



HAL
open science

Evaluation des pratiques cliniques dans la maladie rénale chronique – apport des études observationnelles

Natalia Alencar de Pinho

► **To cite this version:**

Natalia Alencar de Pinho. Evaluation des pratiques cliniques dans la maladie rénale chronique – apport des études observationnelles. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS011 . tel-02463839

HAL Id: tel-02463839

<https://theses.hal.science/tel-02463839>

Submitted on 2 Feb 2020

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

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

Evaluation des pratiques dans la maladie rénale chronique – apport des études observationnelles

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°570 EDSP Santé Publique
Spécialité de doctorat: Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 25 janvier 2019, par

Natalia Alencar de Pinho

Composition du Jury :

Jean Bouyer DR, CESP, Inserm U1018, Univ Paris-Sud et Paris Saclay	Président
Claudine Berr DR, Inserm U1061	Rapporteur
Karen Leffondré MCF, INSERM U1219, Univ de Bordeaux	Rapporteur
Bénédicte Sautenet MCU-PH, Université Paris VI, CHRU Tours	Examineur
Jean-Jacques Boffa PU-PH, CHU Tenon, Hôpitaux Universitaires Est Parisien	Examineur
Bénédicte Stengel DR, CESP, Inserm U1018, Univ Paris-Sud, UVSQ, Paris Saclay	Directeur de thèse
Ziad Massy PU-PH, CESP, UVSQ, Univ Paris Saclay	Co-Directeur de thèse

Valorisation scientifique

En rapport avec la thèse

Articles publiés

Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Labeeuw M, Ayav C, Jacquelinet C, Massy ZA, Stengel B. Predictors of nonfunctional arteriovenous access at hemodialysis initiation and timing of access creation: A registry-based study. PLoS ONE. 2017;12(7):e0181254. doi:10.1371/journal.pone.0181254.

Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Labeeuw M, Ayav C, Jacquelinet C, Massy ZA, Stengel B. Vascular access conversion and patient outcome after hemodialysis initiation with a nonfunctional arteriovenous access: a prospective registry-based study. BMC Nephrology. 2017;18:74. doi:10.1186/s12882-017-0492-y.

Articles soumis

Alencar de Pinho N, Kaboré J, Laville M, Lange C, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, Frimat L, Ayav C, Robinson BM, Drüeke T, Massy ZA, Stengel S. Association of blood pressure with urinary sodium-to-potassium ratio in chronic kidney disease.

Article en préparation

Alencar de Pinho N, Stengel B on behalf on the International Network of Chronic Kidney Disease cohorts (iNET-CKD). International variations in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease.

Communications orales

Alencar de Pinho N on behalf on the International Network of Chronic Kidney Disease cohorts (iNET-CKD). International variation of hypertension control and treatment in CKD patients. World Congress of Nephrology, du 21 au 25 avril 2017, Mexico City, Mexique.

Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Jacquelinet C, Massy ZA, Stengel B. Improved survival with conversion from nonfunctional to functional arteriovenous fistula after hemodialysis initiation. 53rd Congress ERA-EDTA, du 21 au 24 mai 2016, Vienne, Autriche.

Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Massy ZA, Stengel B. Fistules artério-veineuses non fonctionnelles à l'initiation de l'hémodialyse : fréquence et déterminants dans la population française. 17ème réunion commune SN/SFD, du 29 septembre au 2 octobre 2015, Lyon, France.

Communications affichées

Alencar de Pinho N, Kaboré J, Drueke T, Laville M, Robinson BM, Massy ZA, Stengel B. Association of blood pressure with sodium, potassium, and sodium/potassium ratio in CKD. Kidney Week 2018, du 25 au 28 octobre 2018, San Diego, Etats-Unis.

Alencar de Pinho N, Levin A, Fukagawa M, Hoy WE, Robinson BM, Feldman HI, Zhang L, Eckardt KU, Jha V, Oh KH, Sola L, Mayer G, De Borst MH, Taal MW, Stengel B. Global variation in blood pressure control and antihypertensive therapy in patients with CKD. Kidney Week 2017, du 31 octobre au 5 novembre 2017, New Orleans, Etats-Unis.

Autres

Communication affichée

Alencar de Pinho N, Lange C, Briançon S, Frimat L, Fouque D, Laville M, Jacquelinet C, Robinson BM, Combe C, Massy ZA, Stengel B. Patient awareness of target blood pressure and hypertension control in chronic kidney disease. Kidney Week 2016, du 15 au 20 novembre 2016, Chicago, Etats-Unis.

Co-encadrement du Master 2 de Recherche en Santé Publique, spécialité épidémiologie de Raphaëlle Sylvestre, : Voie d'abord vasculaire initiale d'hémodialyse et accès à la transplantation rénale. Année universitaire 2016-2017. (article en préparation)

Programme de formation : Fellowship from the International Society of Nephrology/ International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies, de 2016-2018

Remerciements

Je remercie tout d'abord Bénédicte Stengel, ma directrice de thèse. Je n'ai pas assez de mots pour exprimer ma reconnaissance pour tout le temps consacré à ce travail, pour la confiance, les enseignements et le soutien au long de ces années de thèse. Merci infiniment.

J'adresse également des vifs remerciements à mon co-directeur de thèse, Ziad Massy, pour ses nombreuses contributions et encouragements.

A l'Ecole Doctorale de Santé Publique de l'Université Paris-Sud, Paris-Saclay : son directeur, Jean Bouyer, les secrétaires Audrey Bourgeois et Fabienne Renoirt, et le comité de suivi des thèses. Merci pour vos efforts et votre bienveillance. A Jean Bouyer, merci également d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse, j'en suis honorée.

Je remercie sincèrement les rapporteurs de cette thèse, Claudine Berr et Karen Leffondré. Vos critiques constructives enrichissent cette thèse. Merci aussi à Bénédicte Sautenet et à Jean-Jacques Boffa, membres du jury, de leur participation à l'évaluation de ce travail.

Merci beaucoup aux membres (actuels et anciens) de l'équipe Rein & Cœur, qui ont contribué activement à cette thèse, à travers leur travail et/ou leurs encouragements. C'était un vrai plaisir de travailler avec vous : Céline Lange, Reine Ketchemin, Sophie Renault, Julie de Chefdebien, Elodie Speyer, Sandra Wagner, Jean Kaboré, Solène Laville, Anne-Laure Faucon, Raphaëlle Sylvestre, Oriane Lambert, Beverley Bakau, et à l'équipe de l'hôpital Ambroise Paré. A Raphaël Coscas, merci de m'avoir confié le projet sur les abords artérioveineux et du travail enrichissant mené ensemble. A Tilman Druke, merci de votre importante implication dans le travail sur le sodium et le potassium. Votre passion pour le sujet est entraînante.

Un merci spécial à Marie Metzger : en plus de ton soutien dans ce travail, ton amitié a fait une vraie différence pour moi.

Je remercie tous les patients, attachés de recherche clinique et investigateurs qui contribuent à la mise en place du Registre REIN. En particulier, merci à

Christian Jacquelinet, Michel Labeeuw et Carol Ayav pour les précieuses contributions aux études menées dans le cadre de cette thèse, et à Mathilde Lassalle, qui nous a aidés à exploiter la base de données.

Merci aux patients, attachés de recherche clinique, et investigateurs pour leurs efforts dans la mise en place *de l'étude CKD-REIN*. Une mention spéciale à Maurice Laville, Christian Combe, Denis Fouque, et Luc Frimat, pour leurs précieux commentaires et suggestions sur notre travail.

Merci également au steering committee *de l'iNET-CKD*, et à tous les investigateurs du réseau ayant participé à notre étude : Adeera Levin, Masafumi Fukagawa, Wendy E Hoy, Roberto Percoits-Filho, Helmut Reichel, Bruce Robinson, Chagriya Kitiyakara, Jinwei Wang, Kai-Uwe Eckardt, Vivekanand Jha, Kook-Hwan Oh, Laura Sola, Susanne Eder, Martin de Borst, Maarten Taal et Harold I Feldman. Merci à *l'International Society of Nephrology* pour la reconnaissance apportée. *A Sandrine Damster, merci de l'aide précieuse tout au long de ce projet.*

Au Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur, merci pour le financement de cette thèse. Je remercie aussi le service du personnel de la Faculté de Médecine de Paris-Sud *pour la gestion de mon contrat et l'aide concernant mon congé maternité.*

Merci beaucoup à Sonja Linardon et Thierry Beley pour votre aide, me permettant de dégager du temps à la phase finale de la thèse, et en général à toute ma belle-famille pour leurs encouragements.

Obrigada Maria Izabel, Juliana, e toda família pela torcida.

Le déroulement de cette thèse ne serait tout simplement pas possible sans *l'aide et le soutien de mon époux, Bastien. Merci pour l'encouragement (bien en amont du démarrage effectif de ce travail), pour ta disponibilité, pour les nombreuses heures de relecture. Je dédie ce travail à toi, ainsi qu'à notre fille Céleste.*

Table des matières

Valorisation scientifique	3
En rapport avec la thèse	3
Autres	4
Remerciements.....	5
Table des matières	7
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures.....	11
Liste des abréviations	13
Chapitre I. Introduction générale.....	14
1. La maladie rénale chronique	14
1.1 Bref historique	14
1.2 Définition et classification	18
1.3 Epidémiologie.....	22
2. L'évaluation des pratiques cliniques.....	32
2.1 La médecine factuelle et les recommandations	32
2.2 Les essais contrôlés randomisés et les études observationnelles dans l'évaluation des pratiques cliniques	35
2.3 Les bases de données observationnelles en néphrologie.....	37
3. Justification et objectifs de la thèse	41
Chapitre II. Sources de données	43
1. Le registre REIN.....	43
2. L'étude CKD-REIN	45
3. International Network of Chronic Kidney Disease Cohort Studies - iNET-CKD	48
Chapitre III. Abords artérioveineux non-fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse	51
1. Contexte	51
2. Objectifs.....	54
3. Méthodes	55
3.1 Population	55
3.2 Constitution des groupes d'étude selon l'abord vasculaire	55
3.3 Autres informations	61
3.4 Analyses statistiques.....	62
4. Résultats.....	68
4.1 Analyse des facteurs associés au démarrage de l'hémodialyse avec un abord artérioveineux non fonctionnel.....	68
4.2 Devenir des patients ayant démarré l'hémodialyse avec un abord artérioveineux non fonctionnel.....	75

5. Discussion.....	86
Chapitre IV. Apports en sodium et en potassium dans la maladie rénale chronique et lien avec la pression artérielle	95
1. Contexte	95
2. Objectifs.....	98
3. Population et méthodes.....	98
3.1 Population	98
3.2 Evaluation de l'excrétion urinaire de sodium et de potassium.....	98
3.3 Mesure de la pression artérielle et définition du statut hypertensif.....	103
3.4 Autres informations	104
3.5 Analyses statistiques.....	106
4. Résultats.....	109
4.1 Caractéristiques des participants.....	109
4.2 Association des ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel avec la pression artérielle et avec le contrôle de l'hypertension artérielle	114
4.3 Analyse de sensibilité : association des ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur urines de 24 heures avec la pression artérielle.....	121
5. Discussion.....	126
Chapitre V. Comparaison internationale du contrôle et du traitement de l'hypertension artérielle dans la maladie rénale chronique	131
1. Contexte	131
2. Objectifs.....	134
3. Population et méthodes.....	134
3.1 Population	134
3.2 Information	135
3.3 Evaluation du contrôle de l'hypertension artérielle et du traitement antihypertenseur ...	135
3.4 Analyses statistiques.....	138
4. Résultats.....	142
4.1 Caractéristiques des participants.....	142
4.2 Pression artérielle moyenne et prévalence de l'hypertension artérielle non contrôlée, par étude.....	144
4.3 Ratios de prévalence de l'hypertension artérielle non contrôlée	146
4.4 Prescription de médicaments antihypertenseurs	156
5. Discussion.....	160
Chapitre VI. Conclusion générale et perspectives	167
Bibliographie	175
Annexes.....	194
Articles publiés, soumis, ou en préparation	210

Liste des tableaux

Tableau 1 – Classification et description des stades de la maladie rénale chronique	18
Tableau 2. Liste des facteurs de risque de la maladie rénale chronique.	27
Tableau 3. Critères GRADE du niveau de preuve et du poids associés à des recommandations de pratiques cliniques.....	34
Tableau 4. Comparaison entre les patients ayant un abord artérioveineux fonctionnel au démarrage de l'hémodialyse inclus et non inclus dans l'analyse transversale.....	60
Tableau 5. Caractéristiques des patients selon le statut fonctionnel de l'abord artérioveineux au démarrage de l'hémodialyse.	69
Tableau 6. Odds ratios ajustés de démarrer l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel associés aux caractéristiques des patients, stratifiés selon les conditions du démarrage (planifié ou en urgence).....	71
Tableau 7. Caractéristiques des patients selon le type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse.	76
Tableau 8. Odds ratios ajustés* de non conversion en abord AV fonctionnel associés aux caractéristiques des patients et stratifiés par type d'abord vasculaire au démarrage.	82
Tableau 9. Hazard ratios bruts et ajustés de mortalité associés au type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse.....	84
Tableau 10. Analyses de sensibilité. Hazard ratios de mortalité associés au type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse après prise en compte des conversions en abord AV fonctionnel.....	86
Tableau 11. Comparaison des groupes selon le type de mesure urinaire disponible.	100
Tableau 12. Equations d'estimation de l'excrétion de 24 heures de sodium et de potassium.	102
Tableau 13. Comparaison* des différents estimateurs des apports en sodium et potassium (référence : excrétion urinaire de 24 heures, N= 457).	103
Tableau 14. Caractéristiques des participants inclus dans l'analyse principale (échantillon urinaire ponctuel).	110
Tableau 15. Description brute (moyenne \pm écart-type) de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée selon les quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).....	115
Tableau 16. Variations ajustées* de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée associées aux quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).....	116
Tableau 17. Odds ratios de statut hypertensif associés aux quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel.....	121
Tableau 18. Caractéristiques des participants inclus dans l'analyse de sensibilité.....	123
Tableau 19. Description brute (moyenne \pm écart-type) de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée selon les quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur urines de 24 heures (n= 817).....	124
Tableau 20. Variations ajustées* de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne	

et pulsée associées aux quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur urines de 24 heures (n= 817).	125
Tableau 21. Cibles de pression artérielle recommandées dans la maladie rénale chronique depuis 2012.	133
Tableau 22. Description des études.	136
Tableau 23. Définition des covariables étudiées.....	137
Tableau 24. Pourcentage de données manquantes, par étude.	141
Tableau 25. Caractéristiques des patients, par étude.....	143
Tableau 26. Pression artérielle systolique et diastolique moyenne (mm Hg) et prévalence de l'hypertension artérielle non contrôlée selon le seuil de contrôle, par étude (n= 34 602).	145
Tableau 27. Odds ratios ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 130/80$ mm Hg associés aux caractéristiques des participants.	153
Tableau 28. Odds ratios ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 140/90$ mm Hg associés aux caractéristiques des participants.	154
Tableau 29. Odds ratios ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 150/90$ mm Hg associés aux caractéristiques des participants âgés de plus de 60 ans.....	155
Tableau 30. Profils de prescription des médicaments antihypertenseurs dans l'ensemble des 17 cohortes.	159

Liste des figures

Figure 1. Modèle conceptuel de la maladie rénale chronique.....	17
Figure 2. Tableau (heat map) du pronostic de la maladie rénale chronique selon les catégories de DFG et d'albuminurie.	20
Figure 3. Effets de la fonction rénale sur les processus homéostatiques.	21
Figure 4. Prévalence (%) par âge et sexe de la maladie rénale chronique dans les pays à revenu élevé. (A) MRC stades 1 à 5; (B) MRC stades 3 à 5 Adapté de KT Mills et al.....	23
Figure 5. Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée (par million d'habitants). ...	25
Figure 6. Risques relatifs de mortalité toute cause et cardiovasculaire, d'insuffisance rénale terminale et aigüe, et de progression de la MRC dans des cohortes en population générale.....	31
Figure 8. Distribution géographique et statut légal des consultations de néphrologie participant à l'étude CKD-REIN.	47
Figure 9. Schéma de recueil des informations dans le cadre de l'étude CKD-REIN.....	48
Figure 10. Type de recrutement et nombre de patients inclus dans les analyses portant sur le réseau iNET-CKD, par étude.	50
Figure 11. Abords vasculaires pour hémodialyse.	51
Figure 12. Diagramme de flux de l'analyse sur les facteurs associés au démarrage de l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel.	58
Figure 13. Diagramme de flux de l'analyse longitudinale sur le devenir associé aux abords AV non fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse.	59
Figure 14. Prévalences et odds ratios ajustés d'abord AV non fonctionnel au démarrage de l'hémodialyse selon le délai de création et le profil de comorbidités des patients ayant eu un démarrage planifié.	74
Figure 15. Pourcentage de patients incidents en hémodialyse ayant eu une création d'abord AV en amont du démarrage, 2005 à 2012.	77
Figure 16. Prévalence de l'abord AV fonctionnel à 12, 24, et 36 mois selon le type de d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse.	78
Figure 17 A-B. Incidence cumulée# de conversion en abord artérioveineux fonctionnel selon le type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse : (A) abord AV non fonctionnel et (B) cathéter seul.	80
Figure 18. Hazard ratios ajustés de mortalité associés au type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse après prise en compte des changements d'abord vasculaire ultérieurs.	85
Figure 19. Apports en sodium par pays, pour les personnes âgées de 20 ans ou plus, moyenne pour les deux sexes, en 2010.	96
Figure 20. Diagramme de flux de l'étude d'association de l'excrétion urinaire de sodium et potassium avec la pression artérielle.	99
Figure 21. Relations entre les ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel et l'excrétion sur 24 heures estimée par équation.	111
Figure 22. Relation entre les ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel.	

.....	112
Figure 23. Distribution des ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel selon A) l'âge, B) le sexe, C) le DFG, et D) l'IMC.	113
Figure 24. Association ajustée* de la pression artérielle systolique avec les ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).	117
Figure 25. Association ajustée* de la pression artérielle diastolique avec les ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).	118
Figure 26. Association ajustée* de la pression artérielle moyenne avec les ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).....	119
Figure 27. Association ajustée* de la pression pulsée avec les ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).	120
Figures 28 A-C. Ratios de prévalence ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 130/80$ mm Hg, par étude.	147
Figures 29 A-C. Ratios de prévalence ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 140/90$ mm Hg, par étude.	149
Figures 30 A-C. Ratios de prévalence ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 150/90$ mm Hg chez des participants âgés de ≥ 60 ans, par étude.	151
Figure 31. Distribution du nombre de classes de médicaments antihypertenseurs prescrites, par étude.	157
Figure 32. Distribution des classes de médicaments antihypertenseurs prescrites, par étude.....	158

Liste des abréviations

ACR : ratio albuminurie/créatinurie

AV (abord) : artérioveineux

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CKD-PC : Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium

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

CRIC : Chronic Renal Insufficiency Cohort study

DALY : disability-adjusted life years

DFG : débit de filtration glomérulaire estimé

DOPPS : Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

ECR : essais contrôlés randomisés

ERA-EDTA : European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association

GBD : Global Burden of Disease

HR : hazard ratio

HTAR : hypertension apparemment résistante au traitement

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IMC : indice de masse corporelle

iNET-CKD : International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies

IQR : intervalle interquartile

IRT : insuffisance rénale terminale

ISN : International Society of Nephrology

ISRA : inhibiteurs du système rénine-angiotensine

K/Cr : ratio potassium/créatinine

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MRC : maladie rénale chronique

Na/Cr : ratio sodium/créatinine

Na/K : ratio sodium/potassium

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

OR : odds ratio

REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie

USRDS : United States Renal Data System

Chapitre I. Introduction générale

1. La maladie rénale chronique

1.1 Bref historique

Pendant la majeure partie de l'histoire de la médecine, les reins ont été principalement considérés pour leur fonction excrétrice.^{1,2} A l'instar des autres domaines scientifiques, les progrès les plus significatifs dans la compréhension de la physiologie rénale ont été réalisés à partir du XIX^e siècle grâce aux démarches d'expérimentation et de quantification, et au développement de nouvelles technologies.¹ En 1827, Richard Bright (1789-1858) fait progresser la compréhension de la maladie rénale en décrivant sa manifestation par une albuminurie et un œdème. Au-delà du fait qu'il associait pour la première fois ces symptômes à l'atteinte rénale, il proposait un test simple pour l'établissement d'un diagnostic : la présence d'albumine dans les urines.

L'avancée des connaissances sur la fonction rénale et les méthodes d'épuration extra-rénale (dialyse péritonéale et hémodialyse) aboutissent à l'émergence de la néphrologie dans la moitié du XX^e siècle.³ Jean Hamburger (1909-1992) est le pionnier de cette spécialité, avec la création d'un service de néphrologie à l'hôpital Necker en 1951. Les techniques de dialyse y sont développées, en particulier pour le traitement des insuffisances rénales aiguës. Dans ce service a également lieu la première transplantation rénale à partir d'un donneur vivant apparenté, avec un succès relatif (défaillance du greffon après 22 jours, et décès du jeune patient Marius Renard).

Dans les années 60, le traitement de l'insuffisance rénale terminale (IRT) par transplantation rénale ou dialyse chronique se déploie en Europe et aux Etats-Unis, ainsi que les programmes de formation en néphrologie.^{4,5} Belding Scribner (1921-2003), est le pionnier de la voie d'abord artérioveineuse pérenne en hémodialyse.⁶

Le déploiement de ces traitements expérimentaux de suppléance rénale s'est accompagné dès le début des années 60 de la mise en place de registres, dont le premier a été celui de l'European Dialysis and Transplant Association.⁷ **L'objectif des registres de la dialyse et de la greffe rénale était d'évaluer la dissémination de ces traitements et leur impact sur la survie des patients.** Ils ont montré le caractère vital et le bénéfice de ces traitements.⁸ Depuis, des registres ont été mis en place dans la plupart des pays et sont toujours une source majeure de données sur les traitements de l'IRT. Des années 60 à ce jour, les techniques de dialyse n'ont cessé de faire l'objet d'évaluation et de recommandations régulièrement mises à jour concernant les méthodes, la fréquence et la durée des séances, les abords vasculaires de dialyse, ou le type de dialysats.⁹

Jusqu'aux années 80, la prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC) était limitée au contrôle de l'hypertension artérielle et au traitement du stade terminal.² Les connaissances sur les moyens de ralentir la progression de la MRC étaient encore lacunaires, comme l'illustre l'extrait ci-dessous issu du rapport Gottschalk sur l'évaluation des soins de l'IRT aux Etats-Unis :

Prevention is obviously preferable to treatment of disease. Unfortunately, knowledge concerning the causes and prevention of end-stage kidney disease is limited and this is an area in which an expanded research effort is required. Furthermore, even if a completely successful method of prevention is developed it will have no significant impact on the number of people dying from end-stage renal disease for many years. Therefore, the Committee recommends a national treatment program aimed at providing chronic dialysis and/ or transplantation for all the American population for whom it is medically indicated (Text de 1967 du rapport Gottschalk au bureau du budget des Etats-Unis, APUD Rettig R,⁸ 1981, p 8).

Dans les années 80, les travaux de Brenner et al sur les mécanismes physiopathologiques de progression de la maladie rénale ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques en soutenant l'hypothèse d'une progression de la MRC indépendante de la

cause initiale.¹⁰⁻¹³ La mise en évidence du rôle de l'hypertension glomérulaire dans la progression de la MRC quel que soit le type de néphropathie initiale permet le développement de stratégies thérapeutiques pour prévenir l'évolution vers le stade terminal. En particulier, l'inhibition pharmacologique du système rénine angiotensine fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques.¹⁴⁻¹⁶ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont d'ailleurs les premiers médicaments à avoir été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour ralentir la progression de la MRC aux Etats-Unis.¹¹ En parallèle, les moyens de prise en charge des complications métaboliques de la MRC en pré-dialyse progressent, notamment, le traitement de l'anémie par des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) et des troubles minéraux et osseux par les chélateurs du phosphore et le calcitriol.¹⁷ L'importance des complications cardiovasculaires dans la MRC est aussi reconnue, liées aux facteurs de risque traditionnels, dont l'hypertension artérielle et le diabète, et à des facteurs spécifiques de la MRC (protéinurie, baisse du débit de filtration glomérulaire estimé [DFG], complications métaboliques).¹⁸

Le constat, qu'en dépit de ces progrès thérapeutiques, la prise en charge de la MRC en amont du stade terminal restait médiocre, a conduit la National Kidney Foundation américaine à développer en 2002 des recommandations de pratiques cliniques sur la MRC connues sous l'acronyme KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), qui marquent un tournant dans la néphrologie. En se fondant sur les travaux de Brenner, ces recommandations définissent la MRC, indépendamment de la cause initiale, par la présence persistante de marqueurs de lésion rénale ou d'une baisse de la fonction rénale. Largement adoptée à l'échelle internationale, cette définition a permis le développement de l'épidémiologie et d'une véritable approche de santé publique de la MRC.⁹ Alors que la MRC était considérée comme une maladie peu fréquente, car invisible jusqu'à son stade terminal, elle est élevée au rang de problème de santé publique, en raison de sa forte prévalence ainsi définie et de son impact délétère sur la santé.¹⁹ Ce nouveau modèle conceptuel (Figure

1) pose les fondations de la prise en charge qui vise à prévenir son développement et à limiter sa progression et ses complications.¹⁰ La préface des recommandations KDOQI de 2002 annonce ainsi ces nouveaux objectifs de soins :

Thus, while dialysis has made possible to prolong the lives of patients with ESRD (end-stage renal disease), today it is also possible to retard the course of progression of kidney disease, to treat accompanying comorbidity earlier, and to improve the outcomes and quality of life of all individuals afflicted with kidney disease, well before replacement therapy becomes necessary (Préface des recommandations KDOQI 2002⁹, p xxiii).

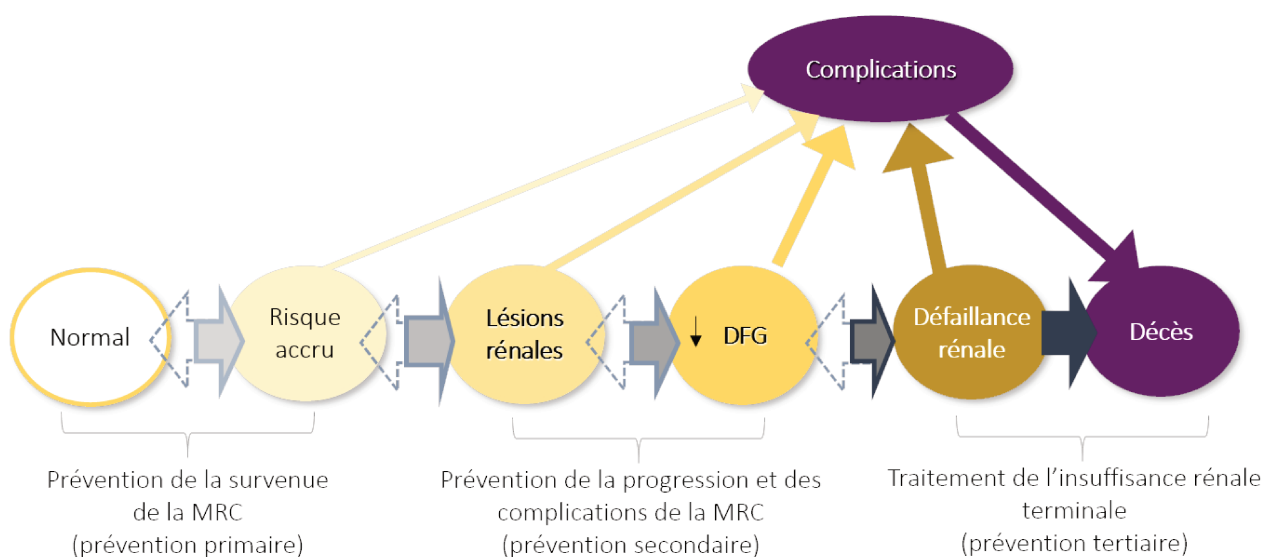


Figure 1. Modèle conceptuel de la maladie rénale chronique.

Abréviations : MRC, maladie rénale chronique ; DFG, débit de filtration glomérulaire. Traduit et adapté de Levey, Stevens et Coresh, 2009.¹⁰

1.2 Définition et classification

En 2002, la MRC est définie par la présence persistante d'anomalies de la structure ou de la fonction rénale pendant plus de trois mois, indépendamment de sa cause initiale.^{9,20} En pratique, ces anomalies sont détectées par :

- la présence de marqueurs de lésion rénale, notamment une albuminurie ≥ 3 mg/mmol (30 mg/g de créatinine) ou une protéinurie ≥ 5 mg/mmol (50 mg/g de créatinine), ou d'autres anomalies biologiques, histologiques ou d'imagerie ;
- ou un DFG < 60 ml/min/1,73m².

Elle est classée en **5 stades de sévérité croissante selon le niveau du DFG**, décrit dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 – Classification et description des stades de la maladie rénale chronique

Stade	Description	DFG (ml/min/1.73m²)
1	Lésion rénale* avec DFG normal ou augmenté	≥ 90
2	Lésion rénale* avec baisse minime du DFG	60-89
3	Baisse modérée du DFG	30-59
4	Baisse sévère du DFG	15-29
5	Défaillance rénale	<15 ou dialyse

* Lésion rénale définie par la persistance pendant plus de 3 mois d'anomalies rénales histologiques et/ou morphologiques et/ou biologiques (ratio albumine/créatinine (ou protéine/créatinine) > 3 (5) mg/mmol [30 (50) mg/g] de créatinine). Adaptée de National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcome Quality Initiative- 2002.⁹

Dans les dix années qui ont suivi la publication de KDOQI 2002, la connaissance des risques associés à la MRC a beaucoup progressé. La contribution du Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC) est à souligner. Constitué en 2009 à l'initiative des KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), il a pour but de mener des méta-

analyses collaboratives et d'évaluer l'association des marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, DFG) avec le pronostic.²¹ Ses premières publications, issues de méta-analyses portant sur 45 études de cohorte incluant plus de 1,5 millions de participants, ont montré l'accroissement du risque de progression vers l'IRT et de mortalité toute cause et cardiovasculaire^{22,23} en dessous du seuil de 60 ml/min/1,73m² pour le DFG et mis en évidence une augmentation de ces risques avec l'albuminurie ou la protéinurie à tous les niveaux de DFG.^{24,25} Les travaux du consortium CKD-PC ont permis de corroborer la pertinence de la définition initiale de la MRC proposée en 2002 et de faire évoluer la classification des stades de sévérité de la MRC, notamment par la prise en compte du niveau d'albuminurie à tous les stades dans les recommandations KDIGO 2012.²⁰

La définition de la MRC selon les recommandations KDIGO 2012 est identique à celle de 2002, si ce n'est qu'après "la présence persistante d'anomalies de structure et de fonction rénale" a été ajouté "avec des répercussions sur la santé". La classification en stade a quant à elle été modifiée et est basée sur trois critères pertinents pour la prise en charge et le pronostic : les niveaux de DFG (≥ 90 , 60-89, 45-59, 30-44, 15-29 et < 15 ml/min/1,73m²) et d'albuminurie (≥ 3 , 3-30 et > 30 mg/mmol de créatinine), et la cause de la MRC. La Figure 2 montre le tableau (heat map) du pronostic associé à chacune des catégories de DFG et d'albuminurie combinées.

				Catégories d'albuminurie persistante		
				A1	A2	A3
				Normal ou augmentation minime <30mg/g <3 mg/mmol	Augmentation modérée 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Augmentation sévère >300 mg/g >30 mg/mmol
Catégories de DFG en mL/min/1,73 m ²	G1	Normal ou élevé	≥90			
	G2	Baisse minime	60-89			
	G3a	Baisse minime à modérée	45-59			
	G3b	Baisse modérée à sévère	30-44			
	G4	Baisse sévère	15-29			
	G5	Défaillance rénale	<15			

Figure 2. Tableau (heat map) du pronostic de la maladie rénale chronique selon les catégories de DFG et d'albuminurie.

En vert, risque faible (si absence d'autres marqueurs de MRC) ; en jaune, risque modérément élevé ; en orange, risque élevé ; en rouge, risque très élevé. Abréviations : DFG, débit de filtration glomérulaire. Traduit et adapté de KDIGO 2012²⁰.

Si un éventail relativement large de marqueurs de lésion rénale peut participer au diagnostic de la MRC, la fonction rénale est évaluée de façon simplifiée par le DFG. Le DFG représente, en effet, la fonction rénale d'excrétion, les reins ayant aussi des fonctions endocriniennes et métaboliques (Figure 3). Il est considéré comme le meilleur indicateur de la fonction rénale.²⁰

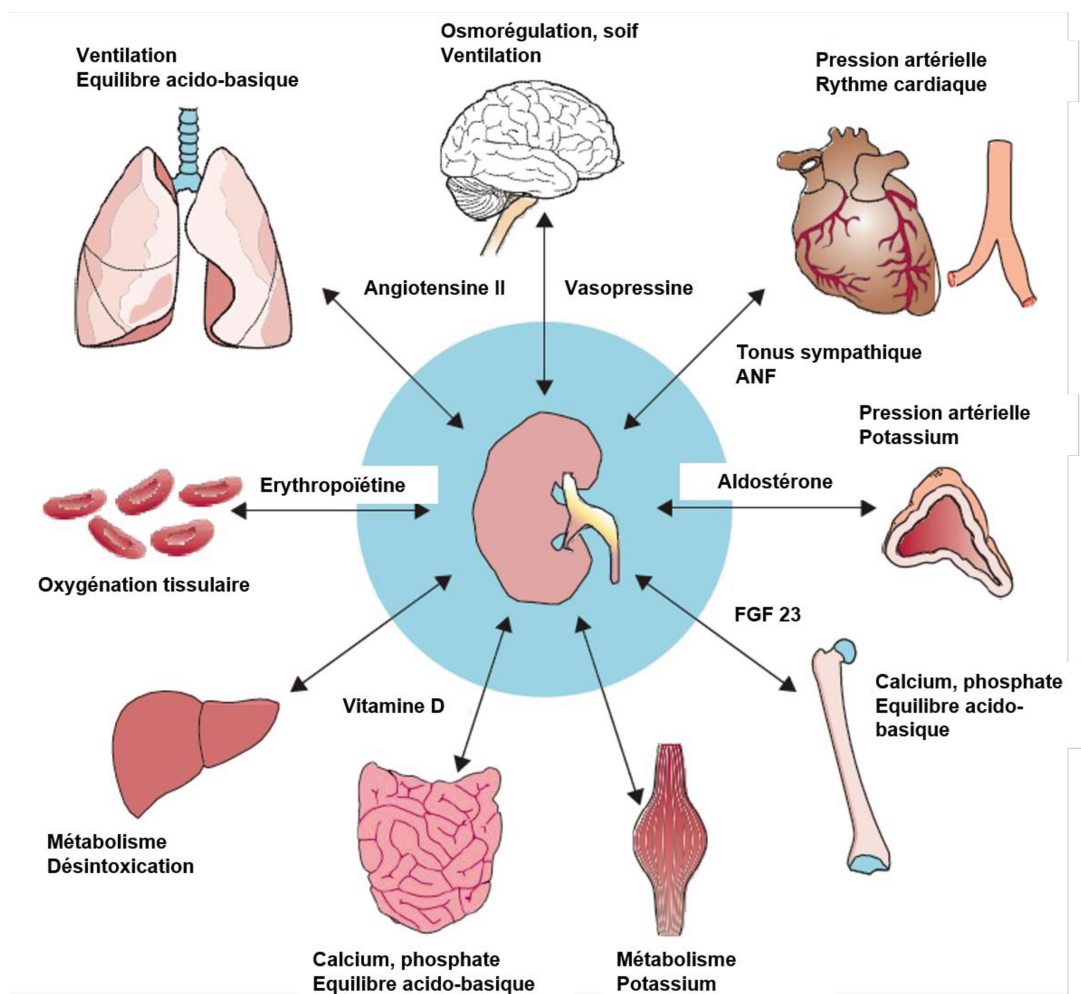


Figure 3. Effets de la fonction rénale sur les processus homéostatiques.

Abréviations : ANF, facteur atrial natriurétique ; FGF 23, facteur 23 de croissance du fibroblaste. Traduit d'Eckardt et al., 2013.²⁶

Le DFG peut être mesuré par une méthode de référence, telle que la clairance rénale de marqueurs exogènes (⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iothalamate, ou autre), mais en raison de leur coût élevé, dans la pratique clinique, le DFG est en général estimé à partir d'équations, basées

sur la créatinine sérique et/ou la cystatine C. De nombreuses équations d'estimation du DFG ont été développées, mais les deux les plus couramment utilisées sont l'équation de l'étude Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) à 4 variables²⁷, et celle du groupe Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration basée sur la créatinine (CKD-EPI creat)²⁸. Ces deux équations incluent l'âge, le sexe, l'origine africaine ou non des individus et la créatininémie dosée par une méthode traçable IDMS (isotope dilution mass spectrometry). Une revue systématique des études comparant ces deux équations à des méthodes de référence (⁵¹Cr-EDTA ou ¹²⁵I-iothalamate) a montré plus de précision et moins de biais pour l'équation CKD-EPI creat, en particulier pour les DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m².²⁹ De même, l'équation CKD-EPI creat est plus performante que l'équation MDRD pour la stratification du risque de mortalité toute-cause, de mortalité cardiovasculaire et d'évolution vers une IRT.³⁰ De ce fait, les recommandations KDIGO 2012 et celles de la Haute Autorité de Santé préconisent l'utilisation de l'équation CKD-EPI creat pour estimer le DFG.^{20,31} Enfin, l'équation CKD-EPI creat est aussi plus précise que l'équation MDRD pour estimer la pente du DFG de façon longitudinale.³²

1.3 Epidémiologie

La MRC est, depuis près de deux décennies, reconnue comme étant fréquente et associée à une morbidité importante.¹⁹ L'initiative GBD (Global Burden of Disease) la place parmi les 30 principaux facteurs de risque en terme de nombre d'années de vie en bonne santé perdues en raison de cette morbidité élevée (DALY, disability-adjusted life years). La MRC n'a cessé de grimper dans rang du classement GBD, passant de la 19^e place en 1990 à la 16^e en 2006, et à la 13^e et 11^e place chez les hommes et les femmes, respectivement en 2016.³³ La MRC est associée à un coût social très élevé. Le coût des soins en rapport avec la MRC (dont consultations médicales, hospitalisations, soins à

domicile et utilisations de dispositifs médicaux) augmentent de façon exponentielle avec la sévérité de la maladie.³⁴

Prévalence de la MRC

La prévalence globale de la MRC des stades 1 à 5, standardisée sur l'âge, a été estimée respectivement entre 10 et 12% chez les hommes et les femmes ; celle des stades 3 à 5, entre 5 et 6 % dans les deux sexes.³⁵ Elle augmente de façon importante avec l'âge (Figure 4). Près de 500 millions de personnes seraient atteintes d'une MRC dans le monde, dont 78% vivant dans un pays à revenu faible ou moyen.

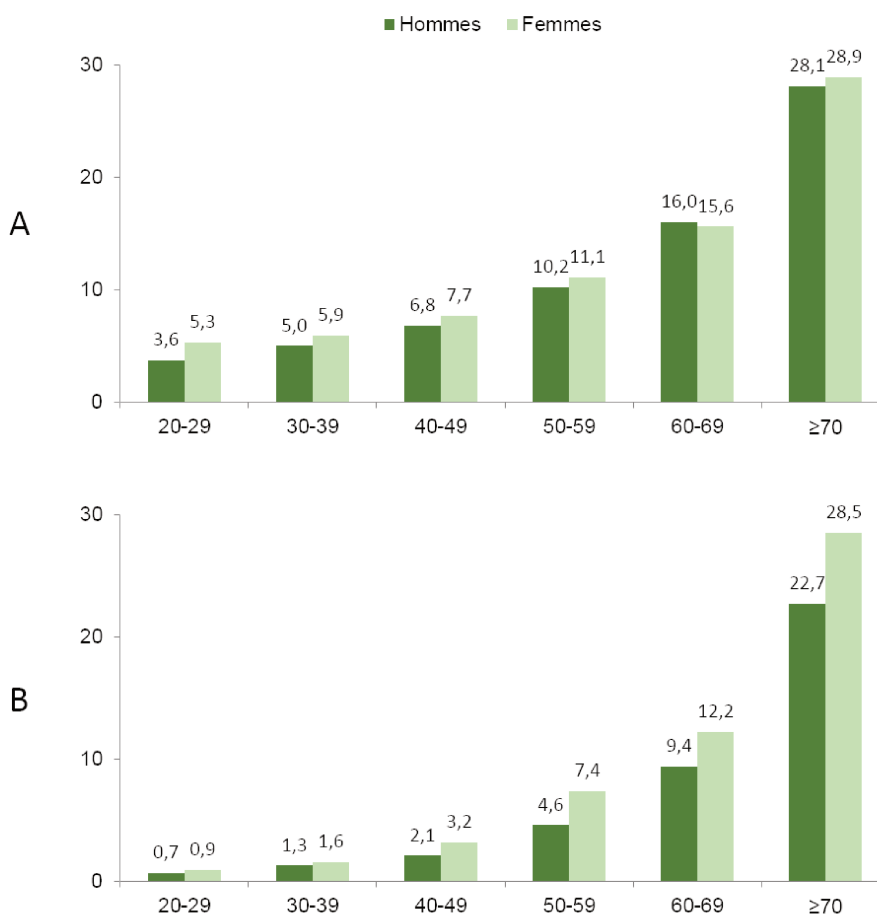


Figure 4. Prévalence (%) par âge et sexe de la maladie rénale chronique dans les pays à revenu élevé. (A) MRC stades 1 à 5; (B) MRC stades 3 à 5 Adapté de KT Mills et al.³⁵

Néanmoins, d'importantes variations existent selon les pays. Aux Etats-Unis, la prévalence de la MRC stades 1-5 chez les adultes de la population générale est d'environ 15%, selon les données de NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey).³⁶ En Chine, elle est de l'ordre de 11%.³⁷ Une étude menée au nom de l'International Society of Nephrology (ISN), avec des données issues du dépistage de la MRC dans des pays à revenu faible ou moyen, indique une variation très importante de cette prévalence : de 6% en Bolivie jusqu'à 30% en Chine, passant par 17% en Inde et 23% au Nigéria.³⁸ En Europe, Bruck et al. ont comparé la prévalence de la MRC dans des études en population générale.³⁹ Parmi les études ayant dosé la créatinine par une méthode traçable IDMS, la prévalence des stades 1 à 5, ajustée sur l'âge et le sexe, variait de 6% en Norvège à 26% en Allemagne. En France, la prévalence de la MRC stades 1 à 5 n'est connue que chez les plus de 65 ans, soit 16% chez les individus âgés de 65 à 74 ans, et 31% chez les individus âgés de 75 à 84 ans.⁴⁰

Prévalence et incidence *de l'IRT traitée*

La prévalence de l'IRT traitée varie elle aussi de façon importante dans le monde. Cette variation est due aux différences de prévalence de la MRC en général mais aussi à des inégalités d'accès aux soins et de survie en suppléance rénale. Une comparaison internationale menée par l'USRDS (United States Renal Data System) à partir des données des registres nationaux de traitement de suppléance rénale de divers pays, montre que la prévalence de l'IRT est la plus élevée à Taiwan, au Japon et aux Etats-Unis (2584, 2260 et 1870 par million d'habitants [pmh] en 2010, respectivement), et la plus basse au Bangladesh, en Russie et au Brésil (158, 186 et 479 pmh, respectivement).⁴¹ Cette même source rapporte une incidence de l'IRT au Mexique entre 425 et 597 pmh, ce qui la place de loin à la première place devant les Etats-Unis (369 pmh), Taiwan (361 pmh), et le Japon

(288 pmh). Un état des lieux réalisé à l'initiative de l'ISN en 2017⁴² témoigne des variations de prévalence de l'IRT et du manque de données concernant l'Afrique et l'Asie du Sud (Figure 5).

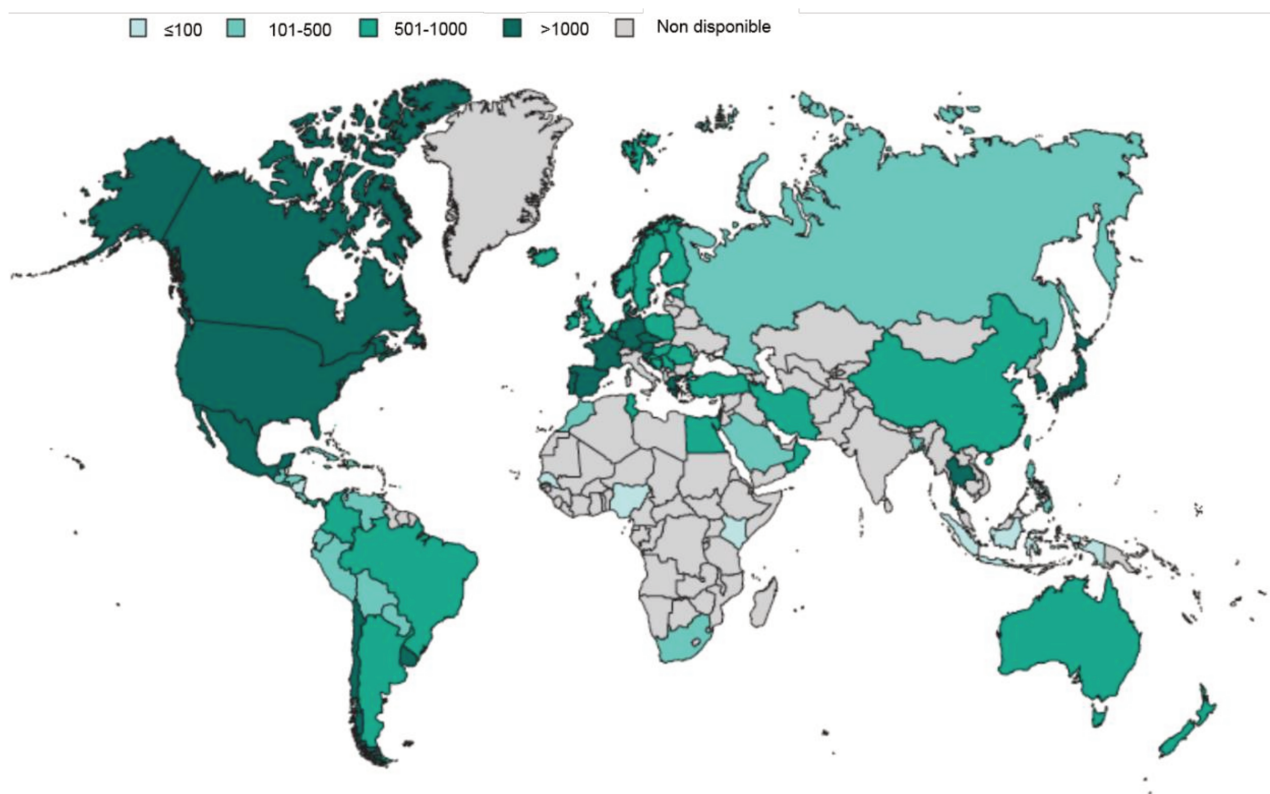


Figure 5. Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée (par million d'habitants).

Traduit de Bello et al., 2017.⁴²

En France, plus de 80.000 personnes sont traitées pour une IRT chaque année, soit une prévalence de 1262 pmh.⁴³ Depuis plus d'une décennie, le nombre de patients traités augmente (ils étaient 50 098 en 2005).⁴⁴ Cette augmentation était de l'ordre de 4% par an entre 2005 et 2012, et depuis d'environ 2%. Elle s'est traduite par une croissance annuelle de la prévalence standardisée sur l'âge et le sexe de 2%, plus forte parmi les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale (5%) que parmi ceux traités par dialyse (1,5%). L'incidence de l'IRT traitée, affichée à 165 pmh en 2016,⁴³ a augmenté de 1% par an entre 2005 et 2014 (après prise en compte du vieillissement et de la croissance de la population générale).⁴⁴ Toutefois, des variations importantes ont été observées selon le statut diabétique. En effet,

l'incidence n'a augmenté que chez les individus atteints d'un diabète de type 2 (4% par an), alors qu'elle est restée stable, voire a diminué, chez les individus sans diabète (0,4%) ou avec un diabète de type 1 (-4,0%).⁴⁴ Ces tendances sont similaires à celles décrites dans d'autres pays à haut revenus.⁴¹

Facteurs de risque

On distingue généralement les facteurs de risque d'initiation et de progression de la MRC, les premiers étant associés au démarrage du cycle de perte des néphrons, et les seconds à la pérennisation de ce cycle.⁴⁵ Mais souvent, les facteurs de risque jouent un double rôle dans la MRC. Les principaux facteurs de risque d'initiation et de progression de la MRC sont listés dans le Tableau 2. Les connaissances sur l'ensemble des facteurs et des mécanismes participant au développement et à la progression de la MRC restent toutefois parcellaires.⁴⁶

Tableau 2. Liste des facteurs de risque de la maladie rénale chronique.^{11,45,47,48}

Facteurs de risque d'initiation	Facteurs de risque de progression
	Albuminurie/ protéinurie
Age avancé	
Niveau socio-économique bas	
Génétique (polymorphismes des gènes liés à l'uromoduline, l'apolipoprotéine L1, au système rénine-angiotensine)	
Antécédent familial de MRC	
Petit poids de naissance	Petit poids de naissance
Obésité	Obésité
Diabète	Défaut de contrôle glycémique
Hypertension artérielle	Défaut de contrôle de l'hypertension
Néphrotoxiques (alcool, stupéfiants, métaux lourds, AINS)	Néphrotoxiques
Insuffisance rénale aigüe	
Lithiase rénale	
Obstruction, reflux ou infection des voies urinaires	
	Diète riche en protéine

Abréviations : MRC, maladie rénale chronique ; IRT, insuffisance rénale terminale ; AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Trois facteurs méritent une attention spéciale en raison de leur contribution au poids croissant de la MRC dans le monde: le vieillissement, le diabète et l'hypertension artérielle.⁴⁹

Le vieillissement est responsable d'une série d'altérations anatomo-physiologiques des reins avec, notamment, une diminution du DFG à la vitesse moyenne d'environ 1 ml/min/1,73m² par an à partir de l'âge de 40 ans.⁵⁰ Outre l'existence de comorbidités et d'autres facteurs d'atteintes rénales (dont certains médicaments et la déshydratation), cette diminution de la fonction rénale rend les personnes âgées plus susceptibles de développer une MRC comme le montre la Figure 4. L'incidence de l'IRT traitée augmente également de façon importante avec l'âge. En France, l'âge médian des patients à l'initiation de la dialyse est d'environ 70 ans.⁴⁴ Par ailleurs, la proportion de patients âgés de plus de 85 ans est passée de 6% en 2005 à 11% en 2014.

Le diabète est une maladie chronique résultant de l'atteinte de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline.⁵¹ Son diagnostic est basé sur la détection d'un HbA1C \geq 6,5%, d'une glycémie à jeun \geq 7,0 mmol/L, ou une glycémie postprandiale \geq 11,1 mmol/L. Entre 8 et 9%

de la population mondiale en est atteinte, soit près de 425 millions de personnes.⁵² On estime que la prévalence du diabète devrait atteindre 10% à l'horizon 2045, soit 200 millions de personnes en plus vivant avec cette maladie. Une néphropathie diabétique, le plus souvent évoluant avec une hyperfiltration, suivie d'une albuminurie persistante et du déclin du DFG, apparaît chez 40% des individus avec un diabète type 2.⁵³ Des données américaines montrent un odds ratio (OR) ajusté¹ de MRC associé au diabète de 1,45 (1,39-1,52) chez des patients à haut risque pour une MRC (étude KEEP- Kidney Early Evaluation Program) et de 2,68 (2,17-3,33) dans la population générale (enquête NHANES).⁵⁴ Alors que les DALYs standardisés par âge ont diminué entre 2005 et 2015 pour toutes les causes de MRC, ils ont augmenté de 3% pour la MRC liée au diabète.⁵⁵ Le diabète constitue la principale cause d'IRT en Amérique du Nord et en Asie.⁴¹ En France, la néphropathie diabétique concernait 22% des patients initiant un traitement de suppléance rénale en 2016.⁴³ Au total, 42% des patients incidents avaient un diabète associé à une néphropathie diabétique ou à un autre type de néphropathie.

Le lien entre la pression artérielle et les complications cardiovasculaires et rénales est linéaire, avec un excès de risque documenté à des niveaux relativement faibles de pression (à partir de 115 mm Hg pour la systolique).⁵⁶ Un seuil de pression artérielle tenant compte de la balance bénéfice-risque associée au traitement antihypertenseur a toutefois été proposé pour la pratique clinique. Ainsi, l'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle au cabinet médical de ≥ 140 mm Hg pour la systolique, et de ≥ 90 mm Hg pour la diastolique. La pression artérielle élevée constitue le premier facteur de risque de mortalité et morbidité chez les femmes, et le deuxième chez les hommes (après le tabagisme).⁵⁵ En France, la prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes est de

¹ Ajusté sur l'âge, le sexe, l'ethnie, le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle auto-rapportée et les comorbidités cardiovasculaires.

31%, avec un fort gradient d'âge (de 6% chez les 18-34 ans à 68% chez les 65-74 ans).⁵⁷ En ce qui concerne la MRC, l'hypertension artérielle est à la fois un facteur de risque et une conséquence.⁵⁸ On observe ainsi une augmentation importante de la prévalence de l'hypertension avec le déclin du DFG. Environ 90% des patients suivis en néphrologie pour une MRC modérée à sévère (DFG <60 ml/min/1,72m²) en France ont une hypertension.⁵⁹ De même, la néphropathie hypertensive est l'une des deux principales causes d'IRT traitée dans le monde (avec le diabète). En France, elle correspond à 23% des maladies rénales initiales chez les patients traitées par dialyse.⁴³ **Le contrôle de la pression artérielle constitue avec l'inhibition du système rénine angiotensine l'un des objectifs majeurs du traitement de la MRC, aussi bien pour ralentir la progression de la maladie que pour prévenir les évènements cardiovasculaires.**²⁰

Pronostic de la MRC

Les connaissances sur le pronostic associé à la MRC avant le stade terminal, a beaucoup progressé depuis les années 2000, contribuant à la reconnaissance de la sévérité de cet état. En particulier, les études menées par le consortium CKD-PC ont mis en lumière l'ampleur de l'impact de la MRC sur diverses complications (Figure 6) ⁶⁰:

- un DFG diminué et des niveaux élevés d'albuminurie sont associés à un risque relatif plus important d'évènements rénaux (insuffisance rénale terminale ou aigüe) et non-rénaux (mortalité globale et cardiovasculaire), et ce de façon cohérente pour tous les évènements évalués ;
- les effets du DFG et de l'albuminurie sont indépendants entre eux (ce qui a justifié l'inclusion de l'albuminurie dans la définition de la MRC) ;
- les risques relatifs sont plus élevés pour les évènements rénaux, indiquant une plus grande spécificité de l'association du DFG et de l'albuminurie avec ce type de complication ;

- une forte hausse du risque relatif est observée entre les valeurs de DFG situées entre 30 et 59 ml/min/1,72m² (d'où la suggestion de diviser le stade 3 de la MRC en deux [3a et 3b])
- les risques relatifs des évènements associés à la baisse du DFG et à l'augmentation de l'albuminurie sont comparables quel que soit l'âge et le sexe, mais les risques absolus augmentent avec l'âge et sont plus élevés chez l'homme que chez la femme, Il fait souligner que le risque d'évolution vers l'IRT ou le décès varie de façon importante selon le stade de la MRC et l'âge. Par exemple, pour un DFG de 45 ml/min/1,72m², le taux d'incidence de l'IRT est près de 4 fois plus élevé que celui des décès dans la tranche d'âge 18-54 ans, 47 versus 13 pour 1000 personnes-année (PA),⁶¹ tandis que les deux taux sont proches dans la tranche 55-64 ans, 28 versus 22/1000 PA, et que le taux d'IRT est plus faible que celui du décès dans les tranches 65-75 ans, 23 versus 37/1000 PA, et 75 ans ou plus, 10 versus 85/1000 PA. Enfin, les effets du DFG et de l'albuminurie sur le risque absolu de mortalité sont plus forts chez les personnes âgées que chez les jeunes, contrairement à ce que l'on observe pour le risque relatif.

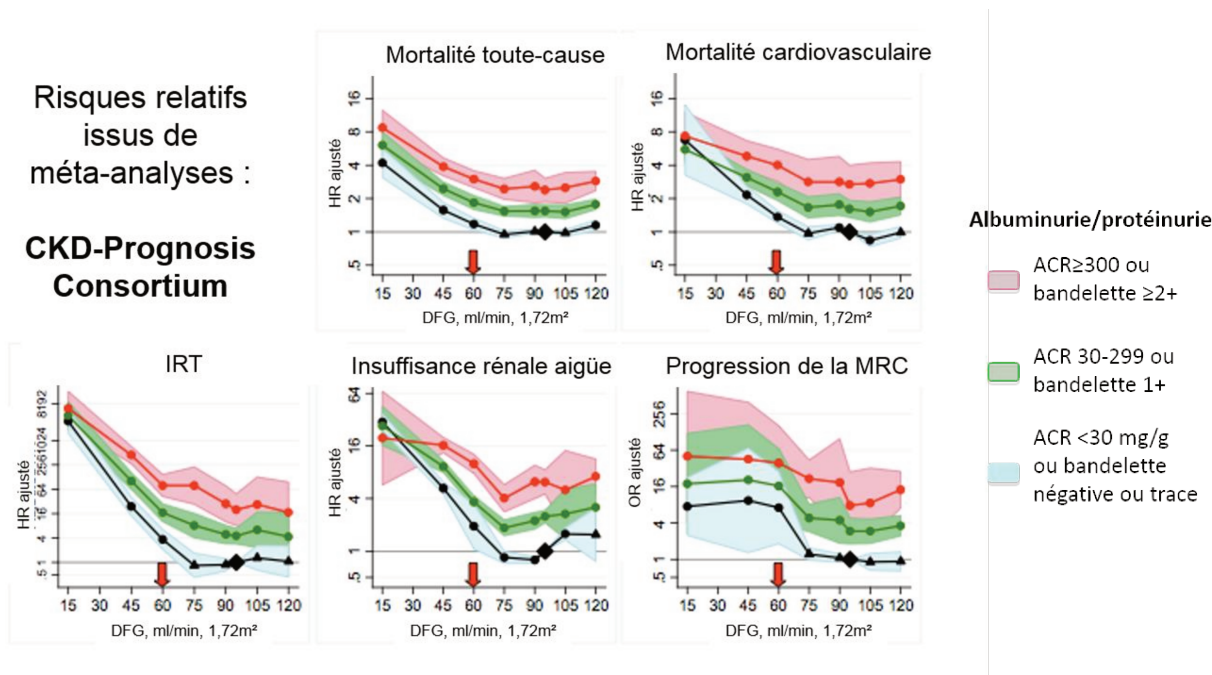


Figure 6. Risques relatifs de mortalité toute cause et cardiovasculaire, d'insuffisance rénale terminale et aiguë, et de progression de la MRC dans des cohortes en population générale.

Le losange indique le point de référence (DFG et ACR égaux à 95 ml/min/1,72m² et 30 mg/g (bandelette négative), respectivement). Les cercles indiquent une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) par rapport à la référence, les triangles, eux, indiquent une non-significativité. Les flèches rouges indiquent un DFG < 60 ml/min/1,72m². Abréviations : IRT, insuffisance rénale terminale ; MRC, maladie rénale chronique ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; ACR, ratio albuminurie/créatinurie ; HR, hazard ratio ; OR, odds ratio. Traduit et adapté de Levey et al., 2011.⁶⁰

Pronostic de l'IRT traitée

Chez les patients au stade terminal de la MRC, le pronostic dépend non seulement de la maladie et des complications associées, mais aussi du traitement. Parmi les méthodes de suppléance rénale, la transplantation rénale est celle associée à une meilleure survie^{62,63} et qualité de vie,⁶⁴ la dialyse péritonéale et l'hémodialyse étant, d'une façon générale,

équivalentes en termes de risque de mortalité.⁶⁵ **L'abord vasculaire est une source importante de morbimortalité pour les patients traités en hémodialyse.** L'étude DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), qui rassemble des données recueillies entre 1996 et 2004 (phases 1 et 2 de l'étude) dans 12 pays, a estimé un taux d'hospitalisation en lien avec l'abord vasculaire pour hémodialyse entre 24 et 39/100 PA.⁶⁶ Ce taux d'hospitalisation était proche de celui pour les causes cardiovasculaires (entre 28 et 38/ 100 PA) et supérieur au taux d'hospitalisation pour infection (entre 13 et 25/ 100 PA). De plus, le type d'abord vasculaire semble influencer de façon importante la survie en hémodialyse.

2. L'évaluation des pratiques cliniques

L'évaluation des pratiques dans la MRC est un domaine émergent de la recherche en néphrologie, dans lequel les registres de l'IRT et les cohortes de patients jouent un rôle de plus en plus important.

2.1 La médecine factuelle et les recommandations

L'évaluation des pratiques cliniques s'inscrit dans ce l'on appelle la médecine factuelle (29 700 occurrences sur Google), ou la médecine fondée sur des données probantes (9260 occurrences), ou fondée sur les faits (9160 occurrences) ou, encore, fondée sur la preuve (5450 occurrences). Toutes ces appellations correspondent au concept d'evidence-based medicine formalisé par un groupe de chercheurs de l'Université McMaster en Ontario, Canada, dans les années 90.²² Avec le développement de la recherche clinique dans les années 70, la pratique médicale, jusqu' alors en grande partie appuyée sur le raisonnement physiopathologique et l'observation non-systématique, a évolué de façon à valoriser les apports de la production scientifique dans la pratique clinique. Une plus grande compétence dans l'interprétation de la littérature médicale a été exigée des cliniciens. Une

profusion de recommandations et de directives médicales ont été conçues avec une méthodologie rigoureuse. Ainsi a émergé la médecine factuelle, caractérisée par l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse de données probantes dans les soins prodigués aux patients.⁶⁸

Les recommandations des agences de santé et des sociétés savantes portant sur la prise en charge des patients sont emblématiques de la médecine factuelle. Le volume substantiel d'information issue de la recherche et la complexification des patients ont contribué, d'une part, au foisonnement des recommandations, et d'autre part, à l'acceptation de ces recommandations par les cliniciens.⁶⁹ **La National Kidney Foundation, a publié plusieurs recommandations sur la prise en charge de la MRC et de ses complications cardiovasculaires et métaboliques, dont l'anémie et la maladie minérale et osseuse, ainsi que sur celle de l'insuffisance rénale aiguë, et de l'insuffisance rénale terminale, notamment sur les abords vasculaires pour hémodialyse qui sont largement adoptées internationalement.**⁷⁰ Les recommandations apparaissent ainsi comme un support à la décision dans la pratique clinique.⁷¹ Pour cela, il est souhaitable que les recommandations reposent sur une méthodologie ouverte à l'examen public, soient régulièrement mises à jour, et dérivent de données scientifiques du plus haut niveau de preuve.⁷²

Visant à faciliter le jugement des cliniciens sur la confiance pouvant être accordée à ces recommandations, plusieurs critères ont été proposés pour hiérarchiser le niveau de preuve et le poids associés aux recommandations.⁷³ Le critère le plus répandu est le GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (Tableau 3)).^{71,74,75} Selon le critère GRADE, le niveau de preuve, ou la qualité des données scientifiques, fait référence à la confiance que l'on peut avoir sur l'exactitude de l'estimation de l'effet. Le poids d'une recommandation correspond à l'appréciation du rapport bénéfice-risque associée à l'adhérence à cette recommandation.²⁵

Tableau 3. Critères GRADE du niveau de preuve et du poids associés à des recommandations de pratiques cliniques.

