	1.63[1.07 - 2.48]
ucHT	463	49	14.1 [10.6-18.5]	1.28[0.87 - 1.87]
aTRH	96	15	22.8 [13.3-36.7]	1.56[0.88 - 2.77]
Coronary heart disease				
All participants	4262	79	2.3 [1.9-2.9]	
<i>Without CKD</i>				
cHT (Ref)	1077	15	1.7 [1.0-2.7]	1
ucHT	2194	36	2.0 [1.4-2.8]	1.01[0.54 - 1.88]
aTRH	179	3	2.2 [0.6-5.9]	0.71[0.2 - 2.53]
<i>With CKD</i>				
cHT	253	5	2.7 [1.0-5.9]	1.10[0.40 - 3.07]
ucHT	463	12	3.5 [1.9-5.8]	1.36[0.62 - 2.99]
aTRH	96	8	12.2 [5.7-23.0]	3.27[1.34 - 7.99]
Cardiovascular death other than stroke or coronary heart disease				
All participants	4262	188	5.5 [4.8-6.4]	
<i>Without CKD</i>				
cHT (Ref)	1077	44	5.0 [3.7-6.7]	1
ucHT	2194	63	3.5 [2.8-4.5]	0.70[0.47 - 1.04]
aTRH	179	16	11.7 [7.0-18.5]	1.69[0.93 - 3.08]
<i>With CKD</i>				
cHT	253	26	13.9 [9.3-20.1]	1.94[1.18 - 3.18]
ucHT	463	33	9.5 [6.7-13.2]	1.37[0.86 - 2.19]
aTRH	96	6	9.1 [3.8-18.8]	1.02[0.43 - 2.42]

*IR: incidence rate per 1000 person-years; HR: hazard ratio; †All models were adjusted for center, gender, diabetes, history of cardiovascular events, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status, and education level. †: all interaction between hypertension and chronic kidney disease, P value $> .10$, except for cardiovascular death other than stroke or coronary heart disease ($P = .07$).

Abbreviations: CHD: coronary heart diseases; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease. Definitions: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure $< 140/90$ mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs. ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking one to 2 antihypertensive drugs. aTRH: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs or number of antihypertensive drugs ≥ 4 ; Diabetes: use of antidiabetics or fasting glycemia ≥ 7.2 mmol/L or non-fasting glycemia ≥ 11 mmol/L; All cardiovascular mortality included deaths from stroke, coronary heart

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

disease, strict sudden death, heart failure, and other cardiovascular deaths; Cardiovascular deaths other than stroke or coronary heart disease included heart failure, strict sudden death, myocardopathy, unlocalized aneurysm, and other cardiovascular deaths. All cardiovascular mortality included stroke, coronary heart disease, and other cardiovascular deaths.

For Peer Review Only

Table 3: Crude incidence rates and adjusted hazard ratios for stroke or coronary heart disease according to chronic kidney disease and hypertension control status

Baseline characteristics	N	n	Crude IR _c [95% CI]	Adjusted HR [95% CI] ^{a†}
Stroke or coronary heart disease				
All participants	3223	349	15 [13.5-16.7]	
Without CKD				
cHT	786	75	12.8 [10.1-15.9]	1
ucHT	1745	194	15.3 [13.3-17.6]	1.01[0.77- 1.32]
aTRH	113	20	26.2 [16.5-39.7]	1.50[0.90- 2.47]
With CKD				
cHT	168	15	12.7 [7.4-20.4]	0.91[0.52- 1.59]
ucHT	356	38	15.8 [11.4-21.4]	0.95[0.64- 1.42]
aTRH	55	7	18.9 [8.4-37.1]	0.98[0.45- 2.15]
Stroke				
All participants	3858	178	6.3 [5.4-7.3]	
Without CKD				
cHT	970	31	4.2 [2.9-5.9]	1
ucHT	2034	103	6.8 [5.6-8.3]	1.51[1.00- 2.28]
aTRH	157	12	11.0 [6-18.7]	2.33[1.18- 4.61]
With CKD				
cHT	219	8	5.2 [2.5-9.8]	1.08[0.49- 2.35]
ucHT	404	18	6.5 [4.0-10.1]	1.27[0.70- 2.29]
aTRH	74	6	12.4 [5.1-25.5]	2.12[0.87- 5.17]
Coronary heart disease				
All participants	3393	225	9.2 [8.0-10.4]	
Without CKD				
cHT	829	50	8.1 [6.0-10.5]	1
ucHT	1821	121	9.1 [7.6-10.8]	0.92[0.65- 1.28]
aTRH	124	12	14.0 [7.7-23.8]	1.14[0.59- 2.17]
With CKD				
cHT	175	10	8.0 [4.1-14.2]	0.94[0.47- 1.86]
ucHT	380	24	9.3 [6.1-13.6]	0.89[0.54- 1.47]
aTRH	64	8	19.9 [9.4-37.5]	1.69[0.79- 3.62]

^aIR: incidence rate per 1000 person-years;

[†]All models were adjusted for center, gender, diabetes, history of cardiovascular events, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status and education level.