Classe	Définition
Niveau de preuve	
Elevé (A)	Nous avons une confiance élevée dans l'estimation de l'effet : celle-ci doit être très proche du véritable effet
Modéré (B)	Nous avons une confiance modérée dans l'estimation de l'effet : celle-ci est probablement proche du véritable effet, mais il est possible qu'elle soit nettement différente
Faible (C)	Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet : celle-ci peut être nettement différente du véritable effet
Très faible (D)	Nous avons très peu de confiance dans l'estimation de l'effet : il est probable que celle-ci soit nettement différente du véritable effet
Poids de la recommandation	
Forte (1)	Le groupe de travail est confiant dans le fait que les effets souhaitables de l'adhésion à une recommandation l'emportent sur les effets indésirables
Faible (2)	Indique que les effets souhaitables de l'adhésion à une recommandation l'emportent probablement sur les effets indésirables, mais le groupe de travail est moins confiant.

Adapté de la Haute Autorité de Santé⁷³, basé sur Balshem et al.⁷⁴ et Guyatt et al.⁷⁵

Le classement du niveau de preuve doit être basé sur une revue systématique de la littérature. Il prend en compte^{71,74} :

- le type d'étude (essai contrôlé randomisé [ECR] ou observationnelle) ;
- la qualité des données (imprécision, risque de biais) ;
- la cohérence des résultats entre les différentes études ;
- le caractère direct de transposition des résultats (quand la population, l'intervention et le critère de jugement correspondent à une recommandation donnée) ;
- le potentiel biais de publication ;
- l'appréciation de la taille de l'effet ;

- et l'existence d'une relation dose-réponse et des possibles facteurs de confusion.

Dans ce cadre, le type d'étude est le premier critère à être apprécié. Les ECR sont considérés comme le type d'étude apportant le plus haut niveau de preuve ; les études observationnelles n'en apporteraient qu'un niveau faible. Les ECR sont considérés comme la méthode de référence pour l'évaluation des pratiques cliniques (notamment celles à visée thérapeutique). Toutefois, il y a des nombreuses situations où les études observationnelles sont pertinentes. La complémentarité entre ECR et études observationnelles dans l'évaluation des pratiques cliniques est discutée ci-dessous.

2.2 Les essais contrôlés randomisés et les études observationnelles dans l'évaluation des pratiques cliniques

Les ECR consistent à utiliser un critère de jugement bien défini pour déterminer l'efficacité et la sûreté d'une intervention dans des conditions strictement contrôlés. Les patients sont affectés de façon aléatoire aux groupes de traitement et de contrôle (placebo ou méthode de référence). Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude maximisent l'homogénéité des groupes de comparaison. Une attention particulière est portée à l'adhérence au traitement et au suivi des participants. Cet ensemble de procédures vise à maximiser la validité interne des résultats, c'est-à-dire, le fait que les résultats puissent être attribués à l'intervention. Néanmoins, de nombreuses limites en découlent.⁷⁶

Du fait de critères d'inclusion et d'exclusion très restrictifs, la validité externe (généralisabilité) des résultats des ECR est souvent limitée. De même, les protocoles très précis des ECR sont difficiles à reproduire dans la pratique clinique, ce qui peut se traduire par une réduction de l'effet du traitement dans la vie réelle. Le nombre de participants et la durée des ECR peuvent être insuffisants pour évaluer des évènements indésirables peu fréquents. Pour des raisons pratiques, des critères de jugement composite ou de

substitution sont parfois employés dans les ECR, dont la pertinence pour les patients n'est pas évidente.^{76,77} Les essais pragmatiques emploient des protocoles plus flexibles visant à augmenter la portée de leurs résultats. Ils sont toutefois confrontés à de nombreuses difficultés, dont l'obtention du consentement éclairé.⁷⁸ **Parmi l'ensemble des spécialités médicales, la néphrologie affiche le plus faible nombre d'ECR.⁴⁶ De plus, les individus avec une MRC sont souvent exclus des ECR ciblant une thérapie non spécifique aux maladies rénales, tels que certains antihypertenseurs ou médicaments à visée cardiovasculaire notamment.²⁰**

Les études observationnelles se distinguent des ECR par l'absence de contrôle sur l'allocation des groupes de comparaison et sur les interventions d'intérêt.⁷⁹ Elles incluent plusieurs modèles d'études^{80,81} qui vont des rapports d'une série de cas et des études transversales aux études cas-témoin ou de cohorte, et aux études écologiques.⁸²

Chacun des modèles d'étude observationnelle présente des forces et des limites particulières. D'une façon générale, ces modèles sont très utiles pour générer des hypothèses.⁸⁰ Toutefois, ils sont susceptibles de fournir des résultats biaisés du fait d'une confusion résiduelle.^{83,84} Dans la pratique clinique, les prescriptions médicales sont orientées par le profil pronostique des patients, ce qui se traduit par un biais d'indication dans les études observationnelles.⁸⁴ Dans les ECR, les procédures de randomisation et l'intervention en aveugle réduisent ce type de biais. Pour cette raison, les études observationnelles ont maintes fois été dévalorisées, voire dénigrées.⁸⁵

Les études observationnelles sont, néanmoins, plus pertinentes que les ECR lorsque les questions de recherche sont d'ordre étiologique, diagnostique ou pronostique.⁸⁰ Ceci est également vrai dans certaines situations d'évaluation interventionnelle.⁸⁵ Souvent, lorsque les critères de jugement sont peu fréquents ou qu'ils surviennent à long terme, les ECR sont inadaptés du fait d'un nombre de sujets et d'un temps de suivi nécessaires trop importants.

Plus rarement, quand la taille de l'effet estimé est très importante et que l'influence de facteurs de confusion est peu probable, les ECR sont considérés comme inutiles.

Les ECR peuvent aussi être impraticables à cause des barrières éthiques ou de la réticence des cliniciens et des patients à y participer. La comparaison des modalités de dialyse, dialyse péritonéale et hémodialyse, est un bon exemple de la difficulté à mettre en place un ECR dans certains contextes en néphrologie. En l'absence de contre-indication pour l'une ou l'autre des modalités de dialyse, le choix entre la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse devrait être guidé par le rapport bénéfice-risque. Un ECR a ainsi été mis en place dans 38 centres de dialyse au Pays-Bas pour évaluer le pronostic associé à la première modalité de dialyse chronique utilisée.⁸⁶ Cet ECR a été arrêté en raison du faible taux de recrutement. Des 773 patients identifiés comme éligibles au cours d'une période de trois ans de recrutement, seuls 38 ont participé au tirage au sort. Les 735 patients restant avaient une préférence pour l'une ou l'autre des deux modalités et n'ont pas pu être inclus. Ainsi, les preuves dans ce domaine proviennent exclusivement d'études observationnelles, dont les résultats sont contradictoires.⁸⁷

Enfin, les études observationnelles sont essentielles pour compléter les informations issues des ECR, en particulier en ce qui concerne l'efficacité, la sûreté et la mise en place des interventions dans la vie réelle. Les études observationnelles peuvent rendre compte de l'ensemble de la population cible et du contexte dans lequel les pratiques cliniques s'insèrent (socio-économique, accessibilité aux soins, entre autres).⁸⁵

2.3 Les bases de données observationnelles en néphrologie

Les registres

Le rôle historique des registres dans l'évaluation de la dialyse et de la transplantation rénale a été souligné plus haut.⁷ Ils consistent à enregistrer de façon systématique et

continu, et à suivre l'ensemble des patients dialysés ou greffés pour IRT dans une zone géographique définie, une région ou un pays.^{88,89} Le registre des traitements de suppléance rénale européen de l'ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association), créé en 1964, a été le premier mis en place. Beaucoup d'autres se sont ensuite développés au niveau international, national ou régional. En France, les néphrologues ont d'abord contribué au registre européen, et à partir de 2002, au registre national Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). En 2017, le rapport de l'USRDS rapportait des taux d'incidence et de prévalence de l'IRT traitée provenant de 73 registres dans le monde.⁴¹ En revanche, les registres de MRC sont rares avant le stade terminal. Le registre national NRHP⁹⁰ (National Renal Healthcare Program) en Uruguay et le registre régional CKD-QLD (Chronic Kidney Disease - Queensland) en Australie⁹¹ en sont des exemples.

Lorsque les registres sont exhaustifs (cas et événements d'intérêt) et leurs données de qualité, ils constituent un outil important pour la prévision des besoins en santé, l'amélioration de la qualité des soins et la recherche épidémiologique.⁸⁹ Ils sont utiles pour ⁸⁹:

- quantifier l'incidence et la prévalence de l'IRT traitée ;
- surveiller les tendances des traitements et du pronostic de l'IRT ;
- décrire les pratiques cliniques ;
- étudier les facteurs influençant le pronostic des patients;
- évaluer l'efficacité en vie réelle d'un traitement ;
- et identifier des complications à long-terme dans les ECR par suivi passif.

Le principal avantage des études fondées sur des registres est leur généralisation à l'ensemble de la population.⁹² Néanmoins, le nombre des variables disponibles dans les

registres est souvent restreint, du fait de la difficulté et du coût d'un recueil de nombreuses variables sur un nombre important de sujets.

Les cohortes

Les études fondées sur des échantillons de patients, idéalement obtenus par tirage au sort, sont une approche plus efficace pour une analyse approfondie des aspects de la MRC. L'étude de cohorte prospective internationale DOPPS (Dialysis Outcome and Practice Pattern Study), mise en place en 1996, en est l'un des meilleurs exemples. La mise en place de cette étude a été motivée par l'hypothèse que les différences de survie, de morbidité et de qualité de vie des patients observées entre pays étaient influencées par des variations mesurables des pratiques cliniques.^{93,94} L'échantillonnage dans l'étude DOPPS est fait par grappe : d'abord, les centres d'hémodialyse sont sélectionnés pour leur représentativité au sein de leur pays ; ensuite, les patients des centres sélectionnés sont tirés au sort. La diversité des pratiques entre les centres d'hémodialyse permet l'application de méthodes pour tenir compte du risque du biais d'indication, tels que les analyses au niveau des centres ou employant des variables instrumentales.

En comparant les pratiques cliniques entre pays, l'étude DOPPS a contribué à la compréhension de l'impact en vie réelle de plusieurs d'entre elles qui n'avaient jamais été évaluées par des ECR. Par exemple, la comparaison internationale des pratiques en matière d'abord vasculaire pour hémodialyse a mis en évidence une grande variation des taux d'utilisation des fistules artérioveineuses entre les Etats-Unis, l'Europe, et le Japon, ce qui était associé au pronostic des patients. Plus récemment, des études du même type ont été proposées pour évaluer les pratiques en dialyse péritonéale (PDOPPS - Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) et dans la MRC avant traitement de suppléance (CKDopps - Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study).

L'étude CRIC (The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study) est l'une des premières et plus influentes études cliniques dans la MRC en amont du stade terminal. Il s'agit d'une

étude multicentrique et prospective américaine incluant un échantillon non probabiliste de patients avec une maladie rénale modérée à sévère et d'origines ethniques diverses.⁹⁵ Depuis son démarrage en 2001, l'étude CRIC a été à l'origine à plus d'une centaine d'articles scientifiques portant sur divers aspects de la MRC.⁹⁶ Il s'agit de la plus grande cohorte sur la MRC aux Etats-Unis. Plusieurs études dans le monde s'en inspirent pour leur méthodologie, dont l'étude allemande GCKD⁹⁷ (German Chronic Kidney Disease study) et CKD-JAC⁹⁸ (Chronic Kidney Disease Japan cohort).

Mise en place en 2013, l'étude française CKD-REIN (Chronic Kidney Disease- Renal Epidemiology and Information Network) repose sur un échantillon de patients suivis en néphrologie dans 40 consultations représentatives géographiquement et du point de vue du statut public ou privé des établissements. La cohorte CKD-REIN dispose d'un recueil extensif de données à l'échelon individuel sur les caractéristiques sociodémographiques, biologiques, cliniques, et sur les mesures de l'état de santé rapportées par le patient (patient-reported outcomes), ainsi qu'à l'échelon des néphrologues et des établissements sur les pratiques néphrologiques.⁹⁹

Les consortiums d'études centrées sur la MRC constituent également une importante source de données. Les contributions du consortium CKD-PC ont déjà été discutées plus haut. Un autre exemple est le réseau iNET-CKD (International Network of Chronic Kidney Disease Cohort Studies) qui rassemble spécifiquement les cohortes d'individus avec une MRC non terminale et disposant d'une biobanque, telles que CRIC, GCKD, CKD-JAC et la cohorte CKD-REIN en France.

3. Justification et objectifs de la thèse

Bien que les recommandations en néphrologie n'aient pas vocation à définir des normes de soins, leur publication, notamment celles de KDOQI en 2002 et KDIGO en 2012, influence de façon importante les pratiques cliniques.²⁶ Or, parmi les 70 recommandations

KDIGO évaluées selon le critère GRADE, seules 12 (17%) ont un niveau de preuve élevé (Grade A)²⁰ les autres ayant un niveau de preuve modéré (Grade B, n= 36, 51%), ou bas ou très bas (Grade C ou D, n= 21, et 31%). De plus, 41 autres recommandations n'ont pas été évaluées sur le niveau de preuve, et sont fondées sur le bon sens (common sense). Evaluer la diffusion des pratiques cliniques dans la MRC et leur impact sur le pronostic des patients dans la vie réelle est donc nécessaire.

Cette thèse s'appuie sur des données observationnelles de très haute qualité provenant de **trois sources différentes**, avec pour objectif général d'évaluer les pratiques cliniques dans **deux domaines clés de la MRC** : les abords vasculaires pour hémodialyse chez les personnes traitées pour IRT et le contrôle de l'hypertension artérielle dans la MRC avant le stade terminal. Chacun de ces domaines fait l'objet de recommandations internationales par les sociétés savantes de néphrologie et d'autres spécialités. Les objectifs spécifiques de la thèse sont les suivants :

- Etudier la fréquence et les déterminants des abords artérioveineux non fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse, et évaluer l'impact sur la survie à long terme des patients dans le registre REIN.
- Evaluer la prévalence du contrôle de la pression artérielle dans la MRC entre pays dans le monde, en tenant compte des caractéristiques des patients, et comparer les profils thérapeutiques dans le réseau iNET-CKD.
- Evaluer le rôle des apports en sodium et en potassium sur le contrôle de la pression artérielle dans la MRC dans la cohorte CKD-REIN.

Tout d'abord, les bases de données ayant été analysées dans cette thèse sont présentées.

Chapitre II. Sources de données

Nous avons analysé dans cette thèse trois sources de données distinctes : le registre national de suppléance de l'IRT REIN, l'étude de cohorte CKD-REIN et le réseau de cohortes iNET-CKD. Ces sources de données sont présentées ci-dessous.

1. Le registre REIN

Le registre REIN (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie) a été mis en place en 2002 et s'est progressivement déployé sur le territoire national (Figure 7). Ses objectifs généraux sont :

(...) décrire l'incidence et la prévalence des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, les caractéristiques de la population traitée, les modalités de prise en charge et la qualité du traitement en dialyse, l'accès à la liste d'attente et à la greffe ainsi que la survie des malades. Sa finalité est de contribuer à l'élaboration et à l'évaluation de stratégies sanitaires visant à améliorer la prévention et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique et de favoriser la recherche clinique et épidémiologique (Couchoud et al.. Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie. Rapport REIN 2016, page 13).

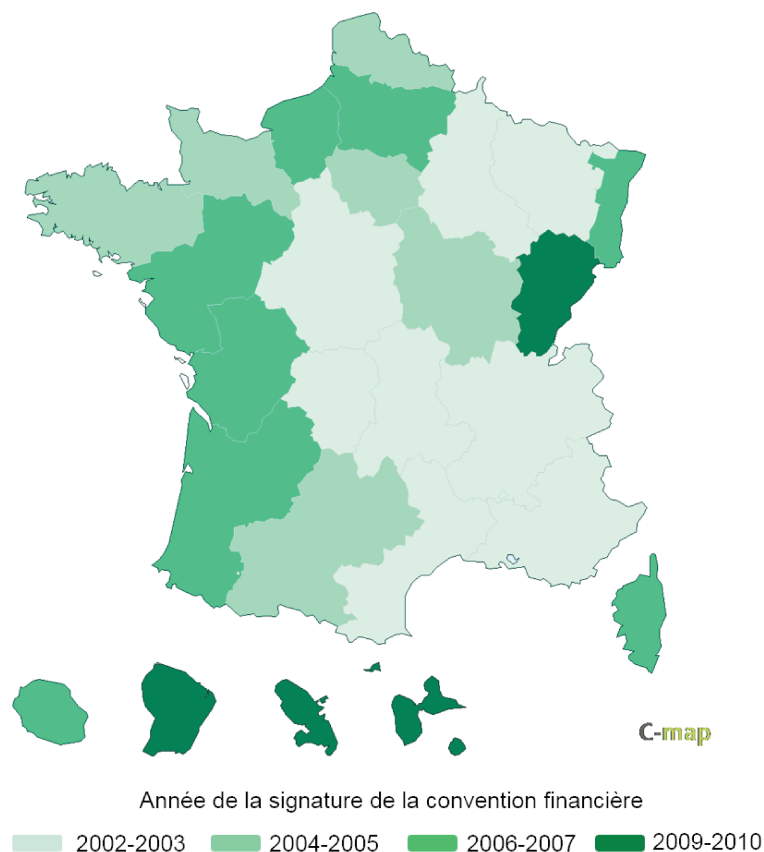


Figure 7. Déploiement du Registre REIN.

Adapté du Rapport REIN 2016, Agence de la biomédecine.⁴³ Crédit carte éditable : <http://cmap.comersis.com>

L'ensemble des patients en traitement de suppléance rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale ou greffe) pour une insuffisance rénale chronique en France y sont inscrits.^{100,101} Les patients sont inclus dans le registre lors du démarrage du traitement. Tout patient récupérant partiellement ou totalement sa fonction rénale dans un délai de 45 jours est exclu. En cas de décès dans ce délai, un groupe d'experts juge du caractère chronique de l'insuffisance rénale et les patients considérés comme aigus sont aussi exclus.

Le registre REIN repose sur le recueil continu et exhaustif d'un nombre limité d'informations concernant l'identification des patients et des structures de prise en charge, la maladie rénale, l'état clinique, les modalités de traitement, et le devenir des patients, et ce au moyen d'un système d'information propre (DIADEM pour la dialyse, CRISTAL pour la

greffe). Le recueil et la qualité de ces informations sont assurés par des attachés de recherche clinique et des néphrologues coordonnateurs dans chaque région. La complétude et l'exactitude des informations obligatoires – identification, démographie, maladie rénale initiale et présence de diabète – sont systématiquement évaluées par comparaison avec le dossier médical et les registres administratifs du centre de prise en charge. Une recherche active est effectuée en vue d'identifier les décès ayant lieu en dehors du contexte de dialyse. Les autres variables du registre, telles que les comorbidités, sont évaluées par des enquêtes de qualité ad hoc.¹⁰¹

Par ailleurs, le registre REIN contribue aux rapports annuels du registre européen ERA-EDTA, du registre américain USRDS, du registre pédiatrique européen de l'*European Society for Paediatric Nephrology/ERA-EDTA*, et de l'*International Quotidian Dialysis*.

2. L'étude CKD-REIN

CKD-REIN (pour Chronic Kidney Disease – Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) est une étude de cohorte prospective menée dans 40 consultations de néphrologie en France.^{99,102} Son objectif général est de « développer une plateforme de recherche destinée à répondre à des questions clés concernant les déterminants et les biomarqueurs associés au pronostic de la MRC et à évaluer l'efficacité de sa prise en charge » (Stengel et al. 2016, page S51).

3033 patients suivis pour une maladie rénale chronique modérée à sévère (DFG <60 ml/min/1.72m²), en amont de tout traitement de suppléance rénale, ont été inclus. Les critères d'inclusion sont : âge égal ou supérieur à 18 ans, DFG estimé entre 15 et 59 ml/min/1,73m² à deux reprises à au moins un mois d'intervalle et sans antécédent de transplantation rénale. Les patients refusant d'y participer ou ne pouvant pas signer le consentement éclairé, ainsi que ceux prévoyant de déménager, ont été exclus.

L'échantillonnage de CKD-REIN a démarré par la sélection des consultations de néphrologie. Dans le but de constituer un échantillon représentatif national, les 241 établissements de l'hexagone offrant ces consultations ont été identifiés et classés par région et selon leur statut légal (public, privé à but lucratif et privé à but non lucratif). La sélection des sites investigateurs a été réalisée en deux étapes :

1) sélection de 22 départements répartis sur l'ensemble du territoire afin de tenir compte des variations géographiques attendues de prévalence de la MRC, compte tenu des variations régionales connues de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale à partir du registre REIN;

2) inclusion de l'ensemble des structures dans les départements sélectionnés disposant de 5 structures ou moins, et un échantillon des structures recensées dans les 15 autres départements.

Les structures participantes devraient être en mesure de fournir une liste de tous les patients de consultation éligibles et prendre en charge un nombre suffisant de patients pour permettre d'en inclure au moins 60. 46 consultations de néphrologie ont été pré-sélectionnées sur ces critères, parmi lesquelles 40 ont finalement participé à l'étude. Ensuite, l'ensemble des patients vus en consultation ont été recensés. Ceux éligibles et ayant donné leur consentement éclairé ont été inclus dans l'étude lors d'une consultation de routine sur la période de 2013 à 2016. Les patients âgés de moins de 50 ans ont été volontairement surreprésentés de façon à augmenter la puissance de l'étude dans cette tranche d'âge. La comparaison des patients inclus et non inclus atteste de cette différence d'âge moyenne (66 versus 72 ans, respectivement, $p < 0.001$), mais aussi d'une plus forte participation masculine (65% versus 59%, $p < 0.001$). Les patients étaient toutefois comparables en ce qui concerne la prévalence de diabète (38%) et le stade de la MRC (60% stade 3 et 40% stade 4).

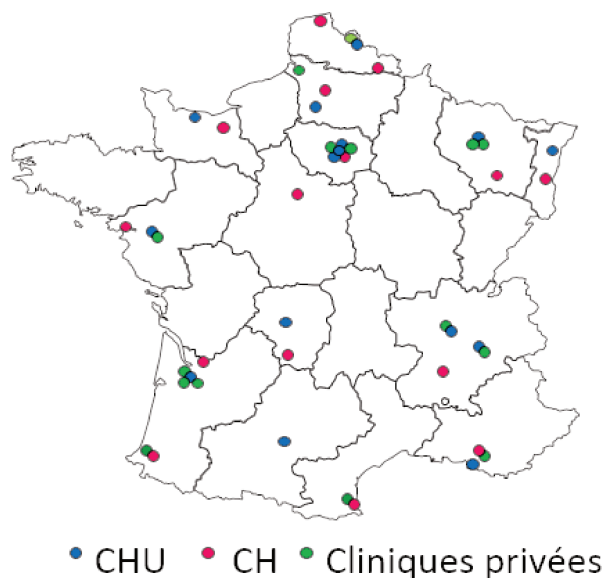


Figure 8. Distribution géographique et statut légal des consultations de néphrologie participant à l'étude CKD-REIN.

Abréviations : CHU, centre hospitalo-universitaires ; CH, centre hospitaliers.

Le suivi des patients est en cours (suivi médian de 2,1 ans, intervalle interquartile [IQR] 1,9-3,0 en avril 2018), pour une durée de 5 ans. Les informations recueillies dans le cadre de l'étude lors de l'inclusion et des suivis annuels concernent les patients, les néphrologues et les établissements de soins (Figure 9). Le recueil des informations est principalement assuré par des attachés de recherche clinique, mais compte aussi avec des auto-questionnaires et des liens avec d'autres bases de données (incluant le registre REIN). Une biobanque a été constituée.

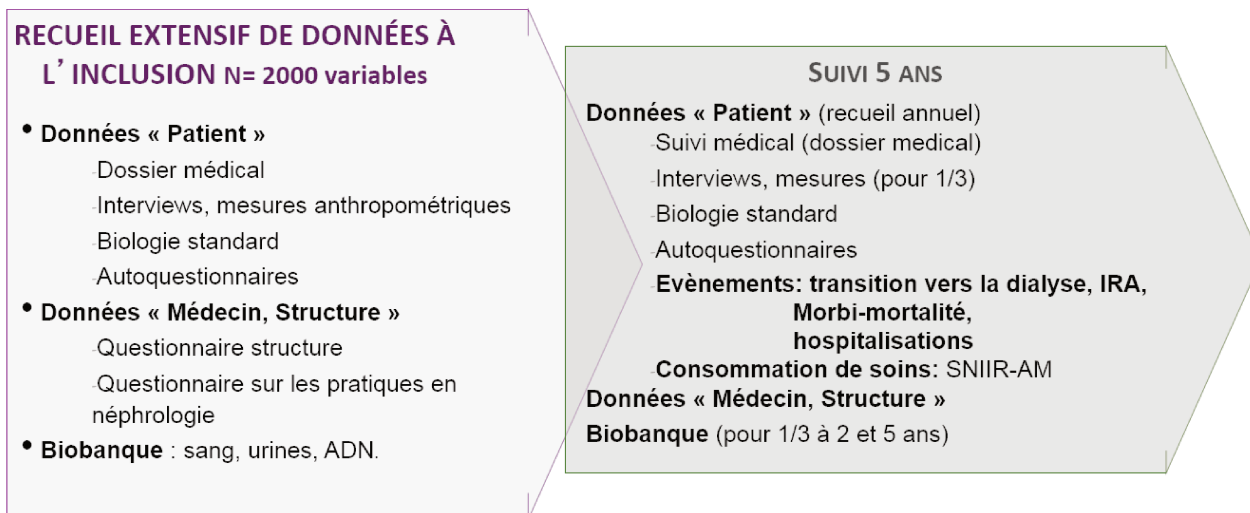


Figure 9. Schéma de recueil des informations dans le cadre de l'étude CKD-REIN.

Abréviation : IRT, insuffisance rénale terminale.

L'étude CKD-REIN contribue au réseau iNET-CKD ainsi qu'à l'étude internationale CKDopps, qui recueille des données similaires en Allemagne, au Brésil, aux Etats-Unis et au Japon.¹⁰³

3. International Network of Chronic Kidney Disease Cohort Studies - iNET-CKD

Le réseau iNET-CKD rassemble en ensemble d'études de cohorte clinique dans la maladie rénale chronique. Ce réseau a été mis en place pour encourager la recherche collaborative, favoriser l'échange d'expertise et créer des opportunités de formation à la recherche.¹⁰⁴ Il est soutenu par la société internationale de néphrologie ISN. Les critères d'inclusion dans le réseau iNET-CKD sont :

- Etudes de cohorte prospectives incluant des individus avec une maladie rénale chronique tout stade et avec constitution d'une biobanque.

- Echantillon d'au moins 1000 individus pour les cohortes d'adultes, d'au moins 300 pour les cohortes d'enfants.
- Suivi égal ou supérieur à trois ans.

Les critères d'exclusion sont :

- études dans l'IRT ;
- études en population générale ;
- ECR ;
- et base de données cliniques.

L'étude CKD-REIN, coordonnée par Bénédicte Stengel au sein de l'équipe Rein & Cœur, participe à l'iNET-CKD. A ce titre, nous avons proposé un protocole de recherche au comité de pilotage d'iNET-CKD, portant sur la comparaison internationale du contrôle de l'hypertension. Ce projet est le premier à avoir été retenu par ce comité pour figurer dans la séance iNET-CKD qui a eu lieu au congrès mondial de néphrologie (World Congress of Nephrology, WCN) à Mexico huit mois plus tard. La Figure 10 présente le type de recrutement et le nombre de participants inclus dans nos analyses, par étude. L'Annexe 1 présente les noms, acronymes, et références bibliographiques des études.

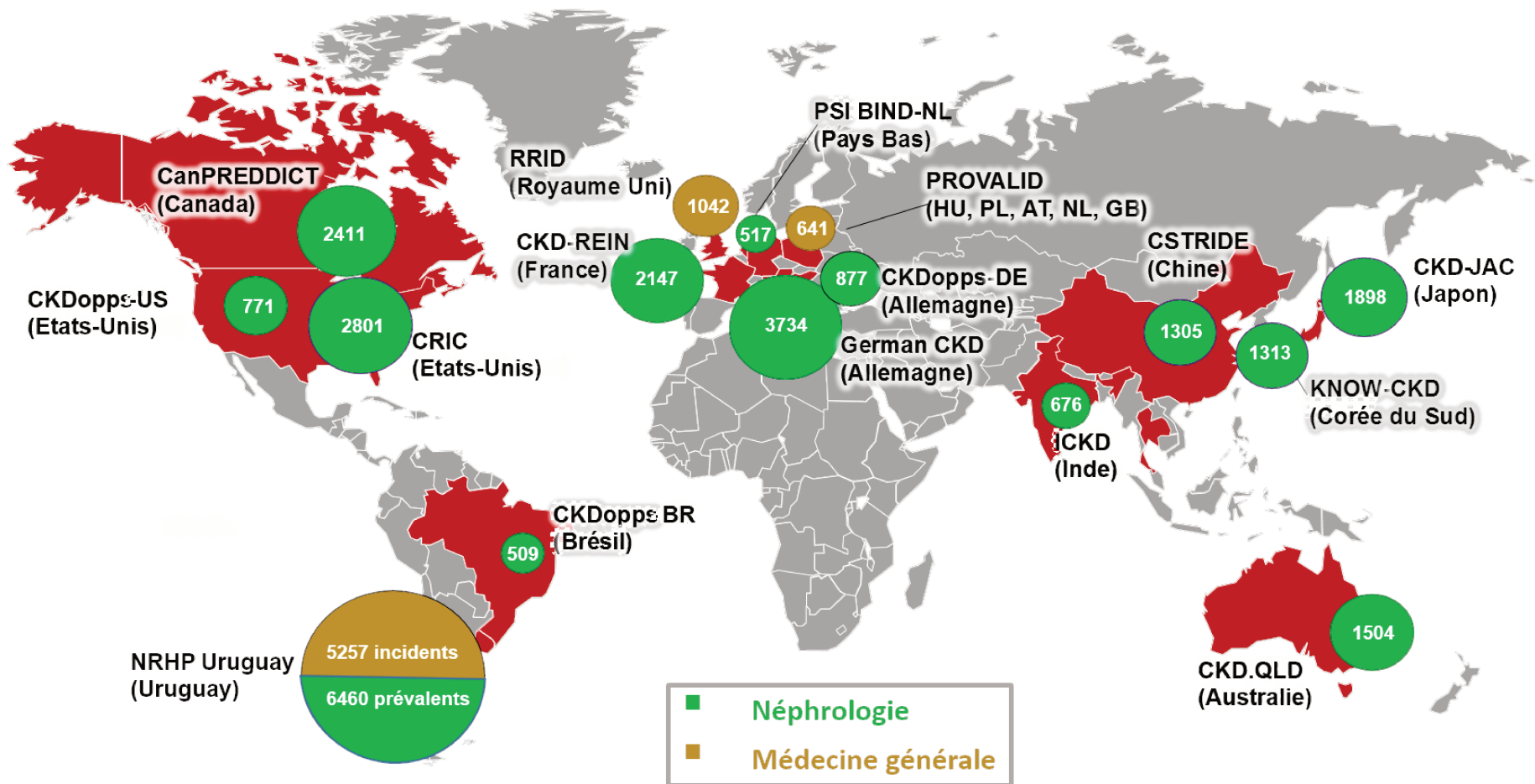


Figure 10. Type de recrutement et nombre de patients inclus dans les analyses portant sur le réseau iNET-CKD, par étude.

Chapitre III. Abords artérioveineux non-fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse

1. Contexte

L'hémodialyse est la méthode de suppléance rénale la plus fréquente en France, utilisée chez 86% des patients incidents et 52% des prévalents.⁴³ Il s'agit d'une méthode d'épuration extrarénale où les échanges entre le sang et la solution pour dialyse se réalisent à travers une membrane semi-perméable artificielle.¹⁰⁵ L'exposition du sang à cette membrane requiert la mise en place d'une voie d'abord vasculaire pour hémodialyse. Trois types d'abords vasculaires sont possibles : la fistule artérioveineuse, le pontage artérioveineux, et le cathéter veineux central (Figure 11).

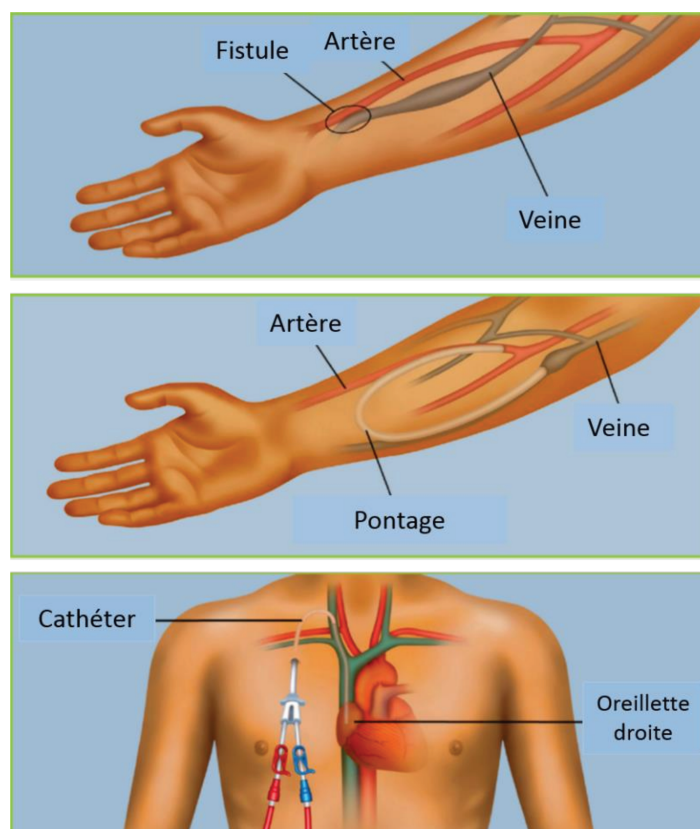


Figure 11. Abords vasculaires pour hémodialyse.

Crédit de l'image : © 2016, 2017, Fresenius Medical Care.

Bien qu'indispensables, les abords vasculaires pour hémodialyse représentent une importante source de morbidité. Leurs complications incluent, entre autres, les thromboses, les sténoses vasculaires et les infections.^{106,107} Le pronostic des patients semble étroitement lié au type d'abord vasculaire utilisé. Des nombreuses études font état d'une meilleure survie, ainsi que d'une moindre morbidité, chez les patients dialysés sur fistule par rapport à ceux dialysés sur pontage ou cathéter.^{66,108-113} De ce fait, la Haute Autorité de Santé¹¹⁴ et les sociétés savantes telles que l'European Society for Vascular Surgery,¹¹⁵ l'ERA-EDTA,¹¹⁶ la National Kidney Foundation,¹¹⁷ et la Society for Vascular Surgery¹¹⁸ recommandent l'hémodialyse sur fistule en première intention. Si la confection d'une fistule n'est pas viable, les pontages sont à préférer aux cathéters. Cependant, l'utilisation des abords artérioveineux (AV), fistule ou pontage, est limitée dans le monde. Par exemple, seulement 18% des patients aux Etats-Unis démarrent l'hémodialyse sur abord AV,^{109,110} et ce taux ne dépasse pas les 30-45% en Europe.^{43,119}

La création d'un abord AV nécessite un acte chirurgical. Dans le cas des fistules, elle nécessite, en plus, un temps de maturation moyen de trois à six semaines. Ce délai de maturation peut être substantiellement allongé lors de complications. Ainsi, le moment idéal pour créer une fistule reste difficile à estimer.¹²⁰⁻¹²² Il s'agit d'un équilibre entre le temps de maturation estimé et l'anticipation de la dégradation de la fonction rénale. La recommandation de l'ERA-EDTA est de confectionner la fistule au moins deux à trois mois avant la date prévue du démarrage de l'hémodialyse, tandis que celle de KDOQI suggère un recul de six mois.^{116,117} Les sociétés de chirurgie vasculaire européenne et américaine recommandent d'adresser les patients au chirurgien vasculaire quand le DFG atteint des niveaux inférieurs à 30 et 25 ml/min/1,73 m², respectivement.^{115,118} En ce qui concerne les pontages, le temps recommandé pour une première utilisation est de 2-3 semaines. Par ailleurs, des nouvelles générations de pontage peuvent être canulées seulement quelques jours après leur mise en place.¹²³

La création trop tardive d'un abord AV peut avoir pour conséquence sa non-fonctionnalité au démarrage du traitement. L'hémodialyse s'effectue alors sur un cathéter inséré par voie percutanée dans une veine centrale. Au Canada et Etats-Unis, environ 18% des patients démarrent l'hémodialyse sur cathéter à cause d'un abord AV non fonctionnel.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Chez des individus âgés ayant eu une création de fistule en pré dialyse, cette fréquence s'élève à 43%.¹²⁴ Le démarrage sur cathéter est associé à un risque plus élevé d'infections,¹⁰⁸ de thromboses,¹¹² et à un coût supérieur¹²⁵ comparé aux abords AV. L'utilisation d'un cathéter est aussi associée à davantage d'hospitalisations⁶⁶ et de prise en charge en urgence.¹²⁶ Enfin, les patients démarrant l'hémodialyse avec un cathéter ont un risque jusqu'à deux fois plus élevé de décès que ceux démarrant directement sur un abord AV.^{109,110,127}

Hormis une création tardive, les facteurs associés à la non-fonctionnalité des abords AV au démarrage de l'hémodialyse demeurent peu connus. La plupart des études sur les abords vasculaires ont comparé les trois types d'abord vasculaire sans faire de distinction entre les patients ayant un abord AV non fonctionnel et ceux sans abord AV. Les femmes, les patients âgés et ceux présentant une maladie cardiovasculaire sont plus à risque de démarrer l'hémodialyse sur cathéter.^{111,128,129} Un nombre plus faible de consultations en néphrologie et l'absence de traitement par un agent stimulant de l'érythropoïèse en pré-dialyse ont aussi été associés à l'utilisation plus fréquente de cathéters.¹³⁰ Les deux études ayant spécifiquement comparé les abords AV fonctionnels aux non fonctionnels aux Etats-Unis ont trouvé des associations similaires. Cependant, le fait d'avoir un abord AV, même non fonctionnel, pourrait être un indicateur de suivi médical en pré-dialyse. Les patients ayant un abord AV non fonctionnel pourraient donc correspondre à une population différente de celle démarrant sur cathéter sans création préalable d'abord AV.

Les quelques études ayant évalué le pronostic des patients ayant un abord AV non fonctionnel au démarrage de l'hémodialyse, concernaient toutes l'Amérique du

Nord.^{109,110,124} Leurs résultats indiquent une mortalité intermédiaire associée aux abords AV non fonctionnels par rapport aux abords AV fonctionnels (moins de mortalité) et aux cathéters sans abord AV (plus forte mortalité).^{109,110} Cet avantage de survie des abords AV non fonctionnels par rapport aux cathéters seuls pourrait être lié à des différences dans le taux de conversion des abords vasculaires après le démarrage de la dialyse. Des études chez des patients ayant démarré l'hémodialyse sur cathéter ont montré une meilleure survie parmi ceux dont une conversion en abord AV a été obtenue à posteriori.¹³¹⁻¹³³ Néanmoins, ces études n'ont pas précisé la part de patients ayant un abord AV non fonctionnel au départ. La compréhension de la problématique spécifique aux abords AV non fonctionnels est importante, surtout dans le contexte actuel où la priorisation de la fistule sur les autres abords vasculaires – l'initiative Fistula First – est remise en question.^{134,135} En effet, cette initiative a abouti à une augmentation du recours aux fistules surtout au détriment des pontages, l'utilisation des cathéters n'ayant pas beaucoup baissé. Avec un taux d'échec primaire de 30 à 70% et un taux de perméabilité de 40 à 70% à un an, les fistules artérioveineuses peuvent demander beaucoup de temps et d'efforts pour devenir fonctionnelles, si elles le deviennent, augmentant ainsi l'utilisation des cathéters.¹³⁵

2. Objectifs

- Identifier les facteurs, et en particulier le délai de création, associés aux abords AV non fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse.
- Évaluer le risque de décès associé aux abords AV non fonctionnels, en tenant compte des changements ultérieurs d'abord vasculaire.

3. Méthodes

La présente étude repose sur les données du registre national REIN et inclut deux analyses : l'une transversale, portant sur les facteurs associés au démarrage de l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel ; et l'autre longitudinale, sur le devenir des patients ayant démarré le traitement avec un abord AV non fonctionnel.

3.1 Population

La présente étude a porté sur les patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) incidents en hémodialyse et inscrits dans le registre REIN à partir de 2005. L'année de 2005 a été choisie comme point de départ car il s'agit de la première année où le registre couvrait plus de la moitié de la population française. Seuls les patients traités dans une région contribuant à 100% au registre REIN ont été inclus dans l'analyse. Quand la présente étude a démarré en 2015, les données du registre n'étaient disponibles que jusqu'à fin 2013.

3.2 Constitution des groupes d'étude selon l'abord vasculaire

Analyse des facteurs associés au démarrage de l'hémodialyse avec un abord artérioveineux non fonctionnel

La population ciblée était celle des patients ayant démarré l'hémodialyse entre 2005 et 2013 avec création préalable d'un abord AV. Sur un total de 64.407 patients adultes, 2751 ont été exclus à cause du manque d'information sur l'abord vasculaire. Nous avons ensuite classé les 61.656 patients restants selon 2 items du registre REIN (Figure 12) : 1/ si, oui ou non, le démarrage de l'hémodialyse a été effectué sur cathéter ; 2/ la date (jour/mois/année) de création du premier abord AV. Lorsque l'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse n'était pas un cathéter, nous avons considéré que le patient avait un abord AV fonctionnel, et ce indépendamment de la date de création (n= 28.834, dont 4348 ultérieurement exclus

pour donnée manquante sur la date de création de l'abord AV). Parmi les 32.822 patients ayant démarré l'hémodialyse sur cathéter, 10.225 avaient une date de création de l'abord AV postérieure au démarrage et n'étaient pas éligibles pour l'analyse transversale ; 17.138 autres n'avaient pas de date de création de l'abord AV et ont aussi été exclus. Les 5459 patients restants ayant démarré l'hémodialyse sur cathéter malgré une création de l'abord AV préalable ont été considérés comme ayant un abord AV non fonctionnel.

Analyse du devenir des patients *ayant démarré l'hémodialyse avec un* abord artérioveineux

La population ciblée était l'ensemble des patients ayant démarré l'hémodialyse entre 2005 et 2012. L'inclusion des patients a été limitée à cette période de façon à obtenir un recul minimal d'un an pour l'analyse de survie. Sur un total de 55.477 patients adultes, 2385 ont été exclus à cause du manque d'information sur l'abord vasculaire (Figure 13). Nous avons ensuite classé les 53.092 patients restants selon les 2 items du registre REIN tel que décrit plus haut. Lorsque l'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse n'était pas un cathéter, nous avons considéré que le patient avait un abord AV fonctionnel, et ce indépendamment de la date de création (n= 25.153, dont 3855 inclus malgré la donnée manquante sur la date de création de l'abord AV). Les 27.939 patients ayant démarré l'hémodialyse sur cathéter ont été partagés en deux groupes selon la date de création de l'abord AV: lorsque la date était antérieure au démarrage de l'hémodialyse, les patients ont été considérés comme ayant un abord AV non fonctionnel (n=4705); lorsque la date était égale ou postérieure au démarrage (n=9030) ou n'était pas renseignée (n=14.204), les patients ont été considérés comme ayant démarré l'hémodialyse avec un cathéter seul (n=23.234).

Il n'était pas possible de distinguer les fistules des pontages artérioveineux au démarrage de l'hémodialyse. Toutefois, les pontages sont peu utilisés en France, comptant

pour environ 3% des abord vasculaires chez les patients prévalents.⁴³ Par ailleurs, la notion de présence d'un abord AV n'est pas renseignée au démarrage du traitement dans le registre REIN, mais seulement sa date de création lorsque pertinent. Ainsi, il n'était pas possible d'estimer la fraction de patients, parmi ceux ayant démarré sur cathéter et sans date, qui n'avaient pas de création de l'abord AV et celle des patients qui avaient des données manquantes sur la date de création. Le pourcentage de donnée manquante sur cette date était toutefois connu chez les patients ayant démarré avec un abord AV fonctionnel : 15,1%. Dans ce groupe, la comparaison des patients inclus et non inclus sur ce critère (analyse transversale) a montré qu'ils étaient semblables en termes d'âge, de sexe et de démarrage de l'hémodialyse en urgence (Tableau 4). Néanmoins, les patients exclus avaient été moins souvent traités avec un agent stimulant de l'érythropoïèse.

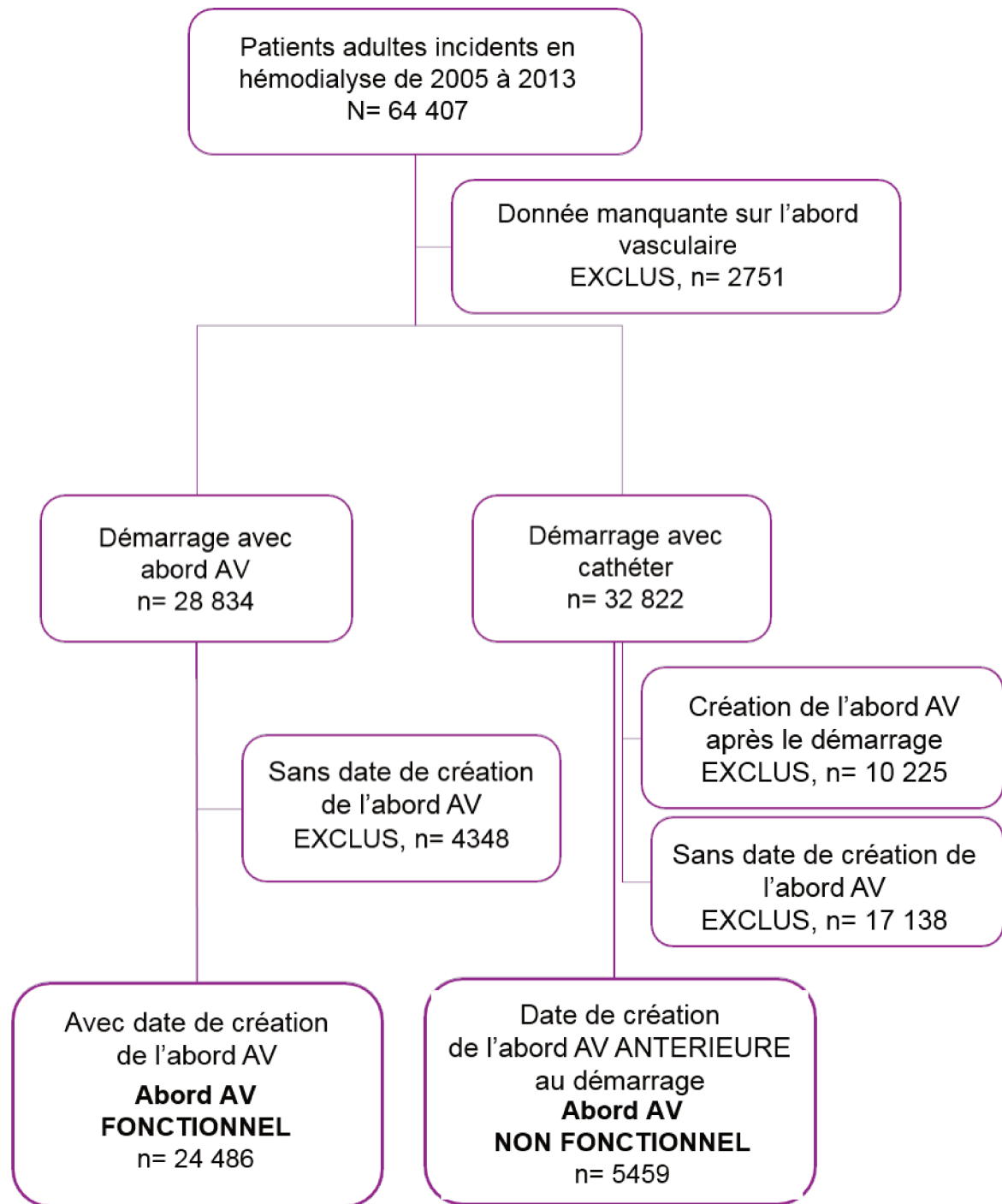


Figure 12. Diagramme de flux de l'analyse sur les facteurs associés au démarrage de l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel.

Abréviations : Abord AV, abord artérioveineux.

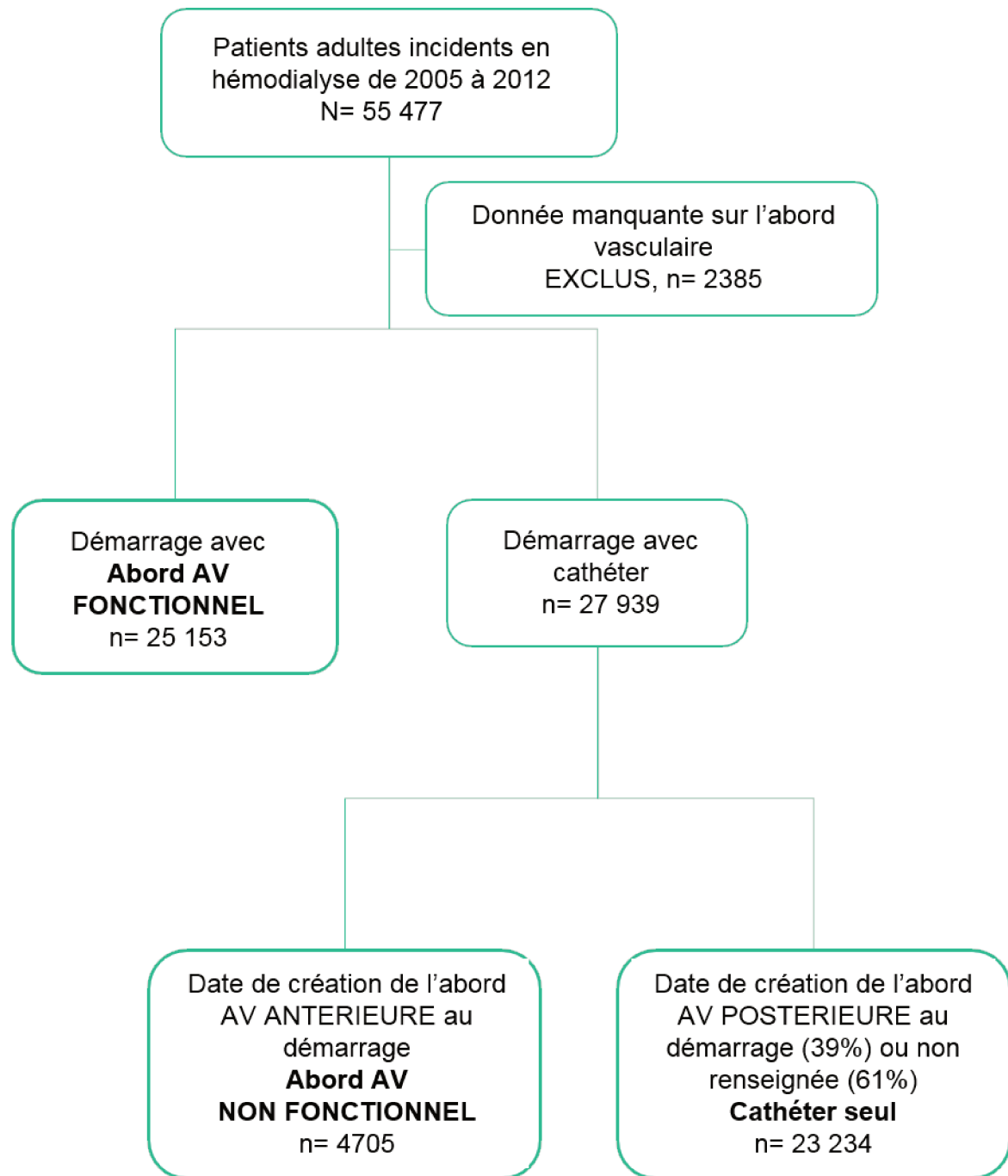


Figure 13. Diagramme de flux de l'analyse longitudinale sur le devenir associé aux abords AV non fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse.

Abréviations : Abord AV, abord artérioveineux.

Tableau 4. Comparaison entre les patients ayant un abord artérioveineux fonctionnel au démarrage de l'hémodialyse inclus et non inclus dans l'analyse transversale.

Caractéristiques	Inclus n=24 486 (%)	Non inclus n=4348 (%)	P
Hommes	65,0	64,7	0,758
Âge (années, médiane [IQR])	70,4 (58,4-78,6)	70,1 (57,9-79)	0,094
Maladie rénale initiale			<0,001
Hypertensive/Vasculaire	27,6	26,3	
Néphropathie diabétique	23,5	23,3	
Glomérulonéphrite primitive	12,4	9,2	
PKD	10,2	7,1	
Autre	16,5	15,5	
Inconnue	10,1	18,4	
Diabète	39,2	37,7	0,070
Nombre de comorbidités cardiovasculaires			<0,001
0	47,7	55,6	
1	25,8	22,8	
2	15,3	13,2	
3	7,9	6,0	
4 ou 5	3,3	2,3	
Amputation d'un membre inférieur	1,3	1,2	0,607
Cancer évolutif	8,2	8,4	0,697
Autonomie à la marche			<0,001
Marche autonome	87,9	83,7	
Nécessite une tierce personne	9,4	11,9	
Incapacité totale	2,7	4,5	
Indice de masse corporelle (kg/m²)			<0,001
< 18,5	4,3	6,2	
[18,5-25,0[40,0	41,9	
[25,0-30,0[32,7	31,4	
≥30,0	23,0	20,5	
Albuminémie (g/l, moyenne ±ET)	35,1 ± 5,7	34,4 ± 6,0	<0,001
Hémoglobine (g/dl, moyenne ±ET)	10,6 ± 1,5	10,4 ± 1,7	<0,001
ASE en pré-dialyse	63,7	32,2	<0,001
Débit de filtration glomérulaire estimé (MDRD ml/min/1,73m²)			<0,001
≤5	7,8	12,3	
]5-10]	54,9	46,5	
]10-15]	29,1	30,2	
]15-20]	6,5	8,6	
>20	1,7	2,4	
Démarrage en urgence	9,6	9,9	0,504
Modalité de l'hémodialyse			<0,001
En centre	92,2	91,9	
En UDM	4,2	3,5	
Auto-dialyse/ à domicile	3,6	4,6	
Statut juridique de l'unité de dialyse			<0,001
Public universitaire	18,2	17,4	
Public non universitaire	30,4	23,6	
Privé à but non lucratif	31,8	47,1	
Privé à but lucratif	19,5	11,8	

Abréviations: IQR, intervalle interquartile; PKD, polykystose rénale autosomique ; ET, écart-type ; ASE, agents stimulants de l'érythropoïèse ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; UDM, unité de dialyse médicalisée

3.3 Autres informations

Les autres informations prises en compte dans la présente étude concernaient les caractéristiques démographiques des patients (sexe, âge et région de traitement), l'année du démarrage de l'hémodialyse, la maladie rénale initiale, l'indice de masse corporelle (IMC), des marqueurs biologiques mesurés dans le mois précédant le démarrage de l'hémodialyse (hémoglobine, albuminémie et DFG estimé par l'équation de l'étude Modification of Diet in Renal Disease - MDRD¹³⁶) et la présence de diabète, d'amputation des membres inférieurs et de cancer évolutif. Les comorbidités cardiovasculaires (maladie coronarienne ou infarctus du myocarde, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, artérite des membres inférieurs) ont été prises en compte en tant que nombre de comorbidités cardiovasculaires cumulées par le patient. Le niveau d'autonomie à la marche en trois classes (autonome, nécessité d'une tierce personne, dépendance totale) a été pris en compte comme marqueur de « fragilité ». ¹³⁷ De plus, nous avons considéré des variables portant sur la prise en charge des patients : le démarrage de la dialyse en urgenceⁱⁱ, le traitement par agent stimulant de l'érythropoïèse en pré-dialyse, la modalité d'hémodialyse (en centre, en unité de dialyse médicalisée, en auto-dialyse ou à domicile), et le caractère juridique de l'unité de dialyse (public universitaire ou non universitaire, privé à but lucratif ou non lucratif, inconnu). Le pourcentage de patients avec un abord AV par région a été utilisé comme proxy de la disponibilité et de l'expérience en matière de chirurgie vasculaire.

Les patients ont été suivis pour la survenue du décès, de la greffe rénale, du passage en dialyse péritonéale ou du sevrage de dialyse jusqu'au 31 décembre 2013. L'information du registre REIN sur les changements d'abord vasculaire a été obtenue à partir des mises à jour des modalités de traitement ou des mises à jour annuelles. Ces informations

ⁱⁱ Défini par une « première séance de dialyse (...) réalisée immédiatement (<24h) après l'évaluation par un néphrologue en raison d'un risque vital » Erreur ! Signet non défini.

concernent exclusivement les changements permanents (ceux temporaires ne sont pas renseignés) et précisent le type d'abord AV utilisé (fistule ou pontage).

3.4 Analyses statistiques

Facteurs associés au démarrage de l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel et délai de création de l'abord AV

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans le registre REIN ont été décrites et comparées entre les deux groupes d'abord AV au démarrage de l'hémodialyse (fonctionnel ou non fonctionnel). Les variables catégorielles sont présentées en pourcentages. Les variables continues sont décrites par la moyenne (écart-type) ou par la médiane (IQR), selon le caractère de leur distribution. Les tests Khi-deux, ANOVA et Kruskal–Wallis ont été utilisés lorsqu'ils étaient pertinents pour tester les différences entre les fréquences, les moyennes et les rangs des variables, respectivement.

Nous avons ensuite estimé les odds ratios et les IC 95% bruts et ajustés d'abord AV non fonctionnel versus fonctionnel selon les caractéristiques des patients à l'inclusion. L'hypothèse de linéarité du logit pour les variables quantitatives a été testée par le rapport de vraisemblance des modèles emboîtés. L'âge et l'albuminémie (g/l) ont été traités de façon continue. L'IMC, le DFG et l'hémoglobine ont été catégorisés.

Nous avons évalué le pourcentage d'abords artérioveineux non fonctionnels selon le délai écoulé entre leur création et le démarrage de l'hémodialyse dans deux sous-groupes définis par leur profil de comorbidités : les patients sans diabète et avec moins de deux comorbidités cardiovasculaires versus ceux avec diabète et/ou avec deux comorbidités cardiovasculaires ou plus. Le délai a été catégorisé en 6 classes : [0,1[mois, [1-3[mois, [3-6[mois, [6-9[mois, [9-12[mois et ≥ 12 mois. Des régressions logistiques ont été utilisées

pour identifier le plus court délai associé avec la moindre occurrence d'abord AV non fonctionnel et pour tester des interactions avec le sexe, l'âge et le profil de comorbidité.

Le démarrage de l'hémodialyse en urgence pouvant potentiellement modifier les associations avec l'abord vasculaire, nous avons stratifié les analyses selon ce critère. Par ailleurs, nous avons restreint l'analyse du délai de création d'abord AV aux patients ayant eu un démarrage d'hémodialyse planifié.

Compte tenu de la corrélation des données au niveau des centres d'hémodialyse, un modèle marginal avec variance robuste a été utilisé. Ce type d'approche décrit la dépendance de la réponse moyenne de la population aux covariables. Pour tenir compte de l'incertitude liée à la structure réelle de corrélation, un terme empirique est inclus entre les deux estimateurs de variance des équations d'estimation généralisées, d'où le nom souvent employé de covariance sandwich. Nous avons opté pour une structure de covariance de travail indépendante. L'estimateur sandwich produit des erreurs-type robustes aux spécifications erronées de la structure de covariance de travail.¹³⁸

Analyse du devenir des patients ayant démarré l'hémodialyse avec un abord artérioveineux

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans le registre REIN ont été décrites et comparées entre les trois groupes d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse (abord AV fonctionnel, abord AV non fonctionnel et cathéter seul). Les variables catégorielles sont présentées en fréquence absolue (n) et relative (%). Les variables continues sont décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'IQR, selon la normalité de leur distribution. Les tests Khi-deux, ANOVA et Kruskal–Wallis ont été utilisés lorsque pertinent pour tester les différences entre les fréquences, les moyennes et les rangs des variables, respectivement.

Nous avons d'abord estimé des courbes de survie par la méthode Kaplan-Meier. Un test du logrank a été effectué afin de tester l'égalité des risques instantanés de décès entre les groupes. Ensuite, nous avons utilisé la fonction d'incidence cumulée, avec un test de Gray, pour estimer les taux de conversion sur trois ans des abords AV non fonctionnels et des cathéters seuls vers un abord AV fonctionnel. La greffe rénale, le passage en dialyse péritonéale, le sevrage et le décès ont été pris en compte en tant que risques concurrents. Des odds ratios ajustés de non conversion vers un abord AV fonctionnel associés aux caractéristiques des patients ont été estimés séparément pour les patients ayant démarré avec un abord AV non fonctionnel et ceux ayant démarré sur cathéter seul. Les tests d'interaction avec le type d'abord vasculaire au démarrage ont aussi été effectués.

Enfin, nous avons estimé les hazard ratios bruts et ajustés de décès (et leurs IC 95%) associés aux abords AV non fonctionnels comparés aux abords AV fonctionnels et aux cathéters seuls, avec des modèles de régression à risques proportionnels de Cox cause-spécifique. Dans une analyse à but étiologique et en présence de risque compétitif, les fonctions de risque cause-spécifique restent plus appropriées que celles de sous-distribution (Fine and Gray) car ces premières considèrent les patients effectivement à risque pour l'évènement d'intérêt.¹³⁹ Ainsi, l'observation de la survenue du décès a été censurée lors d'un changement de traitement (greffe rénale, dialyse péritonéale), d'un sevrage de la dialyse et si le patient a été perdu de vue. L'ajustement s'est fait de façon séquentielle par blocs de variables :

- variables démographique – âge, sexe, région et année du démarrage de l'hémodialyse;
- variables de comorbidités – maladie rénale initiale, diabète, nombre de comorbidités cardiovasculaires, amputation des membres inférieurs, cancer évolutif, troubles de la marche, albuminémie, hémoglobine, IMC et DFG ;

- variables de prise en charge – modalité d'hémodialyse, statut juridique de l'unité de dialyse, traitement par agent stimulant de l'érythropoïèse en pré-dialyse et démarrage de l'hémodialyse en urgence.

Le codage des covariables quantitatives a été revu pour le modèle de Cox. L'âge (en années) a été pris en compte en 5 classes. L'hémoglobine a été dichotomisée au seuil de 10 g/dL.

Le modèle final a tenu compte de l'abord vasculaire comme variable dépendante du temps. Par conséquent, à chaque décès, le modèle de Cox a comparé l'abord vasculaire actuel du patient décédé au temps t à celle de l'ensemble des patients à risque (vivants en hémodialyse) à ce même temps.¹⁴⁰ Les changements d'abord vasculaire n'étant pas datés, mais renseignés par intervalle, nous avons fait l'hypothèse qu'ils intervenaient au milieu des intervalles de mise à jour. Nous avons aussi restreint l'analyse aux patients suivis au-delà de trois mois à cause de l'incertitude sur les abords vasculaires habituels chez les patients décédés précocement. Deux analyses de sensibilité ont été effectuées : l'une utilisant la fin de l'intervalle au lieu du milieu pour le changement de l'abord vasculaire, et l'autre limitant l'analyse aux patients ayant au moins une mise à jour annuelle (84% des patients). Les taux de mortalité pour 1000 personnes-années ont été ainsi calculés considérant le début du suivi à trois mois. Chez les survivants à trois mois, les conversions vers un abord AV fonctionnel intervenant dans les premiers trois mois de suivi ont été prises en compte.