[†]All interaction between hypertension and chronic kidney disease, *P* value > .10

Abbreviations: HR: hazard ratio; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease.

Definitions: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs. ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking one to 2 antihypertensive drugs. aTRH: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs or number of antihypertensive drugs ≥ 4; Combined incident fatal and non-fatal stroke or coronary heart disease: defined as the first occurrence of stroke or coronary heart disease, whichever occurred first.

We excluded participants with history of stroke and/or coronary heart disease, stroke, coronary heart disease, when estimating the risk for combined fatal and nonfatal incident stroke or coronary heart disease, incident stroke, and incident coronary heart disease respectively.

Table 4: Crude incidence rates and adjusted hazard ratios for recurrent stroke or coronary heart disease according to chronic kidney disease and hypertension control status

Baseline characteristics	Number	Events	Crude IR [95% CI] *	Adjusted HR [95% CI] *†
Stroke or coronary heart disease				
All participants	898	204	38.0 [33.0-43.5]	
Without CKD				
cHT	245	50	32.2 [24.2-42.1]	1
ucHT	404	94	37.7 [30.7-45.9]	1.08[0.76- 1.53]
aTRH	59	8	21.0 [9.9-39.6]	0.60[0.28- 1.29]
With CKD				
cHT	66	13	36.9 [20.7-61.3]	1.10[0.59- 2.06]
ucHT	89	25	57.6 [38.2-83.6]	1.70[1.04- 2.80]
aTRH	35	14	87.8 [50.3-143.3]	2.15[1.16- 3.98]
Stroke				
All participants	235	32	23.2 [16.1-32.3]	
Without CKD				
cHT	59	6	15.9 [6.6-32.8]	1
ucHT	106	16	25.2 [15.0-39.9]	Not estimated
aTRH	14	1	11.1 [1.0-51.8]	Not estimated
With CKD				
cHT	10	0	Not estimated	Not estimated
ucHT	34	7	42.3 [18.9-83.1]	Not estimated
aTRH	12	2	31.0 [6.2-99.4]	Not estimated
Coronary heart disease				
All participants	714	143	32.7 [27.6-38.3]	
Without CKD				
cHT	198	38	29.9 [21.5-40.6]	1
ucHT	322	64	31 [24.1-39.3]	1.00[0.66- 1.52]
aTRH	48	4	12.9 [4.3-30.7]	0.40[0.14- 1.15]
With CKD				
cHT	59	12	37.3 [20.4-63.1]	1.25[0.64- 2.43]
ucHT	61	16	53.4 [31.8-84.7]	1.98[1.08- 3.64]
aTRH	26	9	78.5 [38.8-143.2]	2.04[0.95- 4.37]

IR: incidence rate per 1000 person-years;

*All models were adjusted for center, gender, diabetes, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status, and education level.

†All interactions between hypertension control status and chronic kidney disease, *P* value > .10.

Abbreviations: HR: hazard ratio; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH: apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease.

Definitions: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs; ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking one to 2 antihypertensive drugs; aTRH: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs; or number of antihypertensive drugs ≥ 4. Combined fatal and non-fatal stroke and CHD: defined as the recurrence of either a stroke or CHD.

Supplementary Table 1: Crude mortality rates and adjusted hazard ratios for all-cause and cardiovascular deaths according to chronic kidney disease and hypertension control status (Sensitivity analysis with aTRH definition including diuretic intake in addition to other criteria)