L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée graphiquement avec les résidus de Schoenfeld. Les variables dont l'effet dépendait du temps ont été entrées dans le modèle en tant que strates (IMC, cancer évolutif et troubles de la marche). L'année du démarrage de l'hémodialyse et la région de traitement ont aussi été prises en compte comme strates.

Comme pour la régression logistique, nous avons utilisé la variance sandwich avec une structure de covariance de travail indépendante.

Gestion des données manquantes

La non-réponse partielle concernait 64,9% de notre population. Les tableaux 5 et 7 présentent la proportion de données manquantes par variable dans chaque analyse. La structure des données manquantes était multivariée et arbitraire.

Nous avons construit des indicatrices binaires de réponse pour chaque covariable et analysé leur relation avec les données observées par un test du Khi-deux (variables catégorielles) ou un test t de Student (variables continues). Compte tenu des associations significatives observées, nous avons exclu un mécanisme de données manquantes complètement au hasard.

D'une façon générale, la non-réponse partielle était associée à la région (Alsace, Franche-Comté, Outre-Mer), au statut juridique de l'unité de dialyse (plutôt privé à but lucratif), à l'absence de traitement par érythropoïétine en pré-dialyse, à la dénutrition (hypo-albuminémie et maigreur), à l'âge (plus fréquente chez les patients âgés) et au démarrage de l'hémodialyse avec un cathéter seul. Les courbes de Kaplan-Meier et le test du logrank ont indiqué une survie moins favorable pour les patients ayant des données manquantes. Ces résultats suggèrent deux mécanismes épidémiologiques pouvant expliquer la non réponse partielle :

- certains centres d'hémodialyse, en particulier ceux des régions ayant intégré le registre REIN plus tardivement, contribueraient de façon moins rigoureuse au remplissage des variables non obligatoires ;
- les patients les moins suivis en période de pré-dialyse n'auraient pas l'ensemble des variables connues au démarrage de l'hémodialyse. Ceci pourrait également correspondre à des patients plus âgés et présentant davantage de comorbidités.

Alors que la participation plus faible de certains centres au recueil de données est en faveur d'un mécanisme plutôt aléatoire, l'absence de données pour les patients moins suivis

pourrait être à l'origine d'un biais de sélection. Ces patients seraient plus à risque d'avoir un abord AV créé tardivement ou non créé. Pour cette raison, nous avons opté pour l'imputation multiple des données manquantes.

L'imputation multiple consiste à remplacer les données manquantes par une série de valeurs plausibles, de façon à prendre en compte l'incertitude sur leur vraie valeur. Elle repose sur l'hypothèse que les données manquantes ne dépendent que des valeurs observées (manquantes au hasard).^{141,142} Cette hypothèse est souvent non-vérifiable, mais elle est d'autant plus plausible que l'on inclut des variables associées aux données manquantes dans le modèle d'imputation.¹⁴³

L'estimation des valeurs manquantes a été effectuée par un modèle d'équations chaînées, aussi appelé fully conditional specification : une distribution est spécifiée pour chaque variable incomplète, conditionnellement à toutes les autres variables dans le modèle d'imputation.¹⁴⁴ Les covariables d'étude ont été incluses dans le modèle (à l'exception de la date de création de l'abord AV), ainsi que le nombre de patients par centre. Vingt bases de données ont été créées. Le diagnostic de l'imputation multiple a été réalisé par la vérification de l'efficacité relative $(1 + \frac{FIM}{M})$, où FIM est la fraction d'information manquante et M est le nombre de bases imputées, ayant comme référence une valeur minimale de 95%. Nous avons vérifié graphiquement l'absence de tendance sur les valeurs imputées des variables continues ainsi que la cohérence des fréquences relatives obtenues après imputation par rapport à la base des cas complets. Les analyses des bases imputées ont été combinées selon les règles de Rubin et Schenker.¹⁴⁴

Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel SAS 9.4. Le seuil de signification statistique des tests bilatéraux a été fixé à 5%.

4. Résultats

4.1 Analyse des facteurs associés au démarrage de l'hémodialyse avec un abord artérioveineux non fonctionnel

Un total de 29.945 patients pouvait être identifié comme ayant démarré l'hémodialyse entre 2005 et 2013 après la création d'un abord AV, dont 18% avec un abord AV non fonctionnel. Dans l'ensemble, l'âge médian des patients était de 70 (IQR, 58-79) ans, 64% étaient du sexe masculin, 40% avaient un diabète et 27% au moins deux comorbidités cardiovasculaires. L'hémodialyse avait démarré en urgence pour 14% d'entre eux. Le Tableau 5 montre les caractéristiques des patients selon la fonctionnalité ou non de l'abord AV au démarrage de l'hémodialyse.

Tableau 5. Caractéristiques des patients selon le statut fonctionnel de l'abord artérioveineuse au démarrage de l'hémodialyse.

Caractéristiques	Abord AV fonctionnel n= 24 486 (%)	Abord AV non fonctionnel n= 5459 (%)	P	Données manquantes (%)
Hommes	65,0	58,4	<0,001	0
Âge (ans, médiane [IQR])	70,5 (59,6-78,9)	70,4 (58,4-78,6)	0,145	0
Maladie rénale initiale			<0,001	0
Hypertensive/Vasculaire	27,6	26,2		
Néphropathie diabétique	23,3	30,9		
Glomérulonéphrite primitive	12,4	8,9		
PKD	10,2	4,6		
Autre	16,5	17,9		
Inconnue	10,1	11,5		
Diabète	39,2	49,5	<0,001	0,8
Nombre de comorbidités cardiovasculaires			<0,001	5,1
0	47,7	40,3		
1	25,8	26,1		
2	15,3	17,6		
3	7,9	10,9		
4 ou 5	3,3	5,2		
Amputation d'un membre inférieur	1,3	2,9	<0,001	5,1
Cancer évolutif	8,2	9,8	<0,001	2,1
Autonomie à la marche			<0,001	11,1
Marche autonome	87,9	79,5		
Nécessite une tierce personne	9,4	15,0		
Incapacité totale	2,7	5,5		
Indice de masse corporelle (kg/m²)			<0,001	19,9
< 18,5	4,3	5,4		
[18,5-25,0[40,0	37,8		
[25,0-30,0[32,7	30,4		
≥30,0	23,0	26,4		
Albuminémie (g/l, moy ± ET)	35,1 ± 5,7	32,5 ± 6,1	<0,001	42,7
Hémoglobine (g/dl, moy ± ET)	10,6 ± 1,5	10,1 ± 1,6	<0,001	16,7
ASE en pré-dialyse	63,7	55,3	<0,001	9,6
Débit de filtration glomérulaire estimé (MDRD ml/min/1,73m²)			<0,001	
≤5	7,8	12,8		
]5-10]	54,9	52,9		
]10-15]	29,1	25,6		
]15-20]	6,5	6,5		
>20	1,7	2,2		
Démarrage en urgence	9,6	37,2	<0,001	2,2
Modalité de l'hémodialyse			<0,001	0
En centre	92,2	97,0		
En UDM	4,2	1,5		
Auto-dialyse/ à domicile	3,6	1,5		
Statut juridique de l'unité de dialyse			<0,001	0
Public universitaire	18,2	27,3		
Public non universitaire	30,4	31,5		
Privé à but lucratif	31,8	30,3		
Privé à but non lucratif	19,5	10,9		

Abréviations: Abord AV, abord artérioveineux ; IQR, intervalle interquartile; PKD, polykystose rénale autosomique ; moy, moyenne ; ET, écart-type ; ASE, agents stimulants de l'érythropoïèse ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; UDM, unité de dialyse médicalisée.

Parmi les caractéristiques étudiées, le démarrage en urgence était celle la plus fortement associée aux abords AV non fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse (OR brut 6,46, IC 95% 6,23-6,70). La condition du démarrage pouvant constituer un facteur modificateur de la relation entre la fonctionnalité de l'abord AV et les autres covariables, nous avons stratifié les analyses sur ce critère. Dans l'analyse multivariée, chez les patients ayant eu un démarrage planifié, le sexe féminin, le diabète, les néphropathies hypertensive ou diabétique, un plus grand nombre de comorbidités cardiovasculaires, l'amputation d'un membre inférieur, l'obésité, l'hypoalbuminémie et l'anémie étaient associés à une fréquence plus importante d'abord AV non fonctionnel (Tableau 6). A l'inverse, un âge plus élevé, la polykystose rénale dominante et le traitement par agent stimulant de l'érythropoïèse en pré-dialyse étaient associés à une moindre fréquence d'abord AV non fonctionnel. Par ailleurs, plus le pourcentage de patients avec création d'abord AV dans une région donnée était élevée, plus le pourcentage d'abord AV non fonctionnel était faible. Chez les patients ayant démarré l'hémodialyse en urgence, l'âge, la maladie rénale initiale, le diabète, les comorbidités cardiovasculaires n'étaient pas significativement associés avec les abords AV non fonctionnels.

Tableau 6. Odds ratios ajustés de démarrer l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel associés aux caractéristiques des patients, stratifiés selon les conditions du démarrage (planifié ou en urgence).

	Démarrage planifié OR ajusté (IC 95%) n= 25 570*	P	Démarrage en urgence OR ajusté (IC 95%) n= 4375*	P	P d'interaction avec la condition de démarrage
Femmes	1,43 (1,32 ; 1,56)	<0,001	1,30 (1,13 ; 1,51)	0,001	0,444
Âge (augmentation de 10 ans)	0,96 (0,96 ; 0,97)	0,035	0,94 (0,93 ; 0,94)	0,057	0,029
Maladie rénale initiale		<0,001		0,065	0,021
Hypertensive/Vasculaire	1,25 (1,07 ; 1,47)		1,12 (0,86 ; 1,47)		
Néphropathie diabétique	1,33 (1,11 ; 1,59)		1,22 (0,91 ; 1,63)		
Glomérulonéphrite primitive	1		1		
PKD	1,01 (0,82 ; 1,24)		0,85 (0,56 ; 1,28)		
Autre	1,43 (1,21 ; 1,68)		1,35 (1,02 ; 1,79)		
Inconnue	1,35 (1,13 ; 1,62)		1,41 (1,03 ; 1,92)		
Diabète	1,28 (1,15 ; 1,44)	<0,001	0,97 (0,79 ; 1,17)	0,734	<0,001
Nombre de comorbidités cardiovasculaires		<0,001		0,683	0,003
0	1		1		
1	1,09 (0,98 ; 1,21)		0,89 (0,74 ; 1,08)		
2	1,10 (0,97 ; 1,25)		0,89 (0,73 ; 1,09)		
3	1,27 (1,09 ; 1,49)		0,92 (0,73 ; 1,17)		
4 ou 5	1,31 (1,05 ; 1,64)		0,98 (0,72 ; 1,33)		
Amputation d'un membre inférieur	1,63 (1,21 ; 2,20)	0,006	1,80 (1,16 ; 2,79)	0,007	0,537
Cancer évolutif	1,13 (0,98 ; 1,30)	0,099	1,14 (0,90 ; 1,45)	0,277	0,779
Autonomie à la marche		<0,001		0,244	0,076
Marche autonome	1		1		
Nécessite une tierce personne	1,33 (1,16 ; 1,52)		1,19 (0,97 ; 1,46)		
Incapacité totale	1,48 (1,19 ; 1,85)		1,15 (0,86 ; 1,53)		
Indice de masse corporelle (kg/m²)		0,034		0,051	0,566
< 18,5	1,09 (0,87 ; 1,38)		1,27 (0,89 ; 1,82)		
[18,5-25,0[1		1		
[25,0-30,0[1,10 (0,99 ; 1,22)		1,11 (0,93 ; 1,32)		
≥30,0	1,22 (1,08 ; 1,37)		1,30 (1,07 ; 1,57)		
Albuminémie (augmentation de 1 g/l)	0,96 (0,95 ; 0,97)	<0,001	0,97 (0,95 ; 0,98)	<0,001	0,164
Anémie (hémoglobine <10g/dl)	1,23 (1,12 ; 1,35)	<0,001	1,13 (0,97 ; 1,31)	0,145	0,393
ASE en pré-dialyse	0,80 (0,73 ; 0,87)	<0,001	0,78 (0,68 ; 0,90)	0,001	0,698

Tableau 6. Odds ratios ajustés de démarrer l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel associés aux caractéristiques des patients, stratifiés selon les conditions du démarrage (planifié ou en urgence). Suite.

	Démarrage planifié OR ajusté (IC 95%) n= 24.486*	P	Démarrage en urgence OR ajusté (IC 95%) n= 5459*	P	P d'interaction avec la condition de démarrage
Débit de filtration glomérulaire estimé (MDRD ml/min/1,73m²)		<0,001		0,143	0,690
≤5	1,50 (1,26 ; 1,78)		1,34 (1,04 ; 1,72)		
]5-10]	1,11 (1,00 ; 1,23)		1,20 (1,01 ; 1,43)		
]10-15]	1		1		
]15-20]	1,01 (0,83 ; 1,24)		1,02 (0,75 ; 1,38)		
>20	1,36 (1,00 ; 1,84)		1,25 (0,77 ; 2,03)		
Modalité de l'hémodialyse		0,102		0,266	0,647
En centre	1		1		
En UDM	0,72 (0,55 ; 0,95)		0,58 (0,29 ; 1,15)		
Auto-dialyse/ à domicile	0,81 (0,61 ; 1,09)		0,80 (0,44 ; 1,45)		
Statut juridique de l'unité de dialyse		0,077		0,354	0,946
Public universitaire	1		1		
Public non universitaire	0,91 (0,82 ; 1,02)		0,73 (0,61 ; 0,89)		
Privé à but lucratif	0,78 (0,70 ; 0,88)		0,63 (0,49 ; 0,82)		
Privé à but non lucratif	0,78 (0,67 ; 0,91)		0,85 (0,71 ; 1,03)		
% patients avec une VAV créée par région et par an (augmentation de 1%)	0,98 (0,98 ; 0,99)	<0,001	0,99 (0,99 ; 1,00)	0,008	0,003
Délai entre la création de VAV et le démarrage de l'hémodialyse (mois)		<0,001		<0,001	0,470
[0,1[8,75 (7,68 ; 9,96)		8,07 (6,54 ; 9,97)		
[1,3[1,53 (1,34 ; 1,75)		1,78 (1,45 ; 2,19)		
[3,6[1,11 (0,96 ; 1,29)		1,03 (0,82 ; 1,31)		
[6,9[1,03 (0,86 ; 1,23)		1,32 (1,00 ; 1,73)		
[9,12[1,03 (0,84 ; 1,27)		1,12 (0,82 ; 1,53)		
≥12	1		1		

*Nombre moyen parmi les 20 bases de données imputées. Les odds ratios ont été ajustés sur la région de traitement, l'année de démarrage et toutes les variables dans le Tableau 5: Abord AV, abord artérioveineux ; IQR, intervalle interquartile ; PKD, polykystose rénale autosomique ; moy, moyenne ; ET, écart-type ; ASE, agents stimulants de l'érythropoïèse ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; UDM, unité de dialyse médicalisée.

Chez les patients ayant eu un démarrage d'hémodialyse planifié, l'intervalle entre la création de l'abord AV et ce démarrage était inférieur à un mois pour 14%, entre un et trois mois pour 27%, entre trois et douze mois pour 38% et supérieur à 12 mois pour 21%. Le délai médian de création de l'abord AV était de 4,6 (IQR, 2,0-10,9) mois chez les patients ayant un abord AV fonctionnel et de 1,3 (0,3-4,8) mois chez ceux ayant un abord AV non fonctionnel. Quand ce délai était inférieur à un mois, la prévalence de l'abord AV non fonctionnel était de 38% dans le sous-groupe de patients sans diabète et avec, au plus, une comorbidité cardiovasculaire (Figure 14). Cette même prévalence était de 45% dans le sous-groupe avec diabète et/ou au moins deux comorbidités cardiovasculaires. Dans le premier sous-groupe, la prévalence la plus faible était de 5%, et ce lorsque l'abord AV était créé à 6 mois ou plus du démarrage de l'hémodialyse. Celle-ci était de 9% dans le deuxième sous-groupe, pour un délai de création d'abord AV égal ou supérieur à 12 mois. Les odds ratios ajustés d'abord AV non fonctionnel diminuaient au fur et à mesure que le délai de création augmentait jusqu'à trois mois dans le groupe avec moins de comorbidités et 6 mois dans le groupe avec plus de comorbidités ; ils étaient stables au-delà (p d'interaction entre le profil de comorbidité et le délai de création = 0,059). L'âge et le sexe n'interagissaient pas de façon significative avec le délai de création de l'abord AV (p = 0,147 et 0,336, respectivement).

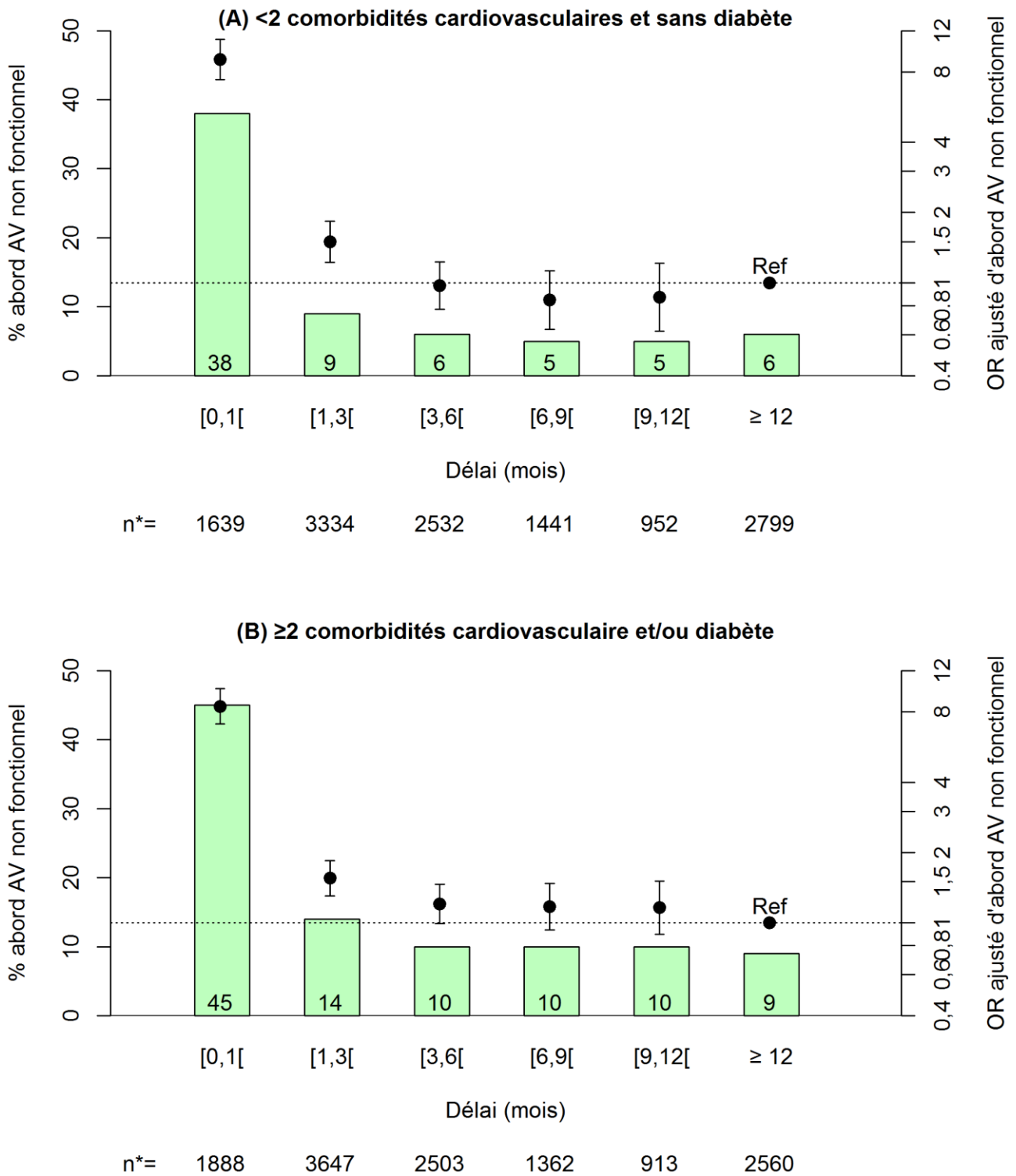


Figure 14. Prévalences et odds ratios ajustés d'abord AV non fonctionnel au démarrage de l'hémodialyse selon le délai de création et le profil de comorbidités des patients ayant eu un démarrage planifié.

Abréviations : OR, odds ratio ; Abord AV, abord artérioveineux.

4.2 Devenir des patients ayant démarré l'hémodialyse avec un abord artérioveineux non fonctionnel

Parmi les 53.092 patients ayant démarré l'hémodialyse entre 2002 et 2012 avec un abord vasculaire connu, 47% avaient un abord AV fonctionnel, 9% un abord AV non fonctionnel et 44% un cathéter seul (Tableau 7). Dans l'ensemble, l'âge médian était de 71 (IQR, 59-79) ans, 63% étaient de sexe masculin, 40% avaient un diabète et 30% au moins deux comorbidités cardiovasculaires. L'hémodialyse a été démarrée en urgence pour 33%. Le pourcentage de patients avec un abord AV créé en pré-dialyse a diminué de façon significative, de 60% en 2005 à 54% en 2012 (p de tendance <0,001), alors que celui des patients avec un abord AV non fonctionnel est resté stable (Figure 15).

Tableau 7. Caractéristiques des patients selon le type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse.

Caractéristiques	Abord AV fonctionnel n= 25 153	Abord AV non fonctionnel n= 4705	Cathéter seul n= 23 234	Données manquantes (%)
Hommes	65,0	58,2	62,0	0
Âge (ans, médiane [IQR])	70,4 (58,2-78,6)	70,6 (59,6-78,9)	72,0 (59,6-80,3)	0
Maladie rénale initiale				
Hypertensive/Vasculaire	27,3	26,5	25,4	
Néphropathie diabétique	23,1	30,9	21,4	
Glomérulonéphrite primitive	12,0	9,1	9,6	0
PKD	9,7	4,5	2,3	
Autre	16,6	17,9	26,2	
Inconnue	11,2	11,1	15,3	
Diabète	38,5	49,0	39,8	1,5
Nombre de comorbidités cardiovasculaires				
0	48,8	40,1	40,9	
1	25,5	26,3	24,6	
2	15,1	17,5	18,4	5,8
3	7,5	10,9	11,0	
4 ou 5	3,1	5,2	5,2	
Amputation d'un membre inférieur	2,3	4,3	4,3	5,6
Cancer évolutif	8,2	9,5	15,1	3,1
Autonomie à la marche				
Marche autonome	87,1	79,5	72,2	
Nécessite une tierce personne	9,9	14,9	18,8	13,6
Incapacité totale	3,0	5,7	9,1	
Indice de masse corporelle (kg/m²)				
< 18,5	4,7	5,5	8,0	
[18,5-25,0[40,9	38,4	44,6	26,4
[25,0-30,0[32,5	30,6	28,9	
≥30,0	21,9	25,5	18,4	
Albuminémie (g/l, moy ± ET)	35,0 ± 5,9	32,5 ± 6,2	30,9 ± 6,4	43,9
Hémoglobine (g/dl, moy ± ET)	10,6 ± 1,6	10,1 ± 1,7	9,7 ± 1,8	21,0
ASE en pré-dialyse	59,2	55,0	31,1	9,7
Débit de filtration glomérulaire estimé (MDRD ml/min/1,73m²)				
≤5	8,7	13,2	17,7	
]5-10]	53,9	52,8	47,4	
]10-15]	28,9	25,3	23,9	17,4
]15-20]	6,7	6,4	7,3	
>20	1,8	2,3	3,6	
Démarrage en urgence	9,5	37,7	56,9	2,8
Modalité de l'hémodialyse				
En centre	92,0	96,9	98,3	
En UDM	4,0	1,5	1,0	0
Auto-dialyse/ à domicile	4,0	1,6	0,7	
Statut juridique de l'unité de dialyse				
Public universitaire	17,9	27,3	30,9	
Public non universitaire	29,8	31,7	31,6	
Privé à but lucratif	34,0	30,3	28,8	0
Privé à but non lucratif	18,4	10,7	8,8	

Abréviations: Abord AV, abord artérioveineux; IQR, intervalle interquartile; ET, écart-type; ASE, agent stimulant de l'érythropoïèse; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; UDM, unité de dialyse médicalisée. Les valeurs de p de comparaison entre les trois groupes étaient significatives à <0,001 pour toutes les caractéristiques dans le Tableau 7.

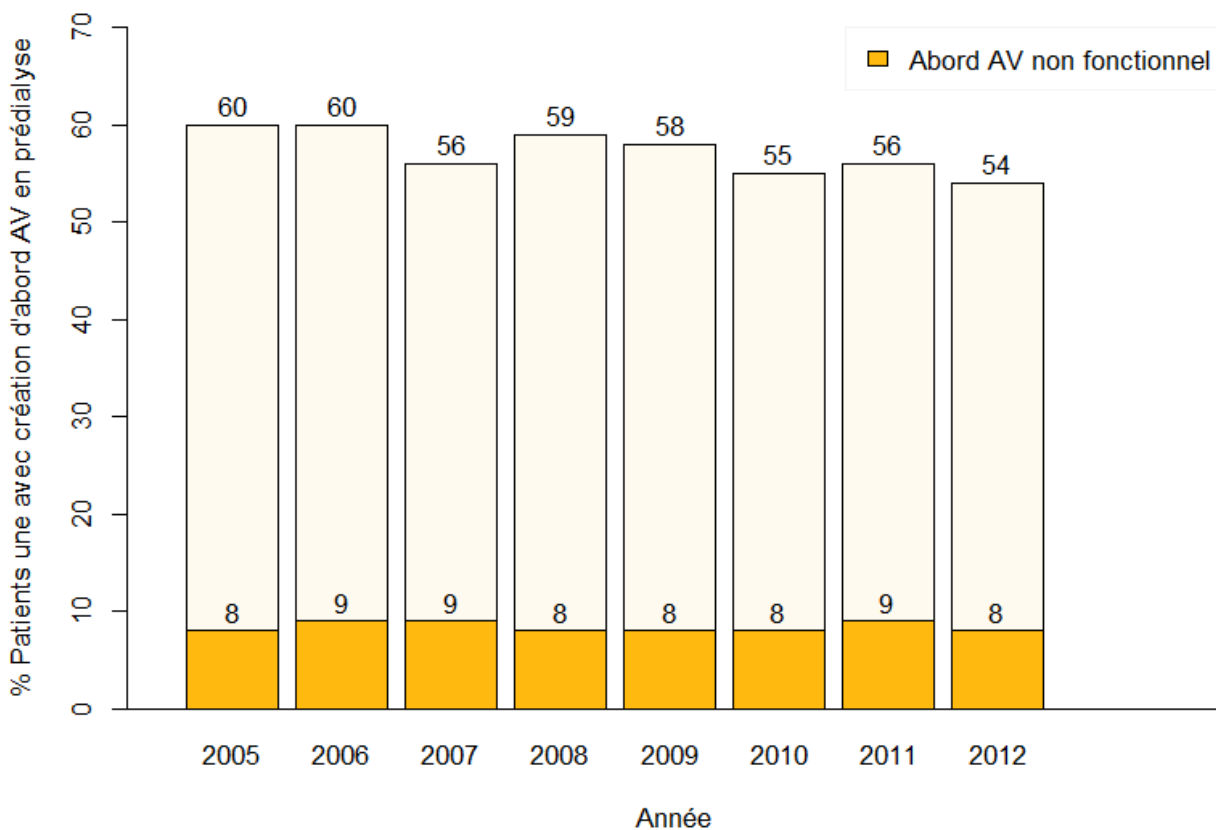


Figure 15. Pourcentage de patients incidents en hémodialyse ayant eu une création d'abord AV en amont du démarrage, 2005 à 2012.

Abréviation: Abord AV, abord artérioveineux.

4.2.1 Changements d'abord vasculaire

Le suivi médian était de 3 ans (amplitude 1-9 ans). La plupart des patients (96%) avait eu une mise à jour de l'abord vasculaire dans les premiers trois mois de suivi ; 91%, 88% et 84% avaient eu une mise à jour à la première, deuxième et troisième année, respectivement. En tout, 75% des patients encore en hémodialyse à un an avaient un abord AV fonctionnel, 81% à 2 ans et 84% à 3 ans. Ces pourcentages étaient plus faibles chez les patients ayant eu un abord AV non fonctionnel au démarrage que chez ceux ayant eu un abord AV fonctionnel, mais plus élevés que chez ceux ayant démarré sur cathéter seul (Figure 16). Il convient de noter qu'entre 2 et 3% des patients classés comme ayant un

abord AV fonctionnel à ces temps de suivi avaient un pontage artérioveineux, sans différence significative entre les groupes d'abord vasculaire au démarrage.

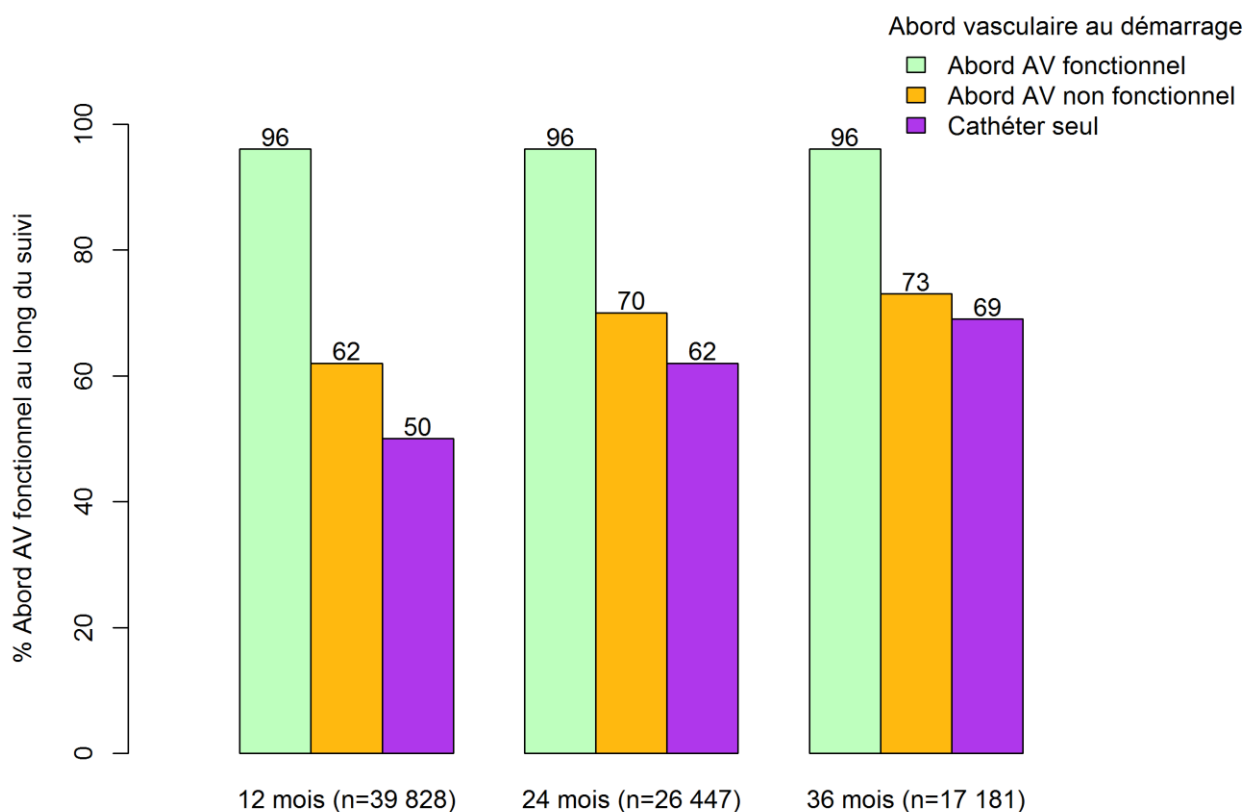


Figure 16. Prévalence de l'abord AV fonctionnel à 12, 24, et 36 mois selon le type de d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse.

Abréviation: Abord AV, abord artérioveineux.

A la fin du suivi, 3075 (65,4%) et 10.156 (43,7%) patients dans les groupes d'abord AV non fonctionnel et cathéter seul, respectivement, avaient subi au moins une conversion en abord AV fonctionnel. L'incidence cumulée de conversion en abord AV fonctionnel était plus élevée chez les patients ayant démarré avec un abord AV non fonctionnel que chez ceux ayant démarré avec cathéter seul. Les patients avec cathéter seul au démarrage avaient presque deux fois plus de risque de décéder avant qu'une conversion en abord AV

fonctionnel soit déclarée que les patients avec un abord AV non fonctionnel (Figures 17 A et 17 B). Les facteurs associés à un manque de conversion en abord AV fonctionnel chez les patients ayant démarré avec un abord AV non fonctionnel ou un cathéter seul sont présentés dans le Tableau 8. Dans l'ensemble, les patients n'ayant pas eu de conversion étaient plus âgés, plus souvent des femmes, et avec une santé plus fragile. Toutefois, l'effet de l'âge, du cancer évolutif et du statut à la marche dans la non conversion semblait plus important dans le groupe avec cathéter seul que dans celui avec un abord AV non fonctionnel au démarrage.

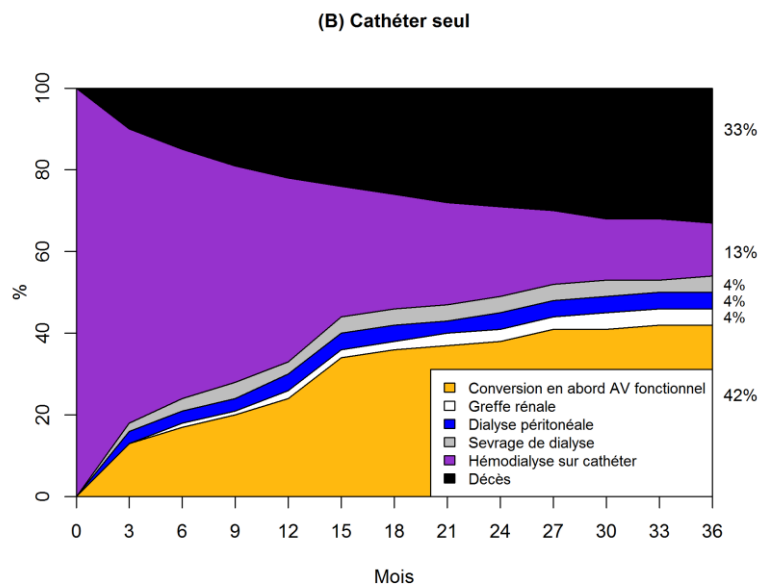
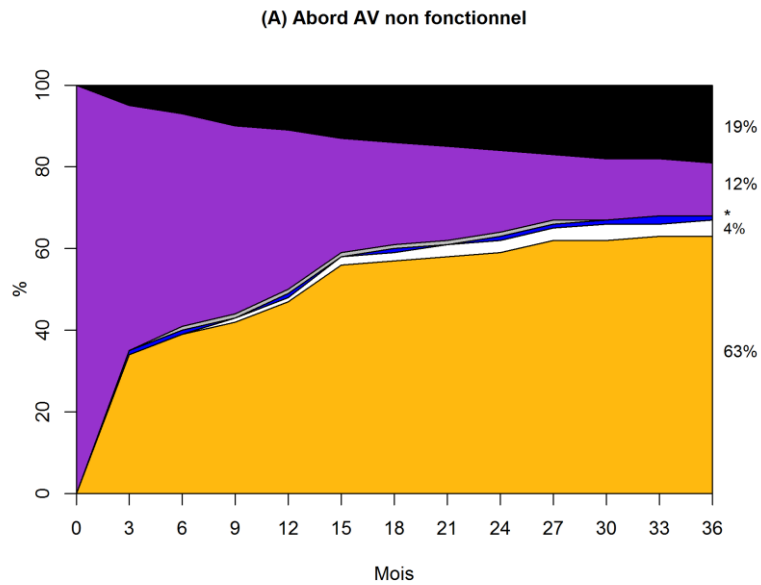


Figure 17 A-B. Incidence cumulée# de conversion en abord artérioveineux fonctionnel selon le type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse : (A) abord AV non fonctionnel et (B) cathéter seul.

#Risques concurrents considérés : greffe rénale, changement de modalité vers dialyse péritonéale, sevrage de dialyse et décès, soit la première de ces éventualités. P de test de

Gray (abord AV non fonctionnel versus cathéter seul): conversion vers un abord AV fonctionnel, changement de modalité vers la dialyse péritonéale, le sevrage de dialyse et le décès, <0,001; la greffe rénale, 0,040. Abréviations: Abord AV, abord artérioveineux. *Incidence cumulée de changement de modalité vers la dialyse péritonéale et le sevrage de dialyse dans le groupe de d'abord AV non fonctionnel : 0,8 et 0,7%, respectivement.

Tableau 8. Odds ratios ajustés* de non conversion en abord AV fonctionnel associés aux caractéristiques des patients et stratifiés par type d'abord vasculaire au démarrage.

Caractéristiques	Abord AV non fonctionnel n= 4705		Cathéter seul n= 23 234		P d'interaction
	OR ajusté (IC 95%)	P	OR ajusté (IC 95%)	P	
Femmes	1,25 (1,10 ; 1,43)	0,001	1,28 (1,20 ; 1,36)	<0,001	0,951
Âge (augmentation de 1 an)	1,01 (1,01 ; 1,02)	<0,001	1,02 (1,01 ; 1,02)	<0,001	0,012
Maladie rénale initiale		0,562		<0,001	0,094
Hypertensive/Vasculaire	0,94 (0,73 ; 1,22)		0,93 (0,83 ; 1,04)		
Néphropathie diabétique	0,94 (0,71 ; 1,25)		0,84 (0,74 ; 0,95)		
Glomérulonéphrite primitive	1		1		
PKD	1,11 (0,76 ; 1,61)		0,79 (0,64 ; 0,97)		
Autre	1,13 (0,87 ; 1,47)		1,19 (1,07 ; 1,33)		
Inconnue	1,00 (0,75 ; 1,34)		1,15 (1,03 ; 1,29)		
Diabète	0,92 (0,77 ; 1,10)	0,341	0,99 (0,92 ; 1,07)	0,886	0,644
Nombre de comorbidités cardiovasculaires		0,001		<0,001	0,444
0	1		1		
1	1,19 (1,01 ; 1,40)		1,12 (1,04 ; 1,21)		
2	1,27 (1,04 ; 1,54)		1,39 (1,28 ; 1,52)		
3	1,45 (1,16 ; 1,82)		1,58 (1,42 ; 1,75)		
4 ou 5	2,09 (1,55 ; 2,82)		1,88 (1,63 ; 2,17)		
Amputation d'un membre inférieur	1,13 (0,73 ; 1,74)	0,588	1,26 (1,07 ; 1,47)	0,005	0,374
Cancer évolutif	1,23 (0,99 ; 1,52)	0,059	1,65 (1,51 ; 1,79)	<0,001	0,006
Autonomie à la marche		<0,001		<0,001	0,011
Marche autonome	1		1		
Nécessite une tierce personne	1,41 (1,17 ; 1,69)		1,61 (1,48 ; 1,74)		
Incapacité totale	2,05 (1,55 ; 2,70)		2,90 (2,56 ; 3,28)		
Indice de masse corporelle (kg/m ²)		0,933		<0,001	0,086
< 18,5	1,03 (0,73 ; 1,47)		1,21 (1,07 ; 1,36)		
[18,5-25,0[1		1		
[25,0-30,0[1,01 (0,86 ; 1,19)		0,96 (0,89 ; 1,03)		
≥30,0	1,03 (0,86 ; 1,23)		0,85 (0,78 ; 0,94)		
Albuminémie (augmentation de 1 g/l)	0,99 (0,98 ; 1,01)	0,377	0,99 (0,99 ; 1,00)	0,003	0,275
Anémie (Hb <10g/dl)	0,95 (0,83 ; 1,10)	0,516	0,91 (0,85 ; 0,97)	0,003	0,670
ASE en pré-dialyse	1,12 (0,98 ; 1,27)	0,090	1,04 (0,97 ; 1,11)	0,303	0,338
Débit de filtration glomérulaire estimé (MDRD ml/min/1,73m ²)		0,004		<0,001	0,983
≤5	0,68 (0,54 ; 0,86)		0,75 (0,68 ; 0,83)		
]5-10]	0,88 (0,74 ; 1,03)		0,91 (0,84 ; 0,99)		
]10-15]	1		1		
]15-20]	1,11 (0,83 ; 1,48)		1,19 (1,04 ; 1,37)		
>20	1,38 (0,90 ; 2,12)		1,35 (1,13 ; 1,60)		
Modalité de l'hémodialyse		<0,001		<0,001	0,381
En centre	1		1		
En UDM	0,37 (0,19 ; 0,73)		0,59 (0,42 ; 0,82)		
Auto-dialyse/ à domicile	0,28 (0,14 ; 0,57)		0,48 (0,35 ; 0,65)		
Statut juridique de l'unité de dialyse		0,079		0,145	0,651
Public universitaire	1		1		
Public non universitaire	0,77 (0,66 ; 0,91)		0,82 (0,76 ; 0,89)		
Privé à but lucratif	0,78 (0,66 ; 0,92)		0,79 (0,73 ; 0,85)		
Privé à but non lucratif	1,11 (0,88 ; 1,40)		0,94 (0,85 ; 1,05)		

^aInteraction entre l'abord vasculaire au démarrage et les caractéristiques des patients. *Les odds ratios ont été ajustés sur la région de traitement, l'année de démarrage et toutes les variables dans le Tableau 7. Abréviations: OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; Abord AV, abord artérioveineux ; Hb, hémoglobine ; ASE, agent stimulant de l'érythropoïèse ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; UDM, unité de dialyse médicalisée.

4.2.2 Mortalité associée aux abords artérioveineux non fonctionnels

Au terme de la période étudiée, 22.635 (43%) des patients étaient décédés (dont 3419 dans les premiers trois mois d'hémodialyse), 7935 (15%) avaient reçu une greffe rénale et 19.100 (36%) étaient toujours en hémodialyse. Les autres évènements incluaient le changement de modalité vers la dialyse péritonéale (3%), le sevrage de dialyse (3%) et la perte de vue (1%).

Les modèles de Cox ont montré un excès de risque de mortalité associé aux abords AV non fonctionnels sensiblement réduit après ajustement sur les facteurs cliniques (Tableau 9). Les abords AV non fonctionnels restaient tout de même significativement associés à un sur-risque de 10% après ajustement sur l'ensemble des facteurs étudiés. Le risque de décès était plus faible chez les patients avec un abord AV non fonctionnel que chez ceux avec un cathéter seul. Lorsque les changements d'abord vasculaire ont été pris en compte dans le modèle, le risque de mortalité chez les patients ayant démarré l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel et qui ont ultérieurement eu une conversion fonctionnelle était similaire à celui des patients ayant un abord AV fonctionnel depuis le démarrage (Figure 18). Les patients ayant démarré avec un cathéter seul avaient le plus grand risque de décéder lorsqu'ils continuaient à dialyser sur cathéter, et le plus bas risque lorsqu'une conversion en abord AV fonctionnel avait eu lieu.

Tableau 9. Hazard ratios bruts et ajustés de mortalité associés au type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse.

Abord vasculaire au démarrage	Nombre d'évènements	Taux brut de mortalité (par 1000 patients-année)	HR (IC 95%)
Abord AV fonctionnel	8453	132,62	1
Abord AV non fonctionnel	1819	164,05	
Brut			1,24 (1,18 ; 1,31)
Modèle 1			1,30 (1,23 ; 1,37)
Modèle 2			1,12 (1,06 ; 1,19)
Modèle 3			1,10 (1,04 ; 1,17)
Cathéter seul	8944	205,50	
Brut			1,56 (1,49 ; 1,63)
Modèle 1			1,64 (1,58 ; 1,70)
Modèle 2			1,28 (1,23 ; 1,34)
Modèle 3			1,25 (1,20 ; 1,31)

Modèle 1: ajusté sur la région de traitement, l'année de démarrage, l'âge et le sexe. **Modèle 2:** ajusté sur les variables du modèle 2 plus la maladie rénale initiale, le diabète, le nombre de comorbidités cardiovasculaires, l'amputation de membres inférieurs, le cancer évolutif, l'autonomie à la marche, l'albuminémie, l'anémie, l'indice de masse corporelle et le débit de filtration glomérulaire estimé. **Modèle 3:** ajusté sur les variables du modèle 2 plus la modalité de l'hémodialyse, le Statut juridique de l'unité de dialyse, le traitement par des agents stimulants de l'érythropoïèse en pré-dialyse et la condition du démarrage. Abréviations: HR, hazard ratio; IC, intervalle de confiance ; Abord AV, abord artérioveineux.

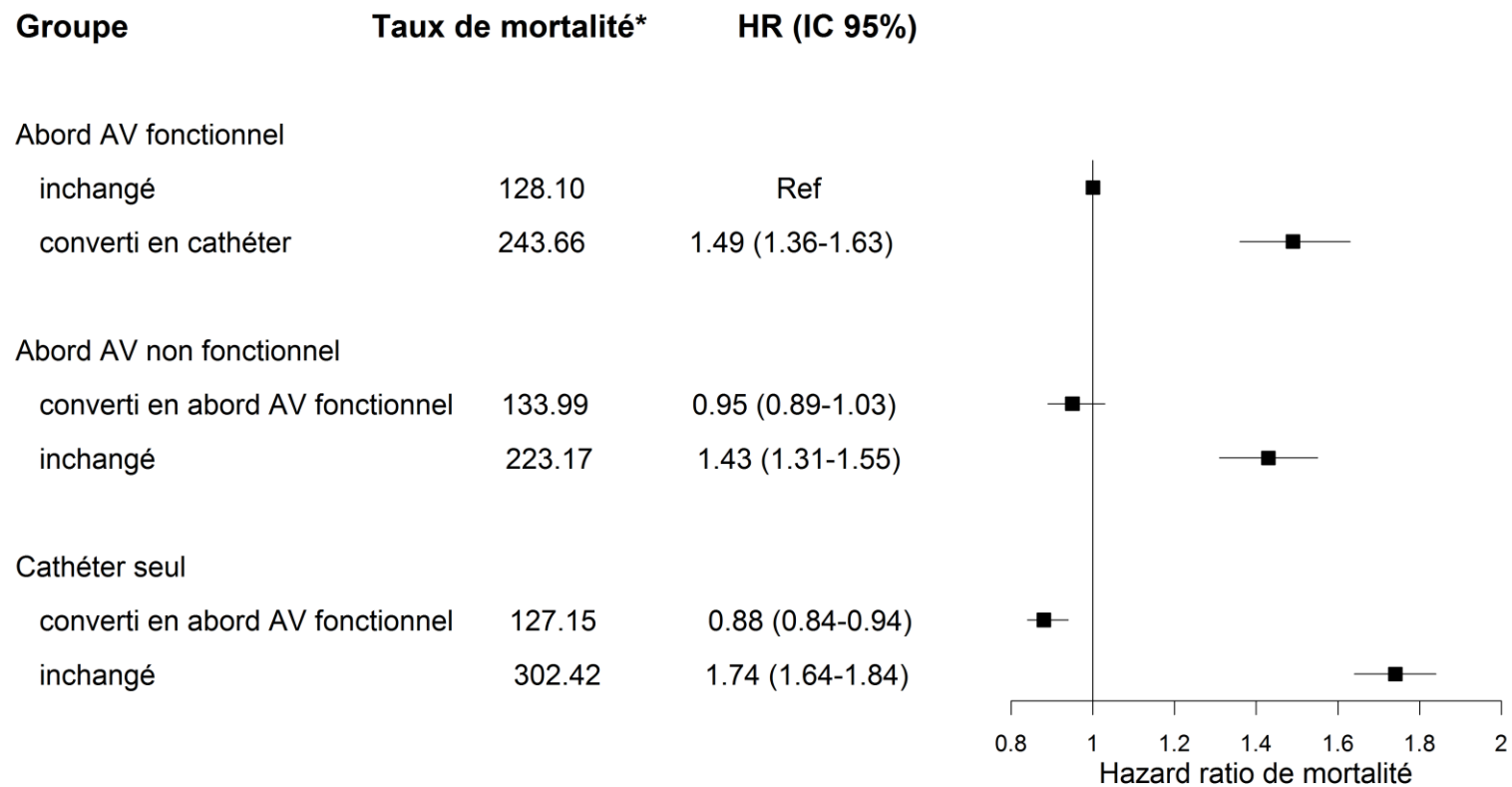


Figure 18. Hazard ratios ajustés de mortalité associés au type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse après prise en compte des changements d'abord vasculaire ultérieurs.

Le modèle a été ajusté sur la région de traitement, l'année de démarrage, l'ensemble de variables sur le Tableau 7 et les changements d'abord vasculaire en tant que variable dépendante du temps. *Taux de mortalité pour 1000 patients-année. Abréviations: Abord AV, abord artérioveineux; HR, hazard ratio; IC, intervalle de confiance.

Les résultats des analyses de sensibilité utilisant la fin de la période pour faire intervenir les changements d'abord vasculaire ou limitant l'analyse aux patients avec au moins une mise à jour annuelle étaient similaires à ceux de l'analyse principale (Tableau 10).

Tableau 10. Analyses de sensibilité. Hazard ratios de mortalité associés au type d'abord vasculaire au démarrage de l'hémodialyse après prise en compte des conversions en abord AV fonctionnel.

Analyses de sensibilité :	Changements intervenant à la fin de l'intervalle de mise à jour	Population limitée aux patients ayant au moins une mise à jour annuelle
Type d'abord vasculaire	HR (IC 95%)	
Abord AV fonctionnel		
Inchangé	1	1
Converti en cathéter	1,62 (1,48 ; 1,78)	1,60 (1,44 ; 1,77)
Abord AV non fonctionnel		
Converti en abord AV fonctionnel	1,05 (0,97 ; 1,13)	0,98 (0,91 ; 1,06)
Inchangé	1,25 (1,15 ; 1,35)	1,55 (1,41 ; 1,69)
Cathéter seul		
Converti en abord AV fonctionnel	1,02 (0,96 ; 1,08)	0,90 (0,84 ; 0,95)
Inchangé	1,53 (1,45 ; 1,61)	1,94 (1,83 ; 2,06)

Les odds ratios ont été ajustés sur la région de traitement, l'année de démarrage, les changements d'abord vasculaire en tant que variable dépendante du temps et toutes les variables dans le Tableau 7. Abréviations : HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; Abord AV, abord artérioveineux.

5. Discussion

Notre étude montre que les abords AV non fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse concernent une fraction non négligeable (9%) de patients incidents en hémodialyse en France. Elle confirme leur association avec des facteurs de risque classiques, tels que le sexe et les comorbidités, mais souligne le rôle probablement plus important des aspects liés aux soins, en particulier une création tardive de l'abord AV et le démarrage de l'hémodialyse en urgence. Notre étude montre qu'un pourcentage substantiel de patients avec un abord AV non fonctionnel au démarrage pourraient ne jamais avoir une conversion en abord AV fonctionnel, ce qui est associé à un risque de mortalité accru. En

revanche, la survie des patients ayant un abord AV non fonctionnel au démarrage de l'hémodialyse, mais ensuite converti en fonctionnel, semble équivalente à celle des patients avec un abord AV fonctionnel dès le départ.

La fréquence des abords AV non fonctionnels dans notre étude (9% sur l'ensemble de patients incidents) est similaire à celle du Canada (9%),¹¹¹ mais plus faible que celle des Etats-Unis (18%).^{109,110} Toutefois, le poids relatif des abords AV non fonctionnels parmi les patients avec une création de l'abord AV en pré dialyse semble beaucoup plus faible en France qu'en Amérique du Nord. Environ 18% des patients ayant démarré l'hémodialyse après la création d'un abord AV a démarré sur cathéter dans notre étude, alors que ce pourcentage était de 33% au Canada et de 50% aux Etats-Unis.¹⁰⁹⁻¹¹¹ L'étude DOPPS a décrit des particularités de l'Europe et de l'Amérique du Nord qui pourraient expliquer ces différences. Par exemple, les patients en hémodialyse en Amérique du Nord ont plus de comorbidités que les patients européens,¹⁴⁵ ce qui est associé à un défaut de perméabilité des abords AV et à leur faible utilisation.^{146,147} Les différences de pratiques cliniques entre ces deux régions sont encore plus frappantes. Tout d'abord, les taux d'utilisation des abords AV au démarrage de l'hémodialyse sont considérablement plus importants en Europe qu'en Amérique du Nord.^{148,149} La formation chirurgicale sur les abords AV semble aussi être plus intensive en Europe, ce qui a été associé à plus de création et à une meilleure perméabilité des abords AV.¹⁵⁰ Enfin, les fistules seraient ponctionnées plus précocement en Europe qu'en Amérique.¹⁴⁹

Nous avons identifié plusieurs facteurs associés aux abords AV non fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse. Des facteurs non-modifiables, tels que le sexe et la présence de comorbidités chroniques, sont des déterminants bien établis de la perméabilité et de l'utilisation des abords AV. Par exemple, des études antérieures ont montré que les femmes ont moins de chance d'avoir un abord AV créé en pré-dialyse,^{111,151} de démarrer l'hémodialyse avec une fistule,¹⁵² et d'avoir un débit de sang adéquat pour la dialyse.¹⁵³

Dans notre étude, les femmes avaient plus de chance d'avoir un démarrage avec un abord AV non fonctionnel, ce qui est concordant avec des résultats chez des patients âgés aux Etats-Unis.¹²⁴ Les raisons de cette association avec le sexe restent inconnues. Les études ayant évalué un éventuel rôle du plus petit diamètre veineux chez les femmes ne sont pas concluantes.^{153,154}

De façon inattendue, nous avons trouvé que l'âge était inversement associé aux abords AV non fonctionnels après ajustement sur l'ensemble des covariables. D'autres études avaient montré une fréquence plus faible de maturation et plus élevée de complications de la fistule chez les personnes âgées.^{150,155} Nous pensons que ce résultat s'explique, au moins en partie, par une plus forte sélection des patients âgés pour la création des abords AV (comme en témoigne l'âge plus élevé des patients avec un cathéter seul dans notre étude). Une autre explication possible est que les patients âgés ont plus de chance d'avoir des abords AV au pli du coude, ce qui est associé positivement au taux de succès.^{128,156–158}

La fréquence plus importante d'abords AV non fonctionnels dans les hôpitaux publics universitaires, comparés aux non-universitaires ou aux hôpitaux privés, était seulement en partie expliquée par les caractéristiques des patients. Toutefois, nous ne pouvons pas écarter l'existence de facteurs de confusion résiduels. Le pourcentage régional de patients ayant un abord AV créé en pré dialyse était aussi associé aux abords AV non fonctionnels. Plus les patients d'une région avaient des abords AV créés, moins il y avait de patients avec des abords AV non fonctionnels. Ce résultat était robuste aux changements de traitement de la variable (continue ou en tertiles) et aux changements de l'unité géographique considérée (régions ou départements). Il suggère que des aspects structureaux de la prise en charge des patients peuvent avoir un rôle dans la fonctionnalité des abords AV. Une enquête auprès d'experts en abords vasculaires dans 37 pays européens avait identifié des possibles barrières structurelles à l'adoption de la politique de priorisation de la fistule : un

accès limité aux ressources chirurgicales, un manque de formation, et un recours limité aux examens préopératoires d'imagerie.¹⁵⁹

Le démarrage de l'hémodialyse en urgence, l'un des plus forts prédicteurs d'abords AV non fonctionnels dans notre étude, constitue un autre facteur potentiellement modifiable. Ce type de démarrage est associé à une orientation tardive des patients vers le néphrologue,^{160,161} à une plus faible qualité des soins dans la MRC,¹⁴⁷ et à l'hésitation des patients à se préparer pour le traitement de l'IRT.¹⁶² Dans notre étude, des analyses stratifiées sur le type de démarrage montrent que l'association du sexe et de plusieurs comorbidités avec les abords AV non fonctionnels diffèrent selon que l'on démarre en urgence ou de façon planifiée.

Le moment où intervient la création de l'abord AV étant un facteur déterminant et potentiellement modifiable de la non fonctionnalité, nous avons cherché à identifier le délai optimal entre cette création et le démarrage de l'hémodialyse. Nous avons observé qu'une création trois mois avant le démarrage semble suffisante pour atteindre le plus faible taux d'abord AV non fonctionnel chez des patients sans diabète et avec, au plus, une comorbidité cardiovasculaire. En revanche, chez des patients avec un diabète et/ou au moins deux comorbidités cardiovasculaires, le délai optimal semble être, d'au moins, 6 mois avant le démarrage. Nos résultats sont concordants avec ceux trouvés chez des patients âgés dans une analyse de l'URSDS, bien qu'aucun test d'interaction avec des caractéristiques de patients n'ait été rapporté dans cette étude.¹²⁴ Ils suggèrent que le délai optimal de création d'un abord AV, tenant compte des évènements intercurrents susceptibles de précipiter le démarrage de l'hémodialyse ou de retarder la maturation de l'abord AV, dépend du profil de comorbidité des patients. Ce point est particulièrement important, compte tenu du fait que les recommandations actuelles sur la création des abords AV ne sont pas personnalisées selon les caractéristiques des patients.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Anticiper la survenue de l'IRT nécessitant l'hémodialyse reste difficile car la MRC progresse souvent de façon non-linéaire. Une stratégie de suivi plus rapproché des patients éligibles à une fistule, et le recours à des pontages de nouvelle génération peuvent faciliter la détermination du moment idéal de création des abords AV.¹⁶³ Le choix du moment idéal doit aussi prévoir la prévention des créations inutiles (chez des patients sans avoir eu recours à l'hémodialyse). A partir des simulations Monte Carlo, une analyse décisionnelle sur le moment idéal de création de l'abord AV a montré qu'une orientation plus précoce des patients âgés vers la création n'avait pas d'impact sur le taux d'abord AV non fonctionnel au démarrage de l'hémodialyse, mais augmentait de façon significative le taux de créations inutiles.¹²¹ Ainsi, plus d'études sont nécessaires pour identifier le moment idéal de création des abords AV, surtout chez les patients âgés ou ayant des nombreuses comorbidités.

Comme attendu, les abords AV non fonctionnels au démarrage de l'hémodialyse étaient associées à un sur risque de décès, comparées aux abords AV fonctionnels. Ce sur risque, de 10% dans notre étude, étaient inférieur aux 30% constatés aux Etats-Unis.¹¹⁰ Cette différence dans le risque excédentaire associé aux abords AV non fonctionnels au démarrage entre les deux pays peut refléter des variations dans le taux de conversion en abord AV fonctionnel au cours du traitement, comme nos résultats laissent penser. Grâce aux mises à jour du registre REIN, nous avons pu déterminer qu'au long d'un suivi de trois ans les patients avec un abord AV non fonctionnel au démarrage avaient une prévalence plus faible d'abord AV fonctionnel que les patients ayant démarré d'emblée avec un abord AV fonctionnel, mais plus élevée que chez les patients ayant démarré avec un cathéter seul. Notre étude indique que la surmortalité chez les patients démarrant l'hémodialyse sur cathéter, aussi bien à cause d'un abord AV non créé ou d'un abord AV non fonctionnel, est limitée aux patients ayant poursuivi le traitement sur cathéter. Ainsi, lorsque les patients ayant démarré l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel réussissaient la conversion en fonctionnel, leur risque de mortalité était similaire à celui des patients ayant un abord AV

fonctionnel dès le départ. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude DOPPS, montrant que les conversions d'un cathéter initial en abord AV étaient associées à une moindre mortalité (de l'ordre de -30%).¹³² De même, l'étude HEMO n'a identifié aucune différence de mortalité entre les patients ayant eu une longue utilisation de l'abord AV par rapport aux patients ayant eu une conversion récente d'un cathéter en abord AV.¹³¹ Chez des patients prévalents traités dans les services de Fresenius Medical Care, la conversion d'un cathéter en abord AV était associée à une mortalité dans les 8 mois suivants comparable aux patients ayant un abord AV dès le début du suivi.¹³³

Nos résultats attestant d'une survie similaire des patients dialysant sur un abord AV fonctionnel, indépendamment du type d'abord vasculaire au démarrage, doivent être interprétés avec prudence. Dans notre étude, seulement 63% des patients ayant démarré avec un abord AV non fonctionnel ont obtenu une conversion fonctionnelle. L'utilisation du cathéter a pu empêcher cette conversion chez certains patients du fait d'une mortalité précoce. Du fait de son lien avec la sténose veineuse centrale, l'utilisation des cathéters a pu aussi contribuer à l'échec d'une création postérieure de l'abord AV.^{112,128,156} Etant donné que la création d'une fistule peut ne jamais réussir pour certains patients avec un mauvais état vasculaire, le recours aux pontages devrait être considéré comme un moyen de réduire l'utilisation des cathéters. Des études américaines ont montré un pronostic comparable associé aux fistules et aux pontages dans certains sous-groupes.^{157,158}

Le rôle du biais d'indication dans l'avantage de survie attribué aux fistules a fait objet de plusieurs études récentes. Dans une analyse similaire à la nôtre aux Etats-Unis, mais limitée aux données d'abord vasculaire initial, Brown et al. concluent que les facteurs déterminant le choix de création d'une fistule expliquent la plupart des bénéfices observés chez les patients dialysant sur fistule.¹⁶⁴ Chez des patients canadiens n'ayant pas eu de création de fistule avant le démarrage de l'hémodialyse (par rapport aux patients qui en ont eu), Quinn et al. ont montré un excès de mortalité attribuable à l'abord vasculaire de 0,01

décès par 1000 patients, alors que l'excès de mortalité toute-cause était de 78 décès par 1000.¹⁶⁵ Enfin, dans l'étude DOPPS, Robinson et al. ne trouvent pas de médiation des complications de l'abord vasculaire dans l'association du type d'abord vasculaire avec la mortalité.¹¹³ Malgré un ajustement sur plusieurs facteurs de confusion potentiels dans notre étude, nous ne pouvons pas écarter un effet de sélection, les patients en meilleure santé étant choisis pour une conversion de l'abord vasculaire. En effet, les patients ayant démarré sur un cathéter seul, converti ensuite en abord AV fonctionnel, avaient le plus faible risque de mortalité parmi les groupes évalués.

Forces et limites

Les principales forces de cette étude sont la taille et le caractère non sélectionné de notre population, ce qui contribue à la généralisation de nos résultats aux patients en hémodialyse en France et dans d'autres contextes similaires. Nous avons pu ajuster nos analyses sur de nombreux facteurs de confusion potentiels, dont les aspects liés aux soins des patients. En particulier, nous avons observé dans notre analyse transversale que le démarrage en urgence modifiait les effets estimés des comorbidités par rapport à la fréquence des abords AV non fonctionnels. Enfin, concernant le suivi, nous disposons des informations mises à jour sur l'abord vasculaire. Très peu de patients ont été perdus de vue.