Mortality	Number	Events	Crude IR[95%CI]*	Adjusted HR [95%CI]†
All-cause				
All participants	4262	1115	32.7 [30.9-34.7]	
Without CKD				
cHT (Ref)	1077	260	29.5 [26-33.2]	1
ucHT	2243	495	27.2 [24.9-29.6]	0.86[0.74 - 1.01]
aTRH	130	44	44.7 [32.9-59.4]	1.21[0.87 - 1.68]
With CKD				
cHT	253	100	53.4 [43.7-64.7]	1.34[1.06 - 1.69]
ucHT	477	177	49.4 [42.5-57.1]	1.15[0.94 - 1.40]
aTRH	82	39	69.1 [49.8-93.4]	1.33[0.94 - 1.87]
All Cardiovascular deaths				
All participants	4262	305	9.0 [8.0-10.0]	
Without CKD				
cHT (Ref)	1077	68	7.7 [6.0-9.7]	1
ucHT	2243	124	6.8 [5.7-8.1]	0.83[0.61 - 1.12]
aTRH	130	16	16.2 [9.7-25.8]	1.53[0.87 - 2.68]
With CKD				
cHT	253	33	17.6 [12.3-24.4]	1.64[1.08 - 2.51]
ucHT	477	51	14.2 [10.7-18.6]	1.29[0.89 - 1.88]
aTRH	82	13	23.0 [12.9-38.2]	1.57[0.86 - 2.88]
Coronary heart disease				
All participants	4262	79	2.3 [1.9-2.9]	
Without CKD				
cHT (Ref)	1077	15	1.7 [1.0-2.7]	1
ucHT	2243	36	2.0 [1.4-2.7]	0.98[0.53 - 1.81]
aTRH	130	3	3.0 [0.8-8.1]	1.09[0.31 - 3.89]
With CKD				
cHT	253	5	2.7 [1.0-5.9]	1.12[0.40 - 3.10]
ucHT	477	14	3.9 [2.2-6.4]	1.56[0.73 - 3.32]
aTRH	82	6	10.6 [4.4-21.9]	2.86[1.08 - 7.61]
Cardiovascular deaths other than stroke or coronary heart disease				
All participants	4262	188	5.5 [4.8-6.4]	
Without CKD				
cHT (Ref)	1077	44	5.0 [3.7-6.6]	1
ucHT	2243	68	3.7 [2.9-4.7]	0.73[0.50 - 1.08]
aTRH	130	11	11.2 [5.9-19.3]	1.70[0.86 - 3.36]
With CKD				
cHT	253	26	13.9 [9.3-20.0]	1.95[1.19 - 3.21]

ucHT	477	33	9.2 [6.5-12.8]	1.32[0.83 - 2.11]
aTRH	82	6	10.6 [4.4-21.9]	1.18[0.50 - 2.81]

IR: incidence rate per 1000 person-years.

*All models were adjusted for center, gender, diabetes, history of cardiovascular events, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status, and education level.

†: All interactions between hypertension and chronic kidney disease, P value $> .10$.

Abbreviations: HR: hazard ratio; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension;

aTRH apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease. Definitions: CKD is defined as estimated glomerular

filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure $< 140/90$ mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive

drugs. ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking 1 to 2 classes of antihypertensive drugs or

while taking 3 drugs not including a diuretic. aTRH: Systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking ≥ 3

antihypertensive drugs, one a diuretic, or number of antihypertensive drugs ≥ 4 ; All cardiovascular mortality included deaths

from stroke, coronary heart disease, strict sudden death, heart failure, and other cardiovascular deaths. Cardiovascular deaths other than

stroke or coronary heart disease included heart failure, strict sudden death, myocardopathy, unlocalized aneurysm, and other cardiovascular

deaths. All cardiovascular mortality included stroke, coronary heart disease, and other cardiovascular deaths.

Supplementary Table 2: Crude incidence rates and adjusted hazard ratios for stroke and coronary heart disease according to chronic kidney disease and hypertension control status (Sensitivity analysis with aTRH defined to include diuretic intake in addition to other criteria)

Baseline characteristics	Number	Events	Crude IR [95% CI] *	Adjusted HR [95% CI] #†
Stroke or coronary heart disease				
All participants	3223	349	15.0[13.5-16.7]	
Without CKD				
cHT	786	75	12.8[10.1-15.9]	1
ucHT	1777	201	15.6[13.6-17.9]	1.02[0.78- 1.34]
aTRH	81	13	23.2[13.0-38.6]	1.35[0.74- 2.44]
With CKD				
cHT	168	15	12.7[7.4-20.4]	0.91[0.52- 1.59]
ucHT	363	40	16.3[11.8-21.9]	0.98[0.66- 1.45]
aTRH	48	5	15.7[5.9-34.3]	0.79[0.32- 1.98]
Stroke				
All participants	3858	178	6.3[5.4-7.3]	
Without CKD				
cHT	970	31	4.2[2.9-5.9]	1
ucHT	2079	107	7.0[5.7-8.4]	1.54[1.02- 2.31]
aTRH	112	8	10.4[4.9-19.6]	2.16[0.98- 4.75]
With CKD				
cHT	219	8	5.2[2.5-9.8]	1.07[0.49- 2.35]
ucHT	415	19	6.7[4.2-10.3]	1.30[0.73- 2.34]
aTRH	63	5	12.0[4.6-26.3]	2.01[0.77- 5.26]
Coronary heart disease				
All participants	3393	225	9.2[8.0-10.4]	
Without CKD				
cHT	829	50	8.1[6.0-10.5]	1
ucHT	1821	125	9.3[7.7-11]	0.91[0.65- 1.28]
aTRH	124	8	12.6[6.0-23.8]	1.14[0.59- 2.17]
With CKD				
cHT	175	10	8.0[4.1-14.2]	0.94[0.47- 1.86]
ucHT	380	26	9.8[6.6-14.2]	0.89[0.54- 1.47]
aTRH	64	6	17.6[7.3-36.2]	1.68[0.79- 3.61]