Notre étude a aussi plusieurs limites. Tout d'abord, la prévalence de l'abord AV non fonctionnel peut être sous-estimée du fait de données manquantes sur la date de création. Comme la présence des abords AV elle-même n'était pas renseignée dans le registre, mais seulement la date de création lorsque pertinente, nous ne pouvons pas faire la part des patients sans création d'abord AV et des patients ayant la donnée sur la date manquante. Néanmoins, le pourcentage de données manquantes sur la date est connu chez les patients ayant démarré l'hémodialyse avec un abord AV fonctionnel (15%). En considérant une même fraction de données manquantes dans les deux groupes d'abord AV, la prévalence

des abords AV non fonctionnels serait de 10%, au lieu des 9% observés. Si la fraction de données manquantes dans le groupe non fonctionnel était deux fois supérieure (30%) à celle du groupe fonctionnel, la prévalence serait de 13%. Nous pouvons ainsi estimer que l'impact des données manquantes sur la prévalence des abords AV non fonctionnels est limité. Deuxièmement, les informations disponibles ne permettaient pas de préciser si les abords AV non fonctionnels étaient perméables mais pas suffisamment matures, ou si ils étaient inutilisables et sans possibilité d'intervention. Nous n'avions pas non plus d'information sur le nombre de créations d'abord AV, le type d'abord AV créé (fistule ou pontage), leur localisation, et d'autres déterminants potentiels de la fonctionnalité des abords AV. Des résultats d'études à plus petite échelle suggèrent que le diamètre veineux,¹⁶⁶ l'expérience du chirurgien,¹⁵⁰ et les préférences des patients¹⁶⁷ peuvent influencer l'utilisation et la perméabilité des abords AV. Enfin, les mises à jour des abords vasculaires étaient censurées par intervalle, ce qui a pu aboutir à des erreurs de classement. Cependant, les analyses de sensibilité utilisant la fin de chaque intervalle pour la mise à jour montrent des résultats robustes. De plus, comme les mises à jour dans le registre REIN concernent le traitement habituel, nos résultats reflètent probablement le pronostic associé à l'utilisation à long terme d'un abord vasculaire donnée.

Conclusion

En France, où la fréquence de création des abords AV en pré dialyse est relativement élevée, une portion non négligeable de patients démarrent l'hémodialyse avec un abord AV non fonctionnel. Un suivi néphrologique tardif ou irrégulier en amont de l'IRT pourrait être le principal déterminant des abords AV non fonctionnels, compte tenu de leur association avec un court délai de création de l'abord AV et avec le démarrage en urgence. La prise en compte du profil de comorbidité des patients pourrait contribuer à augmenter l'utilisation des abords AV chez les patients incidents en hémodialyse. Pour les patients démarrent le

traitement sur cathéter, la conversion en abord AV fonctionnel est associée à un meilleur pronostic, similaire à celui des patients ayant un abord AV fonctionnel dès le départ. Toutefois, plus d'études sont nécessaires pour investiguer les raisons pour lesquelles une portion substantielle des patients ayant des abords AV créés en pré dialyse ne bénéficient jamais d'une conversion.

Chapitre IV. Apports en sodium et en potassium dans la maladie rénale chronique et lien avec la pression artérielle

1. Contexte

Les apports journaliers en sodium dans la population mondiale (4,0 g en moyenne, Figure 19), dépassent fortement la limite de 2,0 g recommandée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).^{168,169} En France, la deuxième vague de l'étude INCA (Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) a rapporté des apports moyens en sodium d'environ 2,8 g (soit 7,0 g de sel).¹⁷⁰ Les données portant sur les apports en potassium sont plus éparées. Fondées sur des questionnaires alimentaires, elles indiquent une sous-consommation par rapport aux recommandations (l'OMS préconisant des apports en potassium d'au moins 3,5 g/jour).¹⁷¹ Chez les hommes et les femmes, les apports en potassium respectifs seraient d'environ 3,4 et 2,5 g/jour aux Etats-Unis,^{172,173} et de 3,2 et 2,9 g/jour en France.¹⁷⁴

Dans la population générale, les apports élevés en sodium et insuffisants en potassium sont associés à des niveaux plus importants de pression artérielle,¹⁷⁵⁻¹⁸¹ et au développement de l'hypertension artérielle.^{182,183} L'association des apports en sodium estimés par excrétion urinaire avec la pression artérielle a une forme en J, tandis que l'association inverse du potassium est linéaire, avec des pentes plus prononcées chez les sujets hypertendus que chez les sujets normotendus.¹⁷⁵ Des méta-analyses d'ECR^{180,184} et des études de cohorte^{175,178} montrent sans équivoque une réduction de la pression artérielle en réponse à une consommation plus importante de potassium. Ces résultats portent aussi bien sur des individus en bonne santé que sur ceux atteints d'une hypertension artérielle. En revanche, l'ampleur de la réponse de la pression artérielle à une réduction de la consommation de sodium reste controversée, ainsi que son impact sur la mortalité toute-cause et cardiovasculaire.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

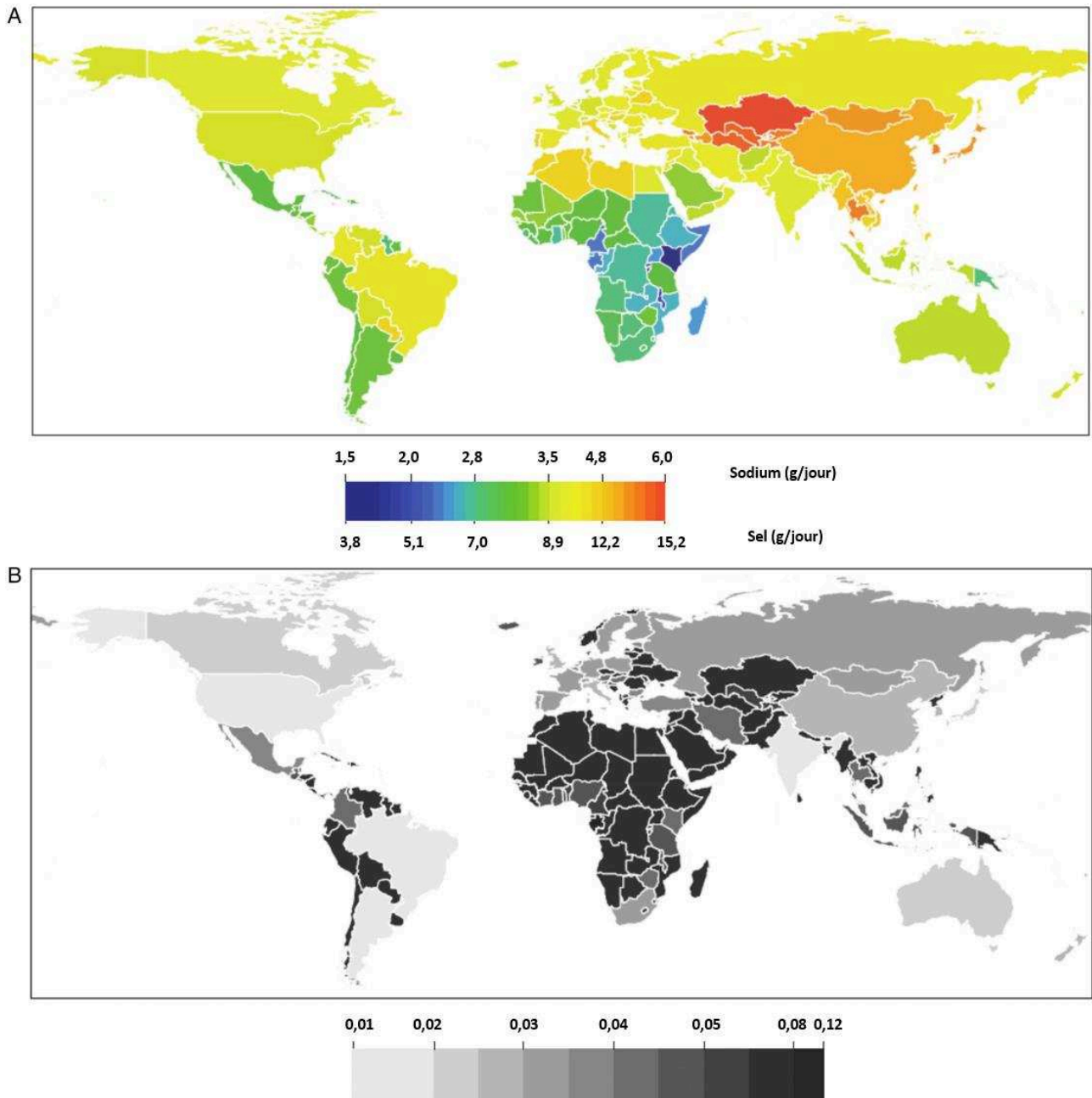


Figure 19. Apports en sodium par pays, pour les personnes âgées de 20 ans ou plus, moyenne pour les deux sexes, en 2010.

A : apports moyens (g/jour). B) incertitude relative (erreur standard de Monte Carlo divisée par la moyenne estimée des apports). Traduit et adapté de Powles et al., 2013.¹⁶⁸

Des études de grande taille chez des individus atteints d'une MRC, dont l'hypertension artérielle peut être particulièrement difficile à contrôler, sont plus rares. Des ECR de courte durée (1-26 semaines), incluant au total un peu plus de 250 patients,

indiquent une réduction cliniquement significative de la pression artérielle suivant la restriction des apports sodés (autour de 10 mm Hg pour la pression systolique).^{188,189} Des études observationnelles estimant les apports en sodium à partir de l'excrétion urinaire de 24 heures, ont montré qu'une consommation de sodium élevée était positivement associée à la pression systolique ou diastolique dans la MRC stades 3-4,¹⁹⁰⁻¹⁹² mais pas dans la MRC stades 1-2.¹⁹³ En ce qui concerne l'effet des apports en potassium, les résultats rapportés par deux études dans la MRC modérée à sévère sont contradictoires. Dans l'étude CRIC, l'excrétion urinaire de 24 heures du potassium était inversement associée à la pression artérielle systolique (130 et 126 mm Hg pour le premier et dernier quartile d'excrétion de potassium, respectivement, $p < 0,001$).¹⁹² Dans l'étude MDRD, en revanche, aucune association n'a été trouvée.¹⁹⁴

L'interaction entre le sodium et le potassium semble être une composante-clé de la régulation de la pression artérielle.¹⁹⁵ Des études suggèrent que le rapport sodium-sur-potassium serait un meilleur prédicteur des niveaux de pression artérielle que le sodium ou le potassium seuls.^{196,197} Néanmoins, la méthode d'estimation des apports en sodium et en potassium est cruciale. La fiabilité des estimations par questionnaires alimentaires est faible, comparée à celle de mesures répétées d'urine sur 24 heures.¹⁹⁷ Cependant, l'obtention des urines de 24 heures dans les études épidémiologiques constitue une charge considérable. Elle est également peu fiable en termes de complétude.^{198,199} L'évaluation basée sur des échantillons urinaires a été présentée comme une alternative plus pratique, avec la mesure des ratios sodium/créatinine (Na/Cr) et sodium/potassium (Na/K).^{181,197,200,201} La supériorité du ratio Na/K mesuré sur échantillon urinaire ponctuel par rapport aux ratios Na/Cr et potassium/créatinine (K/Cr) dans l'évaluation de l'effet sur la pression artérielle et le statut hypertensif reste néanmoins à démontrer.

2. Objectifs

Dans la MRC modérée à sévère :

- Etudier l'association des ratios urinaires Na/K, Na/Cr et K/Cr avec la pression artérielle.
- Etudier l'association des ratios urinaires Na/K, Na/Cr et K/Cr avec le statut hypertensif.

3. Population et méthodes

3.1 Population

Dans la présente étude, nous avons inclus les participants de CKD-REIN ayant à l'inclusion au moins une mesure valide d'excrétion urinaire de sodium et potassium sur échantillon ponctuel ou sur urine de 24 heures.

3.2 Evaluation de l'excrétion urinaire de sodium et de potassium

Le sodium (Na), le potassium (K) et la créatinine (Cr) urinaires ont été mesurés sur des échantillons urinaires ponctuels (généralement du matin) ou sur les urines de 24 heures, selon les pratiques de chaque néphrologue. Les analyses principales ont porté sur les ratios urinaires Na/Cr, K/Cr et Na/K mesurés sur échantillon ponctuel (Figure 20). Nous avons donc exclu les participants sans mesure d'échantillon urinaire (n=1280, 42,2%) et ceux ayant des valeurs aberrantes (en dehors de la fenêtre 0,3-6,0 g/L pour le sodium, 0,1-4,0 g/L pour le potassium et 11,3-284,1 mg/dL pour la créatinine, soit 66 participants). Parmi les participants n'ayant pas de mesure valide sur échantillon ponctuel, 348 (11,5% du total) avaient une mesure valide des urines de 24 heures (voir plus bas) et 998 (32,9%) n'avaient aucune mesure. La comparaison des trois groupes définis selon le type de mesure urinaire

disponible (Tableau 11) a montré que le groupe avec urines de 24 heures (sans échantillon urinaire ponctuel) avait moins d'antécédents d'insuffisance cardiaque, et que le groupe sans aucune mesure urinaire avait plus de diabète et un IMC plus élevé. En revanche, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la pression artérielle ou le statut hypertensif.

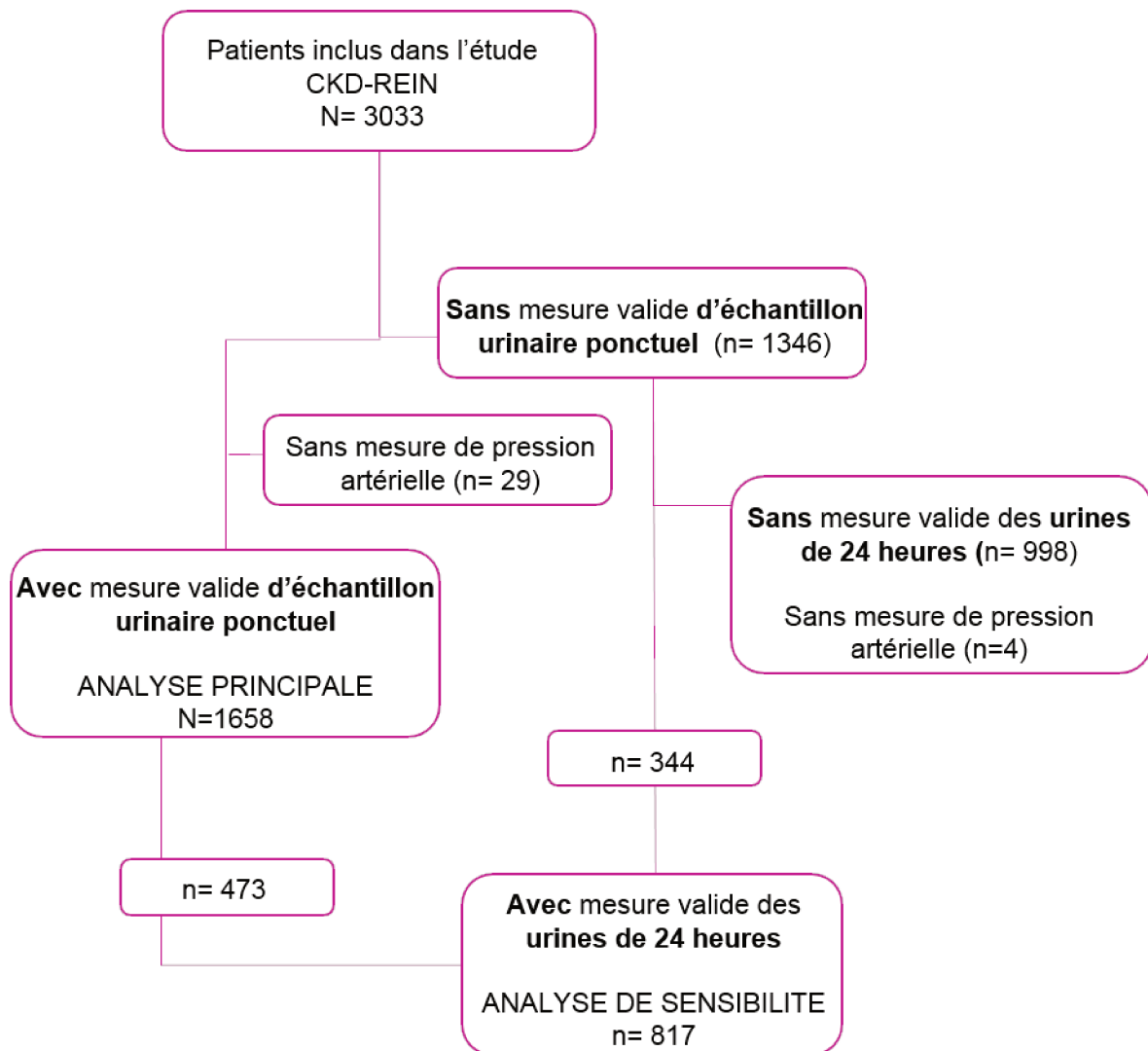


Figure 20. Diagramme de flux de l'étude d'association de l'excrétion urinaire de sodium et potassium avec la pression artérielle.

Tableau 11. Comparaison des groupes selon le type de mesure urinaire disponible.

Caractéristiques	Echantillon urinaire (n=1687)	Urines de 24-heures (seules) (n=348)	Aucune mesure urinaire (n=998)	p
Âge à l'inclusion, médiane (IQR)	68,0 (59,0-76,0)	68,0 (61,0-76,0)	69,0 (61,0-77,0)	0,112
Hommes, %	65,5	69,5	63,8	0,155
DFG (ml/min/1,73m ²), moyenne ± ET	33,3 ± 12,2	31,8 ± 12,1	32,7 ± 12,2	0,072
Catégorie d'albuminurie, %				0,833
A1 (normal)	28,3	26,2	26,6	
A2 (modérée)	31,0	33,3	31,5	
A3 (sévère)	40,7	40,5	41,9	
Diabète, %	41,6	39,9	46,5	0,021
Antécédent d'insuffisance cardiaque, %	12,6	9,5	14,7	0,035
Antécédent de maladie coronarienne, %	23,4	25,9	26,7	0,153
Antécédent d'AVC, %	11,2	10,8	13,3	0,215
Antécédent d'AOMI, %	16,1	16,3	18,6	0,237
IMC, moyenne ± ET	28,5 ± 5,8	28,1 ± 4,9	29,4 ± 6,2	<0,001
Pression artérielle systolique (mm Hg), moyenne ± ET	142,3 ± 21,2	142,7 ± 19,5	142,6 ± 19,5	0,905
Pression artérielle diastolique (mm Hg), moyenne ± ET	78,3 ± 12,3	78,9 ± 10,9	77,5 ± 12,4	0,089
Pression artérielle moyenne (mm Hg), moyenne ± ET	99,7 ± 13,0	100,2 ± 11,7	99,2 ± 12,4	0,393
Pression pulsée (mm Hg), moyenne ± ET	63,9 ± 19,0	63,8 ± 17,5	65,1 ± 18,4	0,263
Statut hypertensif, %				0,654
Sans hypertension	9,6	9,6	9,2	
Hypertension contrôlée	30,2	30,2	27,9	
Hypertension non contrôlée	24,2	26,9	23,7	
HTAR	36,0	34,3	39,2	

Abréviations: IQR, intervalle interquartile ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; ET, écart-type ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AOMI, artérite oblitérante de membres inférieurs ; IMC, indice de masse corporelle ; HTAR, hypertension artérielle apparemment résistante.

Les valeurs d'échantillon ponctuel valides ont été converties en unités internationales avant le calcul des ratios Na/Cr et K/Cr ($\text{Na mmol/L} = \text{Na g/L} \times 0.023$, $\text{K mmol/L} = \text{K g/L} \times 0.039$, $\text{Cr mmol/L} = \text{Cr mg/dL} \times 0.088$). A titre descriptif, nous avons estimé l'excrétion de 24 heures de sodium et de potassium dans cet échantillon avec les équations NHANES²⁰² et Kawasaki²⁰³, respectivement. Ces deux équations ont été choisies parmi d'autres (Tableau 12) car leurs coefficients de corrélation intra-classe avec les urines de 24 heures étaient plus élevés (Tableau 13).

Nous avons considéré les mesures dans les urines de 24 heures valides si la créatinurie était comprise entre plus et moins 25% de la valeur estimée selon Tynkevich et al.,²⁰⁴ en tenant compte du taux d'excrétion de créatinine (mmol/kg/24h) par âge, sexe et niveau de DFG (soit 56,9% des mesures).

Tableau 12. Equations d'estimation de l'excrétion de 24 heures de sodium et de potassium.

Equations d'estimation du sodium urinaire de 24 heures	
Intersalt ²⁰⁵	$eNa (mmol/24h) = 25,46 + 0,46 * sNa(mmoll/l) - 2,75 * sCr(mmoll/l) - 0,13 * sK(mmom/l) + 4,1 * IMC(kg/m^2) + 0,26 * \hat{age}(ans) \text{ chez les hommes}$ $eNa (mmol/24h) = 5,07 + 0,34 * sNa(mmoll/l) - 2,16 * sCr(mmoll/l) - 0,09 * sK(mmom/l) + 2,39 * IMC(kg/m^2) + 2,35 * \hat{age}(ans) - 0,03 * \hat{age}(ans)^2 \text{ chez les femmes}$
Kawasaki ²⁰³	$eNa (mmol/24h) = 16,3 * \frac{sNa (mmol/l)}{sCr(mg/dl) * 10} * eCr(mg/24h)^{0,5}$ <p style="text-align: center;"><i>où</i></p> $eCr = -4,72 * \hat{age}(ans) + 8,52 * poids(kg) + 5,09 * taille(cm) - 74,5 \text{ chez les femmes}$ $eCr = -12,63 * \hat{age}(ans) + 15,12 * poids(kg) + 7,39 * taille(cm) - 79,9 \text{ chez les hommes}$
NHANES ²⁰²	$eNa (mmol/24h) = \frac{sNa (mmol/l)}{sCr(mg/dl) * 10} * eCr(mg/24h)$ <p style="text-align: center;"><i>où</i></p> $eCr(mg/24h) = 0,00163 * [140 - \hat{age}(ans)] * poids (kg)^{1,5} * taille (cm)^{0,5} * (1 + 0,18 * A) * \left[1,429 - 0,0198 * IMC \left(\frac{kg}{m^2} \right) \right] \text{ chez les femmes}$ $eCr(mg/24h) = 0,00179 * [140 - \hat{age}(ans)] * poids (kg)^{1,5} * taille (cm)^{0,5} * (1 + 0,18 * A) * \left[1,366 - 0,0159 * IMC \left(\frac{kg}{m^2} \right) \right] \text{ chez les hommes}$ <p style="text-align: center;"><i>Avec A=1 (ethnie noire) et A = 0 (ethnie autre que noire)</i></p>
Tanaka ²⁰⁶	$eNa (mmol/24h) = 21,98 * \frac{sNa (mmol/l)}{sCr \left(\frac{mg}{dl} \right) * 10} * eCr(mg/24h)^{0,392}$ <p style="text-align: center;"><i>où</i></p> $eCr (mg/24h) = -2,04 * \hat{age}(ans) + 14,89 * poids(kg) + 16,14 * taille (cm) - 2244,45$
Equations d'estimation du sodium urinaire de 24 heures (eK)	
Kawasaki ²⁰³	$eK (mmol/24h) = 7,2 * \frac{sK (mmol/l)}{sCr(mg/dl) * 10} * eCr(mg/24h)^{0,5}$ <p style="text-align: center;"><i>où</i></p> $eCr = -4,72 * \hat{age}(ans) + 8,52 * poids(kg) + 5,09 * taille(cm) - 74,5 \text{ chez les femmes}$ $eCr = -12,63 * \hat{age}(ans) + 15,12 * poids(kg) + 7,39 * taille(cm) - 79,9 \text{ chez les hommes}$
Tanaka ²⁰⁶	$eK (mmol/24h) = 7,59 * \frac{sK (mmol/l)}{sCr \left(\frac{mg}{dl} \right) * 10} * eCr(mg/24h)^{0,431}$ <p style="text-align: center;"><i>où</i></p> $eCr (mg/24h) = -2,04 * \hat{age}(ans) + 14,89 * poids(kg) + 16,14 * taille (cm) - 2244,45$

Abréviations : eNa, excrétion urinaire de sodium de 24 heures estimée ; sNa, sodium d'échantillon urinaire ponctuel ; sCr, créatinine d'échantillon urinaire ponctuel ; sK, potassium de sport urinaire ponctuel ; IMC, indice de masse corporelle ; eCr, excrétion urinaire de créatinine de 24 heures estimée, eK, excrétion urinaire de potassium de 24 heures estimée.

Tableau 13. Comparaison* des différents estimateurs des apports en sodium et potassium (référence : excrétion urinaire de 24 heures, N= 457).

Variable	Moyenne (ET)	Médiane (IQR)	CCIC
Na mesuré (g/24 heures)	3,3 ± 1,4	3,2 (2,3-4,0)	Réf
Na estimé: Tanaka (g/24 heures)	3,6 ± 0,7	3,6 (3,2-4,1)	0,40
Na estimé: Kawasaki (g/24 heures)	4,5 ± 1,0	4,5 (3,8-5,2)	0,20
Na estimé: NHANES (g/24 heures)	2,6 ± 1,2	2,4 (1,8-3,4)	0,58
Na estimé: INTERSALT (g/24 heures)	3,4 ± 0,9	3,6 (2,7-4,1)	0,45
K mesuré (g/24 heures)	2,4 ± 0,9	2,4 (1,8-2,9)	Réf
K estimé: Tanaka (g/ 24h)	1,8 ± 0,3	1,8 (1,6-2,0)	0,28
K estimé: Kawasaki (g/ 24h)	2,3 ± 0,5	2,2 (2,0-2,5)	0,54
Na/Cr des urines de 24 heures	12,8 ± 5,0	12,0 (9,3-15,9)	Réf
Na/Cr sur échantillon ponctuel	12,8 ± 5,7	12,0 (8,9-15,8)	0,82
K/Cr des urines de 24 heures	5,5 ± 2,0	5,2 (4,1-6,6)	Réf
K/Cr sur échantillon ponctuel	5,6 ± 2,3	5,2 (4,1-6,7)	0,82
Na/K des urines de 24 heures	2,6 ± 1,4	2,3 (1,7-3,1)	Réf
Na/K sur échantillon ponctuel	2,6 ± 1,6	2,3 (1,6-3,1)	0,83

* Chez 457 participants ayant l'ensemble des mesures valides sur échantillon urinaire ponctuel et sur les urines de 24 heures. Abréviations : ET, écart-type ; IQR, intervalle interquartile ; CCIC, coefficient de corrélation intra-classe ; Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium

3.3 Mesure de la pression artérielle et définition du statut hypertensif

La pression artérielle a été mesurée par le néphrologue ou l'infirmière à l'inclusion lors d'une consultation de routine selon le standard de chaque consultation. 29 participants (1,7%) n'avaient aucune mesure de pression artérielle renseignée et ont été exclus de l'analyse principale ; 51,6% avaient une seule mesure de pression artérielle. Après imputations multiples (voir détails dans la section des analyses statistiques), nous avons utilisé la moyenne de deux mesures de pression artérielle pour les analyses. Nous avons considéré les indicateurs suivants : pression systolique et diastolique, pression artérielle moyenne ($2 \times \text{pression diastolique} + \text{pression systolique} / 3$) et pression pulsée (pression systolique-pression diastolique).

L'hypertension artérielle a été définie par :

- la présence d'un antécédent de l'hypertension renseigné dans le dossier médical
- ou par la prise de médicaments antihypertenseurs.

Les participants ont été classés selon leur statut hypertensif comme suit :

- sans hypertension ;
- hypertension contrôlée : pression artérielle systolique inférieure à 140 mm Hg et pression diastolique inférieure à 90 mm Hg, avec trois classes d'antihypertenseurs au plus ;
- hypertension non contrôlée : pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mm Hg et/ou diastolique égale ou supérieure à 90 mm Hg, avec trois classes d'antihypertenseurs au plus (diurétiques exclus) ;
- hypertension apparemment résistante au traitement (HTAR) : pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mm Hg et/ou diastolique égale ou supérieure à 90 mm Hg, avec prise de trois classes d'antihypertenseurs (incluant un diurétique), ou prise de plus de trois classes d'antihypertenseurs indépendamment du niveau de pression artérielle.

3.4 Autres informations

Les antécédents médicaux des participants, en particulier les maladies et les facteurs de risque cardiovasculaires, ont été obtenus à partir de l'interview des patients et du recueil des informations du dossier médical par des attachés de recherche clinique à l'inclusion dans CKD-REIN. Les participants ont été considérés comme ayant un diabète s'ils avaient un HbA1c ≥ 7 , s'ils prenaient des médicaments hypoglycémisants ou s'ils avaient une mention d'antécédent de diabète dans leur dossier médical. Ils ont été considérés comme ayant une dyslipidémie s'ils prenaient des médicaments hypolipémiants ou s'ils avaient une mention

d'antécédent de dyslipidémie dans leur dossier médical. L'information sur les médicaments utilisés, notamment les antihypertenseurs, a été obtenue à partir des prescriptions médicales concernant les trois mois précédant l'interview d'inclusion. Le poids et la taille ont été mesurés par le néphrologue ou l'infirmière lors de la visite de routine à l'inclusion. L'IMC a été calculé comme le rapport du poids sur la taille au carré (kg/m^2). A l'inclusion dans CKD-REIN, un ensemble d'examens sanguins et urinaires recommandés par la Haute Autorité de Santé ont été prescrits,¹¹⁴ à effectuer dans leur laboratoire habituel. Le DFG a été estimé à partir de la créatininémie avec l'équation CKD-EPI creat.²⁸ Bien que la mesure du rapport albuminurie sur créatinurie sur échantillon urinaire ponctuel soit recommandée dans le cadre du suivi habituel de la MRC, cette mesure n'avait été effectuée à l'inclusion que chez 30% des participants. Pour les autres participants, les mesures du rapport protéinurie sur créatinurie ou des taux d'excrétion d'albumine ou de protéine dans les urines de 24 heures avaient été effectuées. Nous avons donc catégorisé ces valeurs d'albuminurie (ou équivalent) selon les recommandations KDIGO 2012²⁰ comme suit :

- A1 (normal): ratio albuminurie/créatinurie $< 30 \text{ mg/g}$ (ratio protéinurie/créatinurie $< 150 \text{ mg/g}$) ou albuminurie de 24 heures $< 30 \text{ mg/24 h}$ (protéinurie de 24 heures $< 150 \text{ mg/24 h}$);
- A2 (modérée): ratio albuminurie/créatinurie $30\text{-}300 \text{ mg/g}$ (ratio protéinurie/créatinurie $150\text{-}500 \text{ mg/g}$) ou albuminurie de 24 heures $30\text{-}300 \text{ mg/24 h}$ (protéinurie de 24 heures $150\text{-}500 \text{ mg/24 h}$);
- A3 (sévère): ratio albuminurie/créatinurie $> 300 \text{ mg/g}$ (ratio protéinurie/créatinurie $> 500 \text{ mg/g}$) ou albuminurie de 24 heures $> 300 \text{ mg/24 h}$ (protéinurie de 24 heures $> 500 \text{ mg/24 h}$).

3.5 Analyses statistiques

L'analyse principale inclut les 1658 patients qui avaient une mesure valide d'échantillon urinaire ponctuel à l'inclusion. Les variables catégorielles sont présentées en pourcentages. Les variables continues sont présentées sous forme de moyennes (écart-type) ou de médianes (intervalles interquartiles [IQR]), selon le caractère de leur distribution. Les médianes (IQR) des ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel ont été décrites selon des groupes d'âge, de sexe, de DFG et d'IMC, et la comparaison des trois ratios au sein de chaque groupe a été effectuée avec le test de Mann-Whitney.

Evaluation de l'association des apports en sodium et potassium avec la pression artérielle

L'association des ratios urinaires Na/Cr, K/Cr et Na/K avec les différents indicateurs de pression artérielle (pression systolique, diastolique, moyenne et pulsée) a été étudiée au moyen de modèles linéaires.

Dans le but d'étudier la forme de cette association, nous avons modélisé les ratios urinaires Na/Cr, K/Cr et Na/K avec des fonctions splines. Une fonction spline est un assemblage de polynômes de degré n , où les points de jonction (nœuds) sont lissés de façon à obtenir une fonction continue.²⁰⁷ Les paramètres définissant la fonction spline sont : son degré, son nombre de nœuds et la position de ses nœuds. Dans la présente analyse, nous avons employé des splines cubiques (degré trois). Ce nombre de degrés confère un bon ajustement aux données tout en restant économe quant au nombre de paramètres à inclure dans le modèle.²⁰⁷ Le premier et le dernier segment des splines ont été contraints à être linéaires, de façon à réduire l'influence des valeurs extrêmes.²⁰⁸ Nous avons opté pour des splines à quatre nœuds, à l'instar d'autres auteurs ayant recours à ce type de fonction.^{209,210} En l'absence de connaissance préalable sur les valeurs des ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K ayant une influence particulière sur la pression artérielle, les nœuds des

splines ont été fixés aux 5^e, 35^e, 65^e et 95^e percentiles de leur distribution, tel que recommandé par Harrel.^{208,211} Nous avons calculé les coefficients de régression pour comparer les quartiles de Na/Cr, K/Cr et Na/K en utilisant la différence entre la médiane de chaque quartile. Nous avons aussi testé si la relation des ratios sur échantillon urinaire ponctuel avec la pression artérielle systolique était différente selon l'âge, le sexe, le DFG, le statut d'obésité et l'utilisation de diurétiques en incluant des termes d'interaction dans les modèles (un à la fois).

Les odds ratio ajustés de l'hypertension non contrôlée et d'HTAR (versus hypertension contrôlée) associés aux quartiles des trois ratios sur échantillon urinaire ponctuel ont été estimés avec des modèles de régression logistique. Dans ces modèles, les ratios sur échantillon ponctuel ont aussi été modélisés par des splines cubiques restreints tel que décrit ci-dessus.

Gestion des données manquantes

Le pourcentage de données manquantes était faible pour toutes les variables d'étude, à l'exception de la deuxième mesure de la pression artérielle, manquante chez 51,6% des participants (Tableau 14). Pour éviter une surestimation de la pression artérielle et des erreurs aléatoires, les recommandations en hypertension préconisent d'utiliser la moyenne, d'au moins, deux mesures obtenues en cabinet.^{56,212} Dans notre étude, la première valeur de pression artérielle était souvent plus élevée que la deuxième (médiane de 1 mm Hg, IQR -4 – 8 mm Hg). De ce fait, nous avons utilisé les imputations multiples. Cette approche a, d'ailleurs, déjà été proposée dans le cadre des erreurs de mesure.^{213,214} Nous avons utilisé les variables d'étude dans le modèle d'imputation.

Analyses de sensibilité

Nous avons évalué l'association des ratios Na/K, Na/Cr et K/Cr avec la pression artérielle dans le sous-groupe de participants ayant une collecte des urines de 24 heures valide à l'inclusion (n=817).

4. Résultats

4.1 Caractéristiques des participants

Le Tableau 14 présente les caractéristiques des 1658 participants inclus dans l'analyse principale (échantillon urinaire ponctuel). La plupart était âgés de plus de 65 ans, de sexe masculin, avait une MRC stade 3 et une albuminurie modérée ou sévère. Les moyennes de pression artérielle systolique et diastolique étaient de 141 et 78 mm Hg, respectivement. Plus de 90% de participants avaient un antécédent de l'hypertension artérielle, dont seulement un tiers avec une pression artérielle au-dessous de 140/90 mm Hg. L'excrétion journalière de sodium médiane, estimée avec l'équation NHANES, était de 2,4 g (IQR 1,6-3,5 g, soit l'équivalent de 6,2 g [4,1-9,0 g] de sel par jour) ; celle de potassium, estimée avec l'équation Kawasaki, de 2,3 g (2,0-2,6 g). La Figure 21 et l'Annexe 2 présentent les relations entre les valeurs d'excrétion urinaire sur 24 heures estimée par équation de sodium et de potassium et les ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K mesurés sur échantillon ponctuel. On note que les ratios Na/Cr et K/Cr sont associés de façon positive à l'excrétion estimée de sodium et de potassium. Comme attendu, cette association était plus forte pour le ratio Na/Cr avec l'excrétion estimée de sodium et réciproquement pour le ratio K/Cr avec l'excrétion estimée de potassium. Le ratio urinaire Na/K était associé de façon positive avec l'excrétion estimée de sodium et négative avec l'excrétion estimée de potassium. Le lien positif entre les ratios Na/Cr et K/Cr sur échantillon ponctuel est plus évident dans la Figure 22. Les participants âgés de 65 ans ou plus et les femmes avaient des ratios urinaires Na/Cr et K/Cr plus élevés que les patients âgés de moins de 65 ans et les hommes, respectivement (Figure 23). Les participants obèses avaient un Na/Cr et un Na/K plus élevé que les participants non obèses. Aucun des ratios sur échantillon ponctuel ne variait avec le niveau de DFG.

Tableau 14. Caractéristiques des participants inclus dans l'analyse principale (échantillon urinaire ponctuel).

Caractéristiques	Total de participants (n=1658)	Données manquantes imputées (%)
Âge (ans) à l'inclusion, médiane (IQR)	68,0 (59,0-76,0)	0
Hommes, %	65,3	0
DFG (ml/min/1,73m ²), moyenne (ET)	33,3 (12,1)	0
Catégorie d'albuminurie, %		3,6
A1 (normal)	28,3	
A2 (modérée)	31,0	
A3 (sévère)	40,7	
Diabète, %	41,5	0,1
Antécédent d'insuffisance cardiaque, %	12,6	0,4
Antécédent de maladie coronarienne, %	23,1	2,7
Antécédent d'AVC, %	11,1	3,1
Antécédent d'AOMI, %	16,0	3,0
Dyslipidémie, %	72,0	0,6
Statut tabagique, %		0,1
Fumeur actuel	11,9	
Non-fumeur	40,4	
Ancien fumeur	47,7	
IMC, moyenne (ET)	28,3 (5,5)	0,8
Na/Cr sur échantillon ponctuel, médiane (IQR)	11,6 (7,9-16,3)	5,4
K/Cr sur échantillon ponctuel, médiane (IQR)	5,3 (4,1-7,0)	5,4
Na/K sur échantillon ponctuel, médiane (IQR)	2,2 (1,5-3,1)	5,4
Pression artérielle systolique (mm Hg), moyenne ±ET	140,9 ± 20,0	51,6
Pression artérielle diastolique (mm Hg), moyenne ±ET	77,8 ± 10,8	51,6
Pression artérielle moyenne (mm Hg), moyenne ±ET	98,8 ± 12,1	51,6
Pression pulsée (mm Hg), moyenne ± ET	63,1 ± 17,2	51,6
Statut hypertensif, %		51,6
Sans hypertension	9,7	
Hypertension contrôlée	33,9	
Hypertension non contrôlée	24,7	
HTAR	31,7	
Nombre de classes d'antihypertenseurs, %		0,3
0	7,7	
1	20,9	
2	25,4	
3	24,7	
≥ 4	21,3	
Diurétiques, %	51,6	
Thiazidiques, %	19,5	0,3
Épargneurs du potassium, %	4,9	
De l'anse, %	34,7	
Bétabloquants, %	39,4	0,3
Inhibiteurs calciques, %	46,9	0,3
ISRA, %	76,8	0,3
IEC, %	33,4	
ARA II, %	46,9	
Inhibiteurs directs de la rénine, %	1,4	
Autres classes d'antihypertenseurs*, %	11,9	0,3

* Antihypertenseurs centraux, antagonistes alpha-2 adrénergiques et vasodilatateurs à action directe. Abréviations: IQR, intervalle interquartile ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; ET, écart-type ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AOMI, artérite oblitérante de membres inférieurs ; IMC, indice de masse corporelle ; Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium ; HTAR, hypertension artérielle apparemment résistante ; ISRA, inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

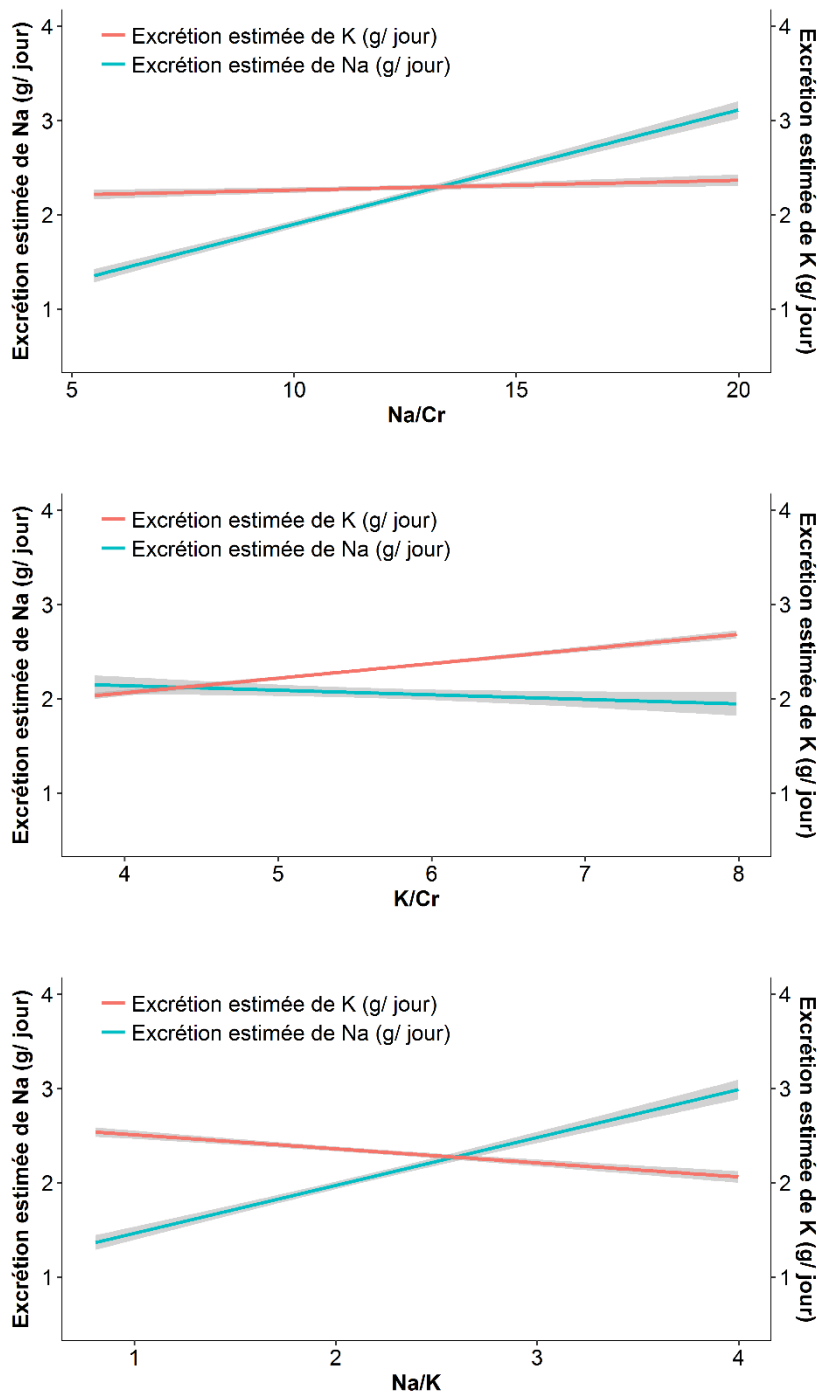


Figure 21. Relations entre les ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel et l'excrétion sur 24 heures estimée par équation.

Les moyennes conditionnelles ont été lissées avec la fonction `geom_smooth`, méthode `gam`, du package `ggplot2` sur R. Abréviations : Na/Cr, ratio sodium/créatinine; K/Cr, ratio potassium/créatinine; Na/K, ratio sodium/potassium.

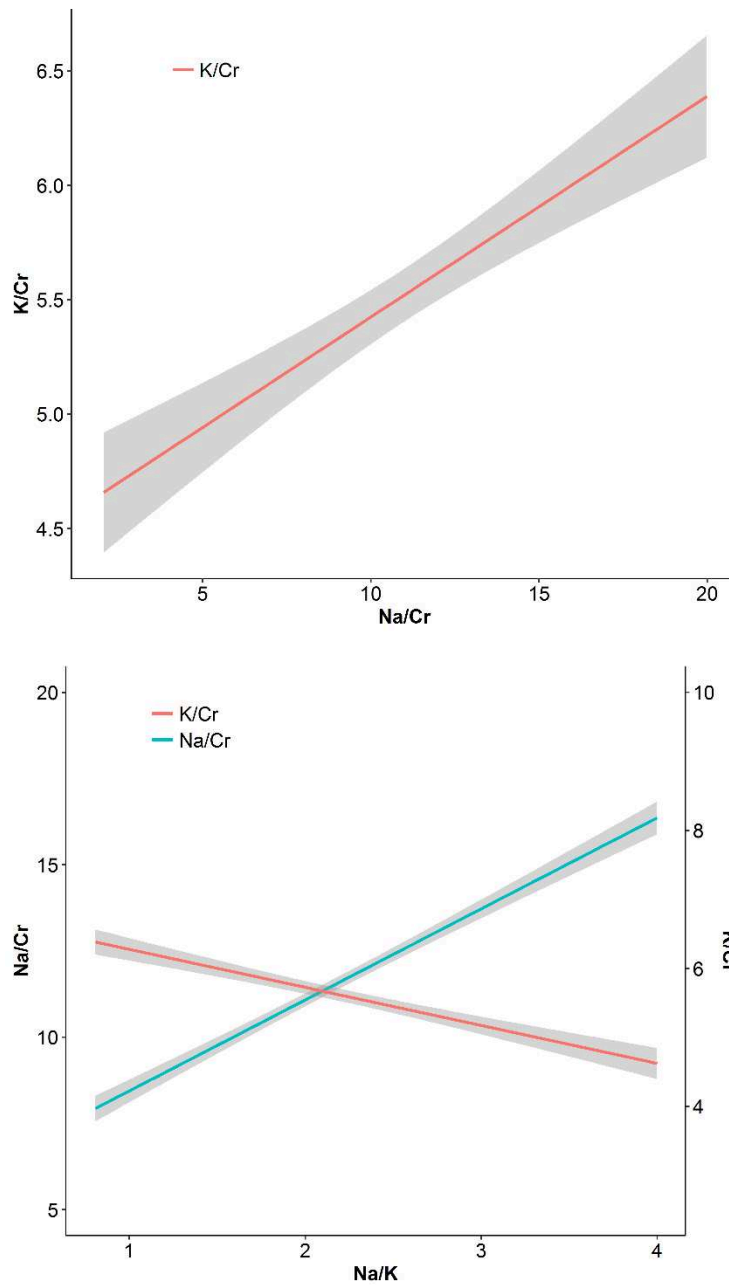


Figure 22. Relation entre les ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel.

Les moyennes conditionnelles ont été lissées avec la fonction `geom_smooth`, méthode `gam`, du package `ggplot2` sur R. Abréviations : Na/Cr, ratio sodium/créatinine; K/Cr, ratio potassium/créatinine; Na/K, ratio sodium/potassium.

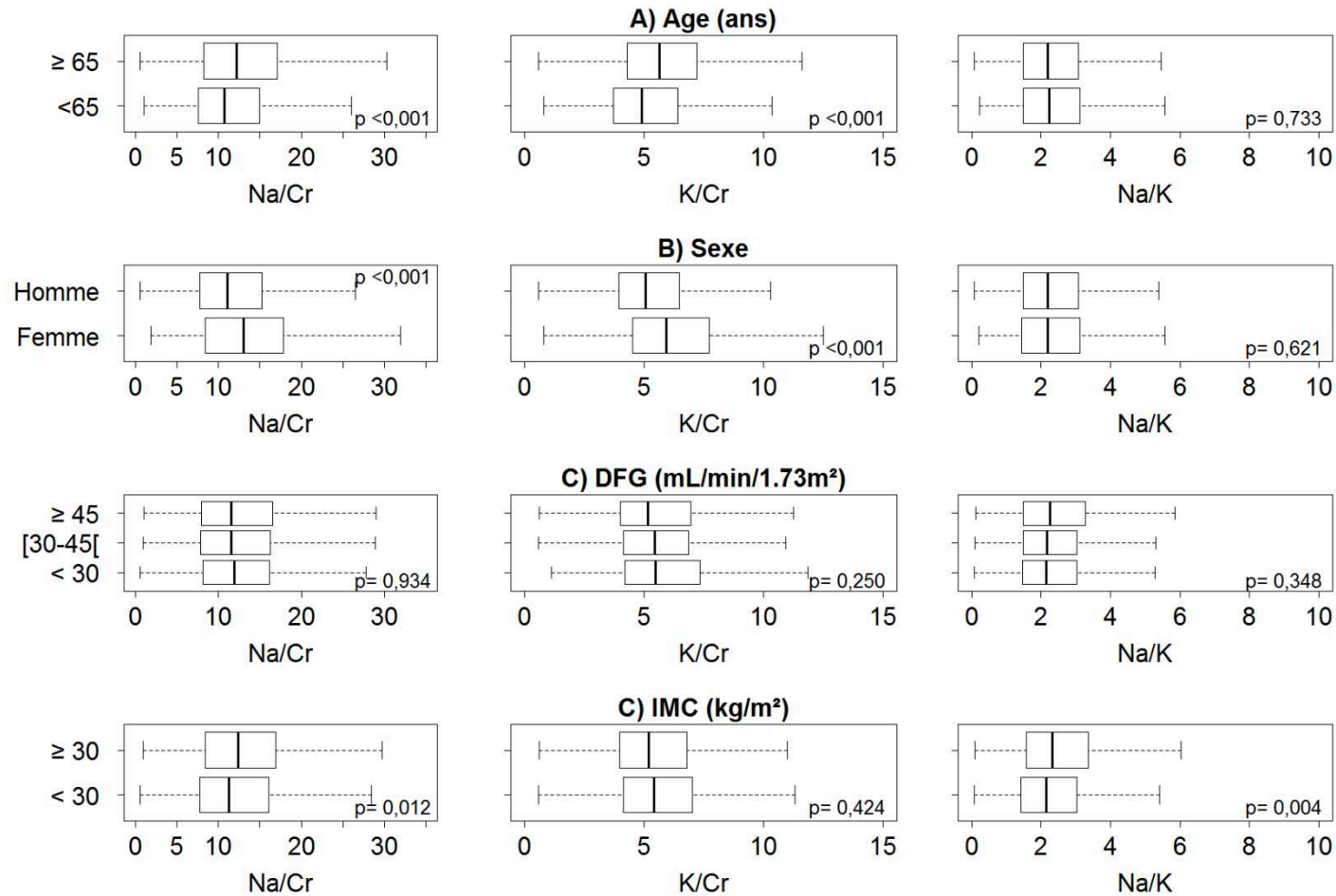


Figure 23. Distribution des ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel selon A) l'âge, B) le sexe, C) le DFG, et D) l'IMC.

Abréviations: Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; IMC, indice de masse corporelle.

4.2 Association des ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur échantillon urinaire ponctuel avec la pression artérielle et avec le contrôle de l'hypertension artérielle

Dans l'analyse univariée, les ratios Na/Cr et Na/K sur échantillon ponctuel étaient associés de façon significative aux pressions systolique, moyenne et pulsée, mais pas avec la pression diastolique (Tableau 15). La pression artérielle systolique moyenne était de 137 et 145 mm Hg pour les quartiles inférieur et supérieur de Na/Cr, respectivement, et de 138 et 143 mm Hg pour les quartiles inférieur et supérieur de Na/K. Le ratio K/Cr n'était associé à aucun des indicateurs de pression artérielle. Après modélisation avec des splines cubiques restreints et ajustement sur les potentiels facteurs de confusion, les ratios urinaires Na/Cr et Na/K sont restés significativement associés aux pressions systolique et pulsée (Tableau 16, Figures 24-27). L'association avec la pression artérielle moyenne n'est restée significative que pour le ratio Na/Cr. La différence moyenne de pression systolique entre les quartiles supérieur et inférieur de Na/Cr et de Na/K était de 4,5 mm Hg. Les pentes de régression montrent une association positive de la pression systolique (Figure 24) et de la pression pulsée (Figure 27) avec le ratio Na/Cr jusqu'à des valeurs autour de 15, cette pente devenant pratiquement nulle ensuite. La même forme de relation a été observée pour le ratio Na/K, avec une association positive pour des valeurs inférieures à 3. Les termes d'interaction pour l'âge, le sexe, le DFG, l'IMC et l'utilisation de diurétiques n'étaient pas significatifs.

Tableau 15. Description brute (moyenne \pm écart-type) de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée selon les quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).

Ratio sur échantillon ponctuel	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	PAM (mm Hg)	PP (mm Hg)
A) Na/Cr				
Q1 <7,94	137,0 \pm 18,9	77,0 \pm 10,7	97,0 \pm 11,8	60,1 \pm 16,0
Q2 [7,94-11,61[139,9 \pm 19,9	78,4 \pm 11,1	98,9 \pm 12,2	61,5 \pm 17,0
Q3 [11,61-16,30[142,5 \pm 20,5	78,6 \pm 10,7	99,9 \pm 12,1	63,9 \pm 17,9
Q4 \geq 16,30	144,5 \pm 19,8	77,3 \pm 10,8	99,7 \pm 12,1	67,2 \pm 16,8
P tendance	<0,001	0,639	0,002	<0,001
B) K/Cr				
Q1 <4,09	139,9 \pm 19,8	77,9 \pm 11,1	98,5 \pm 12,3	62,0 \pm 16,7
Q2 [4,09-5,34[141,1 \pm 20,0	78,6 \pm 11,0	99,5 \pm 12,2	62,5 \pm 17,1
Q3 [5,34-6,95[141,2 \pm 19,9	77,4 \pm 10,6	98,6 \pm 11,9	63,8 \pm 17,4
Q4 \geq 6,95	141,7 \pm 20,2	77,4 \pm 10,7	98,9 \pm 12,1	64,3 \pm 17,3
P tendance	0,132	0,704	0,348	0,107
C) Na/K				
Q1 <1,47	138,2 \pm 19,5	77,0 \pm 10,7	97,4 \pm 11,8	61,2 \pm 17,0
Q2 [1,47-2,20[139,6 \pm 19,9	78,0 \pm 10,9	98,6 \pm 12,3	61,6 \pm 16,7
Q3 [2,20-3,10[142,5 \pm 19,8	78,4 \pm 10,6	99,8 \pm 11,8	64,2 \pm 17,4
Q4 \geq 3,10	143,4 \pm 20,4	77,7 \pm 11,1	99,6 \pm 12,5	65,7 \pm 17,1
P tendance	<0,001	0,332	0,005	<0,001

Abréviations : PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; PP, pression pulsée ; Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium.

Tableau 16. Variations ajustées* de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée associées aux quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).

Ratio sur échantillon ponctuel	PAS (mm Hg)	p	PAD (mm Hg)	p	PAM (mm Hg)	p	PP (mm Hg)	p
A) Na/Cr								
Q1 <7,9	Réf	0,004	Réf	0,065	Réf	0,012	Réf	0,019
Q2 [7,9-11,6[1,82 (0,20 ; 3,44)		0,57 (-0,36 ; 1,50)		0,99 (-0,04 ; 2,01)		1,25 (-0,09 ; 2,59)	
Q3 [11,6-16,3[3,45 (1,56 ; 5,33)		1,04 (-0,05 ; 2,12)		1,84 (0,64 ; 3,04)		2,41 (0,84 ; 3,98)	
Q4 ≥16,3	4,48 (1,81 ; 7,16)		1,09 (-0,49 ; 2,66)		2,22 (0,50 ; 3,93)		3,39 (1,18 ; 5,61)	
B) K/Cr								
Q1 <4,1	Réf	0,269	Réf	0,282	Réf	0,197	Réf	0,584
Q2 [4,1-5,3[0,66 (-0,99 ; 2,31)		0,58 (-0,37 ; 1,54)		0,61 (-0,44 ; 1,66)		0,07 (-1,3 ; 1,45)	
Q3 [5,3-7,0[0,52 (-1,40 ; 2,44)		0,63 (-0,52 ; 1,78)		0,59 (-0,64 ; 1,83)		-0,11 (-1,73 ; 1,51)	
Q4 ≥7,0	-0,21 (-2,90 ; 2,48)		0,36 (-1,25 ; 1,97)		0,17 (-1,56 ; 1,91)		-0,57 (-2,84 ; 1,7)	
C) Na/K								
Q1 <1,5	Réf	0,004	Réf	0,365	Réf	0,083	Réf	0,002
Q2 [1,5-2,2[1,98 (0,27 ; 3,69)		0,78 (-0,23 ; 1,78)		1,18 (0,08 ; 2,28)		1,20 (-0,21 ; 2,61)	
Q3 [2,2-3,1[3,46 (1,56 ; 5,36)		0,67 (-0,46 ; 1,79)		1,60 (0,37 ; 2,82)		2,79 (1,22 ; 4,37)	
Q4 ≥3,1	4,47 (1,91 ; 7,03)		0,23 (-1,27 ; 1,72)		1,64 (0,01 ; 3,27)		4,24 (2,11 ; 6,37)	

*Ajustement sur l'âge, le sexe, le DFG, la catégorie d'albuminurie, les antécédents de diabète, insuffisance cardiaque et dyslipidémie, l'indice de masse corporelle et le nombre de médicaments antihypertenseurs utilisés. Abréviations : PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; PP, pression pulsée ; Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium ; Réf, référence.

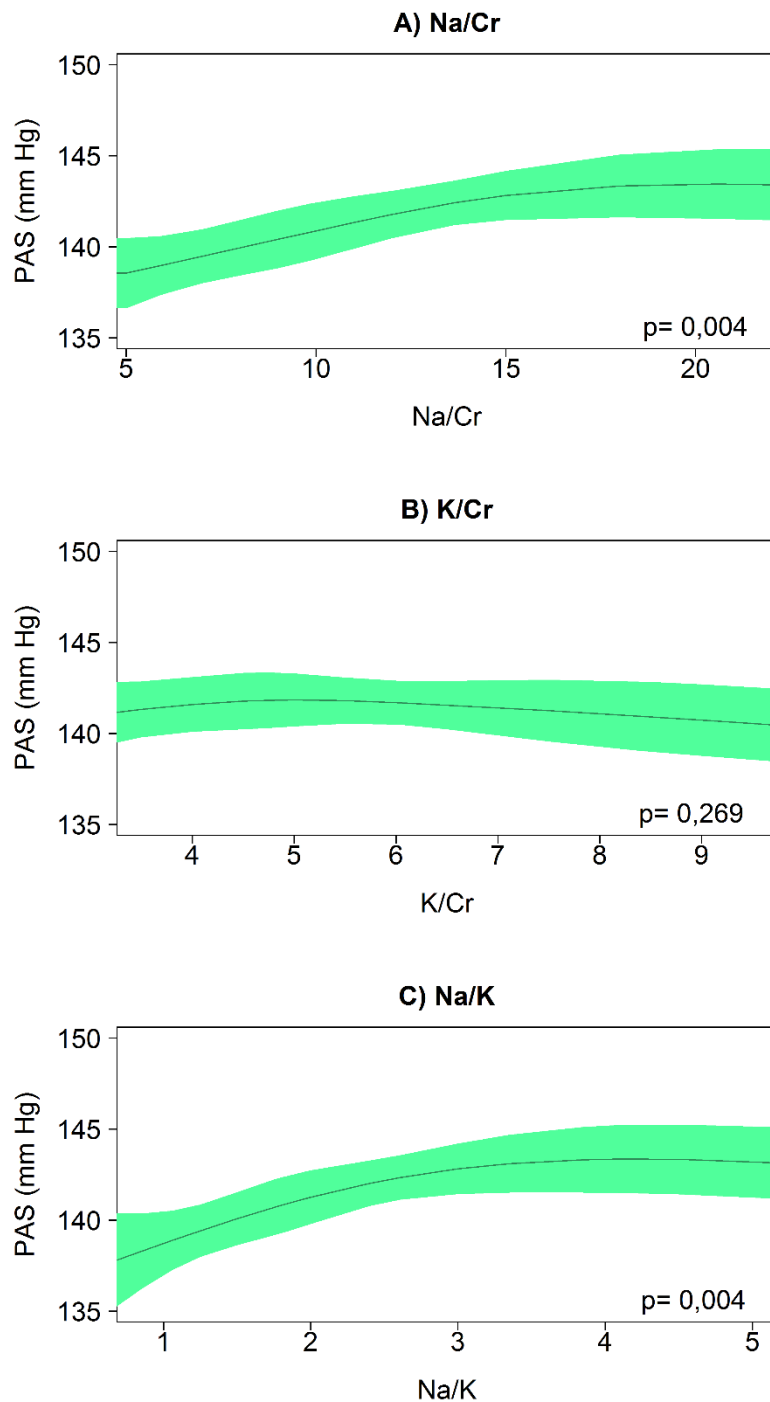


Figure 24. Association ajustée* de la pression artérielle systolique avec les ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).

Ajustement sur l'âge, le sexe, le DFG, la catégorie d'albuminurie, les antécédents de diabète, insuffisance cardiaque et dyslipidémie, l'indice de masse corporelle et le nombre de médicaments antihypertenseurs. Abréviations : PAS, pression artérielle systolique ; Na/Cr, sodium/créatinine ; K/Cr, potassium/créatinine ; Na/K, sodium/potassium.

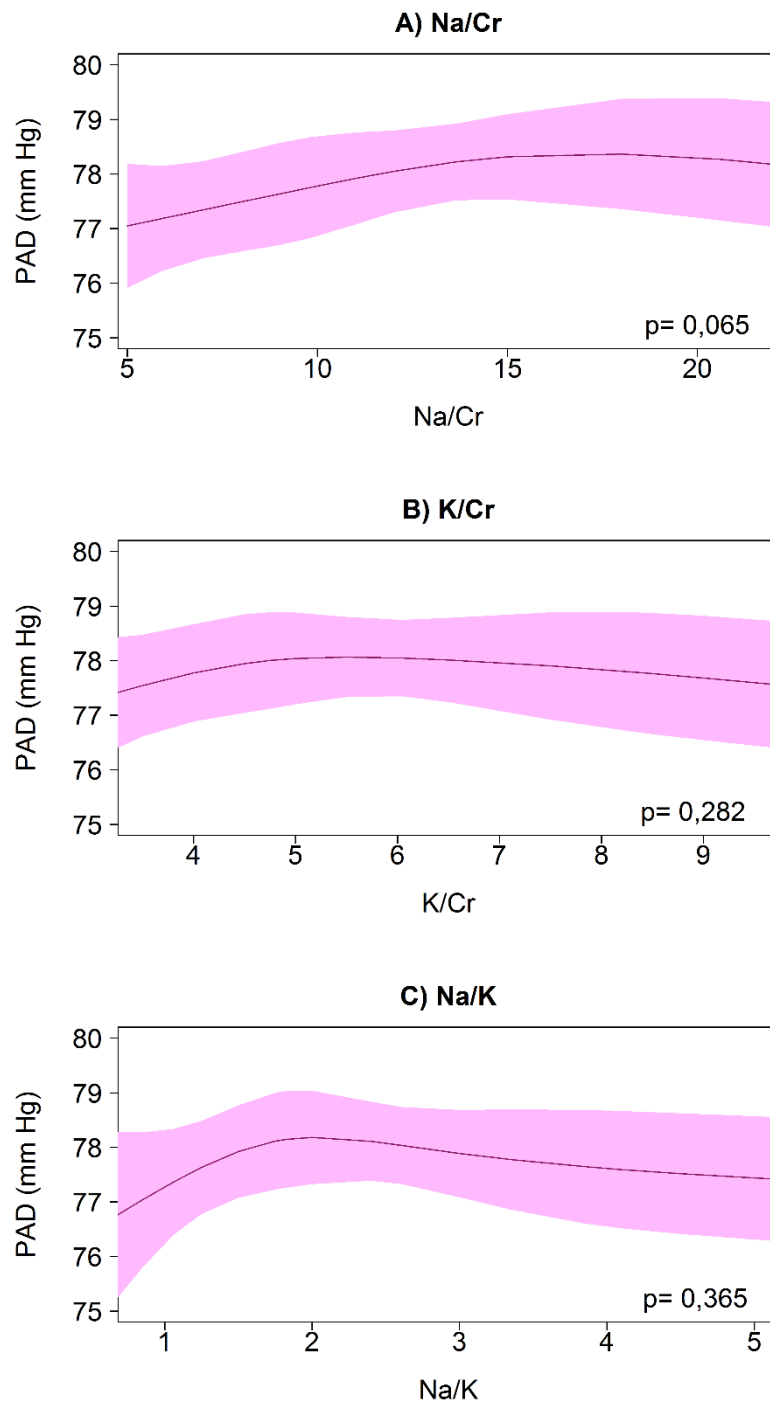


Figure 25. Association ajustée* de la pression artérielle diastolique avec les ratios A)

Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).

Ajustement sur l'âge, le sexe, le DFG, la catégorie d'albuminurie, les antécédents de diabète, insuffisance cardiaque et dyslipidémie, l'indice de masse corporelle et le nombre de médicaments antihypertenseurs. Abréviations : PAD, pression artérielle diastolique ; Na/Cr, sodium/créatinine ; K/Cr, potassium/créatinine ; Na/K, sodium/potassium.

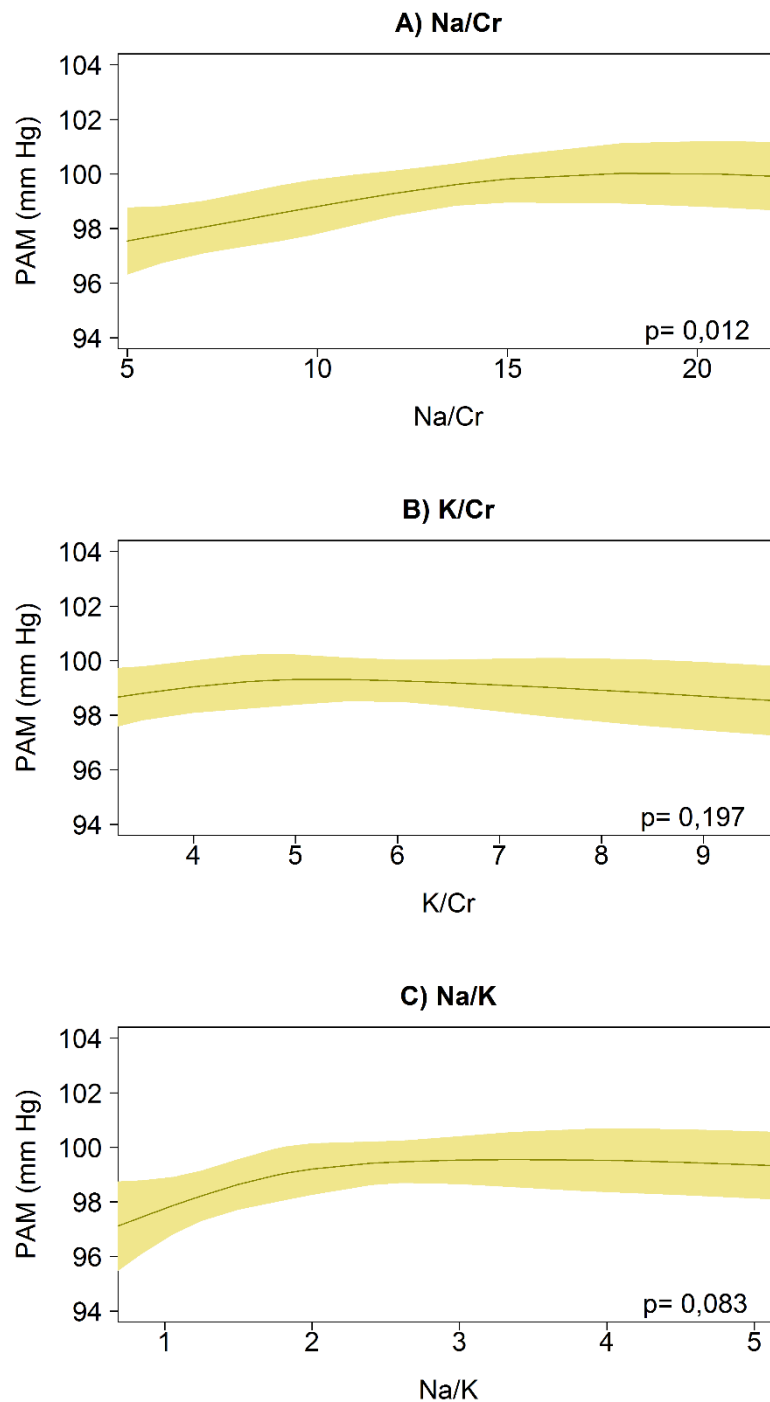


Figure 26. Association ajustée* de la pression artérielle moyenne avec les ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).

Ajustement sur l'âge, le sexe, le DFG, la catégorie d'albuminurie, les antécédents de diabète, insuffisance cardiaque et dyslipidémie, l'indice de masse corporelle et le nombre de médicaments antihypertenseurs. Abréviations : PAM, pression artérielle moyenne ; Na/Cr, sodium/créatinine ; K/Cr, potassium/créatinine ; Na/K, sodium/potassium.

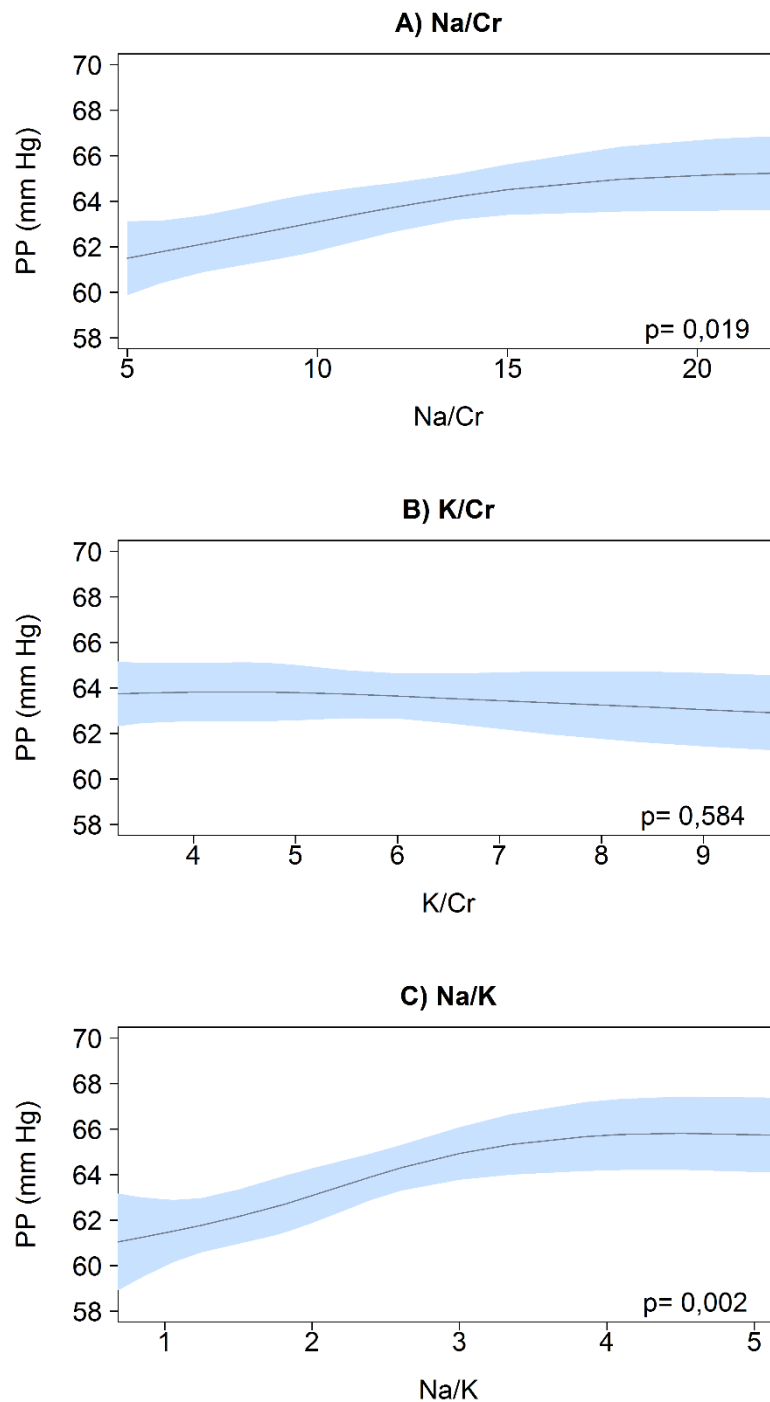


Figure 27. Association ajustée* de la pression pulsée avec les ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel (n= 1658).

Ajustement sur l'âge, le sexe, le DFG, la catégorie d'albuminurie, les antécédents de diabète, insuffisance cardiaque et dyslipidémie, l'indice de masse corporelle et le nombre de médicaments antihypertenseurs. Abréviations : PP, pression pulsée ; Na/Cr, sodium/créatinine ; K/Cr, potassium/créatinine ; Na/K, sodium/potassium.

Les patients aux plus hauts quartiles de Na/K sur échantillon ponctuel avaient plus de chance d'avoir une hypertension non contrôlée (p= 0,066) ou une hypertension apparemment résistante au traitement (p= 0,033) qu'une hypertension contrôlée (Tableau 17). Le statut hypertensif n'était pas associé aux ratios Na/Cr ou K/Cr.

Tableau 17. Odds ratios de statut hypertensif associés aux quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur échantillon urinaire ponctuel.

Ratio sur échantillon ponctuel	OR Ajusté			
	Hypertension non contrôlée vs hypertension contrôlée n= 972*	p	Hypertension apparemment résistante au traitement vs hypertension contrôlée n= 1088*	p
A) Na/Cr				
Q1 <7,9	Réf		Réf	
Q2 [7,9-11,6[1,11 (0,86 ; 1,43)	0,665	0,99 (0,79 ; 1,23)	0,113
Q3 [11,6-16,3[1,20 (0,90 ; 1,59)		1,20 (0,93 ; 1,55)	
Q4 ≥16,3	1,27 (0,85 ; 1,89)		1,52 (1,04 ; 2,22)	
B) K/Cr				
Q1 <4,1	Réf		Réf	
Q2 [4,1-5,3[0,97 (0,76 ; 1,24)	0,539	1,09 (0,85 ; 1,39)	0,788
Q3 [5,3-7,0[0,87 (0,65 ; 1,16)		1,04 (0,79 ; 1,38)	
Q4 ≥7,0	0,76 (0,50 ; 1,14)		0,96 (0,66 ; 1,41)	
C) Na/K				
Q1 <1,5	Réf		Réf	
Q2 [1,5-2,2[1,23 (0,94 ; 1,62)	0,066	1,03 (0,81 ; 1,30)	0,033
Q3 [2,2-3,1[1,48 (1,09 ; 2,00)		1,33 (1,02 ; 1,74)	
Q4 ≥3,1	1,66 (1,12 ; 2,47)		1,69 (1,16 ; 2,44)	

*Nombre moyen parmi les 50 bases de données imputées. Ajustement sur l'âge, le sexe, le DFG, la catégorie d'albuminurie, les antécédents de diabète, insuffisance cardiaque et dyslipidémie, l'indice de masse corporelle et le nombre de médicaments antihypertenseurs utilisés. Abréviations : OR, odds ratio ; Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium ; Réf, référence.

4.3 Analyse de sensibilité : association des ratios Na/Cr, K/Cr et Na/K sur urines de 24 heures avec la pression artérielle

L'analyse de sensibilité a concerné les 817 participants avec un recueil valide des urines de 24 heures à l'inclusion. Le Tableau 18 présente leurs caractéristiques. Cet échantillon comptait plus d'hommes (70,4%) et moins de participants avec diabète (36,6%) ou antécédent d'insuffisance cardiaque (9,3%) que l'échantillon inclus dans l'analyse

principale. L'excrétion urinaire de sodium et de potassium de 24 heures était, respectivement, de 3,2 g (IQR 2,4-4,0 g) et 2,5 g (1,9-3,0 g).

Il n'y avait pas d'association brute entre les ratios K/Cr ou Na/K sur urines de 24 heures avec les indicateurs de pression artérielle étudiés (Tableau 19). En revanche, il y avait une association brute positive, proche de la significativité, du ratio Na/Cr avec la pression systolique (valeurs de 139,7 à 142,9 mm Hg pour les quartiles inférieur et supérieur, respectivement, p de tendance à 0,069) ; et une association brute positive significative avec la pression pulsée (de 62,1 à 65,0 mm Hg pour les quartiles inférieur et supérieur, respectivement, p de tendance à 0,034). Ces associations ont toutefois disparu après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion (Tableau 20).

Tableau 18. Caractéristiques des participants inclus dans l'analyse de sensibilité.

Caractéristiques	Total de participants (n=817)	Données manquantes imputées (%)
Âge (ans) à l'inclusion, médiane (IQR)	69,0 (61,0-76,0)	0
Hommes, %	70,4	0
DFG (ml/min/1,73m ²), moyenne (ET)	33,0 (12,1)	0
Catégorie d'albuminurie, %		2,3
A1 (normal)	29,4	
A2 (modérée)	30,9	
A3 (sévère)	39,7	
Diabète, %	36,6	0,4
Antécédent d'insuffisance cardiaque, %	9,3	0,6
Antécédent de maladie coronarienne, %	23,0	3,2
Antécédent d'AVC, %	11,0	3,5
Antécédent d'AOMI, %	15,9	3,5
Dyslipidémie, %	72,6	0,5
Statut tabagique, %		0,2
Fumeur actuel	13,8	
Non-fumeur	37,9	
Ancien fumeur	48,2	
IMC, moyenne (ET)	27,8 (5,0)	0,2
Na/Cr sur urines de 24 heures, médiane (IQR)	12,0 (9,3-15,7)	0
K/Cr sur urines de 24 heures, médiane (IQR)	5,5 (4,3-6,9)	0
Na/K sur urines de 24 heures, médiane (IQR)	2,2 (1,6-3,0)	0
Pression artérielle systolique (mm Hg), moyenne ±ET	141,3 ± 19,3	52,5
Pression artérielle diastolique (mm Hg), moyenne ±ET	78,6 ± 10,1	52,5
Pression artérielle moyenne (mm Hg), moyenne ±ET	99,5 ± 11,6	52,5
Pression pulsée (mm Hg), moyenne ±ET	62,7 ± 16,2	52,5
Statut hypertensif, %		52,5
Sans hypertension	9,9	
Hypertension contrôlée	33,6	
Hypertension non contrôlée	23,9	
HTAR	32,6	
Nombre de classes d'antihypertenseurs, %		0,1
0	6,7	
1	24,7	
2	25,6	
3	24,3	
≥ 4	18,6	
Diurétiques, %	45,6	0,1
Thiazidiques, %	18,9	
Epargnants du potassium, %	5,3	
De l'anse, %	28,2	
Bétabloquants, %	40,3	0,1
Inhibiteurs calciques, %	45,5	0,1
ISRA, %	77,3	0,1
IEC, %	33,3	
ARA II, %	48,0	
Inhibiteurs directs de la rénine, %	1,4	
Autres classes d'antihypertenseurs*, %	9,1	0,1

* Antihypertenseurs centraux, antagonistes alpha-2 adrénergiques et vasodilatateurs à action directe. Abréviations: IQR, intervalle interquartile ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; ET, écart-type ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AOMI, artérite oblitérante de membres inférieurs ; IMC, indice de masse corporelle ; Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium ; HTAR, hypertension artérielle apparemment résistante ; ISRA, inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Tableau 19. Description brute (moyenne \pm écart-type) de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée selon les quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur urines de 24 heures (n= 817).

Ratio des urines de 24 heures	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	PAM (mm Hg)	PP (mm Hg)
A) Na/Cr				
Q1 <9,3	139,7 \pm 18,3	77,6 \pm 10,2	98,3 \pm 11,4	62,1 \pm 15,2
Q2 [9,3-12,0 [140,4 \pm 18,9	79,9 \pm 10,4	100,1 \pm 11,9	60,5 \pm 15,0
Q3 [12,0-15,7[142,1 \pm 20,3	78,9 \pm 9,9	100,0 \pm 11,8	63,1 \pm 16,9
Q4 \geq 15,7	142,9 \pm 19,7	77,9 \pm 9,7	99,6 \pm 11,2	65,0 \pm 17,3
P tendance	0,069	0,749	0,325	0,034
B) K/Cr				
Q1 <4,3	141,4 \pm 18,7	79,5 \pm 10,9	100,1 \pm 11,8	61,9 \pm 15,7
Q2 [4,3-5,6[141,3 \pm 19,9	78,8 \pm 10,1	99,6 \pm 11,7	62,5 \pm 16,6
Q3 [5,6-6,9[141,8 \pm 17,8	78,6 \pm 9,5	99,7 \pm 10,7	63,2 \pm 15,3
Q4 \geq 6,9	140,6 \pm 20,8	77,5 \pm 9,9	98,5 \pm 12,0	63,1 \pm 17,0
P tendance	0,770	0,066	0,216	0,416
C) Na/K				
Q1 <1,6	141,0 \pm 20,3	77,7 \pm 10,3	98,8 \pm 12,3	63,2 \pm 16,0
Q2 [1,6-2,2[140,1 \pm 18,2	78,9 \pm 10,0	99,3 \pm 11,2	61,2 \pm 15,4
Q3 [2,2-3,0[141,0 \pm 19,8	78,9 \pm 9,2	99,6 \pm 11,2	62,1 \pm 16,6
Q4 \geq 3,0	143,1 \pm 18,9	78,9 \pm 10,7	100,3 \pm 11,6	64,2 \pm 16,7
P tendance	0,247	0,338	0,225	0,479

Abréviations : PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; PP, pression pulsée ; Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium.

Tableau 20. Variations ajustées* de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée associées aux quartiles des ratios A) Na/Cr, B) K/Cr, et C) Na/K sur urines de 24 heures (n= 817).

Ratio des urines de 24 heures	PAS (mm Hg)	p	PAD (mm Hg)	p	PAM (mm Hg)	p	PP (mm Hg)	p
A) Na/Cr								
Q1 <9,3	Réf	0,339	Réf	0,837	Réf	0,635	Réf	0,195
Q2 [9,3-12,0 [-1,36 (-3,32 ; 0,60)		0,18 (-0,91 ; 1,28)		-0,33 (-1,56 ; 0,90)		-1,55 (-3,14 ; 0,05)	
Q3 [12,0-15,7[-1,42 (-4,11 ; 1,26)		0,32 (-1,22 ; 1,86)		-0,26 (-1,96 ; 1,44)		-1,74 (-3,96 ; 0,47)	
Q4 ≥15,7	-0,28 (-3,80 ; 3,25)		0,67 (-1,36 ; 2,70)		0,35 (-1,88 ; 2,59)		-0,95 (-3,86 ; 1,96)	
B) K/Cr								
Q1 <4,3	Réf	0,442	Réf	0,827	Réf	0,591	Réf	0,532
Q2 [4,3-5,6[-1,09 (-3,28 ; 1,10)		-0,39 (-1,61 ; 0,83)		-0,63 (-2,01 ; 0,76)		-0,70 (-2,45 ; 1,05)	
Q3 [5,6-6,9[-1,75 (-4,58 ; 1,07)		-0,43 (-1,99 ; 1,14)		-0,87 (-2,64 ; 0,90)		-1,33 (-3,62 ; 0,96)	
Q4 ≥6,9	-2,56 (-6,12 ; 1,00)		-0,55 (-2,50 ; 1,40)		-1,22 (-3,44 ; 0,99)		-2,00 (-4,89 ; 0,89)	
C) Na/K								
Q1 <1,6	Réf	0,295	Réf	0,411	Réf	0,466	Réf	0,106
Q2 [1,6-2,2[-0,78 (-3,06 ; 1,50)		0,90 (-0,39 ; 2,18)		0,34 (-1,11 ; 1,78)		-1,68 (-3,51 ; 0,16)	
Q3 [2,2-3,0[-0,62 (-3,18 ; 1,94)		0,51 (-0,97 ; 2,00)		0,14 (-1,50 ; 1,77)		-1,13 (-3,24 ; 0,97)	
Q4 ≥3,0	0,30 (-3,09 ; 3,68)		0,17 (-1,77 ; 2,12)		0,21 (-1,94 ; 2,37)		0,12 (-2,65 ; 2,89)	

*Ajustement sur l'âge, le sexe, le DFG, la catégorie d'albuminurie, les antécédents de diabète, insuffisance cardiaque et dyslipidémie, l'indice de masse corporelle et le nombre de médicaments antihypertenseurs utilisés. Abréviations : PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; PP, pression pulsée ; Na/Cr, ratio sodium/créatinine ; K/Cr, ratio potassium/créatinine ; Na/K, ratio sodium/potassium ; Réf, référence.

5. Discussion

Le principal résultat de cette étude est que l'excrétion urinaire de sodium évaluée sur échantillon ponctuel, mais pas celle du potassium, était associée à la pression artérielle systolique, moyenne et pulsée chez les patients ayant une MRC modérée à sévère. Plus le ratio Na/Cr était élevé, plus ces indices de pression artérielle l'étaient aussi. Le ratio Na/K, aussi associé de façon positive à la pression systolique et pulsée, était le seul prédicteur de l'HTAR. Aucune association n'a été trouvée pour la pression diastolique dans cette population. Notre étude souligne une différence dans l'association des apports en sodium et en potassium avec la pression artérielle chez les patients avec une MRC comparés à la population générale. Elle démontre également la pertinence des mesures sur échantillon ponctuel dans l'évaluation du lien entre l'excrétion urinaire du sodium et la pression artérielle dans la MRC.

Certaines études ont observé une association positive de l'excrétion urinaire de sodium avec la pression artérielle,^{175,176,181} alors que d'autres études n'ont rapporté qu'une association faible ou nulle.^{177,186} Jusqu'à présent, l'étude de Mente et al. est la plus grande réalisée en population générale.¹⁷⁵ Elle montre une relation en J entre les apports sodés et la pression artérielle, avec un nadir à 2-3 g/jour de sodium. La taille de l'effet associée à l'augmentation de 1 g/jour de l'excrétion de sodium était faible chez les sujets normotendus (1,3 et 0,6 mm Hg pour la pression systolique et diastolique, respectivement), et relativement plus importante, mais encore modeste, chez les sujets hypertendus (2,5 et 0,9 mm Hg). De même, la taille de l'effet était plus faible chez les sujets consommant 3-5 g de sodium/ jour (1,7 et 0,9 mm Hg) que chez ceux consommant >5 g/jour (2,6 et 1,0 mm Hg).

Dans notre étude, la médiane des apports sodés estimés par équation était de 2,4 g/jour, en-dessous des apports estimés par questionnaire alimentaire dans la population générale française (2,8 g/jour),¹⁷⁰ mais au-dessus des recommandations KDIGO de 2,0 g/jour dans la MRC.²⁰ Nous avons observé une association positive, pratiquement linéaire

de la pression artérielle systolique avec les valeurs de Na/Cr sur échantillon ponctuel jusqu'à 15 unités. Pour les valeurs correspondant au dernier quartile de Na/Cr (médiane des apports sodés estimés de 4,0 g/jour), l'association était faible ou nulle. Il convient de noter que les ratios sur échantillon ponctuel Na/Cr et K/Cr étaient plus élevés chez les femmes, comparées aux hommes, et chez les sujets âgés (65 ans ou plus), comparés aux jeunes, probablement à cause de leur créatinurie plus basse. Néanmoins, nous n'avons pas trouvé d'interaction significative du sexe ou de l'âge pour les associations étudiées.

Comparés à d'autres études dans la MRC stade 3 à 4, nos résultats confirment l'association positive entre les apports sodés et la pression artérielle systolique.^{190,191} Ils soulignent en plus que cette relation n'est linéaire que jusqu'à un certain seuil d'apport en sodium, correspondant à des ratios sur échantillon ponctuel de 15 unités pour Na/Cr, et 3 unités pour Na/K. Koo et al., en revanche, n'ont pas observé d'association entre les apports en sodium et la pression artérielle chez des patients ayant, dans la majorité, une MRC stade 1 à 3.¹⁹³ Il est possible que cette association soit plus apparente dans la MRC modérée à sévère que dans la MRC légère, compte tenu de l'augmentation de la sensibilité au sel au fur et à mesure que la fonction rénale diminue. Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent aussi avoir un rôle, dont la génétique, l'âge, l'ethnie et les comorbidités.^{186,187}

Notre étude n'a pas mis en évidence d'association significative entre les apports en potassium (estimés par l'échantillon urinaire ponctuel) et la pression artérielle, ce qui contraste avec la relation inverse démontrée dans des études en population générale et de sujets hypertendus.^{175,178,181,184} Chez des patients ayant une MRC, une étude a trouvé cette association inverse avec la pression artérielle systolique,¹⁹² tandis qu'une autre étude, comme la nôtre, n'en a trouvée aucune.¹⁹⁴ Pourquoi la relation entre les apports en potassium et la pression artérielle serait-elle différente dans la MRC ? Plusieurs arguments pourraient constituer des éléments de réponse à cette question. D'abord, l'homéostasie du potassium dans la MRC demande une adaptation de la réponse endocrinienne et du transport d'ions

à une distribution du potassium différente de celle constatée à l'état physiologique.²¹⁵ Des mécanismes de régulation extrarénaux semblent gagner en importance lorsque la fonction rénale diminue. Sandle et al., par exemple, ont décrit une augmentation de la sécrétion rectale des ions potassium (K⁺) chez des patients ayant une MRC.²¹⁶ Deuxièmement, la prise de médicaments antihypertenseurs, notamment les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) et les diurétiques, peuvent confondre l'association entre les apports en sodium, estimés par l'excrétion urinaire, et la pression artérielle.²¹⁷ Plus de 75% des patients de notre étude utilisaient des ISRA, et plus de la moitié, des diurétiques. Un âge avancé et la présence de diabète sont également des facteurs influençant l'homéostasie du potassium dans la MRC.²¹⁸ Enfin, l'orientation diététique et la prescription des chélateurs du potassium peuvent concourir à réduire, respectivement, les apports et l'absorption intestinale du potassium.

Un considérable faisceau de preuves indique une interdépendance entre le sodium et le potassium dans la pathogénèse de l'hypertension, et suggère que l'évaluation du ratio Na/K est plus pertinente que l'évaluation de chacun de ces ions séparément.^{180,195,196,219} En particulier, des méta-analyses d'ECR ont montré que :

- l'effet bénéfique de la supplémentation en potassium sur la pression artérielle était plus important chez des patients à consommation de sodium élevée (excrétion urinaire > 4 g/jour)²¹⁹;
- une réduction du ratio Na/K des urines de 24 heures était associée à une réduction de la pression artérielle, indépendamment de la supplémentation en potassium.¹⁸⁰

Dans notre étude, le ratio Na/K sur échantillon ponctuel était aussi informatif que le Na/Cr en termes de pression artérielle systolique et pulsée, mais plus informatif en ce qui

concerne le statut hypertensif. Il s'agit d'un résultat inattendu, plus d'études seraient nécessaires pour clarifier leur valeur clinique.

Forces et limites

A notre connaissance, notre étude est la première à utiliser des mesures sur échantillon urinaire ponctuel pour déterminer la relation entre les apports en sodium et en potassium et la pression artérielle dans la MRC. Nos résultats suggèrent que l'évaluation sur échantillon ponctuel est pertinente dans cette population, ce qui est important compte tenu de la charge et des problèmes engendrés par la collecte des urines de 24 heures. Par exemple, dans notre étude, un nombre plus faible de participants avait des urines de 24 heures mesurées en routine, comparé aux spots urinaires. Environ 40% des mesures de 24 heures ont par ailleurs été exclues du fait d'un défaut de qualité des données. Notre analyse de sensibilité fondée sur la mesure des urines de 24 heures était concordante avec l'analyse principale en termes de sens des associations, mais les résultats n'étaient pas significatifs, probablement à cause d'un effet de dilution (erreurs aléatoires) et d'un échantillon plus petit. Par conséquent, le ratio Na/Cr sur échantillon urinaire ponctuel pourrait être utile dans la surveillance et l'orientation des patients ayant une MRC, au même titre que le ratio albumine/créatinine.

La modélisation des ratios Na/K, Na/Cr et K/Cr au moyen de splines cubiques constitue également un atout de notre étude, car nous avons ainsi pu mettre en évidence la non linéarité de l'association des ratios Na/Cr et Na/K avec certains des indices de pression artérielle. Enfin, nous avons ajusté nos analyses sur plusieurs facteurs de confusion potentiels, dont les maladies cardiovasculaires et l'utilisation d'antihypertenseurs.

Notre étude a aussi plusieurs limites. Tout d'abord, nous avons utilisé une seule mesure sur échantillon urinaire pour estimer les apports journaliers, ce qui peut diluer leur association avec la pression artérielle. Néanmoins, si cette méthode est peu représentative

de la consommation individuelle de nutriments, elle est probablement valide pour les cohortes de grande taille.²²⁰ Deuxièmement, nous avons des données manquantes sur la deuxième valeur de pression artérielle et quelques autres variables. Des imputations multiples ont été réalisées afin d'utiliser l'ensemble des données disponibles et de réduire le risque de biais de sélection. Finalement, la nature observationnelle de notre étude ne permet pas d'interprétation causale, et d'autres études sont nécessaires pour évaluer si nos associations transversales tiennent en longitudinal.

Conclusions

Notre étude montre que des apports élevés en sodium sont associés à des niveaux plus hauts de pression artérielle chez des patients ayant une MRC modérée à sévère. En revanche, nous n'avons pas trouvé de relation avec les apports en potassium. Le ratio Na/K ne semble pas apporter d'information supplémentaire dans l'étude de l'association de ces électrolytes avec la pression artérielle, à l'exception, peut-être, de l'étude du statut hypertensif. Les mesures sur échantillon urinaire ponctuel pourraient servir à la surveillance des apports en sodium chez des patients ayant une MRC. D'autres études sont toutefois nécessaires pour déterminer dans quelle mesure l'évaluation de l'échantillon ponctuel améliore la prédiction du devenir de ces patients.

Chapitre V. Comparaison internationale du contrôle et du traitement de l'hypertension artérielle dans la maladie rénale chronique

1. Contexte

L'hypertension artérielle est très fréquente chez les individus atteints de MRC et contribue de façon importante au pronostic. Les bénéfices liés à la baisse de la pression artérielle dans la MRC sont bien documentés, tant en terme de survie que de pronostic cardiovasculaire. Des méta-analyses d'ECR associent une réduction de la mortalité toute-cause entre 13 et 18% avec une baisse de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique chez des individus avec une MRC.^{221,222} Cette réduction est d'environ 17%^{221,223} pour les évènements cardiovasculaires majeurs^{III}. D'une façon générale, les différentes classes de médicaments antihypertenseurs affichent une efficacité comparable dans la prévention de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire. Néanmoins, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine se sont montrés supérieurs en ce qui concerne l'incidence de l'IRT.^{224–226} Ainsi, le contrôle de l'hypertension artérielle et l'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine font partie des pratiques recommandées dans la MRC.²⁰

Le niveau idéal de pression artérielle dans la MRC reste mal défini. La plupart des recommandations actuelles sont cohérentes dans l'indication d'une cible de pression artérielle systolique/diastolique inférieure à 140/90 mm Hg chez des patients sans diabète ou albuminurie (Tableau 21). Chez des patients présentant l'une ou l'autre de ces conditions, l'indication d'un contrôle plus strict est encore controversée. Les résultats de l'ECR SPRINT²²⁷ (the Systolic Blood Pressure Intervention Trial) et de méta-analyses récentes^{221,228} suggèrent que des patients avec une grande variété de comorbidités, dont la MRC, peuvent bénéficier d'un niveau de pression artérielle systolique de 120 mm Hg.

^{III} Accident vasculaire cérébral, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, et mortalité par cause cardiovasculaire.

Toutefois, l'écart entre les méthodes de mesure de la pression artérielle dans le cadre des ECR et des consultations de routine pose la question de l'applicabilité de ses résultats dans la pratique clinique.²²⁹ De plus, des inquiétudes existent quant à l'intolérance et aux effets adverses d'un traitement antihypertenseur plus agressif chez les patients âgés ou fragiles, pour qui des cibles de pression artérielle plus élevées ont été proposées.^{20,230}

L'hypertension artérielle est plus difficile à contrôler chez les individus âgés, de sexe masculin, d'origine africaine, ou ayant un diabète, une obésité, des maladies cardiovasculaires ou une MRC.⁵⁶ Chez des individus ayant une MRC, l'étude KEEP a également montré une prévalence de l'hypertension non contrôlée plus importante chez les personnes ayant un plus faible niveau d'éducation.²³¹ Dans CRIC, la prévalence d'une hypertension non contrôlée augmentait avec le niveau d'albuminurie, de 5% pour une albuminurie équivalente à 30-299 mg/jour, de 9% pour 300-999 mg/jour, et de 16% pour >1000 mg/jour, la référence étant une albuminurie < 30 mg/jour.²³² En revanche, les individus en surpoids ou obèses avaient une prévalence de contrôle de l'hypertension supérieure de 7% à celle des individus à poids normal.

Tableau 21. Cibles de pression artérielle recommandées dans la maladie rénale chronique depuis 2012.

Recommandation	Cibles de pression artérielle dans la MRC
ESH-ESC 2018 ⁵⁶	Entre 140/90 et 130/80 mm Hg
ACC/ AHA 2017 ²¹²	< 130/80 mm Hg
LASH 2017 ²³³	<130/80 mm Hg si DFG \geq 30 ml/min/1,72m ² et protéinurie < 1g/jour <120/75 mm Hg si DFG < 30 ml/min/1,72m ² ou protéinurie \geq 1g/jour
National Heart Foundation of Australia 2016	<140/90 mm Hg, malgré la reconnaissance qu'une cible <120 mm Hg pour la systolique peut apporter des bénéfices, si bien tolérée
Thai Hypertension Guideline 2015 ²³⁴	<140/90 mm Hg si albuminurie < 30mg/jour <130/80 mm Hg si albuminurie \geq 30 mg/jour
JSH 2014 ²³⁵	<140/90 mm Hg si absence de diabète et protéinurie < 0.15 mg/g <130/80 mm Hg si présence de diabète, indépendamment du niveau de protéinurie
JNC8 2014 ²³⁰	<140/90 mm Hg
NICE 2014 ²³⁶	<140/90 (systolique entre 120-139) mm Hg si absence de diabète et ACR < 70 mg/mmol <130/80 (systolique entre 120-129) mm Hg si présence de diabète ou ACR \geq 70 mg/mmol
Korean Society of Hypertension 2013 ²³⁷	<140/90 mm Hg si albuminurie < 30mg/jour <130/80 mm Hg si albuminurie \geq 30 mg/jour
KDIGO 2012 ²³⁸	<140/90 mm Hg si albuminurie < 30mg/jour <130/80 mm Hg si albuminurie \geq 30 mg/jour

Abréviations : MRC, maladie rénale chronique ; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes ; ACC/ AHA, American College of Cardiology/ American Heart Association ; JSH, Japanese Society of Hypertension ; JNC, Joint National Committee ; NICE, National Institute for Health and Care Excellence (UK) ; LASH, Latin America Society of Hypertension.

Plusieurs études ont rapporté la prévalence du contrôle de l'hypertension artérielle dans la MRC, avec une apparente variation entre les pays allant du simple au double. La prévalence d'une hypertension non contrôlée au seuil de 140/90 mm Hg était d'environ 35%

dans la Corée du Sud²³⁹ et aux Etats-Unis,^{232,240} et de plus de 70% en Turquie.²⁴¹ Au seuil de 130/80 mm Hg, la prévalence variait entre 55% à 65% aux Etats-Unis,^{232,240} 65% au Royaume Uni,²⁴² 75% en Allemagne,²⁴³ 80% au Japon,²⁴⁴ et près de 90% en Chine.^{245,246} Ces variations peuvent être liées aux différences de prévalence de facteurs de risque, de sévérité de la MRC et de pratiques au niveau des prescriptions d'antihypertenseurs. Une meilleure compréhension de ces variations pourrait contribuer à définir des priorités de prévention et à identifier des bonnes pratiques dans la prise en charge de l'hypertension dans la MRC.

2. Objectifs

- Comparer la prévalence de l'hypertension artérielle non contrôlée dans la MRC modérée à sévère dans le monde.
- Décrire les variations internationales de pratiques de prescription des médicaments antihypertenseurs.

3. Population et méthodes

Cette étude est basée sur l'analyse transversale des données de 17 cohortes participant au réseau iNET-CKD.

3.1 Population

La présente étude a ciblé les individus âgés de 18 ans ou plus, avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m², ni dialysés ni greffés, et traités pour une hypertension artérielle (avec prise de médicaments antihypertenseurs) dans 17 études de cohorte participant à l'iNET-CKD. Les informations sur le pays, les années de recrutement et la population cible dans chacune de ces études sont rapportées dans le Tableau 22.

3.2 Information

La liste détaillée des variables étudiées, leur définition ainsi que les éventuelles particularités de chaque étude, sont présentées dans le Tableau 23. Nous avons sélectionné un nombre limité de caractéristiques reconnues pour leur lien avec la pression artérielle : facteurs sociodémographiques (âge, sexe, ethnie et niveau d'éducation), comorbidités (diabète, maladies cardiovasculaires, obésité), tabagisme, marqueurs de fonction rénale (DFG et albuminurie).

3.3 Evaluation du contrôle de l'hypertension artérielle et du traitement antihypertenseur

Les méthodes d'évaluation de la pression artérielle dans chaque étude sont présentées dans le Tableau 22. La plupart des études (10 sur 17) disposaient d'une valeur de pression artérielle mesurée en cabinet médical, alors que les études restantes disposaient de la moyenne de trois mesures de pression artérielle mesurées selon un protocole d'étude. Nous avons classé les participants selon leur statut de contrôle de l'hypertension selon trois seuils de pression systolique et diastolique : 130/80 mm Hg, 140/80 mm Hg et 150/90 mm Hg, ce dernier seulement chez les participants âgés de 60 ans ou plus.

La prescription de médicaments antihypertenseurs à l'inclusion a été rapportée par les participants ou identifiée dans leur dossier médical. Les classes de médicaments considérées sont : ISRA, les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants et le regroupement des autres classes.

Tableau 22. Description des études.

Etude	Pays	Année de recrutement	Population cible	Méthode d'évaluation de la pression artérielle
CanPREDDICT ²⁴⁷	Canada	2008-2009	Patients adultes avec DFG 15-45 ml/min en consultations néphrologiques	Mesure de cabinet médical
CKD-JAC ⁹⁸	Japon	2007-2013	Patients âgés de 20-75 ans avec DFG 10-59 ml/min en centres hospitaliers	Moyenne de 3 mesures obtenues selon le protocole d'étude
CKD-QLD ⁹¹	Australie	2011-2016	Patients adultes avec DFG 15-45 ml/min en consultations néphrologiques publiques	Mesure de cabinet médical
CKD-REIN ⁹⁹	France	2013-2016	Patients adultes avec DFG <60 ml/min non dialysées ni greffées en consultations néphrologiques	Mesure de cabinet médical
CKDopps ¹⁰³	Brésil, Allemagne, Etats-Unis	2013-en cours	Patients adultes avec DFG <60 ml/min non dialysées ni greffées en consultations néphrologiques	Mesure de cabinet médical la plus récente dans les 6 mois (3 mois en Allemagne) précédant l'inclusion
CORE-CKD	Thaïlande	2015-2017	Patients adultes avec MRC 3A-5	Moyenne de 3 mesures obtenues selon le protocole d'étude
CRIC ⁹⁵	Etats-Unis	2003-2007	Patients âgés de 21-74 ans avec DFG 20-70 ml/min dans des centres hospitaliers	Moyenne de 3 mesures obtenues selon le protocole d'étude
C-STRIDE ²⁴⁸	Chine	2011-2016	Patients âgés de 18-74 ans avec DFG ≥ 15 ml/min en centres hospitaliers	Moyenne de 3 mesures obtenues selon le protocole d'étude
GCKD ⁹⁷	Allemagne	2010-2012	Patients âgés de 18-74 ans avec DFG ≥ 30 ml/min en consultations néphrologiques	Moyenne de 3 mesures obtenues selon le protocole d'étude
ICKD ²⁴⁹	Inde	2014-2015	Patients âgés de 18-70 ans avec DFG ≥ 30 ml/min en consultations néphrologiques	Moyenne de 3 mesures obtenues selon le protocole d'étude
KNOW-CKD ^{250(p)}	Corée du Sud	2011-2015	Patients âgés de 20-75 ans avec MRC 3-5 non dialysées ni greffées en consultations néphrologiques	Mesure de cabinet médical
NRHP-Uruguay ²⁵¹	Uruguay	2005-2016	Patients adultes avec MRC 1-5 en consultations néphrologiques ou adressés au néphrologue	Mesure de cabinet médical
PROVALID ²⁵²	Autriche, Hongrie, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni	2010-2017	Patients avec diabète type 2 en consultations généralistes	Mesure de cabinet médical
PSI BIND-NL ²⁵³	Pays-Bas	2010-2015	Patients adultes avec MRC 1-4 en consultations néphrologiques	Mesure de cabinet médical
RRID ²⁵⁴	Royaume-Uni	2008-2010	Patients adultes avec DFG 30-59 ml/min en consultations généralistes	Moyenne de 3 mesures qui n'ont pas varié de plus de 10% entre elles obtenues selon le protocole d'étude

Tableau 23. Définition des covariables étudiées.

Libellé	Définition	Particularités
Âge	Âge à l'inclusion	
Sexe	Homme ou femme	
Ethnicité	Ethnicité auto-rapportée (africaine ou autre)	L'origine africaine dans CKDREIN a été définie par le fait d'avoir l'un des parents originaire de l'Afrique subsaharienne ou des Antilles
Niveau d'éducation	Années d'étude	Les études C-STRIDE, GCKD, ICKD, KNOW-CKD et PROVALID concernaient des populations monoethniques, à savoir : chinoise, caucasienne, indienne, coréenne, et caucasienne, respectivement. La définition de niveau d'éducation dans l'étude GCKD a aussi pris en compte la qualification professionnelle des participants
Diabète	Glycémie à jeun ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL), glycémie postprandiale ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL), Hb A1c $\geq 6.5\%$, et/ou prise d'hypoglycémiant oral ou d'insuline.	La définition du diabète dans les études CKDREIN et CKDOPPS a aussi tenu compte des informations dans le dossier médical. Dans l'étude PSI BIND-NL, le diabète auto-rapporté a aussi été considéré.
Maladie cardiovasculaire	Maladie coronarienne, revascularisation, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral ou artérite de membres inférieurs.	
Obésité	Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ²	L'indice de masse corporelle dans l'étude GCKD a été ajusté pour l'amputation de membres inférieurs quand pertinent
Tabagisme	Actuel versus ancien ou jamais	Le statut de tabagisme C-STRIDE indique si oui ou non les participants ont déjà été fumeurs (actuel ou ancien versus jamais)
Stade de la maladie rénale chronique	Selon le DFG à l'inclusion estimé selon l'équation CKD-EPI creat ²⁸	Le DFG a été estimé selon l'équation MDRD dans l'étude CanPREDDICT.
Catégorie d'albuminurie	Albuminurie ou protéinurie, selon les recommandations KDIGO 2012: ²⁰ A1 = Normal (ACR <30 mg/g ou AER <30 mg/24h ou PCR <150 mg/g ou PER <150 mg/24h ou bandelette urinaire 0 à trace) A2 = Modérée (30 \leq ACR <300 mg/g ou 30 \leq AER <300 mg/24h ou 150 \leq PCR <500 mg/g ou 150 \leq PER <500 mg/24h ou bandelette urinaire trace à +) A3 = Sévère (ACR ≥ 300 mg/g ou AER ≥ 300 mg/24h ou PCR ≥ 500 mg/g ou bandelette urinaire + ou plus)	

Abréviations : DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; ACR, ratio albuminurie/créatinurie ; AER, albuminurie de 24 heures ; PCR, ratio protéinurie/créatinurie ; PER, protéinurie de 24 heures.

3.4 Analyses statistiques

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, nous avons demandé aux études participantes de fournir des statistiques descriptives concernant les caractéristiques des participants et la prescription de médicaments antihypertenseurs. Pour chacune des études, nous avons aussi demandé trois bases de données contenant le nombre de participants ayant un profil spécifique et le nombre respectif de participants avec une hypertension non contrôlée (une base de données par seuil de contrôle). Les caractéristiques considérées pour établir les profils étaient l'âge (<65 ou ≥ 65 ans), le sexe, le diabète, le DFG (≥ 30 ou <30 ml/min/1,73m²), les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'IMC (<30 ou ≥30 kg/m²), l'albuminurie (A1, A2 ou A3), le niveau d'éducation (<12 ou ≥12 années d'étude) et le tabagisme (actuel ou non).

Les caractéristiques des patients et la prévalence de non contrôle de l'hypertension ont été décrites par étude, par région (Asie, Australie, Europe, Amérique du Nord et Amérique du Sud) et par type de recrutement (en néphrologie ou en médecine générale). Les variables catégorielles ont été présentées en pourcentages, les variables quantitatives, en moyennes (écart-types) ou médianes (intervalles interquartiles) selon le caractère de leur distribution.

Comparaison internationale de l'hypertension artérielle non contrôlée

Pour ces analyses, nous nous sommes inspirés de l'approche proposée par Shahian et Normand, basée sur la standardisation indirecte.²⁵⁵ Dans cette méthode, on estime la prévalence attendue en remplaçant la prévalence réelle (observée) par la moyenne de prévalence parmi toutes les études. Le rapport des prévalences observée et attendue permet ainsi de comparer la prévalence de l'hypertension non contrôlée d'une cohorte à la prévalence d'une cohorte hypothétique moyenne ayant le même

profil de risque. Cette approche a été reprise dans plusieurs études, dont l'une récente sur les variations géographiques dans l'intensité du traitement des candidats à la transplantation cardiaque aux Etats-Unis.²⁵⁶

Tout d'abord, nous avons estimé des modèles de régression logistique où le contrôle de l'hypertension artérielle était la variable à expliquer (un modèle par seuil de contrôle – 130/80, 140/90, ou 150/90 mm Hg). Les interceptes étaient aléatoires sur l'étude, et les effets, fixes sur les caractéristiques des participants (voir détail sur les variables d'ajustement dans la section « gestion des données manquantes »). Ensuite, nous avons calculé la moyenne marginale (marginal mean) pour chaque patient, appliqué la fonction inverse du logit, et sommé les probabilités au sein de chaque étude pour avoir le nombre attendu de patients avec une hypertension non contrôlée. La même procédure, mais avec la moyenne prédite (predicted mean) a été utilisée pour obtenir la prévalence observée. Shahian et Normand préconisent cette procédure (shrinkage estimate), au lieu d'utiliser le nombre réel, pour éviter des problèmes statistiques. Les ratios de prévalence (observée/attendue) ont été calculés pour chaque étude ; les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés avec du bootstrap corrigé pour le biais.

Pratiques de prescription de médicaments antihypertenseurs

La prescription de médicaments antihypertenseurs a été décrite par étude, région et type de recrutement selon le nombre et le type de classe médicamenteuse.

Gestion des données manquantes

Le pourcentage de données manquantes par variable et par étude est donné dans le Tableau 24. Pour des raisons pratiques (temps disponible pour la réalisation des analyses, grand nombre d'études participantes, absence de données individuelles

détaillées), nous avons opté pour une analyse de cas complets. Tout participant ayant des données manquantes sur l'une des variables d'étude a donc été exclu. Par ailleurs, afin de réduire la perte de participants et limiter un biais de sélection, nous avons demandé aux études d'exclure de leurs bases de données les variables ayant 20% ou plus de données manquantes (plutôt que les participants n'ayant pas d'information sur ces variables).

Du fait du non recueil de l'information ou d'un pourcentage de données manquantes égal ou supérieur à 20%, l'ensemble des variables d'ajustement n'était pas disponible pour certaines études. Nous avons donc effectué trois modèles d'ajustement (avec quatre, sept ou neuf covariables) incluant un nombre variable d'études selon la disponibilité des données (17, 14 ou 10 études, respectivement). Nous avons aussi effectué des modèles bruts correspondant à chacune de ces sélections d'études (Annexes 3 à 5 A-C).

Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel SAS 9.4. Le seuil de signification statistique des tests bilatéraux a été fixé à 5%.

Tableau 24. Pourcentage de données manquantes, par étude.

Etude	Patients éligibles (n)	Pression artérielle	Âge	Sexe	Education	Diabète	MCV	Obésité	Tabagisme	DFG	Albuminurie
CanPREDDICT	2411	0%	0%	0%	ND	0%	0%	0%	ND	0%	0%
CKD-JAC	2686	1,4%	0%	0%	16,1%	0%	0%	9,5%	15,0%	0%	8,4%
CKD-QLD	1674	0%	0%	0%	ND	0%	0%	0%	8,5%	0%	1,2%
CKD-REIN	2626	2,5%	0%	0%	1,5%	0,4%	1,7%	2,2%	0%	0%	11,1%
CKDopps BR	509	0%	0%	0%	18,3%	0%	0,0%	45,8%	1,8%	0%	15,5%
CKDopps DE	877	0%	0%	0%	ND	0%	0,1%	0,3%	ND	0%	71,6%
CKDopps US	771	0%	0%	0%	43,2%	0%	0,1%	9,7%	4,4%	0%	37,7%
CORE-CKD	758	0,1%	0%	0%	0,1%	0%	0%	1,5%	0%	0%	0,8%
CRIC	2999	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4,5%
CSTRIDE	1727	0%	0%	0%	1,0%	5,8%	0,8%	7,4%	2,2%	0%	8,7%
GCKD	3909	0%	0%	0%	0,1%	0%	0%	1,1%	0,3%	0%	0,2%
ICKD	702	3,4%	0%	0%	0%	0%	0%	0,3%	0%	0%	0%
KNOW-CKD	1371	0,4%	0%	0%	0,9%	0,5%	0%	1,1%	0,4%	0%	3,0%
NRHP-URU	12121	3,3%	0%	0%	ND	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PROVALID	658	0%	0%	0%	ND	0%	0,9%	0%	10,8%	0%	1,7%
PSI BIND-NL	742	0%	0%	0%	0,6%	12,9%	12,9%	1,1%	0,7%	0%	13,5%
RRID	1044	0%	0%	0%	0,1%	0%	0%	0,1%	0%	0%	0%

Abréviations: MCV, maladie cardiovasculaire ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; ND, non disponible.

4. Résultats

4.1 Caractéristiques des participants

Au total, 34.602 participants ont été inclus dans les analyses. Leurs caractéristiques sont présentées par étude dans le Tableau 25. Les participants étaient plutôt âgés, avec un âge médian par étude souvent excédant les 60 ans. La plupart était de sexe masculin, à l'exception des participants de l'étude CKD-QLD (Australie) et de CKDopps BR (Brésil), dans lesquelles la proportion relative des sexes était proche de 1:1, et ceux des études européennes PROVALID et RRID, deux cohortes en médecine générale ayant inclu plus de femmes. Les autres variables étaient plus hétérogènes entre les études. Le pourcentage de participants avec un niveau d'éducation élevé (≥ 12 années d'études) variait de 9 à 79%, et avec un diabète, de 20 à 100%, selon la population source et les critères d'inclusion. L'IMC médian était plus bas (23 à 26 kg/m²) dans les cohortes d'Asie et plus élevés (31 kg/m²) dans celles des Etats-Unis. Dans l'ensemble, le tabagisme était peu fréquent, excepté dans l'étude chinoise C-STRIDE, mais la prévalence dans cette étude incluait fumeurs anciens et actuels. Le DFG estimé était plus élevé dans les études PROVALID et RRID (environ 48 ml/min/1,73m²), et plus bas dans les trois études CKDopps (26, 24 et 25 ml/min/1,73m² en Allemagne, au Brésil et aux Etats-Unis, respectivement). La variation de la prévalence d'albuminurie modérée et sévère (catégories KDIGO A2 et A3) était très large, de 20% dans la cohorte uruguayenne NRHP à 91% dans celle japonaise CKD-JAC.

Tableau 25. Caractéristiques des patients, par étude.

Etude	N	Âge (ans, méd IQR)	Sexe (femmes, %)	Education (≥12 ans, %)	Diabète (%)	MCV (%)	IMC (kg/m ² , méd IQR)	Tabagisme (%)	DFG (ml/min/1,73m ² , méd IQR)	Catégorie d'albuminurie (%)		
										A1	A2	A3
Cohortes en néphrologie												
Amérique du Nord												
CanPREDDICT	2411	71 (62-77)	37,4	ND	49,5	57,3	28,7 (25,1-33,2)	ND	27,0 (20,1-34,7)	25,5	35,6	38,9
CKDopps US	771	71 (61-78)	45,7	ND	60,7	45,7	31,3 (26,7-37,5)	9,7	25,0 (18,0-33,0)	ND	ND	ND
CRIC	2801	61 (54-67)	44,9	43,9	53,5	38,0	31,3 (27,3-36,5)	13,0	39,8 (31,0-47,9)	35,2	27,5	37,3
Amérique du Sud												
CKDopps BR	509	68 (59-77)	49,7	8,8	47,3	44,8	ND	7,3	24,0 (17,0-31,0)	42,8	17,5	24,2
NRHP prévalent	6460	73 (65-79)	41,9	ND	38,9	36,5	28,5 (25,3-32,1)	5,6	35,8 (26,9-44,8)	75,8	10,1	14,0
Asie												
CKD-JAC	1898	63 (55-70)	34,9	41,8	44,9	29,6	23,2 (21,1-25,8)	16,9	27,2 (18,3-37,4)	9,3	28,2	62,5
CORE-CKD	739	65 (58-70)	34,0	54,3	52,8	21,7	25,7 (23,2-29,1)	6,6	36,6 (28,1-47,4)	30,7	25,4	43,8
CSTRIDE	1305	52 (42-62)	39,2	27,1	29,7	14,1	24,5 (22,0-26,8)	39,9*	32,3 (22,4-43,2)	22,1	23,3	54,6
ICKD	676	50 (41-58)	31,2	45,4	30,9	12,9	24,1 (21,6-27,3)	16,0	39,5 (33,5-47,6)	56,8	17,3	25,9
KNOW-CKD	1313	58 (50-65)	36,3	36,9	34,7	17,4	24,1 (21,6-26,3)	15,3	33,1 (22,6-45,0)	30,4	23,2	46,5
Australie												
CKD-QLD	1504	72 (63-79)	47,9	ND	54,3	56,3	30,2 (26,0-35,4)	8,4	34,0 (24,0-42,0)	27,6	31,4	41,0
Europe												
CKD-REIN	2147	69 (61-77)	33,5	35,1	44,2	43,1	28,0 (24,9-32,0)	11,9	31,2 (22,9-40,2)	26,8	31,2	42
CKDopps DE	877	75 (67-80)	42,6	ND	43,3	30,7	29,0 (25,5-32,7)	ND	26,0 (21,7-32,8)	ND	ND	ND
GCKD	3734	65 (57-70)	36,9	46,8	39,2	34,6	29,3 (26,0-33,5)	14,4	42,0 (34,0-49,0)	43,1	30,8	26,1
PSI BIND-NL	517	63 (52-71)	33,1	78,9	20,1	38,1	27,0 (24,3-30,9)	16,8	30,9 (21,5-43,3)	27,5	21,1	51,5
Cohortes en médecine générale												
NRHP incident	5257	72 (65-79)	43,6	ND	38,4	37,3	28,8 (25,6-32,5)	7,1	38,3 (29,8-46,5)	79,9	9,4	10,7
PROVALID	641	69 (64-79)	57,3	ND	100**	45,6	30,8 (25,2-34,5)	7,8	48,0 (39,4-51,1)	62,7	27,5	9,8
RRID	1042	76 (70-81)	53,4	23,1	22,2	27,0	28,7 (25,9-32,0)	4,1	48,1 (41,6-54,1)	77,4	19,2	3,4

*Fumeurs actuels ou anciens. **PROVALID n'a inclus que des patients ayant un diabète. Abréviations: méd, médiane ; IQR, intervalle interquartile ; MCV, maladie cardiovasculaire ; IMC, indice de masse corporelle ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; ND, non disponible ou manquante à ≥20%.

4.2 Pression artérielle moyenne et prévalence de l'hypertension artérielle non contrôlée, par étude

La différence entre la pression artérielle systolique moyenne la plus basse (étude coréenne KNOW-CKD) et la plus haute (étude française CKD-REIN) était de 15 mm Hg (Tableau 26). De même, la différence entre la moyenne de pression artérielle diastolique la plus basse (étude canadienne CanPREDDICT) et la plus haute (étude indienne ICKD) était de 12 mm Hg. En revanche, les écarts-type de ces deux mesures étaient homogènes entre les études. Plus le seuil de contrôle était élevé, plus la variation de prévalence de l'hypertension non contrôlée était importante. Ainsi, la plus faible et la plus forte prévalence affichaient un ratio de 1,4 pour la pression artérielle $\geq 130/80$ mm Hg, et de 2,2 pour la pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg. Ce ratio était de 5,4 pour la pression artérielle $\geq 150/90$ mm Hg chez les participants âgés de 60 ans ou plus. Dans l'ensemble, la prévalence de l'hypertension non contrôlée était plus faible dans les cohortes nord-américaines et des pays asiatiques à haut revenu. Elle était plus élevée dans les cohortes européennes.

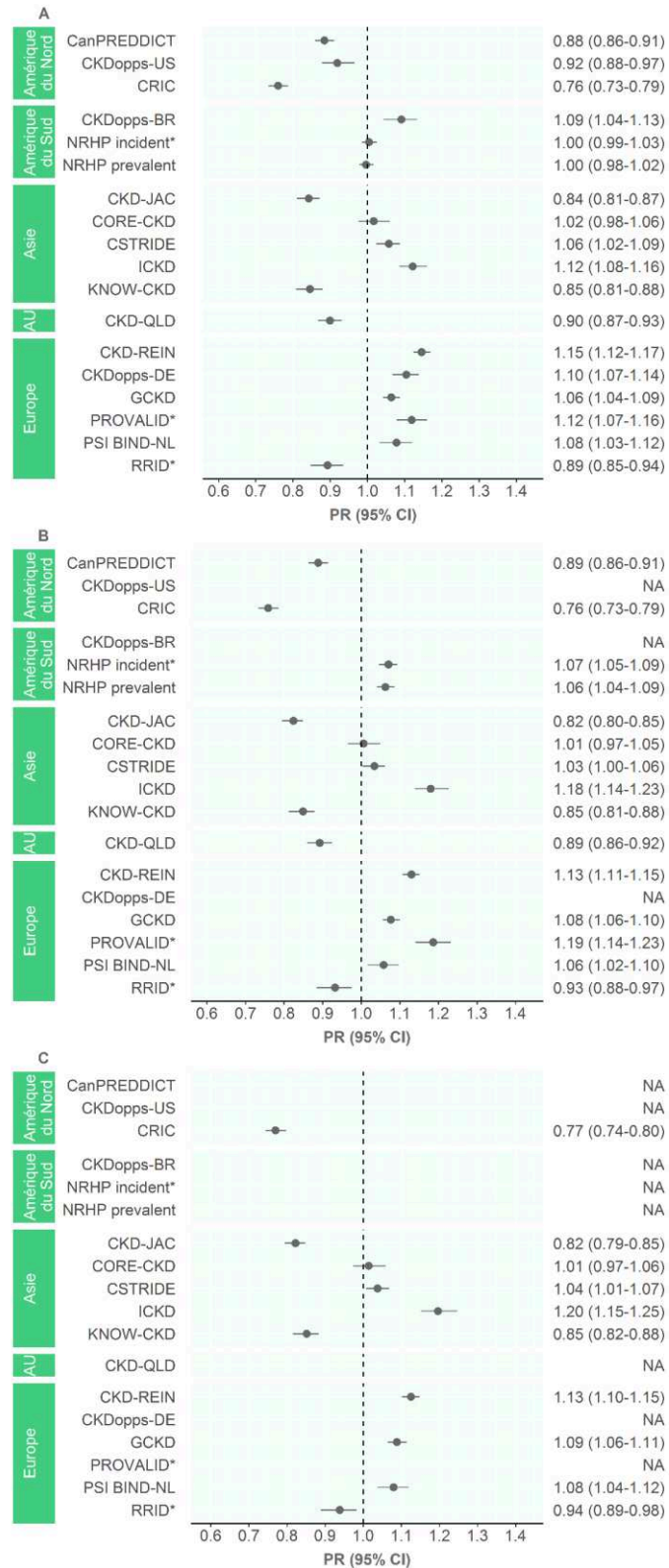
Tableau 26. Pression artérielle systolique et diastolique moyenne (mm Hg) et prévalence de l'hypertension artérielle non contrôlée selon le seuil de contrôle, par étude (n= 34 602).

Etude	PAS (moy ± ET)	PAD (moy ± ET)	PA ≥130/80 (%)	PA ≥140/90 (%)	PA ≥150/90* (%)
Cohortes en néphrologie					
Amérique du Nord					
CanPREDDICT	134,3 ± 20,0	70,8 ± 11,9	63,6	37,5	23,6
CKDopps US	136,6 ± 20,8	72,7 ± 11,8	66,4	43,5	23,7
CRIC	131,0 ± 22,3	71,2 ± 12,9	54,3	33,9	20,9
Amérique du Sud					
CKDopps BR	134,1 ± 21,0	79,3 ± 12,0	79,2	49,5	32,3
NRHP prévalent	133,1 ± 20,6	75,7 ± 12,3	70,6	43,6	27,9
Asie					
CKD-JAC	132,2 ± 18,0	76,6 ± 11,7	60,6	32,6	19,9
CORE-CKD	138,9 ± 18,6	77,7 ± 12,0	73,1	45,5	27,4
CSTRIDE	133,8 ± 17,6	82,8 ± 11,1	75,8	40,1	24,9
ICKD	135,2 ± 19,8	83,2 ± 10,8	80,2	47,3	32,7
KNOW-CKD	129,2 ± 16,8	76,6 ± 11,1	60,5	27,3	17,8
Australie					
CKD-QLD	133,6 ± 20,2	71,4 ± 11,6	64,0	38,5	24,1
Europe					
CKD-REIN	143,9 ± 20,2	78,5 ± 12,2	83,8	60,9	42,6
CKDopps DE	138,5 ± 16,7	76,2 ± 9,9	79,7	49,5	23,6
GCKD	140,6 ± 20,6	78,7 ± 12,0	75,2	51,0	38,0
PSI BIND-NL	138,9 ± 19,8	82,5 ± 11,7	77,2	50,1	41,5
Cohortes en médecine générale					
NRHP incident	134,7 ± 22,4	76,0 ± 12,9	70,9	46,7	30,2
PROVALID	136,4 ± 20,4	77,8 ± 11,8	81,0	46,6	7,9
RRID	134,7 ± 19,1	70,9 ± 11,1	61,7	37,6	20,2

*Parmi les 25 532 patients âgés de 60 ans ou plus. Abréviations: PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; PA, pression artérielle.