*IR: incidence rate per 1000 person-years;

#All models were adjusted for center, gender, diabetes, history of cardiovascular events, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status and education level.

†: All interactions between hypertension and chronic kidney disease, *P* value > .10.

Abbreviations: HR: hazard ratio; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease.

Definitions: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 while taking 1 to 3 antihypertensive drugs; ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking 1 to 2 classes of antihypertensive drugs or while taking 3 drugs, none a diuretic; aTRH: > systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking ≥ 3 antihypertensive drugs, one a diuretic, or number of antihypertensive drugs ≥ 4; combined incident fatal and non-fatal stroke or coronary heart disease: included first occurrence of any non-fatal and fatal stroke or coronary heart disease.

We excluded participants with a history of stroke or coronary heart disease, stroke, or coronary heart disease, when estimating the risk for combined non-fatal and fatal stroke or coronary heart disease, stroke, and coronary heart disease respectively.

Supplementary Table 3: Crude incidence rates and adjusted hazard ratios for recurrent stroke and coronary heart disease according to chronic kidney disease and hypertension control status (Sensitivity analysis with aTRH defined to include diuretic intake in addition to other criteria)

Baseline characteristics	Number	Events	Crude IR [95% CI]*	Adjusted HR [95% CI]**
Stroke or coronary heart disease				
All participants	898	204	22.8 [19.8-26.1]	
Without CKD				
cHT	245	50	20.5 [15.4-26.8]	1
ucHT	420	95	22.6 [18.4-27.5]	1.02[0.72- 1.45]
aTRH	43	7	16.7 [7.4-32.7]	0.68[0.30- 1.53]
With CKD				
cHT	66	13	19.7 [11.0-32.7]	0.68[0.36- 1.26]
ucHT	95	29	30.5 [20.9-43.2]	0.96[0.59- 1.55]
aTRH	29	10	34.5 [17.7-61.2]	0.91[0.44- 1.88]
Stroke				
All participants	235	32	23.2 [16.1-32.3]	
Without CKD				
cHT	59	6	15.9 [6.6-32.8]	Not estimated
ucHT	106	16	25.2 [15.0-39.9]	Not estimated
aTRH	14	1	11.1 [1.0-51.8]	Not estimated
With CKD				
cHT	10	0	Not estimated	Not estimated
ucHT	34	7	42.3 [18.9-83.1]	Not estimated
aTRH	12	2	31.0 [6.2-99.4]	Not estimated
Coronary heart disease				
All participants	714	143	32.7 [27.6-38.3]	
Without CKD				
cHT	198	38	29.9 [21.5-40.6]	1
ucHT	336	65	29.9 [23.3-37.9]	0.96[0.63- 1.45]
aTRH	34	3	14.9 [4.1-39.7]	0.51[0.15- 1.70]
With CKD				
cHT	59	12	37.3 [20.4-63.1]	1.25[0.64- 2.44]
ucHT	65	19	60.4 [37.6-92.4]	2.24[1.26- 3.98]
aTRH	22	6	60.1 [25.0-123.9]	1.50[0.61- 3.67]

*IR: incidence rate per 1000 person-years.

**All models were adjusted for center, gender, diabetes, body mass index, hypercholesterolemia, smoking status, and education level.

† All interactions between hypertension and chronic kidney disease, *P* value > .10.

Abbreviations: HR: hazard ratio; cHT: controlled hypertension; ucHT: uncontrolled hypertension; aTRH apparent treatment-resistant hypertension; CKD: chronic kidney disease.

Definitions: CKD is defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m²; cHT: systolic and diastolic blood pressure < 140/90 mm Hg while taking 1 to 3 antihypertensive drugs. ucHT: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90 while taking one to 2 antihypertensive drugs or while taking 3 drugs excluding a diuretic. aTRH: systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 140 and/or ≥ 90

while taking ≥ 3 antihypertensive drugs including a diuretic or number of antihypertensive drugs ≥ 4. Combined fatal and non-fatal stroke and CHD: defined as the recurrence of either a stroke or CHD.