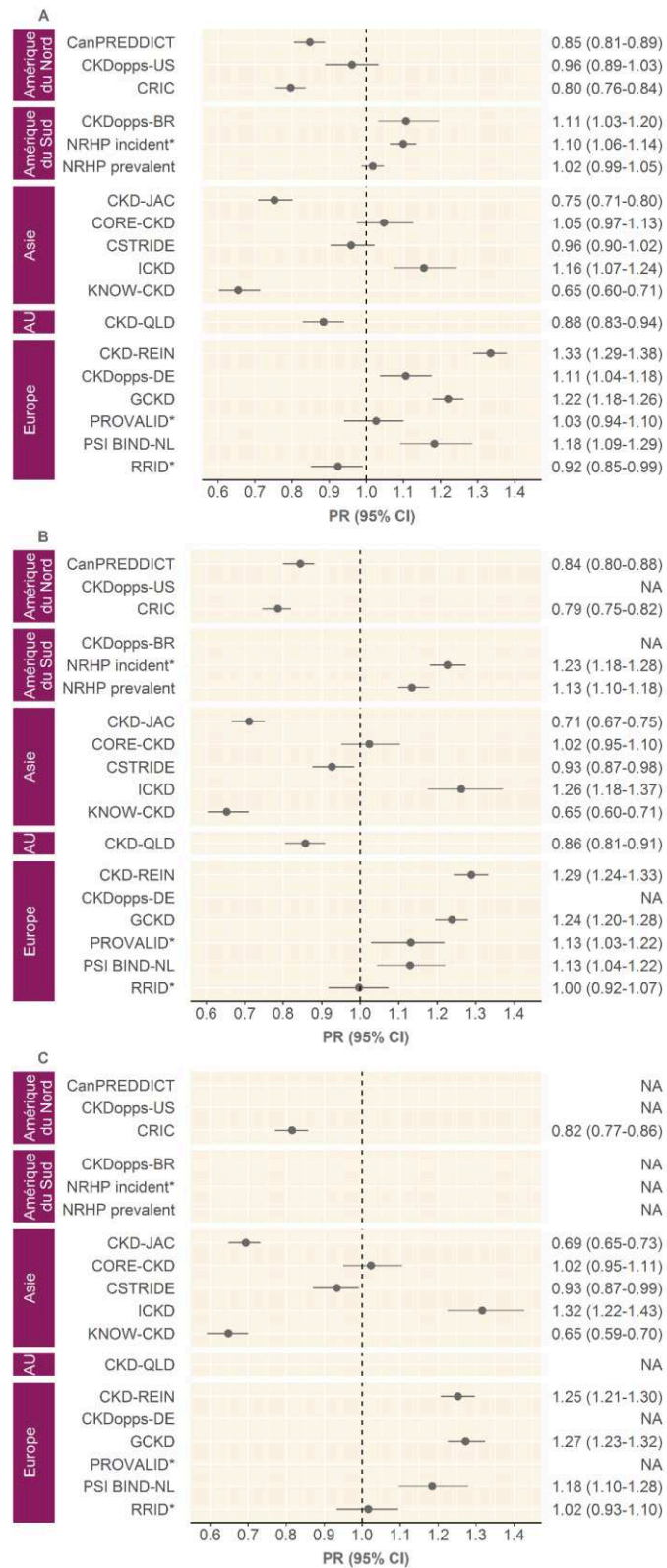
4.3 Ratios de prévalence de l'hypertension artérielle non contrôlée

Les ratios de prévalence de l'hypertension non contrôlée n'étaient pas substantiellement modifiés par l'ajustement sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG, et ce quel que soit le seuil de contrôle (Figures 28A, 29A et 30A, Annexes 3 à 5 A-C). En revanche, l'ajustement supplémentaire sur les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'IMC, et surtout sur l'albuminurie a eu pour effet d'augmenter les ratios de prévalence de pression artérielle $\geq 140/9$ mm Hg (Figure 29B) dans les cohortes ICKD et NRHP incident (de +11% à +26% et de +10% à +23%, respectivement), et de diminuer ces ratios dans la cohorte CKD-REIN (de +39% à +29%). Dans les cohortes anglaise RRID et thaïlandaise CORE-CKD, les ratios de prévalence de pression artérielle $\geq 140/9$ mm Hg sont devenus proches de un et statistiquement non significatifs après cet ajustement intermédiaire. Dans le modèle ajusté sur l'ensemble de variables d'étude (y compris le niveau d'éducation et le tabagisme, Figure 29C), la cohorte ICKD et la plupart des cohortes européennes (CKD-REIN, GCKD et PSI BIND-NL) présentaient les ratios de prévalence les plus élevés. Ces résultats étaient similaires avec le seuil de contrôle de l'hypertension à $\geq 130/80$ mm Hg (Figures 28B-C). Cependant, chez les participants âgés de 60 ans ou plus, la prévalence de l'hypertension non contrôlée $\geq 150/90$ mm Hg dans la cohorte GCKD dépassait largement celles des autres études (+54%, Figures 30B-C). Les ratios de prévalence de l'hypertension non contrôlée (indépendamment du seuil de pression artérielle ou du modèle d'ajustement considérés) étaient toujours inférieurs à un dans les cohortes d'Amérique du Nord (CRIC, CKDopps US et CanPREDDICT), des pays d'Asie à haut-revenu (KNOW-CKD et CKD-JAC) et d'Australie (CKD-QLD).



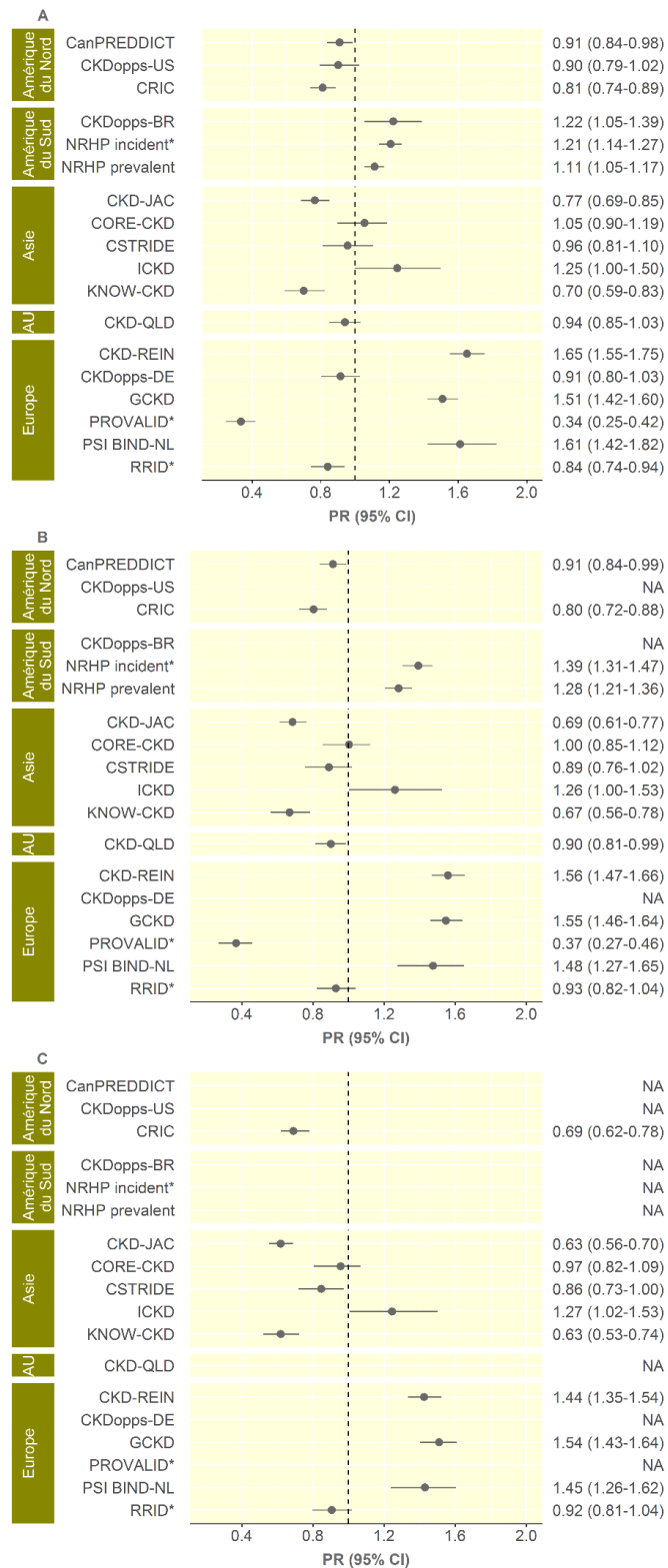
Figures 28 A-C. Ratios de prévalence ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 130/80$ mm Hg, par étude.

Des valeurs supérieures à 1 indiquent une fréquence de l'hypertension non contrôlée plus élevée qu'attendue, étant données les caractéristiques des participants. A: Ajustée sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: Ajusté en plus sur les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: Ajusté en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations : AU, Australie ; NA, non disponible.



Figures 29 A-C. Ratios de prévalence ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 140/90$ mm Hg, par étude.

Des valeurs supérieures à 1 indiquent une fréquence de l'hypertension non contrôlée plus élevée qu'attendue, étant données les caractéristiques des participants. A: Ajustée sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: Ajusté en plus sur les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: Ajusté en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations : AU, Australie ; NA, non disponible.



Figures 30 A-C. Ratios de prévalence ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 150/90$ mm Hg chez des participants âgés de ≥ 60 ans, par étude.

Des valeurs supérieures à 1 indiquent une fréquence de l'hypertension non contrôlée plus élevée qu'attendue, étant données les caractéristiques des participants. A: Ajustée sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: Ajusté en plus sur les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: Ajusté en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations : AU, Australie ; NA, non disponible.

Les odds ratio ajustés de l'hypertension non contrôlée associés aux facteurs de risque étudiés étaient similaires entre les modèles aux seuils de pression artérielle $\geq 130/80$ et $\geq 140/90$ mm Hg (Tableaux 27 et 28). À l'exception de l'albuminurie et du niveau d'éducation, ils tendaient à la non significativité lorsque le seuil était de $\geq 150/90$ mm Hg chez les participants âgés de 60 ans ou plus (Tableau 29). De façon attendue, les OR d'hypertension non contrôlée étaient plus élevés chez les participants plus âgés, avec un diabète et une albuminurie plus élevée. Les OR étaient plus faibles chez les femmes, chez les participants avec des antécédents de maladie cardiovasculaire (probablement du fait de l'insuffisance cardiaque ou d'un traitement plus intensif de l'hypertension), et avec un niveau d'éducation plus élevé. L'association de l'hypertension non contrôlée avec le diabète n'était plus significative après ajustement sur le niveau d'éducation.

Tableau 27. Odds ratios ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 130/80$ mm Hg associés aux caractéristiques des participants.

Caractéristique	A (n= 34 602)		B (n= 32 445)		C (n= 16 172)	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Âge (≥ 65 ans)	0,94 (0,89 ; 0,99)	0,023	1,10 (1,04 ; 1,17)	0,001	1,12 (1,03 ; 1,21)	0,005
Sexe (femme)	0,88 (0,84 ; 0,93)	<0,001	0,90 (0,85 ; 0,94)	<0,001	0,85 (0,79 ; 0,91)	<0,001
Diabète	1,19 (1,14 ; 1,25)	<0,001	1,11 (1,06 ; 1,17)	<0,001	1,12 (1,04 ; 1,21)	0,002
Catégorie de DFG (G4 ou G5)	1,13 (1,08 ; 1,20)	<0,001	1,01 (0,95 ; 1,07)	0,778	0,96 (0,88 ; 1,04)	0,230
Histoire de MCV			0,81 (0,77 ; 0,86)	<0,001	0,92 (0,85 ; 0,99)	0,032
IMC (≥ 30 kg/m ²)			1,15 (1,08 ; 1,21)	<0,001	1,04 (0,96 ; 1,13)	0,349
Catégorie d'albuminurie				<0,001		<0,001
A1			1		1	
A2			1,32 (1,24 ; 1,41)		1,42 (1,30 ; 1,55)	
A3			2,16 (2,02 ; 2,32)		2,38 (2,17 ; 2,61)	
Niveau d'éducation (≥ 12 ans)					0,84 (0,78 ; 0,91)	<0,001
Tabagisme actuel					0,95 (0,86 ; 1,05)	0,343

A: OR ajustés sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: OR ajustés en plus sur les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: OR ajustés en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations: OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; MCV, maladie cardiovasculaire ; IMC, indice de masse corporelle.

Tableau 28. Odds ratios ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 140/90$ mm Hg associés aux caractéristiques des participants.

Variable	A (n= 34 602)		B (n= 32 445)		C (n= 16 172)	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Âge (≥ 65 ans)	1,07 (1,02 ; 1,12)	0,007	1,26 (1,20 ; 1,33)	<0,001	1,34 (1,25 ; 1,45)	<0,001
Sexe (femme)	0,93 (0,89 ; 0,97)	0,002	0,94 (0,89 ; 0,98)	0,005	0,87 (0,81 ; 0,93)	<0,001
Diabète	1,28 (1,22 ; 1,34)	<0,001	1,18 (1,12 ; 1,23)	<0,001	1,27 (1,19 ; 1,37)	<0,001
Catégorie de DFG (G4 ou G5)	1,16 (1,11 ; 1,22)	<0,001	1,03 (0,98 ; 1,09)	0,242	1,05 (0,97 ; 1,13)	0,268
Histoire de MCV			0,87 (0,82 ; 0,91)	<0,001	0,96 (0,89 ; 1,03)	0,231
IMC (≥ 30 kg/m ²)			1,16 (1,10 ; 1,22)	<0,001	1,01 (0,94 ; 1,10)	0,707
Catégorie d'albuminurie				<0,001		<0,001
A1			1		1	
A2			1,26 (1,19 ; 1,35)		1,37 (1,26 ; 1,49)	
A3			2,11 (1,98 ; 2,25)		2,40 (2,20 ; 2,61)	
Niveau d'éducation (≥ 12 ans)					0,81 (0,76 ; 0,87)	<0,001
Tabagisme actuel					0,91 (0,83 ; 1,00)	0,041

A: OR ajustés sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: OR ajustés en plus sur les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: OR ajustés en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations: OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; MCV, maladie cardiovasculaire ; IMC, indice de masse corporelle.

Tableau 29. Odds ratios ajustés de l'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 150/90$ mm Hg associés aux caractéristiques des participants âgés de plus de 60 ans.

Variable	A (n= 25 532)		B (n= 23 808)		C (n= 9977)	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Âge (≥ 65 ans)	0,91 (0,84 ; 0,98)	0,012	1,00 (0,93 ; 1,09)	0,935	1,06 (0,96 ; 1,19)	0,256
Sexe (femme)	1,00 (0,94 ; 1,06)	0,972	1,02 (0,96 ; 1,09)	0,453	1,00 (0,90 ; 1,10)	0,946
Diabète	1,15 (1,09 ; 1,22)	<0,001	1,04 (0,97 ; 1,10)	0,2514	1,01 (0,92 ; 1,11)	0,798
Catégorie de DFG (G4 ou G5)	1,08 (1,01 ; 1,15)	0,016	0,94 (0,88 ; 1,00)	0,065	0,93 (0,84 ; 1,04)	0,210
Histoire de MCV			0,85 (0,80 ; 0,91)	<0,001	0,96 (0,88 ; 1,06)	0,430
IMC (≥ 30 kg/m ²)			1,12 (1,05 ; 1,19)	0,001	0,98 (0,88 ; 1,08)	0,666
Catégorie d'albuminurie				<0,001		<0,001
A1			1		1	
A2			1,26 (1,17 ; 1,37)		1,39 (1,24 ; 1,57)	
A3			2,24 (2,07 ; 2,43)		2,73 (2,42 ; 3,08)	
Niveau d'éducation (≥ 12 ans)					0,81 (0,73 ; 0,89)	<0,001
Tabagisme actuel					0,90 (0,78 ; 1,05)	0,177

A: OR ajustés sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: OR ajustés en plus sur les antécédents de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: OR ajustés en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations: OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; MCV, maladie cardiovasculaire ; IMC, indice de masse corporelle.

4.4 Prescription de médicaments antihypertenseurs

Le nombre de médicaments prescrits était plus élevé dans les cohortes d'Amérique du Nord, où plus de 60% des participants prenaient au moins trois classes (Figure 31, Annexe 6). En particulier, 50% des participants de l'étude CRIC prenaient quatre classes de médicaments antihypertenseurs ou plus. Le nombre de classes prescrites était aussi important dans les cohortes allemandes (CKDopps DE et GCKD) et dans celles PROVALID et CKDopps BR. Les cohortes CSTRIDE et NRHP (incidente et prévalente) avaient un nombre de médicaments antihypertenseurs parmi les plus faibles : environ 40% des participants prenaient seulement une classe d'antihypertenseur.

Les ISRA étaient la classe de médicament antihypertenseur la plus utilisée (Figure 32). Sa fréquence variait de 54% dans CKDopps US à 91% dans KNOW-CKD. Les diurétiques étaient plus souvent prescrits aux participants de CKDopps BR (environ 80%), ainsi qu'à ceux des études européennes (52 à 78%) et nord-américaines (66 à 74%). A l'inverse, leur fréquence était particulièrement basse dans les cohortes asiatiques, surtout dans CSTRIDE (11%). Les cohortes asiatiques se démarquaient aussi par le fort recours aux inhibiteurs calciques (53 à 75% des participants). La prescription de bêtabloquants variait de 22% dans CKD-JAC à 70% dans CKDopps DE, sans schéma particulier au niveau régional. Une variation importante était observée dans le recours à d'autres classes d'antihypertenseurs, avec une fréquence de 2% dans la cohorte NRHP incidente à 41% dans CKDopps US. Les ISRA étaient aussi la classe la plus fréquemment choisie en monothérapie, l'exception étant la cohorte CRIC dans laquelle aucun participant ne recevait des ISRA seuls (Tableau 30, Annexes 7.1-17). Dans l'ensemble, les ISRA étaient le plus souvent associés aux diurétiques, suivis par les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants à un niveau similaire.

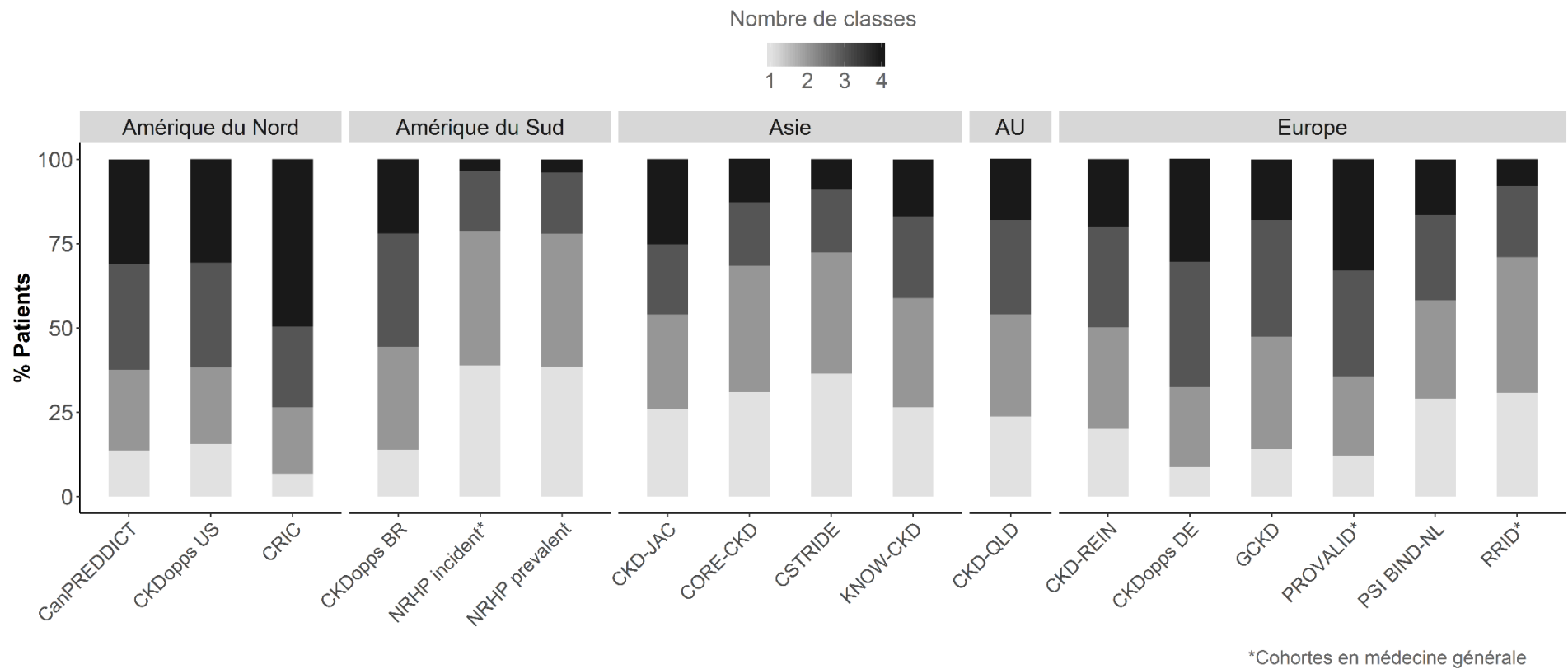


Figure 31. Distribution du nombre de classes de médicaments antihypertenseurs prescrites, par étude.

Abréviation : AU, Australie.

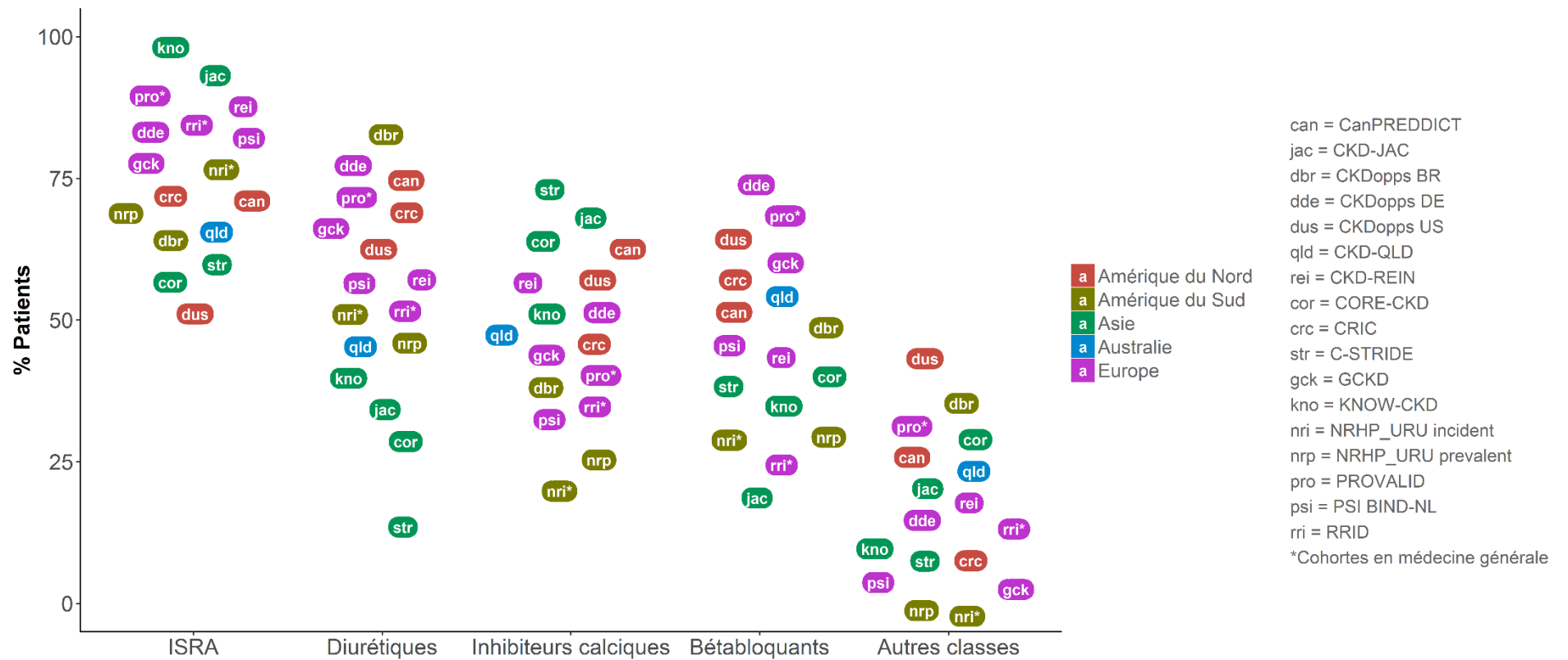


Figure 32. Distribution des classes de médicaments antihypertenseurs prescrites, par étude.

Abréviation : ISRA, inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Tableau 30. Profils de prescription des médicaments antihypertenseurs dans l'ensemble des 17 cohortes.

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 8719, 25,7%)	2 (n= 11084, 32,7%)	3 (n= 8269, 24,4%)	≥4 (n= 5854, 17,3%)	ISRA (n= 25930, 76,4%)	Diurétiques (n= 18313, 54,0%)	Inhibiteurs calciques (n= 14642, 43,2%)	β-bloquants (n= 14209, 41,9%)	Autres (n= 3542, 10,4%)
ISRA	65,2%	70,3%	83,7%	94,3%	21,9%, seul	74,1%	68,7%	69,9%	64,9%
Diurétiques	9,7%	52,7%	76,5%	90,6%	52,3%	4,6%, seul	56,1%	63,9%	69,1%
Inhibiteurs calciques	14,6%	34,9%	56,1%	83,1%	38,8%	44,9%	8,7%, seul	47,0%	63,0%
β-bloquants	9,6%	32,1%	60,7%	82,0%	38,3%	49,6%	45,6%	5,9%, seul	54,5%
Autres	0,9%	5,0%	10,4%	35,1%	8,9%	13,4%	15,2%	13,6%	2,2%, seul

Sur le tableau de gauche, fréquence de chaque classe de médicament selon le nombre de classes prescrites. Sur le tableau de droite, associations deux-à-deux des classes de médicaments. Abréviations: ISRA, inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

5. Discussion

Cette étude confirme que le contrôle de l'hypertension artérielle dans la MRC modérée à sévère dans le monde est globalement insuffisant. Néanmoins, nos résultats soulignent une large variation internationale de ce contrôle qui est seulement en partie expliquée par le profil de risque des individus. L'un des aspects les plus originaux de cette étude est la mise en évidence d'une grande hétérogénéité des pratiques de prescription entre les régions du globe, aussi bien en termes de nombre que de type de classes de médicament antihypertenseur. Les ISRA sont une exception, car couramment utilisés en première intention dans tous les pays. Le fait que les cohortes dont le nombre de classes d'antihypertenseurs prescrits est le plus élevé aient les prévalences le plus faibles de l'hypertension non contrôlée à $\geq 140/90$ mm Hg souligne le succès des pratiques thérapeutiques plus agressives. Néanmoins, la forte prévalence de l'hypertension non contrôlée à $\geq 130/80$ mm Hg dans toutes les cohortes, y compris celles dans lesquelles la moitié des participants utilisaient au moins quatre classes d'antihypertenseurs, suggère qu'une cible de pression artérielle aussi basse est difficilement atteignable avec l'arsenal thérapeutique actuellement disponible.

Des disparités dans les niveaux de pression artérielle²⁵⁷ et dans la prévalence de l'hypertension et son contrôle^{35,258,259} ont été amplement documentées dans la population générale. L'étude de grande taille la plus récente portant sur les variations internationales de la pression artérielle est celle du groupe NCD-RisC (Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration).²⁵⁷ Dans cette étude, la prévalence de l'hypertension ($\geq 140/90$ mm Hg) standardisée sur l'âge était plus élevée en Afrique, Asie du Sud et Sud-est, Europe et Amérique du Sud, comparée à l'Australie-Nouvelle-Zélande, aux pays à haut-revenu d'Asie et à l'Amérique du Nord. Par ailleurs, ces différences étaient plus prononcées chez les hommes que chez les femmes. De même, le contrôle de l'hypertension a varié de façon

considérable entre les régions du globe dans une révision systématique des données populationnelles : seulement 26% des personnes sous traitement antihypertenseur vivant dans un pays à bas ou moyen revenu avaient une pression artérielle <140/90 mm Hg, versus 50% de celles vivant dans des pays à haut revenu.²⁶⁰ A notre connaissance, seulement deux études ont évalué des données internationales sur la pression artérielle à ce jour. Les deux sont basées sur l'étude DOPPS et sont restreintes aux patients en hémodialyse.^{261,262} Des comparaisons non ajustées de la pression artérielle pré dialyse ont montré que celle-ci était plus basse chez les participants originaires d'Australie, de Nouvelle Zélande et d'Europe (44% avec une pression artérielle < 140/90 mm Hg), que chez ceux originaires d'Amérique du Nord (32%) ou du Japon (26%).²⁶¹ Plus récemment, une analyse incluant des patients de 7 pays européens ont rapporté des variations de la pression artérielle qui semblaient être en partie expliquées par la latitude.²⁶² Dans cette étude, les participants des pays du nord avaient des niveaux de pression artérielle plus élevés que ceux des participants des pays du sud. La pression artérielle plus élevée de 5.1 et 4.4 mm Hg pour la systolique et la diastolique, respectivement, pour chaque augmentation de 10° latitude, indépendamment des caractéristiques des participants et de la prescription dialytique à l'entrée dans l'étude.

Nos résultats portant sur des individus atteints d'un stade plus précoce de la MRC (DFG <60 ml/min/1,72m², en amont des traitements de suppléance rénale) correspondent davantage à ceux rapportés dans la population générale²⁵⁷⁻²⁶⁰ que chez les patients hémodialysés.^{261,262} Le contrôle de l'hypertension artérielle était plus faible dans les cohortes de l'Europe, de l'Amérique du Sud et de l'Inde, comparé aux cohortes de l'Amérique du Nord et des pays à haut-revenu d'Asie. Toutefois, la part des participants ayant une pression artérielle élevée était considérable dans toutes les études : 28 à 61% ≥140/90 mm Hg et 64 à 84% ≥130/80 mm Hg.

La composition des cohortes pouvant influencer la prévalence de contrôle de l'hypertension, nous avons ajusté les analyses sur plusieurs facteurs de risque majeurs. Bien que ces ajustements sur des possibles facteurs de confusion n'aient pas changé le schéma géographique général du contrôle de l'hypertension, ils ont mis en lumière plusieurs points intéressants. Par exemple, après ajustement, le ratio de prévalence de l'hypertension non contrôlée au seuil $\geq 140/90$ mm Hg a augmenté dans les cohortes de l'Inde (ICKD) et de l'Uruguay (NRHP), alors que ce ratio a été ramené à un dans les cohortes de Thaïlande (CORE-CKD) et du Royaume Uni (RRID). Les ajustements ont aussi sensiblement diminué l'hétérogénéité des ratios de prévalence entre les cohortes européennes, l'albuminurie étant le facteur de confusion le plus important. Cependant, la variation internationale du contrôle de l'hypertension artérielle dans la MRC est restée largement inexpliquée.

L'adoption de différentes cibles de pression artérielle aurait pu en partie contribuer aux variations observées. Une analyse menée par Wolf-Meyer et al. dans la population générale a montré que l'écart entre les prévalences de traitement et de contrôle de l'hypertension dans les pays d'Amérique du Nord et d'Europe était plus marqué pour le seuil de pression artérielle de 140/90 mm Hg que pour celui de 160/95 mm Hg.²⁵⁹ Chose intéressante, dans nos analyses, plus le seuil de contrôle de l'hypertension était élevé, plus la variation entre les cohortes était importante. Nos résultats n'étaient donc pas l'hypothèse d'une variation de contrôle liée aux différences d'objectif de pression artérielle.

Si des spécificités régionales telles que la génétique,²⁶³ le régime alimentaire,¹⁷⁵ le niveau socioéconomique,²⁶⁰ et les politiques de santé²⁶⁴ ont certainement un rôle dans les variations du contrôle de l'hypertension, il est probable que les pratiques de prescription de médicaments influencent de façon importante nos résultats. Des résultats issus d'ECR et d'études observationnelles montrent que la plupart des patients avec une MRC ont besoin d'au moins deux agents antihypertenseurs pour atteindre le contrôle de l'hypertension.²⁰ Dans notre étude, un meilleur niveau de contrôle de l'hypertension – d'environ 45% pour le

seuil de pression artérielle < 130/80 mm Hg dans l'étude CRIC – était accompagné d'une stratégie de traitement antihypertenseur plus agressive que dans les autres cohortes : 50% des participants de CRIC prenaient au moins 4 classes de médicaments antihypertenseurs. La prévalence de contrôle beaucoup plus faible, ainsi que le nombre inférieur de classes d'antihypertenseurs prescrites dans l'étude CKDopps Etats-Unis suggère l'importance du contexte de l'étude (centres académiques dans CRIC versus non-académiques dans CKDopps). La moitié des participants des études ayant un taux de contrôle de l'hypertension insuffisant (ratios de prévalence >1) utilisaient, au plus, deux classes d'antihypertenseurs (à l'exception des participants de PROVALID et de CKDopps Allemagne). Dans les cohortes asiatiques, le nombre de classes d'antihypertenseurs était aussi relativement bas, mais, parmi elles, les cibles de pression artérielle étaient plus souvent atteintes dans les études avec un plus grand nombre de classes d'antihypertenseurs prescrites. Il s'agit, toutefois, d'une comparaison écologique et l'effet de confusion d'autres facteurs ne peut pas être écarté.

Les ISRA sont amplement recommandés en première intention dans le traitement de l'hypertension dans la MRC, en particulier à cause de son effet rénoprotecteur via le contrôle de la protéinurie.^{20,235} Nos résultats suggèrent une bonne adhérence à cette recommandation dans l'ensemble des cohortes évaluées. La fréquence d'utilisation des ISRA était même étonnamment élevée dans quelques cohortes, compte tenu de leur faible DFG moyen : dans CKD-JAC par exemple (DFG moyen de 26 ml/min/1,72m²), 89% des participants utilisaient des ISRA. Pour un DFG moyen similaire, la fréquence des ISRA était plus modeste dans d'autres cohortes, et atteignait des valeurs aussi faibles que 54%, suggérant une sous-utilisation des ISRA dans certains contextes. Un bas DFG et un sur-risque d'hyperkaliémie ou d'insuffisance rénale aigüe peuvent être source de non prescription des ISRA dans la MRC plus sévère ; la balance bénéfice-risque des ISRA dans cette situation n'étant pas bien établie à ce jour.²⁶⁵⁻²⁶⁷

Les pratiques de prescription concernant les autres classes d'antihypertenseurs étaient hétérogènes. En particulier, nous avons montré que les inhibiteurs calciques étaient la deuxième classe d'antihypertenseurs la plus prescrite parmi les cohortes asiatiques, apparemment aux dépens des diurétiques. Certaines recommandations (aussi bien dans la MRC que dans l'hypertension),^{234–236} indiquent plus clairement une deuxième classe de médicament dans le traitement de l'hypertension que d'autres.^{230,233,237,238} Ainsi, l'utilisation des inhibiteurs calciques est recommandée au Japon, en Thaïlande et au Royaume Uni, possiblement à cause des résultats de l'ECR ACCOMPLISH. Dans cet ECR, le pronostic rénal et cardiovasculaire était plus favorable avec la combinaison bénazépril/ amlodipine qu'avec celle bénazépril/ hydrochlorothiazide.^{268,269}

La plupart des recommandations soulignent l'importance de l'individualisation du traitement antihypertenseur selon les comorbidités, les effets indésirables et la disponibilité des médicaments. Une grande place est ainsi laissée aux préférences des prescripteurs. Une étude transnationale sur le profil de prescription d'antihypertenseurs, basée sur de chiffres de vente de l'année 2000, a montré une grande variation entre les pays.²⁷⁰ On y a observé, notamment, une utilisation plus importante de diurétiques dans le Royaume Uni (25% du total de médicaments antihypertenseurs consommés) comparée à la Norvège, l'Allemagne et la France (tous au-dessous de 10%). La consommation d'alpha-bloquants en Norvège (8% du total) était au moins le double de celle observée dans les autres pays évalués. Cette étude a aussi analysé, auprès des professionnels de la recherche et des agences de régulation de médicaments, les possibles raisons de ces variations. Si certains facteurs tels que les recommandations cliniques, la disponibilité des médicaments et la sensibilisation aux coûts étaient indiqués comme possibles explications, le marketing pharmaceutique était considéré comme le principal facteur influençant les choix de prescription.

Forces et limites

A notre connaissance, notre étude est la première consacrée à la comparaison internationale du contrôle et du traitement de l'hypertension dans la MRC avant le stade terminal. Nous avons inclus un grand nombre de participants dans plus de 17 études de cohortes dans le monde, ce qui a été possible grâce à l'utilisation de données groupées sur les profils des patients. Les comparaisons internationales ne sont souvent ajustées que sur l'âge et le sexe. L'approche combinant des régressions logistiques avec la standardisation indirecte nous a permis d'ajuster nos analyses sur plusieurs facteurs de confusion majeurs de l'hypertension, dont le DFG et l'albuminurie. De plus, nous avons des informations sur les principales classes de médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension dans la MRC.

Notre étude a aussi des limites. Tout d'abord, des différences dans la conception des études telles que l'année de démarrage, le contexte de recrutement et les procédures de mesure de la pression artérielle ont pu affecter nos comparaisons du contrôle de l'hypertension. Cependant, la cohérence des résultats parmi des cohortes d'une même région du globe suggère que ceci n'a pas été une source majeure de biais. Deuxièmement, la plupart des études ont inclus des patients suivis en néphrologie, par définition non représentatifs de l'ensemble d'individus atteints d'une MRC modérée à sévère. La généralisation de nos résultats est donc limitée à cette population. Troisièmement, pour certaines des études, nous n'avons pas d'information complète sur les covariables. L'ajustement final n'a donc pas porté sur l'ensemble des comparaisons. En outre, nos ajustements sur les facteurs de confusion ne sont peut-être pas optimaux du fait de l'utilisation des données groupées. Néanmoins, cette approche a facilité les procédures de partage de données et a augmenté le nombre et la variété des études participantes. Enfin, nos comparaisons n'ont pas tenu compte d'autres facteurs de confusion importants,

notamment l'adhérence aux médicaments par les participants. Une analyse de l'étude REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), par exemple, a montré qu'une faible adhérence au traitement antihypertenseur dans la MRC était courante (autour de 30%) et était associée à l'hypertension non contrôlée.²⁴⁰

Conclusions

La variation mondiale du contrôle de l'hypertension artérielle dans la MRC modérée à sévère semble être seulement en partie expliquée par les caractéristiques des individus. Dans notre étude, nous soulignons l'hétérogénéité considérable du nombre et du type de classe de médicaments antihypertenseurs prescrits. Il reste à évaluer si un traitement plus agressif ou une combinaison particulière de médicaments sont associés avec un pronostic rénal et cardiovasculaire plus favorable en vie réelle. La forte utilisation des ISRA, amplement indiquées dans la prise en charge de la MRC, met en exergue le rôle des recommandations dans l'adoption des bonnes pratiques cliniques. Plus d'études concernant le traitement de l'hypertension dans la MRC sont nécessaires afin de combler les lacunes dans les recommandations actuelles et d'améliorer le pronostic des patients.

Chapitre VI. Conclusion générale et perspectives

Dans cette thèse, nous avons utilisé des données observationnelles pour évaluer les pratiques cliniques dans deux domaines importants de la prise en charge de la MRC : les abords vasculaires pour hémodialyse chez les personnes traitées pour IRT et le contrôle de l'hypertension artérielle dans la MRC avant le stade terminal. Les principaux résultats de ces travaux sont résumés dans les trois paragraphes qui suivent.

Dans le registre national REIN des traitements de suppléance de l'IRT, nous avons montré qu'un abord AV (fistule ou pontage artérioveineux), telle que recommandé pour les patients en hémodialyse, n'était créé au démarrage de la dialyse que chez un peu plus de la moitié seulement des patients adultes en hémodialyse. Une fraction non négligeable des patients, 9%, avaient un abord AV non fonctionnel au démarrage du traitement. Cette fraction était comparable à celle identifiée dans les pays nord-américains, où les créations d'abord AV sont pourtant sensiblement moins fréquentes. Les abords AV non fonctionnels au démarrage étaient plus fréquents chez les femmes et en présence de comorbidités, mais étaient aussi associés à des aspects de prise en charge potentiellement modifiables, comme le démarrage de l'hémodialyse en urgence et la création tardive des abords AV. Par ailleurs, le délai de création nécessaire pour démarrer avec un abord AV fonctionnel semblait dépendre du profil de comorbidités des patients. Ainsi, un recul d'au moins 3 mois par rapport au démarrage serait nécessaire chez les patients sans diabète et avec, au plus, une comorbidité cardiovasculaire, et d'au moins 6 mois chez les patients ayant un diabète ou plus de deux comorbidités cardiovasculaires. Un démarrage avec un abord AV non fonctionnel était associé à une survie intermédiaire, plus faible que celle associée au démarrage sur abord AV fonctionnel, mais supérieure à celle associée au démarrage sur cathéter seul. Cette survie intermédiaire chez les patients ayant démarré avec un abord AV non fonctionnel semble être expliquée par l'évolution des abords vasculaires après démarrage de la dialyse :

- d'une part, le risque de décès chez les patients ayant démarré sur cathéter (seul ou avec abord AV non fonctionnel) et qui avaient bénéficié d'une conversion en abord AV fonctionnel était similaire à celle des patients ayant un abord AV fonctionnel dès le démarrage ;
- d'autre part, le taux de conversion en abord AV fonctionnel était plus important chez les patients ayant démarré avec un abord AV non fonctionnel que sur cathéter seul, sans néanmoins aboutir au même niveau d'utilisation d'abord AV que chez les patients ayant démarré sur abord AV fonctionnel.

Dans l'étude CKD-REIN, nous avons montré que les patients avec une MRC modérée à sévère avaient des apports en sodium supérieurs aux valeurs recommandées, 2,4 g/j en moyenne (estimé par équation à partir de l'échantillon urinaire ponctuel) contre 2 g/j, avec un impact potentiel sur le niveau de pression artérielle. Nos résultats concernant la relation entre les apports en sodium et en potassium, estimés par les ratios urinaires de Na/Cr et K/Cr mesurés sur échantillon ponctuel, et le ratio Na/K, avec la pression artérielle mettent en évidence une association positive indépendante des ratios de Na/Cr et Na/K avec la pression systolique et la pression pulsée. Ces associations semblent exister jusqu'à un certain seuil de consommation de sodium, correspondant à un ratio urinaire de Na/Cr de 15 unités et de Na/K de 3 unités. Le ratio urinaire K/Cr n'était associé à aucun des indices de pression artérielle. Fait intéressant, alors que le ratio urinaire Na/K, n'était pas plus fortement associé au niveau de pression artérielle que l'excrétion urinaire de sodium seul (Na/Cr), il était associé à une prévalence plus importante de l'hypertension non contrôlée et de l'HTAR, contrairement au sodium seul.

Notre comparaison internationale de 17 cohortes dans le monde met en lumière le pourcentage globalement élevé de patients ayant une hypertension non contrôlée dans la MRC, avec des variations substantielles entre pays: de 27 à 61% pour la prévalence d'une

pression artérielle > 140/90 mm Hg, et de 54 à 84%, pour une pression artérielle > 130/80 mm Hg. Après ajustement sur les facteurs de risque établis de non contrôle, la prévalence était plus élevée qu'attendue, compte tenu des caractéristiques des patients, dans les cohortes de l'Europe, de l'Inde, et de l'Uruguay ; elle était plus faible qu'attendue dans les cohortes d'Amérique du Nord et des pays asiatiques à haut revenu. Plus de 30% des participants utilisaient plus de 4 classes de médicaments antihypertenseurs dans les cohortes nord-américaines et dans certaines cohortes européennes, mais cette pratique était moins fréquente ailleurs. Les ISRA (inhibiteurs du système rénine angiotensine) étaient la classe d'antihypertenseurs la plus utilisée (54 à 91% des participants), ce qui est en accord avec les recommandations actuelles. Les différences dans la prescription des autres classes d'antihypertenseurs, pour lesquelles les recommandations sont moins directives, étaient plus fortes : de 11 à 79% pour les diurétiques, de 22 à 70% pour les bêtabloquants, et de 27 à 75% pour les inhibiteurs calciques.

Forces et limites

Cette thèse compte plusieurs forces en lien avec les sources de données utilisées. La principale force, commune aux trois bases, est de s'appuyer sur des données observationnelles reflétant les pratiques cliniques courantes dans l'IRT (registre REIN), ou dans la MRC (cohorte CKD-REIN, réseau iNET-CKD). Les analyses fondées sur ce type de données sont essentielles pour :

- l'évaluation des soins en vie réelle (impact sur le pronostic des abords AV non fonctionnels, atteinte des cibles de pression artérielle) ;
- la détermination des besoins de santé (pourcentage de patients nécessitant une création de l'abord AV plus précoce) ; et
- l'établissement d'hypothèses (utilisation d'un échantillon urinaire ponctuel vs des urines de 24h pour le suivi des apports sodés dans la MRC, traitement

médicamenteux plus agressif pour améliorer le contrôle de la pression artérielle).

Le registre REIN dispose d'informations exhaustives et de qualité sur les caractéristiques, les traitements et le pronostic des patients pris en charge pour une IRT en France. Les avantages principaux de ces données, outre le faible taux de perte de vue, sont la possibilité de généraliser les résultats à l'ensemble de patients hémodialysés dans des contextes similaires et d'évaluer les tendances temporelles.

L'étude de cohorte française CKD-REIN a pour avantage de reposer sur un échantillon de consultations de néphrologie représentatives géographiquement et pour le statut juridique des établissements en France.⁹⁹ Un grand nombre de patients avec une MRC modérée à sévère y ont été inclus, et amplement caractérisés selon des variables démographiques, cliniques et de prise en charge. Ainsi, dans notre analyse sur la relation des apports en sodium et potassium avec la pression artérielle, nous avons pu analyser des données d'excrétion urinaire provenant d'échantillons du matin et d'urines de 24 heures recueillis dans la pratique clinique pour un nombre considérable de patients (1658 et 817, respectivement), et ajuster nos analyses sur de nombreux facteurs de confusion potentiels.

Concernant les 17 études de cohortes participant au consortium iNET-CKD, la plupart avaient fait leur recrutement dans un souci de représentativité des patients suivis en néphrologie dans leur pays. L'utilisation de ces données constituait une opportunité unique de réunir des informations sur les pratiques concernant l'hypertension artérielle dans la MRC dans différentes régions du monde (Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie, et Europe). L'étude de l'hétérogénéité des pratiques, mise en perspective avec les résultats de santé, est utile pour établir des hypothèses quant aux meilleures pratiques cliniques.²⁷¹ Le travail dans le cadre du consortium iNET-CKD a facilité le repérage des études pertinentes à notre analyse, la mise en contact avec les coordinateurs des études, et la standardisation des définitions des covariables.

Cette thèse a aussi plusieurs limites. Les limites spécifiques à chacune des études sont présentées dans la section forces et limites des chapitres concernés. Nous discuterons ici des limites de la thèse liées aux bases de données utilisées.

Dans nos travaux portant sur le registre REIN, les principales limites incluent le manque d'information sur des aspects pertinents liés à la fonctionnalité des abords AV (type, nombre de créations et d'interventions nécessaires à la fonctionnalité, localisation de l'abord AV) et sur la date exacte de changement de l'abord vasculaire. La limite principale des analyses conduites dans la cohorte CKD-REIN est l'utilisation d'une seule mesure pour l'excrétion urinaire, ceci étant susceptible d'introduire une erreur aléatoire. De plus, une fraction très importante de patients (31%) n'avait aucune mesure d'excrétion urinaire disponible. Dans les cohortes participant au réseau iNET-CK, les différences de recrutement et de procédures de mesure de pression artérielle ont pu affecter nos comparaisons du contrôle de l'hypertension. Néanmoins, les résultats des cohortes d'une même région étaient assez cohérents entre eux, indiquant que ces différences ne représentent pas une source majeure de confusion. Du fait d'une prédominance des cohortes cliniques, la portée des résultats sur le contrôle et le traitement de l'hypertension artérielle dans la MRC est limitée aux patients suivis en néphrologie. Enfin, dans les trois analyses, l'utilisation de données observationnelles demande une attention particulière lors de l'interprétation des résultats, les risques de confusion résiduelle et de biais d'indication ne pouvant pas être exclus.

Implications et perspectives

Cette thèse contribue à estimer le niveau d'adhérence aux recommandations en néphrologie et à en déterminer l'impact. En outre, en l'absence de recommandations sur certains aspects de prise en charge de la MRC, cette thèse soulève des hypothèses quant aux meilleures pratiques cliniques.

Nous avons mis en lumière la problématique des VAV non fonctionnelles au démarrage de l'hémodialyse en France, leur fréquence, leurs potentiels déterminants, et le pronostic associé. Ces résultats peuvent être utiles pour repérer des groupes à risque, identifier les meilleures pratiques et définir les priorités de soins. Les recommandations actuelles sur le moment idéal de création de VAV sont très générales, et ne tiennent pas compte du profil des patients. Nous avons montré que le recul nécessaire à l'obtention d'une VAV fonctionnelle est vraisemblablement dépendant du profil de comorbidités des patients, ce qui peut être utile pour de futures recommandations. Par ailleurs, nos résultats corroborent la mise en garde des sociétés savantes sur le mauvais pronostic associé à l'utilisation des cathéters, aussi bien au démarrage que dans la durée. De nombreux aspects concernant les voies d'abord vasculaire pour hémodialyse demeurent cependant inconnus. Par exemple, l'influence du projet de greffe sur le choix de l'abord vasculaire pour hémodialyse n'a, à ce jour, jamais été évaluée. Cette problématique a fait objet d'un Master 2 de Recherche en Santé Publique par Raphaëlle Sylvestre, chirurgien vasculaire, que j'ai co-encadrée. En outre, nous avons déposé un projet de recherche basé sur les données du registre REIN couplé à celles du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), avec pour objectifs d'évaluer la trajectoire de soins associée aux voies d'abord vasculaire pour hémodialyse (nombre et type d'interventions chirurgicales, morbidité hospitalière) ; et d'identifier et caractériser les individus ayant eu une création inutile de VAV (sans utilisation subséquente pour hémodialyse).

Notre étude sur l'association des apports en sodium et en potassium avec la pression artérielle montre une association positive entre le sodium urinaire et la pression artérielle, ce qui soutient la recommandation de limiter la consommation de sel chez les patients ayant une MRC modérée à sévère. Elle indique également que le sodium mesuré sur échantillon urinaire ponctuel peut être un indicateur valable des apports dans cette population, ce qui pourrait être une grande contribution à la pratique clinique. En effet, le recueil multiple des

urines de 24 heures, gold-standard de l'estimation des apports sodés, est très contraignant et susceptible d'erreurs de collecte. D'autres études sont nécessaires à la validation de l'échantillon ponctuel comme moyen d'évaluation des apports, surtout vis-à-vis de la valeur prédictive de cette mesure pour le pronostic des patients et de la correspondance des valeurs sur échantillon ponctuel avec la quantité d'apports alimentaires. D'un autre côté, notre étude n'a pas pu démontrer un lien entre l'excrétion de potassium et la pression artérielle. Face à l'incertitude de la balance bénéfice-risque de la consommation de potassium dans la MRC avancée, plus de recherches dans le domaine sont requises. De même, nos résultats sur le ratio urinaire Na/K n'étant pas concordants entre les analyses de la pression artérielle et du statut hypertensif, d'autres travaux sont nécessaires pour faire avancer la compréhension de l'utilité du ratio Na/K dans la MRC. Les données de suivi de CKD-REIN étant désormais disponibles, il sera possible d'évaluer ces relations en longitudinal, en tenant compte de mesures répétées d'excrétion urinaire et de pression artérielle, ainsi que de la survenue de l'IRT, de la morbidité cardiovasculaire, et du décès.

La comparaison internationale du contrôle et du traitement de l'hypertension artérielle indique une importante marge d'amélioration du contrôle de l'hypertension artérielle, dans certains contextes. Elle suggère, cependant, que les cibles les plus strictes de pression artérielle (< 130/80 mm Hg) recommandées dans la MRC sont peu souvent atteintes avec l'arsenal thérapeutique disponible, surtout lorsque les mesures de pression artérielle sont obtenues en cabinet. Ces résultats peuvent être utiles dans la définition des objectifs de soins dans la MRC par les sociétés savantes et les agences de santé. L'hétérogénéité de la prescription d'antihypertenseurs dans le monde, aussi bien en termes de nombre que de type de médicaments utilisés, suscite des interrogations sur les raisons sous-jacentes. L'impact de cette hétérogénéité sur le pronostic des patients, et leur retentissement économique sur le système de santé pourraient faire l'objet d'études ultérieures. En particulier, l'étude internationale CKDopps, qui collecte les informations à plusieurs niveaux

(patient, néphrologue, et centre de soin), pourrait faire avancer la compréhension de cette problématique par l'utilisation de méthodes limitant le risque de biais d'indication (variables instrumentales).

Conclusion

Dans cette thèse, nous avons utilisé des données observationnelles pour évaluer les pratiques cliniques dans deux domaines clé de la prise en charge de la MRC : les abords vasculaires pour hémodialyse chez les personnes traitées pour IRT et le contrôle de l'hypertension artérielle dans la MRC avant le stade terminal. Nous avons identifié une fréquence importante d'abord AV non fonctionnel au démarrage de l'hémodialyse chez des patients traités pour une IRT en France, associé à un sur-risque de mortalité. La conversion en abord AV fonctionnel au cours du traitement était associée à un meilleur pronostic, mais un pourcentage important de patients ne bénéficie pas d'une conversion. Dans la MRC modérée à sévère, les apports en sodium étaient élevés et associés de façon positive et indépendante aux pressions artérielles systolique et pulsée dans la MRC modérée à sévère. En revanche, aucune association n'a été vérifiée pour le potassium. Le ratio urinaire Na/K n'était plus discriminant que le ratio Na/Cr que dans l'évaluation du statut hypertensif. Enfin, nous avons observé que la variation internationale du contrôle de l'hypertension artérielle semble être seulement en partie expliquée par les caractéristiques des individus. Nous avons également identifié une hétérogénéité importante du nombre et du type de classe de médicaments antihypertenseurs prescrits, suggérant qu'un traitement plus agressif de l'hypertension est nécessaire pour atteindre les cibles de pression artérielle chez beaucoup de patients. L'ensemble de ces résultats peuvent avoir des implications importantes sur les pratiques cliniques actuelles et participer à l'orientation de la recherche future dans la MRC.

Bibliographie

1. Eknoyan G. The early modern kidney--nephrology in and about the nineteenth century. Part 1. *Semin Dial*. 2013;26(1):73-84. doi:10.1111/sdi.12038
2. Eknoyan G. A decade after the KDOQI CKD guidelines: a historical perspective. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2012;60(5):686-688. doi:10.1053/j.ajkd.2012.08.022
3. Robinson RR, Richet G. International Society of Nephrology: a forty year history. 1960-2000. *Kidney Int Suppl*. 2001;79:S1-100. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059suppl.79001.x
4. Winchester JF. George E. Schreiner, MD. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124:cxxiv-cxxviii.
5. Epstein M. John P. Merrill: The Father of Nephrology as a Specialty. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):2-8. doi:10.2215/CJN.04830908
6. Blagg CR. Belding Hibbard Scribner--better known as Scrib. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010;5(12):2146-2149. doi:10.2215/CJN.07640810
7. Jager KJ, Wanner C. Fifty years of ERA-EDTA Registry—a registry in transition. *Kidney Int Suppl*. 2015;5(1):12-14. doi:10.1038/kisup.2015.4
8. Richard A Rettig. Formal Analysis, Policy Formulation, and End-Stage Renal Disease. Washington DC. : Congress of the United States, Office of Technology: DIANE Publishing; 1981.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
10. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2009;53(3 Suppl 3):S4-16. doi:10.1053/j.ajkd.2008.07.048
11. Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int*. 2003;64(1):370-378. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.t01-2-00052.x
12. Brenner BM, Humes HD. Mechanics of glomerular ultrafiltration. *N Engl J Med*. 1977;297(3):148-154. doi:10.1056/NEJM197707212970308
13. Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N Engl J Med*. 1978;298(15):826-833. doi:10.1056/NEJM197804132981507
14. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-878. doi:10.1056/NEJMoa011489
15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161
16. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet Lond Engl*. 1997;349(9069):1857-1863.

17. Pereira BJ. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes. *Kidney Int.* 2000;57(1):351-365. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00840.x
18. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5):S5-S13. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820463
19. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable--World Kidney Day 2007. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2007;2(2):401-405. doi:10.2215/CJN.04041206
20. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
21. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC). <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/chronic-kidney-disease-prognosis-consortium/index.html>. Accessed September 4, 2018.
22. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
23. Velde M van der, Matsushita K, Coresh J, et al. 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 Int.* 2011;79(12):1341-1352. doi:10.1038/ki.2010.536
24. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations. *Kidney Int.* 2011;80(1):93-104. doi:10.1038/ki.2010.531
25. The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and end-stage renal disease: a collaborative meta-analysis of kidney disease cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331-1340. doi:10.1038/ki.2010.550
26. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet.* 2013;382(9887):158-169. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0
27. 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(4):247-254.
28. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612.
29. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):785-795, W-270, W-271, W-272, W-273, W-274, W-275, W-276, W-277, W-278. doi:10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00391
30. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD Study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA J Am Med Assoc.* 2012;307(18). doi:10.1001/jama.2012.3954

31. Haute Autorité de Santé. Bon usage des technologies de santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. July 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_but.pdf. Accessed September 5, 2018.
32. van Rijn MHC, Metzger M, Flamant M, et al. Performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate changes over time. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. September 2018. doi:10.1093/ndt/gfy278
33. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10100):1345-1422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8
34. Honeycutt AA, Segel JE, Zhuo X, Hoerger TJ, Imai K, Williams D. Medical Costs of CKD in the Medicare Population. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2013;24(9):1478-1483. doi:10.1681/ASN.2012040392
35. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88(5):950-957. doi:10.1038/ki.2015.230
36. United States Renal Data System. 2017 Annual Data Report. Volume 1: Chronic Kidney Disease. Chapter 1. CKD in the General Population. https://www.usrds.org/2017/view/v1_01.aspx. Accessed September 9, 2018.
37. Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9818):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(12)60033-6
38. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(5):e307-319. doi:10.1016/S2214-109X(16)00071-1
39. Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016;27(7):2135-2147. doi:10.1681/ASN.2015050542
40. 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):3286-3295. doi:10.1093/ndt/gfr323
41. United States Renal Data System. 2017 Annual Data Report. Volume 1: Chronic Kidney Disease. Chapter 12. International comparisons. https://www.usrds.org/2012/view/v2_12.aspx.
42. Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe.. Section 4. General health system characteristics relevant to kidney care. 2017.
43. Agence de la biomédecine. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2016. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.compressed.pdf>. Accessed July 27, 2018.

44. Vigneau C, Kolko A, Stengel B, et al. Ten-years trends in renal replacement therapy for end-stage renal disease in mainland France: Lessons from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. *Nephrol Ther.* 2017;13(4):228-235. doi:10.1016/j.nephro.2016.07.453
45. Tsai W-C, Wu H-Y, Peng Y-S, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3013. doi:10.1097/MD.00000000000003013
46. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10105):1888-1917. doi:10.1016/S0140-6736(17)30788-2
47. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(4):368-371. doi:10.1038/kisup.2013.79
48. McClellan WM, Flanders WD. Risk Factors for Progressive Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(suppl 2):S65-S70. doi:10.1097/01.ASN.0000070147.10399.9E
49. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet Lond Engl.* 2013;382(9888):260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X
50. Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2003;334(1-2):25-40.
51. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(Supplement 1):S81-S90. doi:10.2337/dc14-S081
52. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023
53. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017;12(12):2032-2045. doi:10.2215/CJN.11491116
54. Whaley-Connell AT, Sowers JR, McFarlane SI, et al. Diabetes mellitus in CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2008;51(4 Suppl 2):S21-29. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.013
55. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10100):1345-1422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8
56. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* August 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
57. Perrine A, Lecoivre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;10:170-179.

58. Kaboré J, Metzger M, Helmer C, et al. Kidney Function Decline and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the Elderly. *PLoS ONE*. 2016;11(1). doi:10.1371/journal.pone.0146056
59. Stengel B, Metzger M, Combe C, et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD : The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. April 2018. doi:10.1093/ndt/gfy058
60. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28. doi:10.1038/ki.2010.483
61. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308(22):2349-2360. doi:10.1001/jama.2012.16817
62. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303
63. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011;11(10):2093-2109. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x
64. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhanelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc*. 2011;43(1):376-379. doi:10.1016/j.transproceed.2010.12.015
65. Trinh E, Chan CT, Perl J. Dialysis modality and survival: Done to death. *Semin Dial*. 2018;31(4):315-324. doi:10.1111/sdi.12692
66. Ng LJ, Chen F, Pisoni RL, et al. Hospitalization risks related to vascular access type among incident US hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011;26(11):3659-3666. doi:10.1093/ndt/gfr063
67. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-2425.
68. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72.
69. Castel P, Robelet M. Comment rationaliser sans standardiser la médecine? Production et usages des recommandations de pratiques cliniques. *J Econ M Edicale*. (3):98-115.
70. Guidelines and Commentaries. National Kidney Foundation. https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries. Published August 12, 2014. Accessed September 17, 2018.
71. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
72. Walker RD, Howard MO, Lambert MD, Suchinsky R. Medical practice guidelines. *West J Med*. 1994;161(1):39-44.
73. Haute Autorité de Santé. Etat des lieux. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013. <https://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf.

74. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
75. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
76. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med*. 2009;122(2):114-120. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.030
77. O'Hare AM, Rodriguez RA, Bowling CB. Caring for patients with kidney disease: shifting the paradigm from evidence-based medicine to patient-centered care. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2016;31(3):368-375. doi:10.1093/ndt/gfv003
78. Boer IH de, Kovesdy CP, Navaneethan SD, et al. Pragmatic Clinical Trials in CKD: Opportunities and Challenges. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):2948-2954. doi:10.1681/ASN.2015111264
79. Rosenbaum P. *Observational Studies*. Springer. New York, NY; 2002.
80. Jager KJ, Stel VS, Wanner C, Zoccali C, Dekker FW. The valuable contribution of observational studies to nephrology. *Kidney Int*. 2007;72(6):671-675. doi:10.1038/sj.ki.5002397
81. Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Study designs in clinical research. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c218-221. doi:10.1159/000235610
82. Sedgwick P. Ecological studies: advantages and disadvantages. *BMJ*. 2014;348:g2979. doi:10.1136/bmj.g2979
83. Stel VS, Jager KJ, Zoccali C, Wanner C, Dekker FW. The randomized clinical trial: an unbeatable standard in clinical research? *Kidney Int*. 2007;72(5):539-542. doi:10.1038/sj.ki.5002354
84. Vandembroucke JP. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med*. 2008;5(3):e67. doi:10.1371/journal.pmed.0050067
85. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312(7040):1215-1218.
86. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2003;64(6):2222-2228. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00321.x
87. Merchant AA, Quinn RR, Perl J. Dialysis modality and survival: does the controversy live on? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):276. doi:10.1097/MNH.0000000000000114
88. Liu FX, Rutherford P, Smoyer-Tomic K, Prichard S, Laplante S. A global overview of renal registries: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2015;16(1):31. doi:10.1186/s12882-015-0028-2

89. Couchoud C, Lassalle M, Cornet R, Jager KJ. Renal replacement therapy registries--time for a structured data quality evaluation programme. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28(9):2215-2220. doi:10.1093/ndt/gft004
90. Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N, National Renal Healthcare Program. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c47-59. doi:10.1159/000245069
91. Venuthurupalli SK, Hoy WE, Healy HG, Salisbury A, Fassett RG, CKD.QLD group. CKD.QLD: chronic kidney disease surveillance and research in Queensland, Australia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012;27 Suppl 3:iii139-145. doi:10.1093/ndt/gfs258
92. Port FK, Wolfe RA, Held PJ, Young EW. Random sample (DOPPS) versus census-based (registry) approaches to kidney disease research. *Blood Purif.* 2003;21(1):85-88. doi:10.1159/000067859
93. Port FK, Morgenstern H, Bieber BA, et al. Understanding associations of hemodialysis practices with clinical and patient-reported outcomes: examples from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(Suppl 2):ii106-ii112. doi:10.1093/ndt/gfw287
94. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10041):294-306. doi:10.1016/S0140-6736(16)30448-2
95. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, et al. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Design and Methods. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2003;14(7 Suppl 2):S148-153.
96. Denker M, Boyle S, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC): Overview and Summary of Selected Findings. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2015;10(11):2073-2083. doi:10.2215/CJN.04260415
97. Eckardt K-U, Bärthlein B, Baid-Agrawal S, et al. The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012;27(4):1454-1460. doi:10.1093/ndt/gfr456
98. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study: design and methods. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2008;31(6):1101-1107. doi:10.1291/hypres.31.1101
99. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014;29(8):1500-1507. doi:10.1093/ndt/gft388
100. Guide de remplissage de DIADEM. Informations sur la dialyse du registre REIN. November 2017. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_remplissage_diadem_2017_version_finale.pdf. Accessed July 25, 2018.
101. Couchoud C, Stengel B, Landais P, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006;21(2):411-418. doi:10.1093/ndt/gfi198
102. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, et al. [The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study: To better understand

chronic kidney disease]. *Nephrol Ther.* 2016;12 Suppl 1:S49-56.
doi:10.1016/j.nephro.2016.01.005

103. Mariani L, Stengel B, Combe C, et al. The CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps): Rationale and Methods. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016;68(3):402-413. doi:10.1053/j.ajkd.2016.03.414
104. Dienemann T, Fujii N, Orlandi P, et al. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):121. doi:10.1186/s12882-016-0335-2
105. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis.* 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
106. Stolic R. Most Important Chronic Complications of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis. *Med Princ Pract.* 2013;22(3):220-228. doi:10.1159/000343669
107. Lee T, Mokrzycki M, Moist L, Maya I, Vazquez M, Lok C. Standardized Definitions for Hemodialysis Vascular Access. *Semin Dial.* 2011;24(5):515-524. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.00969.x
108. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2013;24(3):465-473. doi:10.1681/ASN.2012070643
109. Grubbs V, Wasse H, Vittinghoff E, Grimes BA, Johansen KL. Health status as a potential mediator of the association between hemodialysis vascular access and mortality. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014;29(4):892-898. doi:10.1093/ndt/gft438
110. Malas MB, Canner JK, Hicks CW, et al. Trends in incident hemodialysis access and mortality. *JAMA Surg.* 2015;150(5):441-448. doi:10.1001/jamasurg.2014.3484
111. Al-Jaishi AA, Lok CE, Garg AX, Zhang JC, Moist LM. Vascular Access Creation before Hemodialysis Initiation and Use: A Population-Based Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* January 2015. doi:10.2215/CJN.06220614
112. Xue H, Ix JH, Wang W, et al. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2013;61(1):123-130. doi:10.1053/j.ajkd.2012.09.006
113. Ravani P, Quinn R, Oliver M, et al. Examining the Association between Hemodialysis Access Type and Mortality: The Role of Access Complications. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017;12(6):955-964. doi:10.2215/CJN.12181116
114. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins : maladie rénale chronique de l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf. Accessed July 23, 2018.
115. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, et al. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2018;55(6):757-818. doi:10.1016/j.ejvs.2018.02.001
116. Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2007;22 Suppl 2:ii88-117. doi:10.1093/ndt/gfm021

117. Navuluri R, Regalado S. The KDOQI 2006 Vascular Access Update and Fistula First Program Synopsis. *Semin Interv Radiol*. 2009;26(2):122-124. doi:10.1055/s-0029-1222455
118. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, et al. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg*. 2008;48(5 Suppl). doi:10.1016/j.jvs.2008.08.042
119. Noordzij M, Jager KJ, van der Veer SN, et al. Use of vascular access for haemodialysis in Europe: a report from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014;29(10):1956-1964. doi:10.1093/ndt/gfu253
120. Al-Balas A, Lee T, Young CJ, Barker-Finkel J, Allon M. Predictors of Initiation for Predialysis Arteriovenous Fistula. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016;11(10):1802-1808. doi:10.2215/CJN.00700116
121. Shechter SM, Skandari MR, Zalunardo N. Timing of arteriovenous fistula creation in patients With CKD: a decision analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2014;63(1). doi:10.1053/j.ajkd.2013.06.021
122. Murad MH, Sidawy AN, Elamin MB, et al. Timing of referral for vascular access placement: A systematic review. *Arter Hemodial Access Soc Vasc Surg Clin Pract Recomm*. 2008;48(5, Supplement):S31-S33. doi:10.1016/j.jvs.2008.08.046
123. Al Shakarchi J, Houston G, Inston N. Early cannulation grafts for haemodialysis: a systematic review. *J Vasc Access*. 2015;16(6):493-497. doi:10.5301/jva.5000412
124. Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantzev AS. Arteriovenous Fistula Placement in the Elderly: When Is the Optimal Time? *J Am Soc Nephrol JASN*. August 2014. doi:10.1681/ASN.2013070740
125. Piwko C, Vicente C, Marra L, et al. The STARRT trial: a cost comparison of optimal vs sub-optimal initiation of dialysis in Canada. *J Med Econ*. 2012;15(1). doi:10.3111/13696998.2011.630850
126. Lorenzo V, Martn M, Rufino M, Hernandez D, Torres A, Ayus JC. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2004;43(6).
127. Perl J, Wald R, McFarlane P, et al. Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011;22(6):1113-1121. doi:10.1681/ASN.2010111155
128. Zhu M, Zhang W, Zhou W, et al. Initial hemodialysis with a temporary catheter is associated with complications of a later permanent vascular access. *Blood Purif*. 2014;37(2):131-137. doi:10.1159/000360269
129. Wasse H, Speckman RA, Frankenfield DL, Rocco MV, McClellan WM. Predictors of central venous catheter use at the initiation of hemodialysis. *Semin Dial*. 2008;21(4):346-351. doi:10.1111/j.1525-139X.2008.00447.x
130. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Gillen D, Caps M. Determinants of type and timing of initial permanent hemodialysis vascular access. *Kidney Int*. 2000;57(2):639-645. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00885.x

131. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2006;47(3):469-477. doi:10.1053/j.ajkd.2005.11.023
132. Bradbury BD, Chen F, Furniss A, et al. Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: description and association with mortality. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009;53(5):804-814. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.031
133. Lacson EJ, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009;54(5):912-921. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.008
134. Lee T, Allon M. Reassessing Recommendations for Choice of Vascular Access. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017;12(6):865-867. doi:10.2215/CJN.04070417
135. Wish JB. Catheter Last, Fistula Not-So-First. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2015;26(1):5-7. doi:10.1681/ASN.2014060594
136. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A.
137. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2009;24(5):1553-1561. doi:10.1093/ndt/gfn698
138. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics.* 1988;44(4):1049-1060.
139. Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28(11):2670-2677. doi:10.1093/ndt/gft355
140. Andersen PK. Repeated assessment of risk factors in survival analysis. *Stat Methods Med Res.* 1992;1(3):297-315.
141. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ.* 2009;338:b2393.
142. Bousquet, VH. *Traitement des données manquantes en épidémiologie : application de l'imputation multiple à des données de surveillance et d'enquêtes.* 2012.
143. Buuren, S. *Flexible Imputation of Missing Data.* Boca Raton: Chapman & Hall/ CRC Press
144. Lee KJ, Carlin JB. Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. *Am J Epidemiol.* 2010;171(5):624-632. doi:10.1093/aje/kwp425
145. Hecking M, Bieber BA, Ethier J, et al. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001750. doi:10.1371/journal.pmed.1001750
146. Wasse H, Hopson SD, McClellan W. Racial and gender differences in arteriovenous fistula use among incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2010;32(3):234-241. doi:10.1159/000318152

147. Ocak G, Rotmans JI, Vossen CY, et al. Type of arteriovenous vascular access and association with patency and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14. doi:10.1186/1471-2369-14-79
148. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2002;61(1):305-316. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00117.x
149. Pisoni RL, Zepel L, Port FK, Robinson BM. Trends in US Vascular Access Use, Patient Preferences, and Related Practices: An Update From the US DOPPS Practice Monitor With International Comparisons. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. February 2015. doi:10.1053/j.ajkd.2014.12.014
150. Saran R, Elder SJ, Goodkin DA, et al. Enhanced training in vascular access creation predicts arteriovenous fistula placement and patency in hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Ann Surg*. 2008;247(5):885-891. doi:10.1097/SLA.0b013e31816c4044
151. Pounds LL, Teodorescu VJ. Chronic kidney disease and dialysis access in women. *J Vasc Surg*. 2013;57(4 Suppl):49S-53S.e1. doi:10.1016/j.jvs.2012.10.117
152. Wasse H. Catheter-related mortality among ESRD patients. *Semin Dial*. 2008;21(6):547-549. doi:10.1111/j.1525-139X.2008.00500.x
153. Miller CD, Robbin ML, Allon M. Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;63(1):346-352. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00740.x
154. Korten E, Toonder IM, Schrama YC, Hop WCJ, van der Ham AC, Wittens CHA. Dialysis fistulae patency and preoperative diameter ultrasound measurements. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2007;33(4):467-471. doi:10.1016/j.ejvs.2006.10.035
155. Asano M, Thumma J, Oguchi K, et al. Vascular access care and treatment practices associated with outcomes of arteriovenous fistula: international comparisons from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract*. 2013;124(1-2). doi:10.1159/000353733
156. Lok CE. Fistula first initiative: advantages and pitfalls. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2007;2(5):1043-1053. doi:10.2215/CJN.01080307
157. Yuo TH, Chaer RA, Dillavou ED, Leers SA, Makaroun MS. Patients started on hemodialysis with tunneled dialysis catheter have similar survival after arteriovenous fistula and arteriovenous graft creation. *J Vasc Surg*. 2015;62(6):1590-1597.e2. doi:10.1016/j.jvs.2015.07.076
158. DeSilva RN, Patibandla BK, Vin Y, et al. Fistula first is not always the best strategy for the elderly. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2013;24(8):1297-1304. doi:10.1681/ASN.2012060632
159. van der Veer SN, Ravani P, Coentrão L, et al. Barriers to adopting a fistula-first policy in Europe: an international survey among national experts. *J Vasc Access*. 2015;16(2):113-119. doi:10.5301/jva.5000313
160. Mendelssohn DC, Malmberg C, Hamandi B. An integrated review of “unplanned” dialysis initiation: reframing the terminology to “suboptimal” initiation. *BMC Nephrol*. 2009;10:22. doi:10.1186/1471-2369-10-22

161. Singhal R, Hux JE, Alibhai SMH, Oliver MJ. Inadequate predialysis care and mortality after initiation of renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2014;86(2):399-406. doi:10.1038/ki.2014.16
162. Hughes SA, Mendelssohn JG, Tobe SW, McFarlane PA, Mendelssohn DC. Factors associated with suboptimal initiation of dialysis despite early nephrologist referral. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28(2):392-397. doi:10.1093/ndt/gfs431
163. Woo K, Lok CE. New Insights into Dialysis Vascular Access: What Is the Optimal Vascular Access Type and Timing of Access Creation in CKD and Dialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2016;11(8):1487-1494. doi:10.2215/CJN.02190216
164. Brown RS, Patibandla BK, Goldfarb-Rumyantzev AS. The Survival Benefit of "Fistula First, Catheter Last" in Hemodialysis Is Primarily Due to Patient Factors. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017;28(2):645-652. doi:10.1681/ASN.2016010019
165. Quinn RR, Oliver MJ, Devoe D, et al. The Effect of Predialysis Fistula Attempt on Risk of All-Cause and Access-Related Death. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017;28(2):613-620. doi:10.1681/ASN.2016020151
166. Dageforde LA, Harms KA, Feurer ID, Shaffer D. Increased minimum vein diameter on preoperative mapping with duplex ultrasound is associated with arteriovenous fistula maturation and secondary patency. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):170-176. doi:10.1016/j.jvs.2014.06.092
167. Fissell RB, Fuller DS, Morgenstern H, et al. Hemodialysis patient preference for type of vascular access: variation and predictors across countries in the DOPPS. *J Vasc Access.* 2013;14(3):264-272. doi:10.5301/jva.5000140
168. Powles J, Fahimi S, Micha R, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open.* 2013;3(12):e003733. doi:10.1136/bmjopen-2013-003733
169. World Health Organization. WHO Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization 2012.
170. Gazan R, Béchaux C, Crépet A, et al. Dietary patterns in the French adult population: a study from the second French national cross-sectional dietary survey (INCA2) (2006-2007). *Br J Nutr.* 2016;116(2):300-315. doi:10.1017/S0007114516001549
171. WHO. Guideline: potassium intake for adults and children. 2012.
172. Yang Q, Liu T, Kuklina EV, et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2011;171(13):1183-1191. doi:10.1001/archinternmed.2011.257
173. Meyer KA, Harnack LJ, Luepker RV, Zhou X, Jacobs DR, Steffen LM. Twenty-two-year population trends in sodium and potassium consumption: the Minnesota Heart Survey. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5):e000478. doi:10.1161/JAHA.113.000478
174. Meneton P, Lafay L, Tard A, et al. Dietary sources and correlates of sodium and potassium intakes in the French general population. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(10):1169-1175. doi:10.1038/ejcn.2009.57

175. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371(7):601-611. doi:10.1056/NEJMoa1311989
176. Khaw K-T, Bingham S, Welch A, et al. Blood pressure and urinary sodium in men and women: the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk). *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1397-1403.
177. Buendia JR, Bradlee ML, Daniels SR, Singer MR, Moore LL. Longitudinal effects of dietary sodium and potassium on blood pressure in adolescent girls. *JAMA Pediatr*. 2015;169(6):560-568. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0411
178. Rose G, Stamler J, Stamler R, et al. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988;297(6644):319-328.
179. Zhang Z, Cogswell ME, Gillespie C, et al. Association between usual sodium and potassium intake and blood pressure and hypertension among U.S. adults: NHANES 2005-2010. *PLoS One*. 2013;8(10):e75289. doi:10.1371/journal.pone.0075289
180. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33(8):1509-1520. doi:10.1097/HJH.0000000000000611
181. Jackson SL, Cogswell ME, Zhao L, et al. Association Between Urinary Sodium and Potassium Excretion and Blood Pressure Among Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2014. *Circulation*. 2018;137(3):237-246. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029193
182. Lelong H, Blacher J, Baudry J, et al. Individual and Combined Effects of Dietary Factors on Risk of Incident Hypertension: Prospective Analysis From the NutriNet-Santé Cohort. *Hypertension*. 2017;70(4):712-720. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09622
183. Kieneker LM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, et al. Urinary potassium excretion and risk of developing hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2014;64(4):769-776. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03750
184. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378.
185. Frieden TR. Evidence for Health Decision Making - Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med*. 2017;377(5):465-475. doi:10.1056/NEJMra1614394
186. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD004022. doi:10.1002/14651858.CD004022.pub4
187. Graudal N. Dietary sodium: where science and policy conflict: impact of the 2013 IOM Report on Sodium Intake in Populations. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(2):9. doi:10.1007/s11906-014-0522-0
188. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, et al. A Randomized Crossover Trial of Dietary Sodium Restriction in Stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):399-407. doi:10.2215/CJN.01120216

189. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD010070. doi:10.1002/14651858.CD010070.pub2
190. Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2016;315(20):2200-2210. doi:10.1001/jama.2016.4447
191. Meng L, Fu B, Zhang T, Han Z, Yang M. Salt sensitivity of blood pressure in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2014;36(3):345-350. doi:10.3109/0886022X.2013.866008
192. He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary Sodium and Potassium Excretion and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2016;27(4):1202-1212. doi:10.1681/ASN.2015010022
193. Koo HS, Kim YC, Ahn SY, Oh SW, Kim S, Chin HJ. Analysis of correlation between 24-hour urinary sodium and the degree of blood pressure control in patients with chronic kidney disease and non-chronic kidney disease. *J Korean Med Sci.* 2014;29 Suppl 2:S117-122. doi:10.3346/jkms.2014.29.S2.S117
194. Leonberg-Yoo AK, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urine Potassium Excretion, Kidney Failure, and Mortality in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2017;69(3):341-349. doi:10.1053/j.ajkd.2016.03.431
195. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1966-1978. doi:10.1056/NEJMra064486
196. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, et al. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. *Arch Intern Med.* 2009;169(1):32-40. doi:10.1001/archinternmed.2008.523
197. Iwahori T, Miura K, Ueshima H. Time to Consider Use of the Sodium-to-Potassium Ratio for Practical Sodium Reduction and Potassium Increase. *Nutrients.* 2017;9(7). doi:10.3390/nu9070700
198. He FJ, Appel LJ, Cappuccio FP, de Wardener HE, MacGregor GA. Does reducing salt intake increase cardiovascular mortality? *Kidney Int.* 2011;80(7):696-698. doi:10.1038/ki.2011.246
199. McLean RM. Measuring population sodium intake: a review of methods. *Nutrients.* 2014;6(11):4651-4662. doi:10.3390/nu6114651
200. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Ijaz A, et al. Association of urinary sodium/potassium ratio with blood pressure: sex and racial differences. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2012;7(2):315-322. doi:10.2215/CJN.02060311
201. Uchiyama K, Yanai A, Ishibashi Y. Spot Urine-guided Salt Reduction in Chronic Kidney Disease Patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* 2017;27(5):311-316. doi:10.1053/j.jrn.2017.04.005
202. Cogswell ME, Wang C-Y, Chen T-C, et al. Validity of predictive equations for 24-h urinary sodium excretion in adults aged 18-39 y. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1502-1513. doi:10.3945/ajcn.113.059436
203. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1993;20(1):7-14.

204. Tynkevich E, Flamant M, Haymann J-P, et al. Decrease in urinary creatinine excretion in early stage chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e111949. doi:10.1371/journal.pone.0111949
205. Brown IJ, Dyer AR, Chan Q, et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(11):1180-1192. doi:10.1093/aje/kwt066
206. Tanaka T, Okamura T, Miura K, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens*. 2002;16(2):97-103. doi:10.1038/sj.jhh.1001307
207. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med*. 1989;8(5):551-561.
208. Jean Bouyer. Régression logistique - Modélisation de variables quantitatives. Master. *Epidémiologie quantitative, Master Recherche Santé Publique*. 2012.
209. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001599. doi:10.1371/journal.pmed.1001599
210. Ravi B, Jenkinson R, Austin PC, et al. Relation between surgeon volume and risk of complications after total hip arthroplasty: propensity score matched cohort study. *BMJ*. 2014;348:g3284.
211. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. Springer. New York; 2001.
212. Whelton PK, Carey RM. The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. *JAMA*. 2017;318(21):2073-2074. doi:10.1001/jama.2017.18209
213. Messer K, Natarajan L. Maximum likelihood, multiple imputation and regression calibration for measurement error adjustment. *Stat Med*. 2008;27(30):6332-6350. doi:10.1002/sim.3458
214. Cole SR, Chu H, Greenland S. Multiple-imputation for measurement-error correction. *Int J Epidemiol*. 2006;35(4):1074-1081. doi:10.1093/ije/dyl097
215. Ahmed J, Weisberg LS. Hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial*. 2001;14(5):348-356.
216. Sandle GI, Gaiger E, Tapster S, Goodship TH. Enhanced rectal potassium secretion in chronic renal insufficiency: evidence for large intestinal potassium adaptation in man. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1986;71(4):393-401.
217. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(11):653-662. doi:10.1038/nrneph.2014.168
218. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2007;46(12):823-829.
219. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277(20):1624-1632.
220. Cobb LK, Anderson CAM, Elliott P, et al. Methodological Issues in Cohort Studies That Relate Sodium Intake to Cardiovascular Disease Outcomes: A Science Advisory From the American

Heart Association. *Circulation*. 2014;129(10):1173-1186.
doi:10.1161/CIR.0000000000000015

221. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
222. Ku E, Glidden DV, Johansen KL, et al. Association between strict blood pressure control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015;87(5):1055-1060. doi:10.1038/ki.2014.376
223. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5680.
224. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016;67(5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011
225. Wu H-Y, Huang J-W, Lin H-J, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6008.
226. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9502):2026-2033. doi:10.1016/S0140-6736(05)67814-2
227. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
228. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10017):435-443. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3
229. Drawz PE, Ix JH. BP Measurement in Clinical Practice: Time to SPRINT to Guideline-Recommended Protocols. *J Am Soc Nephrol*. October 2017:ASN.2017070753. doi:10.1681/ASN.2017070753
230. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
231. Sarafidis PA, Li S, Chen S-C, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med*. 2008;121(4):332-340. doi:10.1016/j.amjmed.2007.11.025
232. 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 Off J Natl Kidney Found*. 2010;55(3):441-451. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014
233. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens*. 2017;35(8):1529-1545. doi:10.1097/HJH.0000000000001418

234. Buranakitjaroen P, Wataganara T, Bunnag P, Puavilai W, Tejavaniya S. 2015 Thai Hypertension Guideline. <http://www.thaihypertension.org/files/2015%20Thai%20Hypertension%20Guideline.pdf>. Accessed May 24, 2018.
235. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2014;37(4):253-390. doi:10.1038/hr.2014.20
236. Chronic kidney disease in adults: assessment and management | Guidance and guidelines | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-Recommendations#pharmacotherapy>. Accessed September 19, 2017.
237. Shin J, Park JB, Kim K-I, et al. 2013 Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: part III-hypertension in special situations. *Clin Hypertens.* 2015;21:3. doi:10.1186/s40885-014-0014-1
238. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(5):337-414.
239. Lee S, Oh HJ, Lee E-K, et al. Blood Pressure Control During Chronic Kidney Disease Progression. *Am J Hypertens.* 2017;30(6):610-616. doi:10.1093/ajh/hpx017
240. Muntner P, Judd SE, Krousel-Wood M, McClellan WM, Safford MM. Low medication adherence and hypertension control among adults with CKD: data from the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2010;56(3):447-457. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.348
241. Altun B, Süleymanlar G, Utaş C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study. *Kidney Blood Press Res.* 2012;36(1):36-46. doi:10.1159/000339025
242. Fraser SDS, Roderick PJ, McIntyre NJ, et al. Suboptimal blood pressure control in chronic kidney disease stage 3: baseline data from a cohort study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2013;14:88. doi:10.1186/1471-2296-14-88
243. Titze S, Schmid M, Köttgen A, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2015;30(3):441-451. doi:10.1093/ndt/gfu294
244. Konta T, Ikeda A, Ichikawa K, et al. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: a baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens.* 2012;25(3):342-347. doi:10.1038/ajh.2011.217
245. Cai G, Zheng Y, Sun X, Chen X, Survey of Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension in China Collaborative Group. 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(12):2160-2167.
246. Zhang W, Shi W, Liu Z, et al. A nationwide cross-sectional survey on prevalence, management and pharmacoepidemiology patterns on hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2016;6:38768. doi:10.1038/srep38768

247. Levin A, Rigatto C, Brendan B, et al. Cohort profile: Canadian study of prediction of death, dialysis and interim cardiovascular events (CanPREDDICT). *BMC Nephrol.* 2013;14:121. doi:10.1186/1471-2369-14-121
248. Gao B, Zhang L, Wang H, Zhao M. Chinese cohort study of chronic kidney disease: design and methods. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(11):2180-2185.
249. Kumar V, Yadav AK, Gang S, et al. The Indian Chronic Kidney Disease (ICKD) Study: Design and Methods. *Nephrol Carlton Vic.* April 2016. doi:10.1111/nep.12789
250. Oh K-H, Park SK, Park HC, et al. KNOW-CKD (KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease): design and methods. *BMC Nephrol.* 2014;15:80. doi:10.1186/1471-2369-15-80
251. Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N, National Renal Healthcare Program. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c47-59. doi:10.1159/000245069
252. PROVALID – prospective multinational cohort study in patients with type 2 diabetes treated in primary care.
https://www.umcg.nl/EN/corporate/Departments/Clinical_Pharmacy/Research/Research-lines-CPP/Clinical-focus/Paginas/PROVALID.aspx. Accessed January 16, 2017.
253. Navis GJ, Blankestijn PJ, Deegens J, et al. The Biobank of Nephrological Diseases in the Netherlands cohort: the String of Pearls Initiative collaboration on chronic kidney disease in the university medical centers in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014;29(6):1145-1150. doi:10.1093/ndt/gft307
254. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Risk profile in chronic kidney disease stage 3: older versus younger patients. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(4):c269-276. doi:10.1159/000329109
255. Shahian DM, Normand S-LT. Comparison of “risk-adjusted” hospital outcomes. *Circulation.* 2008;117(15):1955-1963. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747873
256. Parker WF, Anderson AS, Hedeker D, et al. Geographic Variation in the Treatment of U.S. Adult Heart Transplant Candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1715-1725. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.030
257. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
258. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003423. doi:10.1136/bmjopen-2013-003423
259. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004;43(1):10-17. doi:10.1161/01.HYP.0000103630.72812.10
260. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016;134(6):441-450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912

261. Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2012;82(5):570-580. doi:10.1038/ki.2012.136
262. Duranton F, Kramer A, Szwarc I, et al. Geographical Variations in Blood Pressure Level and Seasonality in Hemodialysis Patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018;71(2):289-296. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10274
263. Casiglia E, Tikhonoff V. Do genetics help epidemiologists? Arterial hypertension and cardiovascular events in the light of genetic demiology. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2018;41(5):320-322. doi:10.1038/s41440-018-0022-8
264. Karunaratne K, Stevens P, Irving J, et al. The impact of pay for performance on the control of blood pressure in people with chronic kidney disease stage 3-5. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28(8):2107-2116. doi:10.1093/ndt/gft093
265. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000;160(5):685-693.
266. Hsu T-W, Liu J-S, Hung S-C, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):347-354. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12700
267. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ.* 2017;356:j791.
268. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-2428. doi:10.1056/NEJMoa0806182
269. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2010;375(9721):1173-1181. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0
270. Fretheim A, Oxman AD. International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations. *BMC Health Serv Res.* 2005;5(1):21. doi:10.1186/1472-6963-5-21
271. Robinson BM, Bieber B, Pisoni RL, Port FK. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): its strengths, limitations, and role in informing practices and policies. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2012;7(11):1897-1905. doi:10.2215/CJN.04940512

Annexes

Annexe 1. Acronymes, noms et références bibliographiques des études participant au réseau iNET-CKD.

Acronyme	Nom	Référence
CanPREDDICT	Canadian Study of Prediction of Risk and Evolution to Dialysis, Death and Interim Cardiovascular Events Over Time	Levin A, Rigatto C, Brendan B, et al. Cohort profile: Canadian study of prediction of death, dialysis and interim cardiovascular events (CanPREDDICT). BMC Nephrol. 2013;14:121.
CKD-JAC	Chronic Kidney Disease Japan Cohort study	Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study: design and methods. Hypertens Res. 2008;31(6):1101-1107.
CKD-QLD	Chronic Kidney Disease Surveillance and Research in Queensland	Venuthurupalli SK, Hoy WE, Healy HG, Salisbury A, Fassett RG, CKD.QLD group. CKD.QLD: chronic kidney disease surveillance and research in Queensland, Australia. Nephrol Dial Transplant. 2012;27 Suppl 3:iii139-145.
CKD-REIN	Maladie Rénale Chronique - Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie	Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. Nephrol Dial Transplant 2014;29(8):1500-1507.
CKDopps	Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study	Mariani L, Stengel B, Combe C, et al. The CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps): Rationale and Methods. Am J Kidney Dis 2016;68(3):402-413.
CORE-CKD	COhort of patients with high Risk for cardiovascular Events multicenter study	Non disponible
CRIC	The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study	Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, et al. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Design and Methods. J Am Soc Nephrol. 2003;14(7 Suppl 2):S148-153.
C-STRIDE	Chinese cohort study of chronic kidney disease	Gao B, Zhang L, Wang H, Zhao M. Chinese cohort study of chronic kidney disease: design and methods. Chin Med J (Engl). 2014;127(11):2180-2185.
GCKD	The German Chronic Kidney Disease study	Eckardt K-U, Barthlein B, Baid-Agrawal S, et al. The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(4):1454-1460.
ICKD	The Indian Chronic Kidney Disease Study	Kumar V, Yadav AK, Gang S, et al. The Indian Chronic Kidney Disease (ICKD) Study: Design and Methods. Nephrol Carlton Vic. April 2016. doi:10.1111/nep.12789
KNOW-CKD	KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease	Oh K-H, Park SK, Park HC, et al. KNOW-CKD (KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease): design and methods. BMC Nephrol. 2014;15:80.
NRHP-Uruguay	National Renal Healthcare Program	Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N, National Renal Healthcare Program. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. Nephron Clin Pract. 2010;114(1):c47-59.
PROVALID	Prospective multinational cohort study in patients with type 2 diabetes treated in primary care	Non disponible
PSI BIND-NL	The Biobank of Nephrological Diseases in the Netherlands cohort: the String of Pearls Initiative collaboration on chronic kidney disease	Navis GJ, Blankestijn PJ, Deegens J, et al. The Biobank of Nephrological Diseases in the Netherlands cohort: the String of Pearls Initiative collaboration on chronic kidney

Acronyme	Nom	Référence
		disease in the university medical centers in the Netherlands. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(6):1145-1150.
RRID	Renal Risk in Derby	McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Risk profile in chronic kidney disease stage 3: older versus younger patients. Nephron Clin Pract. 2011;119(4):c269-276.

Annexe 2. Médiane (IQR) de l'excrétion de 24 heures estimée de sodium et de potassium selon les quartiles des ratios A) sodium/créatinine, B) potassium/créatinine, et C) sodium/potassium sur échantillon urinaire ponctuel.

	Sodium (g/24 heures)	Potassium (g/ 24 heures)
A) Na/Cr sur échantillon ponctuel		
Q1 <7,9	1,2 (0,8-1,6)	2,2 (1,8-2,5)
Q2 [7,9-11,6[2,1 (1,7-2,7)	2,3 (2,0-2,6)
Q3 [11,6-16,3[2,8 (2,2-3,6)	2,3 (2,0-2,6)
Q4 ≥16,3	4,0 (3,1-5,5)	2,4 (2,0-2,8)
B) K/Cr sur échantillon ponctuel		
Q1 <4,1	2,2 (1,3-3,3)	1,8 (1,6-2,0)
Q2 [4,1-5,3[2,3 (1,6-3,4)	2,2 (2,0-2,4)
Q3 [5,3-7,0[2,5 (1,7-3,4)	2,4 (2,2-2,6)
Q4 ≥7,0	2,6 (1,7-4,0)	2,8 (2,5-3,1)
C) Na/K sur échantillon ponctuel		
Q1 <1,5	1,3 (0,8-1,8)	2,4 (2,1-2,8)
Q2 [1,5-2,2[2,2 (1,7-2,8)	2,4 (2,1-2,7)
Q3 [2,2-3,1[2,8 (2,1-3,7)	2,2 (2,0-2,5)
Q4 ≥3,1	3,6 (2,6-4,9)	2,0 (1,7-2,3)

Abréviations: Na/Cr, ratio sodium/créatinine; K/Cr, ratio potassium/créatinine; Na/K, ratio sodium/potassium.

Annexe 3 A-C. Ratios de prévalence bruts et ajustés d'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 130/80$ mm Hg, par étude.

Etude	A		B		C	
	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)
CanPREDDICT	0,89 (0,86 ; 0,92)	0,88 (0,86 ; 0,91)	0,90 (0,87 ; 0,93)	0,89 (0,86 ; 0,91)	NA	NA
CKD-JAC	0,85 (0,82 ; 0,88)	0,84 (0,81 ; 0,87)	0,86 (0,83 ; 0,89)	0,82 (0,80 ; 0,85)	0,86 (0,82 ; 0,89)	0,83 (0,80 ; 0,85)
CKD-QLD	0,90 (0,86 ; 0,93)	0,90 (0,87 ; 0,93)	0,91 (0,87 ; 0,94)	0,89 (0,86 ; 0,92)	NA	NA
CKD-REIN	1,15 (1,13 ; 1,18)	1,15 (1,12 ; 1,17)	1,17 (1,14 ; 1,19)	1,13 (1,11 ; 1,15)	1,16 (1,14 ; 1,18)	1,13 (1,11 ; 1,15)
CKDopps-BR	1,10 (1,05 ; 1,14)	1,09 (1,04 ; 1,13)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-DE	1,11 (1,07 ; 1,14)	1,10 (1,07 ; 1,14)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-US	0,93 (0,89 ; 0,98)	0,92 (0,88 ; 0,97)	NA	NA	NA	NA
CORE-CKD	1,02 (0,98 ; 1,06)	1,02 (0,98 ; 1,06)	1,03 (0,99 ; 1,08)	1,01 (0,97 ; 1,05)	1,03 (0,99 ; 1,07)	1,02 (0,98 ; 1,06)
CRIC	0,76 (0,73 ; 0,79)	0,76 (0,73 ; 0,79)	0,77 (0,74 ; 0,80)	0,76 (0,73 ; 0,79)	0,77 (0,74 ; 0,80)	0,73 (0,70 ; 0,76)
CSTRIDE	1,06 (1,03 ; 1,09)	1,06 (1,02 ; 1,09)	1,07 (1,04 ; 1,10)	1,03 (1,00 ; 1,06)	1,07 (1,04 ; 1,10)	1,05 (1,01 ; 1,08)
GCKD	1,05 (1,03 ; 1,07)	1,06 (1,04 ; 1,09)	1,06 (1,04 ; 1,08)	1,08 (1,06 ; 1,10)	1,06 (1,04 ; 1,08)	1,10 (1,07 ; 1,12)
ICKD	1,12 (1,08 ; 1,15)	1,12 (1,08 ; 1,16)	1,13 (1,09 ; 1,16)	1,18 (1,14 ; 1,23)	1,13 (1,09 ; 1,16)	1,20 (1,16 ; 1,25)
KNOW-CKD	0,85 (0,81 ; 0,88)	0,85 (0,81 ; 0,88)	0,86 (0,82 ; 0,89)	0,85 (0,81 ; 0,88)	0,86 (0,82 ; 0,89)	0,86 (0,82 ; 0,89)
NRHP incident*	0,99 (0,97 ; 1,01)	1,00 (0,99 ; 1,03)	1,00 (0,98 ; 1,02)	1,07 (1,05 ; 1,09)	NA	NA
NRHP prévalent	0,99 (0,97 ; 1,01)	1,00 (0,98 ; 1,02)	1,00 (0,98 ; 1,02)	1,06 (1,04 ; 1,09)	NA	NA
PROVALID*	1,13 (1,09 ; 1,16)	1,12 (1,07 ; 1,16)	1,14 (1,10 ; 1,18)	1,19 (1,14 ; 1,23)	NA	NA
PSI BIND-NL	1,07 (1,03 ; 1,12)	1,08 (1,03 ; 1,12)	1,09 (1,04 ; 1,13)	1,06 (1,02 ; 1,10)	1,09 (1,04 ; 1,13)	1,08 (1,04 ; 1,12)
RRID*	0,87 (0,83 ; 0,91)	0,89 (0,85 ; 0,94)	0,88 (0,84 ; 0,92)	0,93 (0,88 ; 0,97)	0,87 (0,83 ; 0,91)	0,94 (0,89 ; 0,99)

Des valeurs supérieures à 1 indiquent une fréquence d'hypertension non contrôlée plus élevée qu'attendu, étant donné les caractéristiques des participants. A: Ajusté sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: Ajusté en plus sur l'histoire de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: Ajusté en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations: RP, ratio de prévalence ; IC, intervalle de confiance ; NA, non disponible.

Annexe 4 A-C. Ratios de prévalence bruts et ajustés d'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 140/90$ mm Hg, par étude.

Etude	A		B		C	
	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)
CanPREDDICT	0,87 (0,83 ; 0,91)	0,85 (0,81 ; 0,89)	0,89 (0,84 ; 0,93)	0,84 (0,80 ; 0,88)	NA	NA
CKD-JAC	0,76 (0,72 ; 0,81)	0,75 (0,71 ; 0,80)	0,77 (0,72 ; 0,82)	0,71 (0,67 ; 0,75)	0,78 (0,73 ; 0,82)	0,70 (0,66 ; 0,74)
CKD-QLD	0,90 (0,85 ; 0,96)	0,88 (0,83 ; 0,94)	0,91 (0,86 ; 0,97)	0,86 (0,81 ; 0,91)	NA	NA
CKD-REIN	1,36 (1,31 ; 1,41)	1,33 (1,29 ; 1,38)	1,39 (1,34 ; 1,44)	1,29 (1,24 ; 1,33)	1,40 (1,35 ; 1,45)	1,26 (1,21 ; 1,30)
CKDopps-BR	1,14 (1,05 ; 1,22)	1,11 (1,03 ; 1,20)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-DE	1,14 (1,07 ; 1,21)	1,11 (1,04 ; 1,18)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-US	1,01 (0,93 ; 1,08)	0,96 (0,89 ; 1,03)	NA	NA	NA	NA
CORE-CKD	1,05 (0,98 ; 1,13)	1,05 (0,97 ; 1,13)	1,07 (1,00 ; 1,15)	1,02 (0,95 ; 1,10)	1,08 (1,00 ; 1,16)	1,03 (0,96 ; 1,12)
CRIC	0,79 (0,75 ; 0,83)	0,80 (0,76 ; 0,84)	0,80 (0,76 ; 0,84)	0,79 (0,75 ; 0,82)	0,81 (0,76 ; 0,85)	0,74 (0,70 ; 0,79)
CSTRIDE	0,93 (0,87 ; 0,99)	0,96 (0,90 ; 1,02)	0,95 (0,89 ; 1,01)	0,93 (0,87 ; 0,98)	0,95 (0,89 ; 1,01)	0,95 (0,88 ; 1,01)
GCKD	1,18 (1,14 ; 1,22)	1,22 (1,18 ; 1,26)	1,21 (1,17 ; 1,24)	1,24 (1,20 ; 1,28)	1,21 (1,17 ; 1,25)	1,29 (1,24 ; 1,34)
ICKD	1,09 (1,02 ; 1,17)	1,16 (1,07 ; 1,24)	1,11 (1,04 ; 1,20)	1,26 (1,18 ; 1,37)	1,12 (1,04 ; 1,20)	1,33 (1,24 ; 1,45)
KNOW-CKD	0,64 (0,59 ; 0,70)	0,65 (0,60 ; 0,71)	0,66 (0,60 ; 0,71)	0,65 (0,60 ; 0,71)	0,65 (0,60 ; 0,71)	0,65 (0,60 ; 0,71)
NRHP incident*	1,08 (1,05 ; 1,12)	1,10 (1,06 ; 1,14)	1,10 (1,07 ; 1,14)	1,23 (1,18 ; 1,28)	NA	NA
NRHP prevalent	1,01 (0,98 ; 1,04)	1,02 (0,99 ; 1,05)	1,03 (1,00 ; 1,06)	1,13 (1,10 ; 1,18)	NA	NA
PROVALID*	1,08 (0,99 ; 1,15)	1,03 (0,94 ; 1,10)	1,10 (1,01 ; 1,18)	1,13 (1,03 ; 1,22)	NA	NA
PSI BIND-NL	1,15 (1,06 ; 1,25)	1,18 (1,09 ; 1,29)	1,17 (1,08 ; 1,28)	1,13 (1,04 ; 1,22)	1,18 (1,09 ; 1,28)	1,20 (1,11 ; 1,29)
RRID*	0,88 (0,81 ; 0,94)	0,92 (0,85 ; 0,99)	0,89 (0,82 ; 0,96)	1,00 (0,92 ; 1,07)	0,90 (0,83 ; 0,96)	1,03 (0,94 ; 1,11)

Des valeurs supérieures à 1 indiquent une fréquence d'hypertension non contrôlée plus élevée qu'attendu, étant donné les caractéristiques des participants. A: Ajusté sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: Ajusté en plus sur l'histoire de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: Ajusté en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations: RP, ratio de prévalence ; IC, intervalle de confiance ; NA, non disponible.

Annexe 5 A-C. Ratios de prévalence bruts et ajustés d'hypertension artérielle non contrôlée à $\geq 150/90$ mm Hg chez des patients âgés de ≥ 60 ans, par étude.

Etude	A		B		C	
	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)	RP brut (IC 95%)	RP ajusté (IC95%)
CanPREDDICT	0,92 (0,85 ; 0,99)	0,91 (0,84 ; 0,98)	0,92 (0,85 ; 1,00)	0,91 (0,84 ; 0,99)	NA	NA
CKD-JAC	0,78 (0,70 ; 0,87)	0,77 (0,69 ; 0,85)	0,78 (0,69 ; 0,87)	0,69 (0,61 ; 0,77)	0,72 (0,64 ; 0,81)	0,63 (0,56 ; 0,70)
CKD-QLD	0,94 (0,85 ; 1,03)	0,94 (0,85 ; 1,03)	0,95 (0,85 ; 1,03)	0,90 (0,81 ; 0,99)	NA	NA
CKD-REIN	1,65 (1,55 ; 1,75)	1,65 (1,55 ; 1,75)	1,66 (1,57 ; 1,77)	1,56 (1,47 ; 1,66)	1,53 (1,44 ; 1,63)	1,44 (1,35 ; 1,54)
CKDopps-BR	1,24 (1,08 ; 1,42)	1,22 (1,05 ; 1,39)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-DE	0,92 (0,81 ; 1,04)	0,91 (0,80 ; 1,03)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-US	0,92 (0,81 ; 1,05)	0,90 (0,79 ; 1,02)	NA	NA	NA	NA
CORE-CKD	1,06 (0,91 ; 1,20)	1,05 (0,90 ; 1,19)	1,07 (0,92 ; 1,19)	1,00 (0,85 ; 1,12)	0,99 (0,85 ; 1,09)	0,97 (0,82 ; 1,09)
CRIC	0,82 (0,74 ; 0,89)	0,81 (0,74 ; 0,89)	0,82 (0,75 ; 0,90)	0,80 (0,72 ; 0,88)	0,76 (0,69 ; 0,83)	0,69 (0,62 ; 0,78)
CSTRIDE	0,97 (0,82 ; 1,12)	0,96 (0,81 ; 1,10)	0,98 (0,82 ; 1,13)	0,89 (0,76 ; 1,02)	0,90 (0,76 ; 1,04)	0,86 (0,73 ; 1,00)
GCKD	1,48 (1,40 ; 1,56)	1,51 (1,42 ; 1,60)	1,49 (1,40 ; 1,57)	1,55 (1,46 ; 1,64)	1,37 (1,29 ; 1,45)	1,54 (1,43 ; 1,64)
ICKD	1,24 (1,02 ; 1,51)	1,25 (1,00 ; 1,50)	1,25 (1,02 ; 1,52)	1,26 (1,00 ; 1,53)	1,15 (0,95 ; 1,37)	1,27 (1,02 ; 1,53)
KNOW-CKD	0,71 (0,59 ; 0,83)	0,70 (0,59 ; 0,83)	0,71 (0,59 ; 0,84)	0,67 (0,56 ; 0,78)	0,66 (0,55 ; 0,77)	0,63 (0,53 ; 0,74)
NRHP incident*	1,17 (1,11 ; 1,23)	1,21 (1,14 ; 1,27)	1,18 (1,11 ; 1,24)	1,39 (1,31 ; 1,47)	NA	NA
NRHP prevalent	1,09 (1,03 ; 1,14)	1,11 (1,05 ; 1,17)	1,09 (1,04 ; 1,15)	1,28 (1,21 ; 1,36)	NA	NA
PROVALID*	0,35 (0,26 ; 0,44)	0,34 (0,25 ; 0,42)	0,34 (0,26 ; 0,43)	0,37 (0,27 ; 0,46)	NA	NA
PSI BIND-NL	1,58 (1,39 ; 1,78)	1,61 (1,42 ; 1,82)	1,59 (1,39 ; 1,78)	1,48 (1,27 ; 1,65)	1,46 (1,28 ; 1,64)	1,45 (1,26 ; 1,62)
RRID*	0,79 (0,70 ; 0,89)	0,84 (0,74 ; 0,94)	0,80 (0,70 ; 0,89)	0,93 (0,82 ; 1,04)	0,74 (0,65 ; 0,82)	0,92 (0,81 ; 1,04)

Des valeurs supérieures à 1 indiquent une fréquence d'hypertension non contrôlée plus élevée qu'attendu, étant donné les caractéristiques des participants. A: Ajusté sur l'âge, le sexe, le diabète et le DFG ; B: Ajusté en plus sur l'histoire de maladie cardiovasculaire, l'obésité et l'albuminurie ; C: Ajusté en plus sur le niveau d'éducation et le tabagisme. Abréviations: RP, ratio de prévalence ; IC, intervalle de confiance ; NA, non disponible.

Annexe 6. Nombre et type de classes de médicaments antihypertenseurs, par étude.

Etude	N	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs (%)				Classes de médicaments antihypertenseurs				
		1	2	3	≥4	Diurétiques	ISRA	Inhibiteurs calciques	β-bloquants	Autres
CanPREDDICT	2411	13,7	23,8	31,5	30,9	74,2	75,6	58,1	47,9	24,5
CKD-JAC	1898	26,1	27,8	20,9	25,2	37,2	89,1	61,7	22,2	15,3
CKD-QLD	1504	23,8	30,2	27,9	18,2	47,5	73,0	50,1	49,7	19,5
CKD-REIN	2147	20,0	30,2	29,9	19,9	58,2	81,6	54,3	45,6	13,4
CKDopps BR	509	13,8	30,6	33,6	22,0	79,4	67,8	40,3	47,9	29,9
CKDopps DE	877	8,7	23,7	37,1	30,6	77,9	80,5	52,5	70,2	11,7
CKDopps US	771	15,6	22,7	31,0	30,7	65,9	54,3	54,7	62,9	40,5
CORE-CKD	739	30,9	37,5	18,8	12,9	26,4	57,0	61,3	41,1	25,6
CRIC	2801	6,7	19,8	23,9	49,6	68,3	76,3	48,3	56,7	10,6
CSTRIDE	1305	36,4	36,0	18,5	9,1	11,2	63,1	75,0	37,5	10,1
GCKD	3734	14,0	33,4	34,6	17,9	67,4	76,9	41,2	61,7	4,5
ICKD	676	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
KNOW-CKD	1313	26,4	32,4	24,3	16,8	41,8	90,5	53,1	32,3	11,5
NRHP incident	5257	38,8	39,9	17,8	3,5	49,4	76,9	26,7	29,7	1,8
NRHP prévalent	6460	38,5	39,4	18,1	3,9	48,7	74,3	28,7	30,0	2,6
PROVALID	641	12,2	23,4	31,5	32,9	71,3	87,4	41,2	66,5	26,2
PSI BIND-NL	517	29,0	29,2	25,3	16,4	54,9	79,9	30,2	46,8	4,8
RRID	1042	30,7	40,3	21,0	8,0	51,8	80,8	35,4	27,1	11,8

Abréviations: ISRA, inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ; NA, non disponible.

Annexes 7.1-17. Profils de prescription des médicaments antihypertenseurs, par étude.

A gauche, fréquence de chaque classe de médicament selon le nombre de classes prescrites. A droite, associations deux-à-deux de classes de médicaments. Abréviations : ISRA, inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

7.1- CanPREDDICT

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n=331, 13,7%)	2 (n= 575, 23,8%)	3 (n= 759, 31,5%)	4 (n= 746, 30,9%)	ISRA (n= 1823, 75,6%)	Diurétiques (n= 1788, 74,2%)	Inhibiteurs calciques (n= 1400, 58,1%)	β-bloquants (n= 1155, 47,9%)	Autres (n= 590, 24,5%)
ISRA	54,1%	65,2%	78,4%	90,3%	9,8%, seul	74,3%	73,4%	73,0%	68,1%
Diurétiques	23,0%	56,9%	86,8%	97,3%	72,8%	4,3%, seul	78,7%	79,8%	89,3%
Inhibiteurs calciques	12,7%	39,8%	62,3%	87,9%	56,4%	61,6%	3,0%, seul	59,7%	70,0%
β-bloquants	9,1%	28,2%	49,0%	79,2%	46,2%	51,6%	49,3%	2,6%, seul	56,6%
Autres	1,2%	6,6%	18,7%	54,4%	22,1%	29,5%	29,5%	28,9%	0,7%, seul

7.2- CKD-JAC

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n=496, 26,1%)	2 (n= 528, 27,8%)	3 (n= 396, 20,9%)	4 (n= 478, 25,2%)	ISRA (n= 1691, 89,1%)	Diurétiques (n= 620, 32,7%)	Inhibiteurs calciques (n= 1171, 61,7%)	β-bloquants (n= 421, 22,2%)	Autres (n= 290, 15,3%)
ISRA	79,6%	88,8%	94,4%	94,8%	23,4%, seul	85,6%	87,5%	84,3%	87,2%
Diurétiques	6,0%	18,0%	41,4%	69,2%	31,4%	4,8%, seul	36,1%	48,5%	45,9%
Inhibiteurs calciques	11,9%	64,0%	85,1%	91,4%	60,6%	68,2%	5,0%, seul	79,1%	88,6%
β-bloquants	1,6%	9,1%	24,5%	56,1%	21,0%	32,9%	28,4%	1,9%, seul	44,8%
Autres	0,8%	3,4%	13,9%	44,6%	15,0%	21,5%	21,9%	30,9%	1,4%, seul

7.3- CKD-QLD

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 358, 23,8%)	2 (n= 454, 30,2%)	3 (n= 419, 27,9%)	4 (n= 273, 18,2%)	ISRA (n= 1098, 73,0%)	Diurétiques (n= 714, 47,5%)	Inhibiteurs calciques (n= 754, 50,1%)	β-bloquants (n= 748, 49,7%)	Autres (n= 293, 19,5%)
ISRA	58,4%	63,7%	82,3%	93,4%	19,0%, seul	73,2%	68,8%	66,0%	68,3%
Diurétiques	7,8%	35,5%	69,9%	85,0%	47,6%	3,9%, seul	48,5%	55,2%	54,3%
Inhibiteurs calciques	16,2%	45,8%	59,2%	87,9%	47,3%	51,3%	7,7%, seul	48,3%	71,0%
β-bloquants	15,9%	44,3%	63,5%	82,1%	45,0%	57,8%	47,9%	7,6%, seul	58,4%
Autres	1,7%	8,8%	19,8%	60,1%	18,2%	22,3%	27,6%	22,9%	2,0%, seul

7.4- CKD-REIN

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 430, 20,0%)	2 (n= 648, 30,2%)	3 (n= 641, 29,9%)	4 (n= 428, 19,9%)	ISRA (n= 1751, 81,6%)	Diurétiques (n= 1250, 58,2%)	Inhibiteurs calciques (n= 1166, 54,3%)	β-bloquants (n= 980, 45,6%)	Autres (n= 288, 13,4%)
ISRA	67,2%	77,2%	86,6%	95,1%	16,5%, seul	80,5%	79,4%	76,5%	77,4%
Diurétiques	9,5%	46,6%	78,9%	93,7%	57,5%	3,3%, seul	61,9%	66,7%	72,6%
Inhibiteurs calciques	14,0%	40,4%	67,9%	95,6%	52,9%	57,8%	5,1%, seul	56,8%	79,2%
β-bloquants	8,6%	32,3%	56,8%	86,4%	42,8%	52,3%	47,8%	3,8%, seul	55,6%
Autres	0,7%	3,5%	9,8%	46,5%	12,7%	16,7%	19,6%	16,3%	1,0%, seul

7.5- CKDopps BR

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n=70, 13,8%)	2 (n=156, 30,6%)	3 (n=171, 33,6%)	4 (n=112, 22,0%)	ISRA (n=345, 67,8%)	Diurétiques (n=404, 79,4%)	Inhibiteurs calciques (n=205, 40,3%)	β-bloquants (n=244, 47,9%)	Autres (n=152, 29,9%)
ISRA	51,4%	59,6%	72,5%	82,1%	10,4%, seul	65,8%	61,5%	63,1%	56,6%
Diurétiques	31,4%	76,3%	88,9%	99,1%	77,1%	5,4%, seul	81,5%	82,4%	85,5%
Inhibiteurs calciques	10,0%	23,1%	49,1%	69,6%	36,5%	41,3%	3,4%, seul	38,9%	43,4%
β-bloquants	4,3%	30,8%	57,3%	84,8%	44,6%	49,8%	46,3%	1,2%, seul	61,8%
Autres	2,9%	9,6%	30,4%	74,1%	24,9%	32,2%	32,2%	38,5%	1,3%, seul

7.6- CKDopps DE

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n=76, 8,7%)	2 (n=208, 23,7%)	3 (n=325, 37,1%)	4 (n=268, 30,6%)	ISRA (n=706, 80,5%)	Diurétiques (n=683, 77,9%)	Inhibiteurs calciques (n=460, 52,5%)	β-bloquants (n=616, 70,2%)	Autres (n=103, 11,7%)
ISRA	51,3%	62,5%	85,2%	97,0%	5,5%, seul	80,4%	81,7%	78,4%	82,5%
Diurétiques	15,8%	64,9%	85,2%	96,6%	77,8%	1,8%, seul	78,9%	80,8%	88,3%
Inhibiteurs calciques	10,5%	22,6%	47,1%	94,0%	53,3%	53,1%	1,7%, seul	53,2%	79,6%
β-bloquants	19,7%	48,6%	77,5%	92,5%	68,4%	72,9%	71,3%	2,4%, seul	76,7%
Autres	2,6%	0,5%	3,7%	32,8%	12,0%	13,3%	17,8%	12,8%	1,9%, seul

7.7- CKDopps US

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n=120, 15,6%)	2 (n=175, 22,7%)	3 (n=239, 31,0%)	4 (n=237, 30,7%)	ISRA (n=419, 54,3%)	Diurétiques (n=508, 65,9%)	Inhibiteurs calciques (n=422, 54,7%)	β-bloquants (n=485, 62,9%)	Autres (n=312, 40,5%)
ISRA	31,7%	45,7%	54,4%	72,2%	9,1%, seul	55,3%	53,1%	50,5%	45,5%
Diurétiques	16,7%	54,9%	74,5%	90,3%	67,1%	3,9%, seul	64,7%	69,9%	73,1%
Inhibiteurs calciques	21,7%	38,9%	56,5%	81,4%	53,5%	53,7%	6,2%, seul	55,5%	58,0%
β-bloquants	24,2%	45,1%	67,4%	91,1%	58,5%	66,7%	63,7%	6,0%, seul	71,5%
Autres	5,8%	15,4%	43,1%	73,8%	33,9%	44,9%	42,9%	46,0%	2,2%, seul

7.8- CORE-CKD

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 228, 30,9%)	2 (n= 277, 37,5%)	3 (n= 139, 18,8%)	4 (n= 95, 12,9%)	ISRA (n= 421, 57,0%)	Diurétiques (n= 195, 26,4%)	Inhibiteurs calciques (n= 453, 61,3%)	β-bloquants (n= 304, 41,1%)	Autres (n= 189, 25,6%)
ISRA	50,9%	50,2%	69,8%	72,6%	27,6%, seul	52,8%	49,7%	47,4%	38,1%
Diurétiques	3,1%	20,2%	45,3%	72,6%	24,5%	3,6%, seul	28,3%	30,9%	36,0%
Inhibiteurs calciques	28,5%	66,4%	84,9%	90,5%	53,4%	65,6%	14,3%, seul	64,8%	65,6%
β-bloquants	12,7%	39,0%	62,6%	84,2%	34,2%	48,2%	43,5%	9,5%, seul	46,6%
Autres	4,8%	22,0%	32,4%	75,8%	17,1%	34,9%	27,4%	28,9%	5,8%, seul

7.9- CRIC

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 187, 6,7%)	2 (n= 555, 19,8%)	3 (n= 669, 23,9%)	4 (n= 1390, 49,6%)	ISRA (n= 2138, 76,3%)	Diurétiques (n= 1912, 68,3%)	Inhibiteurs calciques (n= 1352, 48,3%)	β-bloquants (n= 1588, 56,7%)	Autres (n= 297, 10,6%)
ISRA	0,0%	47,9%	77,4%	97,4%	0,0%, seul	75,5%	72,1%	72,8%	71,7%
Diurétiques	30,5%	41,6%	57,0%	89,4%	67,5%	3,0%, seul	72,6%	75,5%	80,5%
Inhibiteurs calciques	34,2%	24,1%	39,3%	64,1%	45,6%	51,4%	4,7%, seul	49,1%	66,0%
β-bloquants	33,2%	35,5%	40,7%	76,0%	54,1%	62,7%	57,6%	3,9%, seul	69,0%
Autres	2,1%	2,9%	5,1%	17,5%	10,0%	12,5%	14,5%	12,9%	1,3%, seul

7.10- CSTRIDE

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 475, 36,4%)	2 (n= 470, 36,0%)	3 (n= 241, 18,5%)	4 (n= 119, 9,1%)	ISRA (n= 824, 63,1%)	Diurétiques (n= 146, 11,2%)	Inhibiteurs calciques (n= 979, 75,0%)	β-bloquants (n= 490, 37,5%)	Autres (n= 132, 10,1%)
ISRA	49,3%	60,9%	79,3%	95,0%	28,4%, seul	67,8%	53,9%	53,5%	56,8%
Diurétiques	1,5%	5,5%	18,3%	58,0%	12,0%	4,8%, seul	12,3%	17,3%	23,5%
Inhibiteurs calciques	44,8%	89,1%	94,6%	100,0%	64,1%	82,2%	21,8%, seul	90,2%	90,9%
β-bloquants	3,4%	37,7%	77,6%	92,4%	31,8%	58,2%	45,1%	3,3%, seul	68,2%
Autres	1,1%	3,2%	21,2%	51,3%	9,1%	21,2%	12,3%	18,4%	3,8%, seul

7.11- GCKD

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 524, 14,0%)	2 (n= 1248, 33,4%)	3 (n= 1292, 34,6%)	4 (n= 670, 17,9%)	ISRA (n= 2870, 76,9%)	Diurétiques (n= 2518, 67,4%)	Inhibiteurs calciques (n= 1537, 41,2%)	β-bloquants (n= 2304, 61,7%)	Autres (n= 168, 4,5%)
ISRA	77,1%	57,1%	83,9%	100,0%	14,1%, seul	72,3%	74,5%	75,8%	0,0%
Diurétiques	0,0%	60,1%	85,8%	98,5%	63,4%	0,0%, seul	74,1%	74,4%	95,8%
Inhibiteurs calciques	6,5%	23,2%	45,4%	93,6%	39,9%	45,2%	2,2%, seul	44,1%	0,0%
β-bloquants	15,1%	44,1%	79,8%	96,1%	60,8%	68,1%	66,0%	3,4%, seul	0,0%
Autres	1,3%	12,9%	0,0%	0,0%	0,0%	6,4%	0,0%	0,0%	4,2%, seul

7.12- KNOW-CKD

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 347, 26,4%)	2 (n= 426, 32,4%)	3 (n= 319, 24,3%)	4 (n= 221, 16,8%)	ISRA (n= 1188, 90,5%)	Diurétiques (n= 549, 41,8%)	Inhibiteurs calciques (n= 697, 53,1%)	β-bloquants (n= 424, 32,3%)	Autres (n= 151, 11,5%)
ISRA	83,9%	92,0%	91,5%	96,4%	24,5%, seul	89,6%	87,7%	84,0%	84,1%
Diurétiques	4,6%	36,4%	58,6%	86,4%	41,4%	2,9%, seul	45,5%	50,0%	51,7%
Inhibiteurs calciques	8,1%	48,4%	79,6%	94,6%	51,4%	57,7%	4,0%, seul	73,3%	70,9%
β-bloquants	3,2%	16,7%	47,0%	86,9%	30,0%	38,6%	44,6%	2,6%, seul	58,3%
Autres	0,3%	4,5%	13,2%	40,3%	X,7%	14,2%	15,4%	20,8%	0,7%, seul

7.13- NRHP incident

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 2039, 38,8%)	2 (n= 2096, 39,9%)	3 (n= 937, 17,8%)	4 (n= 185, 3,5%)	ISRA (n= 4043, 76,9%)	Diurétiques (n= 2598, 49,4%)	Inhibiteurs calciques (n= 1401, 26,7%)	β-bloquants (n= 1561, 29,7%)	Autres (n= 96, 1,8%)
ISRA	70,4%	76,3%	88,4%	97,3%	35,5%, seul	72,1%	54,7%	65,0%	62,5%
Diurétiques	9,7%	65,7%	89,6%	98,9%	46,3%	7,6%, seul	53,4%	56,2%	62,5%
Inhibiteurs calciques	11,4%	26,1%	49,4%	85,4%	18,9%	28,8%	16,6%, seul	24,5%	40,6%
β-bloquants	8,4%	29,4%	65,0%	88,6%	25,1%	33,8%	27,3%	11,0%, seul	34,4%
Autres	0,1%	1,2%	4,3%	15,1%	1,5%	2,3%	2,8%	2,1%	2,1%, seul

7.14- NRHP prevalent

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 2490, 38,5%)	2 (n= 2547, 39,4%)	3 (n= 1170, 18,1%)	4 (n= 253, 3,9%)	ISRA (n= 4798, 74,3%)	Diurétiques (n= 3147, 48,7%)	Inhibiteurs calciques (n= 1856, 28,7%)	β-bloquants (n= 1939, 30,0%)	Autres (n= 165, 2,6%)
ISRA	66,5%	74,0%	86,4%	96,4%	34,5%, seul	69,0%	51,9%	62,8%	52,1%
Diurétiques	11,1%	62,5%	88,3%	97,2%	45,3%	8,8%, seul	51,2%	55,5%	60,0%
Inhibiteurs calciques	13,5%	28,4%	49,7%	85,4%	20,1%	30,2%	18,1%, seul	27,6%	35,8%
β-bloquants	8,2%	30,2%	63,6%	87,4%	25,4%	34,2%	28,8%	10,5%, seul	35,8%
Autres	0,7%	1,8%	4,8%	17,8%	1,8%	3,1%	3,2%	3,0%	10,3%, seul

7.15- PROVALID

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 78, 12,2%)	2 (n= 150, 23,4%)	3 (n= 202, 31,5%)	4 (n= 211, 32,9%)	ISRA (n= 560, 87,4%)	Diurétiques (n= 457, 71,3%)	Inhibiteurs calciques (n= 264, 41,2%)	β-bloquants (n= 426, 66,5%)	Autres (n= 168, 26,2%)
ISRA	52,6%	82,7%	93,1%	98,1%	7,3%, seul	92,8%	88,6%	83,8%	91,7%
Diurétiques	0,0%	55,3%	83,2%	97,6%	75,7%	0,0%, seul	76,1%	75,4%	82,7%
Inhibiteurs calciques	9,0%	16,7%	37,6%	73,9%	41,8%	44,0%	2,7%, seul	42,3%	49,4%
β-bloquants	37,2%	38,0%	72,8%	91,5%	63,8%	70,2%	68,2%	6,8%, seul	73,8%
Autres	1,3%	7,3%	12,9%	61,6%	27,5%	30,4%	31,4%	29,1%	0,6%, seul

7.16- PSI BIND-NL

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 150, 29,0%)	2 (n= 151, 29,2%)	3 (n= 131, 25,3%)	4 (n= 85, 16,4%)	ISRA (n= 413, 79,9%)	Diurétiques (n= 284, 54,9%)	Inhibiteurs calciques (n= 156, 30,2%)	β-bloquants (n= 242, 46,8%)	Autres (n= 25, 4,8%)
ISRA	69,3%	77,5%	86,3%	92,9%	25,2%, seul	77,1%	75,6%	72,7%	100,0%
Diurétiques	14,7%	54,3%	74,0%	97,6%	53,0%	7,7%, seul	10,3%	58,3%	76,0%
Inhibiteurs calciques	6,0%	17,9%	45,0%	71,8%	28,6%	5,6%	5,8%, seul	38,0%	64,0%
β-bloquants	12,7%	45,7%	65,6%	80,0%	42,6%	49,6%	59,0%	7,9%, seul	64,0%
Autres	0,0%	2,0%	6,1%	16,5%	6,1%	6,7%	10,3%	6,6%	0,0%, seul

7.17- RRID

Classes	Nombre de classes de médicaments antihypertenseurs				Classes de médicaments antihypertenseurs				
	1 (n= 320, 30,7%)	2 (n= 420, 40,3%)	3 (n= 219, 21,0%)	4 (n= 83, 8,0%)	ISRA (n= 842, 80,8%)	Diurétiques (n= 540, 51,8%)	Inhibiteurs calciques (n= 369, 35,4%)	β-bloquants (n= 282, 27,1%)	Autres (n= 123, 11,8%)
ISRA	68,8%	81,0%	91,3%	98,8%	26,1%, seul	80,7%	75,1%	65,6%	77,2%
Diurétiques	10,6%	60,0%	79,0%	97,6%	51,8%	6,3%, seul	54,7%	46,8%	63,4%
Inhibiteurs calciques	9,1%	28,8%	66,2%	89,2%	32,9%	37,4%	7,9%, seul	38,3%	43,1%
β-bloquants	10,9%	22,9%	42,9%	68,7%	22,0%	24,4%	29,3%	12,4%, seul	30,1%
Autres	0,6%	7,4%	20,5%	54,2%	11,3%	14,4%	14,4%	13,1%	1,6%, seul

Articles publiés, soumis, ou en préparation

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Vascular access conversion and patient outcome after hemodialysis initiation with a nonfunctional arteriovenous access: a prospective registry-based study

Natalia Alencar de Pinho^{1*†} , Raphael Coscas^{1,2†}, Marie Metzger¹, Michel Labeeuw³, Carole Ayav^{4,5}, Christian Jacquelin⁶, Ziad A Massy^{1,7}, Bénédicte Stengel¹ and on behalf of the French REIN registry

Abstract

Background: Little is known about vascular access conversion and outcomes for patients starting hemodialysis with nonfunctional arteriovenous (AV) access. We assessed mortality risk associated with nonfunctional AV access at hemodialysis initiation, taking subsequent changes in vascular access into account.

Methods: We studied the 53,092 incident adult hemodialysis patients included in the French REIN registry from 2005 through 2012. AV access placed predialysis was considered nonfunctional when dialysis began with a central venous catheter. Information about vascular access changes was obtained from treatment modality updates.

Results: At hemodialysis initiation, AV access was functional for 47% of patients and nonfunctional for 9%; 44% had a catheter alone. After a 3-year follow-up, 63% of patients beginning hemodialysis with a nonfunctional AV access had changed to a functional one, 4% had had a transplant, 19% had died before any vascular access change, and 13% still used a catheter. Cox proportional hazard models with vascular access treated as a time-dependent variable showed an adjusted mortality hazard ratio (95% confidence interval) for patients with nonfunctional AV access who subsequently converted to functional access of 0.95 (95% CI 0.89–1.03) compared with the reference group with functional AV access since first hemodialysis, versus 1.43 (95% CI 1.31–1.55) for those who did not convert.

Conclusions: Among patients starting hemodialysis with a nonfunctional AV access, a substantial percentage may never experience successful vascular access conversion. Poor survival seems to be limited to these patients, while those who subsequently convert to functional AV access have similar mortality risk compared to patients with such access since hemodialysis initiation. Every effort should be made to obtain functional AV access in all suitable patients.

Keywords: Arteriovenous fistula, Catheter, Chronic hemodialysis, Epidemiology, Vascular access

Background

Survival of hemodialysis patients is strongly related to the type of vascular access. Numerous studies have shown that arteriovenous (AV) access (either fistulae or grafts) is associated with lower mortality [1–4] and fewer morbid events [5, 6] than central venous catheters.

Guidelines for vascular access agree that AV access is the best option for hemodialysis patients, but there is no consensus about the optimal timing for creation, especially for AV fistulae [7–9]. Hence, AV access use at hemodialysis initiation does not come close to meeting current therapeutic goals [10]. Only 18% of US patients start hemodialysis with functional AV access, and this rate does not exceed 30 to 45% in Europe [2, 3, 11, 12].

The lack of functionality of a significant number of AV fistulae and grafts created before hemodialysis initiation results in initial catheter use. Nonfunctionality rates of about 18% are reported among the overall populations

* Correspondence: natalia.alencar-de-pinho@inserm.fr

†Equal contributors

¹Paris Saclay University, Paris-Sud Univ, UVSQ, CESP, INSERM, Renal and Cardiovascular Epidemiology Team, Villejuif, France

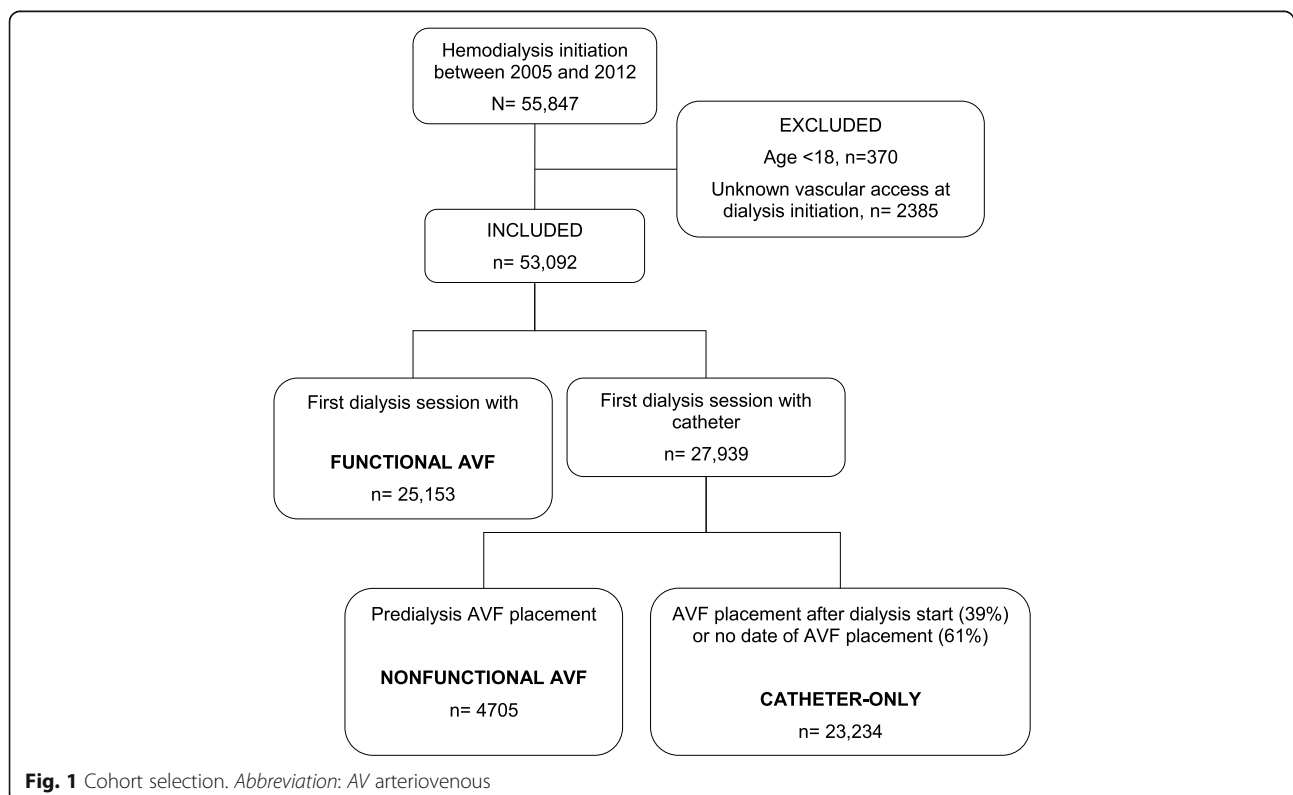
Full list of author information is available at the end of the article

of incident hemodialysis patients in Canada and the US [2–4]. Rates as high as 45% have been observed in elderly patients with predialysis AV fistula creation [13]. Because of differences in patient selection and practices for AV access placement [14–16], nonfunctionality rates, their determinants, and outcomes may differ between Europe and North America. Only a few studies have investigated outcomes when AV access was nonfunctional at hemodialysis initiation, all of them in North America [2, 3, 13]. They report that survival is poorer with a nonfunctional than functional AV access and worst with catheters alone [2, 3]. High rates of vascular access conversion in patients starting dialysis with a nonfunctional AV access may explain their better outcome, as suggested by studies in patients who started with a catheter and subsequently converted to a functional AV access [17–19]. Nonetheless, considering outcomes specifically after hemodialysis initiation with nonfunctional AV access is important in the context of the current *Fistula First Catheter Last* initiative, which seeks to increase the use of AV fistulae in patients in whom they are deemed feasible [20]. We therefore used data from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry to study changes of vascular access in patients starting hemodialysis with a nonfunctional AV access and the impact on outcome in a setting with relatively high AV access use.

Methods

Population

The French REIN registry includes all patients on renal replacement therapy (RRT) for end-stage renal disease (ESRD) – either dialysis or transplantation. It began in 2002 and progressively expanded to include the entire country in 2011. Details on methods and quality control of the REIN registry have been described elsewhere [21]. In this study, we considered the 55,847 patients who started hemodialysis from 2005 through 2012. After excluding minors ($n = 370$) and patients with missing vascular access data ($n = 2385$), we classified the remaining 53,092 patients according to their vascular access at hemodialysis initiation and by 2 data items (Fig. 1): 1/ “indicate if the vascular access at the first dialysis session was a catheter”: “yes/no”; 2/ “date of first AV access placement, even if it is not functional at dialysis initiation”: “day/month/year”. When the vascular access at the first hemodialysis session was not a catheter, patients were classified as having functional AV access, regardless of reported creation date ($n = 25,153$, with missing dates for 3855). The remaining 27,939 patients who started hemodialysis with a catheter were divided into 2 groups according to the date of AV access creation: when the date preceded hemodialysis initiation, patients were considered to have nonfunctional AV access ($n = 4705$); if the date was after hemodialysis initiation (9030) or was



not reported (14,204), patients were considered to have started hemodialysis with a catheter alone ($n = 23,234$). AV fistulae and AV grafts cannot be distinguished at hemodialysis initiation, but in 2013 only 3% of prevalent patients in France had grafts [12].

Outcomes

Patients were followed up for mortality, kidney transplantation, peritoneal dialysis switch, and dialysis weaning until December 31, 2013. Information about vascular access changes was obtained from modality treatment updates or annual updates in the REIN registry, which report any permanent change (excluding one-off changes) and specify the type of AV access (fistulae or grafts).

Statistical analyses

Patient characteristics at baseline were described and compared between 3 groups defined by the type of vascular access at hemodialysis initiation, as described above: functional AV access, nonfunctional AV access, and catheter alone. Because of missing data for some variables (Table 1), we performed multiple imputation of 20 datasets with the fully conditional specification method [22, 23]. The imputation model included all variables in Table 1, as well as geographic region, year of first ESRD treatment, and vital status at the end of follow-up. Analyses through the 20 complete datasets were combined according to Rubin and Schenker's rules. We studied crude survival with the Kaplan-Meier method and compared the 3 vascular access groups by the log-rank test. We then used the cumulative incident function, with Gray's test, to estimate rates of conversion to functional AV access over 3 years, as well as those of renal transplantation, peritoneal dialysis switch, dialysis weaning, or death (whichever came first) as competing events, in patients who began hemodialysis with nonfunctional AV access or catheter alone [24]. We also estimated adjusted odds ratios for lack of vascular access conversion associated with patients' characteristics in these two subgroups. Finally, we used Cox proportional hazard models to estimate crude and sequentially adjusted cause-specific mortality hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95%CI) associated with nonfunctional AV access (or catheter alone) at baseline, compared with functional AV access. HRs were first adjusted for demographic variables (age, gender, year of RRT initiation, and geographic region), then for clinical variables (comorbidities and laboratory values over the 1-month period before RRT), and finally for predialysis treatment with erythropoiesis-stimulating agents, dialysis start condition (planned or unplanned), and facility characteristics. A final model included vascular access as a time-dependent variable, which means that, for each

death, the Cox model compared the current vascular access of patient(s) who died at time t to that of all other patients who were at risk, i.e., alive on hemodialysis at that time [25].

Because changes in vascular access were not dated, but reported within update intervals, we hypothesized that they occurred at the midpoint of each update interval. We also restricted analysis to patients followed up at least 3 months because of the uncertainty about vascular access change reports in patients dying within the first 3 months of hemodialysis. Mortality rates per 1000 person-years were thus calculated considering the beginning of follow-up at 3 months. Conversions to functional AV access within the first 3 months were however taken into account for patients included in this analysis. We carried out 2 sensitivity analyses: one using the end instead of the midpoint of each update interval for vascular access, and other limiting the analysis to patients with at least one annual update (84% of the study population). The proportional hazard assumption was assessed by plotting scaled Schoenfeld residuals versus rank time. Log-linearity was assessed for continuous variables. Two-sided significance tests were used and P -values <0.05 were considered significant. Robust variance estimates were used to account for facility clustering effects. All statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results

Patients' median age was 71 (IQR, 59–79) years, 63% were men, 40% had diabetes and 30% at least 2 cardiovascular comorbidities. Dialysis start was unplanned for 33%. Overall, 44% started dialysis with a catheter alone, and 56% after predialysis AV access placement: 47% were functional and 9% nonfunctional. The percentage of patients with predialysis AV access placement decreased significantly from 60% in 2005 to 54% in 2012 (P -value for trend <0.001) while that of nonfunctional AV access remained stable. Table 1 summarizes patient characteristics according to vascular access type at the start of hemodialysis.

Changes in vascular access

The median follow-up was 3 years (range 1–9 years). Most patients (96%) had updated vascular access information in the first 3 months of hemodialysis; 91, 88, and 84% had updated information in the first, second, and third year of follow-up, respectively. Overall, 75% of patients alive on hemodialysis at 12 months had functional AV access, 81% at 24 months, and 84% at 36 months. These percentages were lower for patients with nonfunctional AV access at baseline than for those with functional AV access, but higher than for patients with catheter alone (Additional file 1). Of note, between

Table 1 Patient characteristics according to vascular access at hemodialysis initiation

Characteristics	Functional AV access <i>n</i> = 25,153	Nonfunctional AV access <i>n</i> = 4705	Catheter only <i>n</i> = 23,234	Imputed missing data (%)
Men	65.0	58.2	62.0	0
Age (years, median (IQR))	70.4 (58.2–78.6)	70.6 (59.6–78.9)	72.0 (59.6–80.3)	0
Primary renal disease				
Hypertensive/Vascular	27.3	26.5	25.4	
Diabetic nephropathy	23.1	30.9	21.4	
Glomerulonephritis	12.0	9.1	9.6	0
Polycystic kidney disease	9.7	4.5	2.3	
Other	16.6	17.9	26.2	
Unknown	11.2	11.1	15.3	
Diabetes	38.5	49.0	39.8	1.5
Number of cardiovascular comorbidities				
0	48.8	40.1	40.9	
1	25.5	26.3	24.6	
2	15.1	17.5	18.4	5.8
3	7.5	10.9	11.0	
4 or 5	3.1	5.2	5.2	
Lower limb amputation	2.3	4.3	4.3	5.6
Malignancy	8.2	9.5	15.1	3.1
Mobility status				
Autonomous	87.1	79.5	72.2	
Needs assistance	9.9	14.9	18.8	13.6
Totally dependent	3.0	5.7	9.1	
Body mass index (kg/m ²)				
<18.5	4.7	5.5	8.0	
[18.5–25.0]	40.9	38.4	44.6	26.4
[25.0–30.0]	32.5	30.6	28.9	
≥30.0	21.9	25.5	18.4	
Serum albumin (g/l, mean ± SD)	35.0 ± 5.9	32.5 ± 6.2	30.9 ± 6.4	43.9
Hemoglobin (g/dl, mean ± SD)	10.6 ± 1.6	10.1 ± 1.7	9.7 ± 1.8	21.0
Predialysis ESA treatment	59.2	55.0	31.1	9.7
Estimated glomerular filtration rate (MDRD ml/min/1.73 m ²)				
eGFR ≤ 5	8.7	13.2	17.7	
5 < eGFR ≤ 10	53.9	52.8	47.4	
10 < eGFR ≤ 15	28.9	25.3	23.9	17.4
15 < eGFR ≤ 20	6.7	6.4	7.3	
eGFR > 20	1.8	2.3	3.6	
Unplanned dialysis start	9.5	37.7	56.9	2.8
Facility type				
In center	92.0	96.9	98.3	
Satellite unit	4.0	1.5	1.0	0
Self-dialysis	4.0	1.6	0.7	

Table 1 Patient characteristics according to vascular access at hemodialysis initiation (*Continued*)

Facility ownership				
Public university	17.9	27.3	30.9	
Public non-university	29.8	31.7	31.6	
Private for-profit	34.0	30.3	28.8	0
Private not-for-profit	18.4	10.7	8.8	

Abbreviations: AV arteriovenous, CI confidence interval, IQR interquartile range, SD standard deviation, ESA erythropoiesis-stimulating agents, MDRD Modification of Diet in Renal Disease. *P* values of the comparisons between the 3 groups were statistically significant at <0.0001 for every characteristic in Table 1

2 and 3% of patients classified with functional AVF actually had a functional AV graft at these time points, with no significant difference among groups. At the end of follow-up, 3075 (65.4%) and 10,156 (43.7%) patients in the nonfunctional AV access group and catheter-only group, respectively, have had at least one conversion to functional AV access. The cumulative incidence of vascular access conversion, with death and renal transplantation treated as competing events, was higher in patients with nonfunctional AV access at hemodialysis initiation than in those with catheters alone. Patients with catheter alone at dialysis initiation were nearly twice as likely to die before any reported conversion to functional AV access as those starting dialysis with nonfunctional AV access (Fig. 2a and b). Factors associated with lack of conversion to functional AV access in patients with either nonfunctional AV access or catheter only at baseline are shown in Table 2. Overall, patients who did not convert to a functional AV access were older, most often women, and had poorer health condition. However, the effect of age, malignancy, and poor mobility status on the lack of access conversion appeared to be stronger in patients with catheter only as compared to those with nonfunctional AV access at baseline.

Mortality associated with nonfunctional AV access

During the study period, 22,635 (43%) patients died (of whom 3419 within the first three months of dialysis), 7935 (15%) had kidney transplantation, and 19,100 (36%) remained on hemodialysis. Other outcomes included switch to peritoneal dialysis (3%), dialysis weaning (3%), and loss to follow-up (1%). Kaplan-Meier curves comparing the three vascular access groups at hemodialysis initiation showed survival was best in the functional AV access group, intermediate in the nonfunctional AV access group, and poorest in the catheter alone group (log-rank *P*-value <0.0001; Additional file 2). Cox proportional hazard models showed that the excess risk associated with nonfunctional AV access at hemodialysis initiation was strongly attenuated after adjustment for clinical factors, but remained a significant 10% higher after full adjustment (Additional file 3). The risk of death was lower for patients with nonfunctional AV access than for the catheter alone group. After changes in

vascular access were considered, the mortality risk of patients with nonfunctional AV access who subsequently acquired functional access was similar to that of patients whose AV access was functional from the start (Fig. 3). Patients starting dialysis with a catheter alone had the highest risk of death when they continued with a catheter, and the lowest risk if they subsequently acquired a functional AV access. Hazard ratios were stable over time as indicated by the Schoenfeld residual plot (data not shown) Sensitivity analyses using the end instead of the midpoint of each update interval for vascular access or limiting the analysis to patients with at least one annual update did not materially alter these findings (Table 3).

Discussion

This study shows that in France, where the rate of predialysis AV access placement is relatively high, nonfunctional AV access at hemodialysis initiation is common and does not appear to have decreased over time. A substantial percentage of patients with nonfunctional AV access at first hemodialysis may never acquire a functional AV access which is associated with increased mortality risk. In contrast, the outcome of patients with a nonfunctional AV access converting to a functional one appears similar to that of those starting with a functional AV access. These findings have important implications for clinical practice and public health policies.

The 9% frequency of nonfunctional AV access at hemodialysis initiation in our study is of the same order of magnitude as that reported in Canada (9%) [4], but lower than in the US (18%) [2, 3]. Nevertheless, the relative weight of nonfunctional AV accesses among all those created predialysis was much lower in France than in North America. About 16% of patients with predialysis AV access started hemodialysis with a catheter in France, while this percentage was 33% in Canada and about 50% in the US. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) has pointed out several differences in both patient characteristics and clinical practices between Europe and North America that may explain this discrepancy. For instance, hemodialysis patients in North America have more comorbidities than

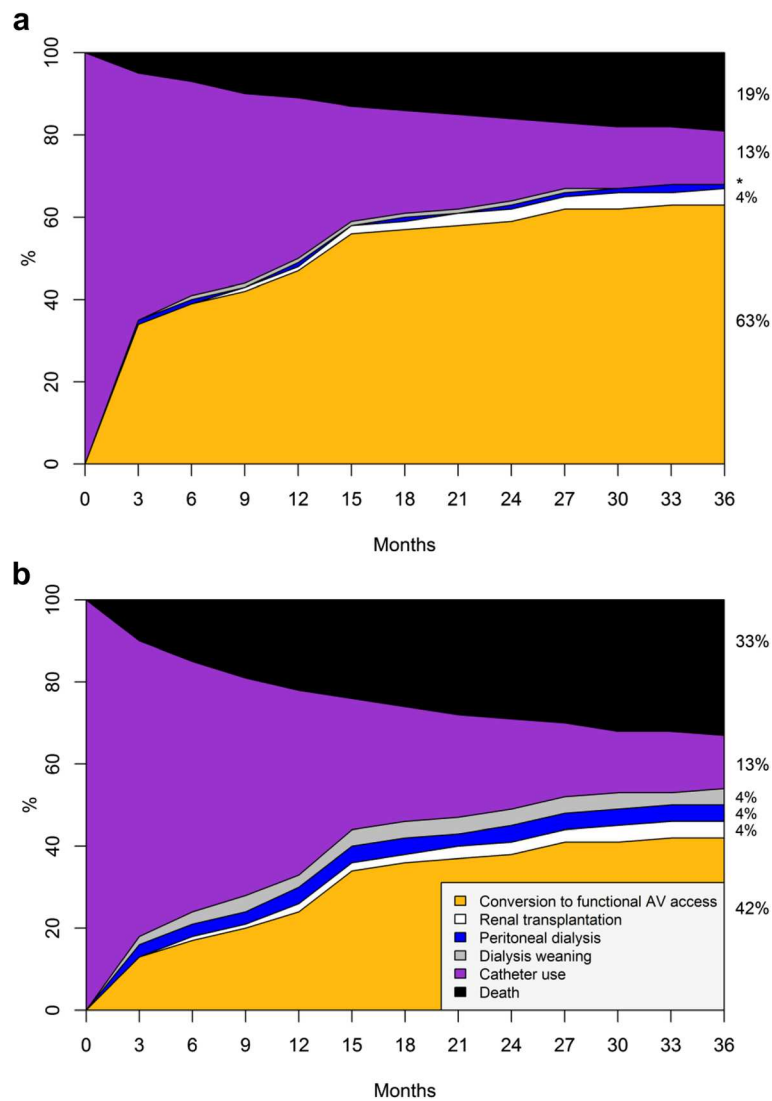


Fig. 2 Cumulative incidence[#] of vascular access conversion to functional AV access. **(a)** Nonfunctional AV access group and **(b)** Catheter only group at hemodialysis initiation. [#]Competing risks considered were renal transplantation, peritoneal dialysis switch, dialysis weaning, and death, whichever came first. Gray's test *P*-value (nonfunctional AV access versus catheter only): conversion to functional AV access, peritoneal dialysis switch, dialysis weaning, and death, <0.0001; renal transplantation, 0.04. *Abbreviation:* AV arteriovenous. *Cumulative incidence of peritoneal dialysis and dialysis weaning in the nonfunctional AV access group: 0.8 and 0.7%, respectively

those in Europe [26], and these are well established determinants of poor AV access use and patency [27, 28]. Most striking, however, are the differences in practices. Not only are rates of AV access at hemodialysis initiation in Europe substantially higher than in North America [14, 29], but surgical training has been shown to differ between these 2 regions, and more training with AV access, as found in Europe, is associated with both AV access creation and patency [30]. Once an AV access is placed, the involvement of the access surgeon in monitoring it for maturation and functional use or in planning for another access in case of failure may impact functionality rates. Nevertheless, information is lacking about the relationship of the access

surgeon to the dialysis patient after AV access is placed. Earlier AV fistula cannulation in European countries [14] may also partly explain the lower prevalence of nonfunctional AV access in our study.

As expected, nonfunctional AV access at hemodialysis initiation was associated with an increase of 10% in overall mortality risk, compared with functional AV access. Since AV fistulae account for 97% of the AV access in France, this increased risk is lower than the 30% excess mortality associated with maturing compared with mature AV fistulae observed in all US adult patients who started dialysis between 2006 and 2010 [3]. This excess mortality risk was even higher in elderly patients in the

Table 2 Patient characteristics associated with lack of conversion to functional AV access in patients starting hemodialysis with nonfunctional AV access or with catheter only

Characteristics	Vascular access at baseline				P-value for interaction ^a
	Nonfunctional AV access		Catheter only		
	aOR (95% CI)	P-value	aOR (95% CI)	P-value	
Women	1.25 (1.10–1.43)	0.0009	1.28 (1.20–1.36)	<0.0001	0.9514
Age (1-year increase)	1.01 (1.01–1.02)	<0.0001	1.02 (1.01–1.02)	<0.0001	0.0117
Primary renal disease		0.5615		<0.0001	0.0938
Hypertensive/Vascular	0.94 (0.73–1.22)		0.93 (0.83–1.04)		
Diabetic nephropathy	0.94 (0.71–1.25)		0.84 (0.74–0.95)		
Glomerulonephritis					
Polycystic kidney disease	1.11 (0.76–1.61)		0.79 (0.64–0.97)		
Other	1.13 (0.87–1.47)		1.19 (1.07–1.33)		
Unknown	1.00 (0.75–1.34)		1.15 (1.03–1.29)		
Diabetes	0.92 (0.77–1.10)	0.3405	0.99 (0.92–1.07)	0.8856	0.6441
Number of cardiovascular comorbidities		0.0008		<0.0001	0.4444
0					
1	1.19 (1.01–1.40)		1.12 (1.04–1.21)		
2	1.27 (1.04–1.54)		1.39 (1.28–1.52)		
3	1.45 (1.16–1.82)		1.58 (1.42–1.75)		
4 or 5	2.09 (1.55–2.82)		1.88 (1.63–2.17)		
Lower limb amputation	1.13 (0.73–1.74)	0.5884	1.26 (1.07–1.47)	0.0050	0.3740
Malignancy	1.23 (0.99–1.52)	0.0592	1.65 (1.51–1.79)	<0.0001	0.0056
Mobility status		<0.0001		<0.0001	0.0105
Autonomous					
Needs assistance	1.41 (1.17–1.69)		1.61 (1.48–1.74)		
Totally dependent	2.05 (1.55–2.70)		2.90 (2.56–3.28)		
Body mass index (kg/m ²)		0.9333		0.0003	0.0856
<18.5	1.03 (0.73–1.47)		1.21 (1.07–1.36)		
[18.5–25.0]					
[25.0–30.0]	1.01 (0.86–1.19)		0.96 (0.89–1.03)		
≥30.0	1.03 (0.86–1.23)		0.85 (0.78–0.94)		
Serum albumin (1-g/l increase)	0.99 (0.98–1.01)	0.3773	0.99 (0.99–1.00)	0.0033	0.2750
Anemia (hemoglobin <10 g/dl)	0.95 (0.83–1.10)	0.5156	0.91 (0.85–0.97)	0.0027	0.6696
Predialysis ESA treatment	1.12 (0.98–1.27)	0.0899	1.04 (0.97–1.11)	0.3031	0.3383
Estimated glomerular filtration rate (MDRD ml/min/1.73 m ²)		0.0037		<0.0001	0.9829
eGFR≤5	0.68 (0.54–0.86)		0.75 (0.68–0.83)		
5<eGFR≤10	0.88 (0.74–1.03)		0.91 (0.84–0.99)		
10<eGFR≤15					
15<eGFR≤20	1.11 (0.83–1.48)		1.19 (1.04–1.37)		
eGFR>20	1.38 (0.90–2.12)		1.35 (1.13–1.60)		
Facility type		0.0001		0.0001	0.3805
In center					
Satellite unit	0.37 (0.19–0.73)		0.59 (0.42–0.82)		
Self-dialysis	0.28 (0.14–0.57)		0.48 (0.35–0.65)		

Table 2 Patient characteristics associated with lack of conversion to functional AV access in patients starting hemodialysis with nonfunctional AV access or with catheter only (Continued)

Facility ownership		0.0790	0.1452	0.6509
Public university				
Public non-university	0.77 (0.66–0.91)	0.82 (0.76–0.89)		
Private for-profit	0.78 (0.66–0.92)	0.79 (0.73–0.85)		
Private not-for-profit	1.11 (0.88–1.40)	0.94 (0.85–1.05)		

^aP-value for interaction between patient characteristic and AV access at baseline. ORs were adjusted for year of hemodialysis initiation and for all variables in Table 2. Abbreviations: aOR adjusted odds ratio, CI confidence interval, AV arteriovenous, ref reference, ESA erythropoiesis-stimulating agents, MDRD Modification of Diet in Renal Disease

US [2]. Discrepancies in mortality risk estimates associated with nonfunctional AV access at hemodialysis initiation between the 2 countries may, however, reflect differences in the rate of conversion to functional AV access after dialysis initiation, as our findings suggest. The availability of updated vascular access status during follow-up in the REIN registry enabled us to determine that patients with nonfunctional AV access at hemodialysis initiation had lower rates of functional AV access during the first 3 years of RRT than patients who started with functional AV access, but higher rates than patients who started with catheter alone. Our results indicate that the excess mortality risk in patients starting hemodialysis with a catheter, either because no AV access was placed or because it was nonfunctional, is limited to patients who remained on dialysis with a catheter. Thus, once a permanent vascular access was in place for patients with nonfunctional AV access at initiation, their mortality risk was similar to those with functional AV access at first dialysis. Nevertheless, despite adjusting for several potential confounders, we cannot completely rule out a selection effect, with healthier individuals chosen for AV access conversion, as an explanation of the better outcome of this subgroup of patients. Such a

selection effect is at least partly indicated by the overall poorer health condition of patients who did not convert to a functional AV access, notably in the catheter only group. Moreover, patients with a catheter alone at baseline and subsequent functional AV access had the lower mortality risk among the studied groups.

These findings, however, are consistent with those from DOPPS, which showed that in patients initiating dialysis with a catheter, conversion to a permanent AV access was associated with an adjusted mortality HR of 0.69 (95% CI, 0.55–0.85) [18]. Similarly, the HEMO study showed no difference in mortality risk between patients with long-term AV access versus those who converted from catheter in the preceding year of treatment [17]. Likewise, in prevalent dialysis patients treated in Fresenius Medical Care facilities, catheter conversion to AV access within a 4-month period was associated with a mortality risk in the following 8 months similar to that of patients with AV access from the outset of the follow-up [19].

Our finding that survival was similar in patients with functional AV access after hemodialysis initiation, regardless of their vascular access at the start, should not be interpreted as calling into question the fistula first

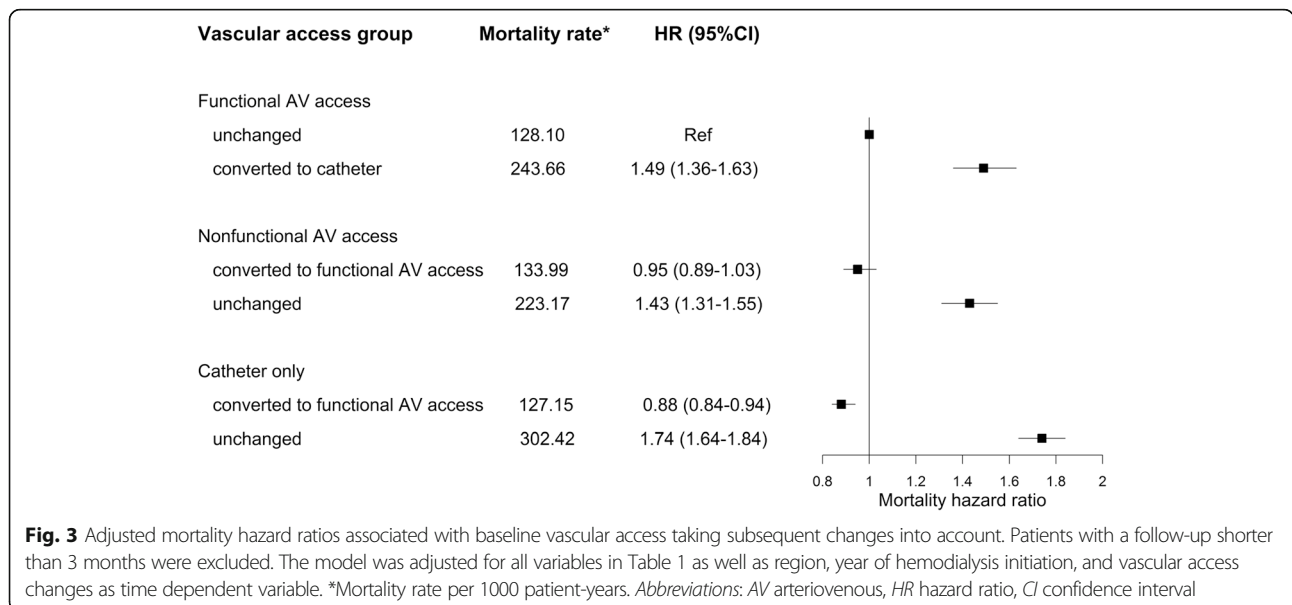


Fig. 3 Adjusted mortality hazard ratios associated with baseline vascular access taking subsequent changes into account. Patients with a follow-up shorter than 3 months were excluded. The model was adjusted for all variables in Table 1 as well as region, year of hemodialysis initiation, and vascular access changes as time dependent variable. *Mortality rate per 1000 patient-years. Abbreviations: AV arteriovenous, HR hazard ratio, CI confidence interval

Table 3 Sensitivity analyses

Sensitivity analyses :	Setting changes at the end of the interval	Limiting population to those with at least one annual update
Vascular access group	HR (95% CI)	
Functional AV access		
unchanged	1	1
converted to catheter	1.62 (1.48–1.78)	1.60 (1.44–1.77)
Nonfunctional AV access		
converted to functional AV access	1.05 (0.97–1.13)	0.98 (0.91–1.06)
unchanged	1.25 (1.15–1.35)	1.55 (1.41–1.69)
Catheter only		
converted to functional AV access	1.02 (0.96–1.08)	0.90 (0.84–0.95)
unchanged	1.53 (1.45–1.61)	1.94 (1.83–2.06)

Patients with a follow-up shorter than 3 months were excluded. The model was adjusted for all variables in Table 1 as well as region, year of hemodialysis initiation, and vascular access changes as time dependent variable.

Abbreviations: AV arteriovenous, HR hazard ratio, CI confidence interval

Adjusted mortality hazard ratios associated with initial vascular access taking subsequent changes into account

principle. In our study, only 63% of patients with non-functional AV access at initiation converted to a functional one. Moreover, the catheter use itself may have prevented conversion to a functional access for some patients: catheter use is associated with mortality risk, and some patients may have had catheter-related early deaths. Moreover, catheter use may contribute to subsequent AV access failure due to central venous stenosis [5, 31, 32]. Given that AV fistulae may never be successful for some fraction of patients because of their poor vascular condition, the potential of AV grafts for reducing catheter use should be considered. Studies in the US have shown similar outcomes for AV fistulae and AV grafts in some subpopulations [33, 34].

Major strengths of this study include the size and unselected nature of our registry-based population, which enable generalization of our results to France and other European countries having similar context. In addition, we were able to take major potential confounders into account in the multivariate analyses, including numerous comorbidities and treatment conditions. Lastly, updated information on vascular access was available, and very few patients were lost to follow-up.

Our study also has limitations. First, the prevalence of nonfunctional AV access may be underestimated due to missing AV creation dates. Because the presence of AV access itself at start is not recorded, but only its date of creation if any, we do not know how many patients among those with no reported creation date had no AV access and how many had a missing date for AV access creation. The percentage of missing dates is known,

however, for patients who started with functional AV access (15%). Simulation of missing date rates showed that their potential impact on the prevalence estimate of nonfunctional AV access would be low: for example, 10% instead of 9%, if the missing date rate was 15% for both the functional and nonfunctional AV access groups, and 13%, if this rate was twice as high (30%) for the non-functional access group. Second, available data did not allow to specify whether the nonfunctional access was patent but not sufficiently matured, or failed and not salvageable. Finally, the vascular access update was interval-censored, which may have resulted in misclassification. Nevertheless, sensitivity analysis using the end of each interval provided consistent findings. Moreover, because annual updates in the REIN registry concern patients' permanent treatment, our data are likely to reflect outcomes associated with long-term use of a given vascular access.

Conclusion

In France with its relatively high rate of predialysis AV access creation, AV access is nonfunctional at hemodialysis initiation for a substantial percentage of patients. Importantly, conversion to functional AV access in patients who started on catheter is associated with similar mortality risk as compared to that of patients with functional AV access from the beginning. However, the reasons why a significant number of predialysis AV accesses never become functional require further investigation to identify potentially modifiable risk factors.

Additional files

Additional file 1: Prevalence of functional AV access at 12, 24, and 36 months according to the type of vascular access at hemodialysis initiation. Abbreviation: AV, arteriovenous. (TIF 1406 kb)

Additional file 2: Kaplan-Meier survival curves according to vascular access group at hemodialysis initiation. Abbreviation: AV, arteriovenous. (TIF 2362 kb)

Additional file 3: Crude and adjusted hazard ratios of mortality according to vascular access at first hemodialysis for patients followed for three months or more. (DOCX 12 kb)

Abbreviations

AV: Arteriovenous; CI: Confidence interval; ESRD: End-stage renal disease; HR: Hazard ratio; REIN: Renal epidemiology and information network; RRT: Renal replacement therapy; US: United States

Acknowledgements

We thank all the registry participants, especially the nephrologists and professionals who collected the data and conducted the quality control. The dialysis units participating in the registry are listed in its annual report: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf. Part of this work was presented orally at the 53rd congress ERA-EDTA in Vienna, Austria, May 21st–24th.

Funding

This work was supported by a research grant from the French Biomedicine Agency, *Recherche REIN*.

Availability of data and materials

The restrictions due to French Personal data protection regulation (CNIL) prohibit the authors from making the minimal data set publicly available. The access to the data of the REIN registry is governed by a charter. It implies the approval by the REIN scientific board which analyses each request. Information about the data of the REIN registry can be requested by mail to Dr Christian Jacquelinet who manages the REIN registry at the French Biomedicine Agency (christian.jacquelinet@biomedecine.fr).

Authors' contributions

Conception and design were done by NAP, RC, ZM and BS. Statistical analysis were done by NAP. Interpretation of the data and drafting the article were done by NAP, RC, MM, ML, CA, CJ, ZM and BS. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The REIN registry was approved by the relevant French committees, the Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS) and the Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL N° 903188). For population-based registries requiring exhaustiveness, French regulations require that patients be informed by the clinic that they can choose not to participate (opt-out). This study was approved by the French Biomedicine Agency and included patients' information which have been anonymized and de-identified directly in the database and before the extraction for analysis.

Author details

¹Paris Saclay University, Paris-Sud Univ, UVSQ, CESP, INSERM, Renal and Cardiovascular Epidemiology Team, Villejuif, France. ²Division of Vascular Surgery, Ambroise Paré University Hospital, Boulogne-Billancourt, France. ³Lyon-Sud University Hospital, Pierre-Bénite, France. ⁴CHRU Nancy, Pôle S2R, Epidémiologie et Evaluations Cliniques, Nancy, France. ⁵Inserm, CIC-1433 Epidémiologie Clinique, Nancy, France. ⁶Biomedicine Agency, Saint Denis, France. ⁷Division of Nephrology, Ambroise Paré University Hospital, Boulogne-Billancourt, France.

Received: 29 July 2016 Accepted: 15 February 2017

Published online: 22 February 2017

References

- Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):465–73.
- Grubbs V, Wasse H, Vittinghoff E, Grimes BA, Johansen KL. Health status as a potential mediator of the association between hemodialysis vascular access and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(4):892–8.
- Malas MB, Canner JK, Hicks CW, Arhuidese IJ, Zarkowsky DS, Qazi U, et al. Trends in incident hemodialysis access and mortality. *JAMA Surg*. 2015;150(5):441–8.
- Al-Jaishi AA, Lok CE, Garg AX, Zhang JC, Moist LM. Vascular access creation before hemodialysis initiation and use: a population-based cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):418–27.
- Xue H, Ix JH, Wang W, Brunelli SM, Lazarus M, Hakim R, et al. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):123–30.
- Ng LJ, Chen F, Pisoni RL, Krishnan M, Mapes D, Keen M, et al. Hospitalization risks related to vascular access type among incident US hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3659–66.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 2:ii88–ii117.
- 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations [Internet]. [cited 2016 Jan 5]. Available from: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-50-0210_jag_dcp_guidelines-va_oct06_sectionc_ofc.pdf
- Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FTJ, et al. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg*. 2008;48(5 Suppl):2S–25S.
- Vassalotti JA, Jennings WC, Beathard GA, Neumann M, Caponi S, Fox CH, et al. Fistula first breakthrough initiative: targeting catheter last in fistula first. *Semin Dial*. 2012;25(3):303–10.
- Noordzij M, Jager KJ, van der Veer SN, Kramer R, Collart F, Heaf JG, et al. Use of vascular access for haemodialysis in Europe: a report from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1956–64.
- Rapport REIN 2013 [Internet]. [cited 2016 Jan 5]. Available from: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf
- Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantzev AS. Arteriovenous fistula placement in the elderly: when is the optimal time? *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):448–56.
- Pisoni RL, Zepel L, Port FK, Robinson BM. Trends in US vascular access use, patient preferences, and related practices: an update from the US DOPPS practice monitor with international comparisons. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):905–15.
- Asano M, Thumma J, Oguchi K, Pisoni RL, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access care and treatment practices associated with outcomes of arteriovenous fistula: international comparisons from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract*. 2013;124(1–2):23–30.
- Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Canaud B, et al. Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2334–40.
- Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):469–77.
- Bradbury BD, Chen F, Furniss A, Pisoni RL, Keen M, Mapes D, et al. Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: description and association with mortality. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):804–14.
- Lacson EJ, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(5):912–21.
- Kalloo S, Blake PG, Wish J. A patient-centered approach to hemodialysis vascular access in the Era of fistula first. *Semin Dial*. 2016;29(2):148–57.
- Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, de Cornelissen F, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):411–8.
- van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res*. 2007;16(3):219–42.
- Lee KJ, Carlin JB. Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):624–32.
- Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2670–7.
- Andersen PK. Repeated assessment of risk factors in survival analysis. *Stat Methods Med Res*. 1992;1(3):297–315.
- Hecking M, Bieber BA, Ethier J, Kautzky-Willer A, Sunder-Plassmann G, Säemann MD, et al. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med*. 2014;11(10):e1001750.
- Wasse H, Hopson SD, McClellan W. Racial and gender differences in arteriovenous fistula use among incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2010;32(3):234–41.
- Ocak G, Rotmans JI, Vossen CY, Rosendaal FR, Krediet RT, Boeschoten EW, et al. Type of arteriovenous vascular access and association with patency and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14:79.
- Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2002;61(1):305–16.
- Saran R, Elder SJ, Goodkin DA, Akiba T, Ethier J, Rayner HC, et al. Enhanced training in vascular access creation predicts arteriovenous fistula placement and patency in hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Ann Surg*. 2008;247(5):885–91.
- Lok CE. Fistula first initiative: advantages and pitfalls. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):1043–53.

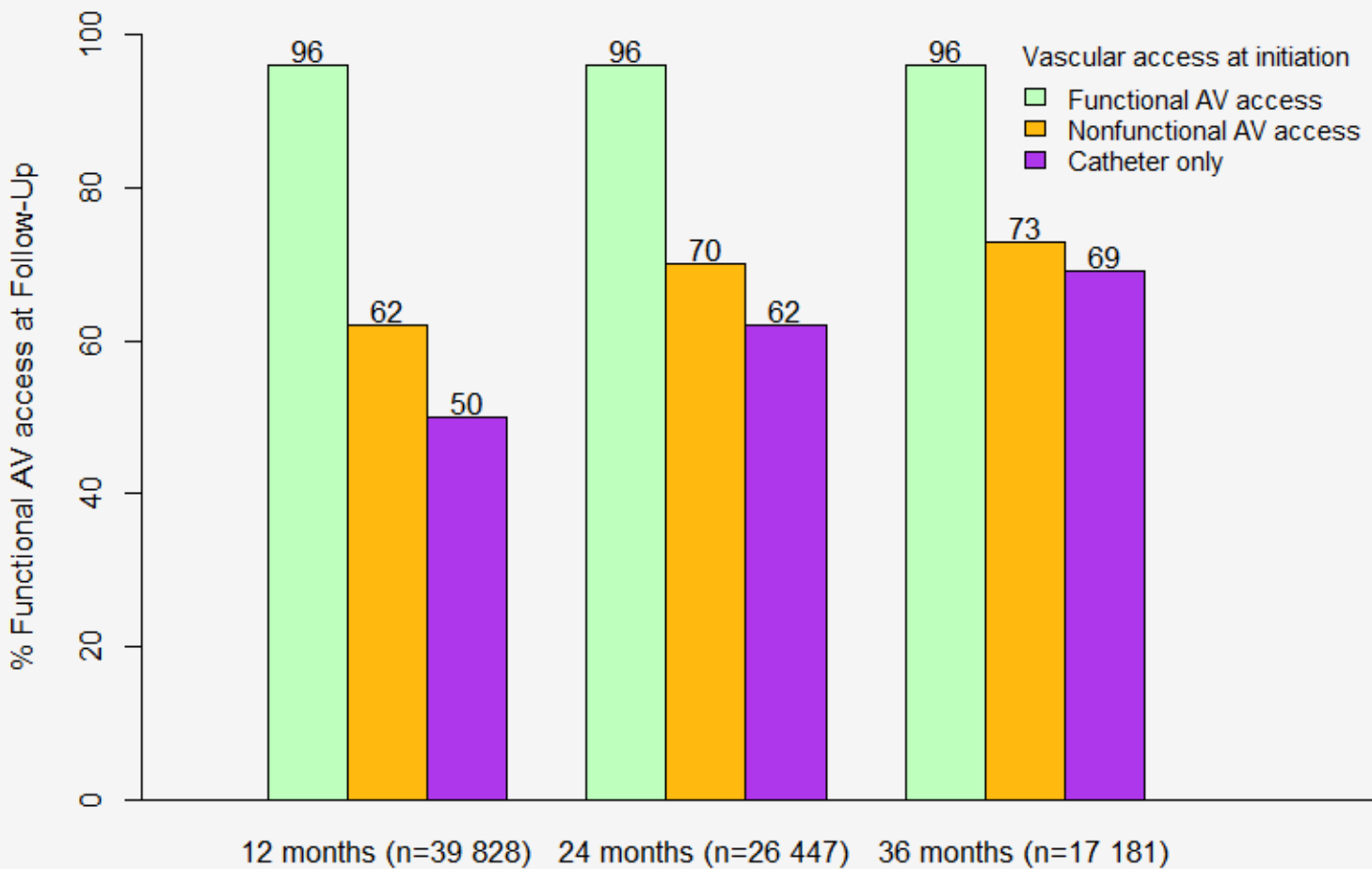
32. Zhu M, Zhang W, Zhou W, Zhou Y, Fang Y, Wang Y, et al. Initial hemodialysis with a temporary catheter is associated with complications of a later permanent vascular access. *Blood Purif.* 2014;37(2):131–7.
33. Yuo TH, Chaer RA, Dillavou ED, Leers SA, Makaroun MS. Patients started on hemodialysis with tunneled dialysis catheter have similar survival after arteriovenous fistula and arteriovenous graft creation. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1590–97.e2.
34. DeSilva RN, Patibandla BK, Vin Y, Narra A, Chawla V, Brown RS, et al. Fistula first is not always the best strategy for the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1297–304.

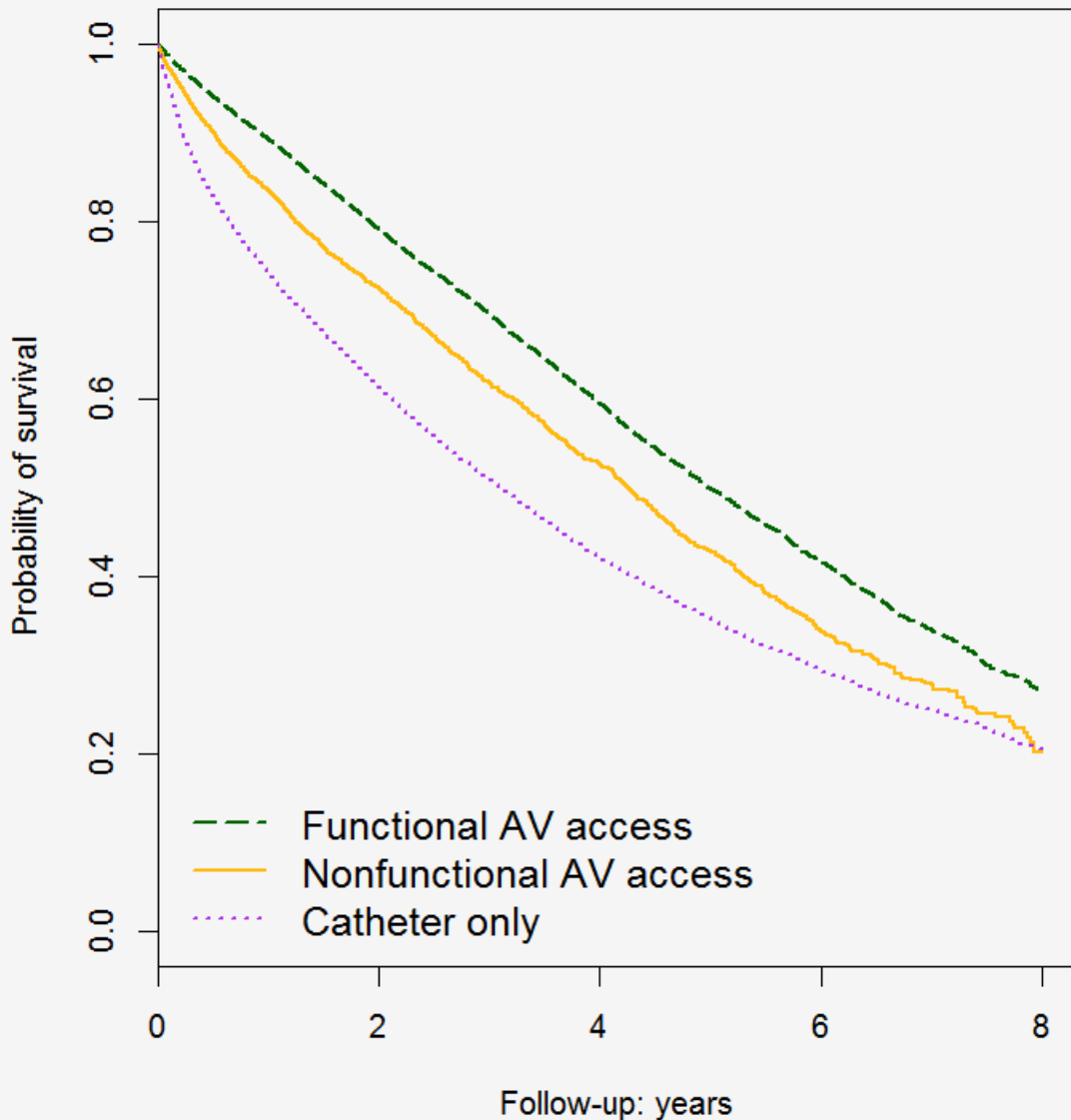
Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit







At risk

Functional AV access	25 153	14 170	5994	2034	316
Nonfunctional AV access	4705	2528	1044	306	34
Catheter only	23 234	9749	3598	1089	156

Supplemental Table 1. Crude and adjusted hazard ratios of mortality according to vascular access at first hemodialysis for patients followed for three months or more.

Vascular access	Number of events	Crude mortality rate (per 1000 patient-year)	HR (95% CI)
Status at hemodialysis initiation			
Functional AV access	8453	132.62	1
Nonfunctional AV access	1819	164.05	
Unadjusted			1.24 (1.18-1.31)
Model 1			1.30 (1.23-1.37)
Model 2			1.12 (1.06-1.19)
Model 3			1.10 (1.04-1.17)
Catheter alone	8944	205.50	
Unadjusted			1.56 (1.49-1.63)
Model 1			1.64 (1.58-1.70)
Model 2			1.28 (1.23-1.34)
Model 3			1.25 (1.20-1.31)

Model 1: adjusted for geographic region, year of hemodialysis initiation, age, and gender. **Model 2:** adjusted for variables in model 1 plus primary renal disease, history of diabetes, number of cardiovascular comorbidities, lower limb amputation, malignancy, mobility, serum albumin level, anemia, body mass index, and estimated glomerular filtration rate. **Model 3:** adjusted for variables in model 2 plus facility type, facility ownership, predialysis erythropoiesis-stimulating agent treatment, and unplanned dialysis start. Abbreviations: AV, arteriovenous; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

RESEARCH ARTICLE

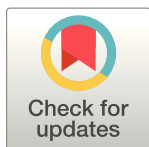
Predictors of nonfunctional arteriovenous access at hemodialysis initiation and timing of access creation: A registry-based study

Natalia Alencar de Pinho¹*, Raphael Coscas^{1,2}, Marie Metzger¹, Michel Labeeuw³, Carole Ayav^{4,5}, Christian Jacquelin⁶, Ziad A. Massy^{1,7}, Bénédicte Stengel¹

1 Renal and Cardiovascular Epidemiology Team, CESP, INSERM U1018, Paris-Sud Univ, UVSQ, Paris Saclay University, Villejuif, France, **2** Division of Vascular Surgery, Ambroise Paré University Hospital, AP-HP, Boulogne-Billancourt, France, **3** Lyon-Sud University Hospital, Pierre-Bénite, France, **4** Epidémiologie et Evaluations Cliniques, Pôle S2R, CHRU Nancy, Nancy, France, **5** CIC-1433 Epidémiologie Clinique, Inserm, Nancy, France, **6** REIN Registry, Biomedicine Agency, Saint Denis, France, **7** Division of Nephrology, Ambroise Paré University Hospital, AP-HP, Boulogne-Billancourt, France

* These authors contributed equally to this work.

* natalia.alencar-de-pinho@inserm.fr



OPEN ACCESS

Citation: Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Labeeuw M, Ayav C, Jacquelin C, et al. (2017) Predictors of nonfunctional arteriovenous access at hemodialysis initiation and timing of access creation: A registry-based study. PLoS ONE 12(7): e0181254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181254>

Editor: Alberto Aliseda, University of Washington, UNITED STATES

Received: September 26, 2016

Accepted: June 28, 2017

Published: July 27, 2017

Copyright: © 2017 Alencar de Pinho 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: All data used in this study were extracted from the REIN registry, coordinated and supported by the French Biomedicine Agency. Access to national data is regulated by a scientific committee of the French Biomedicine Agency which analyzes each request. Thus, data cannot be made publicly available due to legal restrictions. Data are available upon request. If readers need information about the data from the REIN registry, they can contact Dr. Christian Jacquelin who coordinates the REIN at

Abstract

Determinants of nonfunctional arteriovenous (AV) access, including timing of AV access creation, have not been sufficiently described. We studied 29 945 patients who had predialysis AV access placement and were included in the French REIN registry from 2005 through 2013. AV access was considered nonfunctional when dialysis began with a catheter. We estimated crude and adjusted odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) of nonfunctional versus functional AV access associated with case-mix, facility characteristics, and timing of AV access creation. Analyses were stratified by dialysis start condition (planned or as an emergency) and comorbidity profile. Overall, 18% patients had nonfunctional AV access at hemodialysis initiation. In the group with planned dialysis start, female gender (OR 1.43, 95% CI 1.32–1.56), diabetes (OR 1.28, 95% CI 1.15–1.44), and a higher number of cardiovascular comorbidities (OR 1.27, 95% CI 1.09–1.49, and 1.31, 1.05–1.64, for 3 and >3 cardiovascular comorbidities versus none, respectively) were independent predictors of nonfunctional AV access. A higher percentage of AV access creation at the region level was associated with a lower rate of nonfunctional AV access (OR 0.98, 95% CI 0.98–0.99 per 1% increase). The odds of nonfunctional AV access decreased as time from creation to hemodialysis initiation increased up to 3 months in nondiabetic patients with fewer than 2 cardiovascular comorbidities and 6 months in patients with diabetes or 2 or more such comorbidities. In conclusion, both patient characteristics and clinical practices may play a role in successful AV access use at hemodialysis initiation. Adjusting the timing of AV access creation to patients' comorbidity profiles may improve functional AV access rates.

the national level (christian.jacquelin@biomedecine.fr).

Funding: This work was supported by the Recherche REIN grant, from the French Biomedicine Agency, assigned to RC.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Vascular access is a key factor in the prediction of outcomes of hemodialysis patients. Central venous catheter use is an independent predictor of infection, thrombosis, and hospitalization in this population [1,2]. It is also associated with unplanned dialysis start [3] and higher cost [4] compared with AV access (either fistulae or grafts). Importantly, patients starting hemodialysis through a catheter have higher mortality risk than patients who start with functional AV access [1,5–8]. Recommendations about vascular access thus agree that AV access is the best option for hemodialysis patients [9–11], and the Fistula First Catheter Last Initiative is a prominent example of efforts to improve vascular access outcomes [12].

Timely AV access referral is one of the most effective measures for preventing catheter use at hemodialysis initiation, but defining the ideal timing of AV access placement, notably of AV fistulae, remains challenging. Discrepancies in guidelines for vascular access reflect this problem. The European Best Practice Guidelines [9] recommend AV fistula creation at least 2 to 3 months before hemodialysis start, whereas the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [10] suggests at least 6 months. The Society for Vascular Surgery [11] defines a glomerular filtration rate of 20 to 25 ml/min/1.73m² as the criterion for fistula referral, based on what it nonetheless described as “very low-quality evidence.” A population-based study conducted in Ontario, Canada, showed that only 40% of patients with predialysis AV fistula creation started hemodialysis within a time consistent with guideline recommendations (3 to 12 months), while 30% needed hemodialysis less than 3 months after AV fistula creation [13]. This study did not address the impact of timing on AV access functionality. Among the elderly in the United States, late AV access creation (1–3 months before hemodialysis initiation) was strongly associated with AV fistula failure. Early creation increased the odds of initiating hemodialysis through an AV fistula up to a time lag of 6–9 months. Beyond this lag, no improvement in fistula use rates was verified and the number of complication-related procedures increased [14].

Descriptions of determinants of nonfunctional AV access besides timing of AV access creation remain insufficient. Most epidemiological studies have assessed factors associated with AV access use *versus* catheter without distinguishing between patients who had AV access created before dialysis and those who did not. Women, older patients, and those with cardiovascular diseases are more likely to start hemodialysis with a catheter [7,15,16]. Poorer visits to a nephrologist and the lack of erythropoiesis-stimulating agent (ESA) in the predialysis period have also been associated with catheter use at hemodialysis initiation [17]. Studies specifically comparing nonfunctional with functional AV accesses have found similar associations [5,14]. They were, however, restricted to the United States. Because of differences in patient selection and practices for predialysis AV access placement [18–20], nonfunctionality rates and their determinants may differ between Europe and North America. For instance, only 18% of US patients start hemodialysis with an AV access while this rate reaches 30 to 45% in Europe [5,6,21,22]. We therefore used data from the French REIN Registry to study the timing of AV access placement and determinants of nonfunctional AV access at hemodialysis initiation in a context of relatively high AV access use.

Materials and methods

Population

The French REIN registry includes all patients on chronic renal replacement therapy (RRT) for end-stage renal disease (ESRD)—either dialysis or transplantation. It began in 2002 and progressively expanded to include the entire country in 2011. Details on methods and quality

control of the REIN registry have been described elsewhere [23]. In this study, we considered adult patients (age ≥ 18 years) who started hemodialysis from 2005 through 2013 (N = 64 407).

The REIN registry and its utilization for research purposes have been approved by the relevant French ethics committees, namely, the *Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche* (CCTIRS) and the *Commission nationale de l'informatique et des libertés* (CNIL N° 903188). For population-based registries requiring exhaustiveness, French regulations do not require participants' written or verbal informed consent. Patients are informed about the registration of all individuals with treated end-stage renal disease in the REIN registry by the nephrology clinic as well as about their right to not participate (opt out).

Vascular access data and selection of AV access groups

After excluding patients with missing vascular access type at hemodialysis initiation (n = 2751), we classified the remaining patients according to their vascular access at hemodialysis initiation and by 2 data items (Fig 1): 1/ whether or not vascular access at the first dialysis session was a catheter; 2/ the date (day/month/year) of AV access placement, regardless of its functionality at dialysis initiation. There were two possible responses to the type of vascular access at the first hemodialysis session: catheter or other. When vascular access at the first hemodialysis session was not a catheter, patients were considered to have functional AV access, regardless of AV access date (n = 28 834, of whom 4348 were excluded because of missing dates). Of the 32 822 patients who started hemodialysis with a catheter, 10 225 had their first AV access creation after hemodialysis start and were not eligible for the study. Another 17 138 had no date of AV access placement and were also excluded. The remaining patients with AV access creation before and a catheter at hemodialysis onset were considered to have non-functional AV access (n = 5459).

Because the presence of AV access itself at hemodialysis start is not recorded, but only its date of creation, if any, we do not know how many patients among those with catheter access and no reported date did not have AV access and how many had a missing date for AV access creation. The percentage of missing dates is known, however, for patients who did start with functional AV access (15.1%). Patients with functional AV access not included in the analysis did not differ significantly from those included regarding gender, age, and emergency dialysis start. However, they stood out in particular for being less likely to have received predialysis erythropoiesis-stimulating agents (S1 Table). AV fistulae and AV grafts could not be distinguished at hemodialysis initiation, but in 2013 only 3% of prevalent patients in France had grafts [22].

Other data

Patient-level data at baseline included date of RRT start, geographic region, age, gender, primary renal disease, body mass index (BMI), laboratory values over the 1-month period before RRT (serum albumin, hemoglobin level, and estimated glomerular filtration rate), comorbidities, predialysis use of ESA, and dialysis start condition (planned or emergency). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. Comorbidities included diabetes, number of cardiovascular diseases (among ischemic heart disease, stroke, peripheral vascular disease, heart failure, and dysrhythmia), lower limb amputation, malignancy, and mobility status as a proxy for frailty. Emergency dialysis start was defined in the registry as any first dialysis session initiated in life-threatening circumstances requiring dialysis within 24 h. Facility-level data included facility type (in-center dialysis unit, satellite unit, or self-dialysis) and facility ownership (public university, non-public university, private for-profit, or private not-for-profit). We calculated an annual percentage

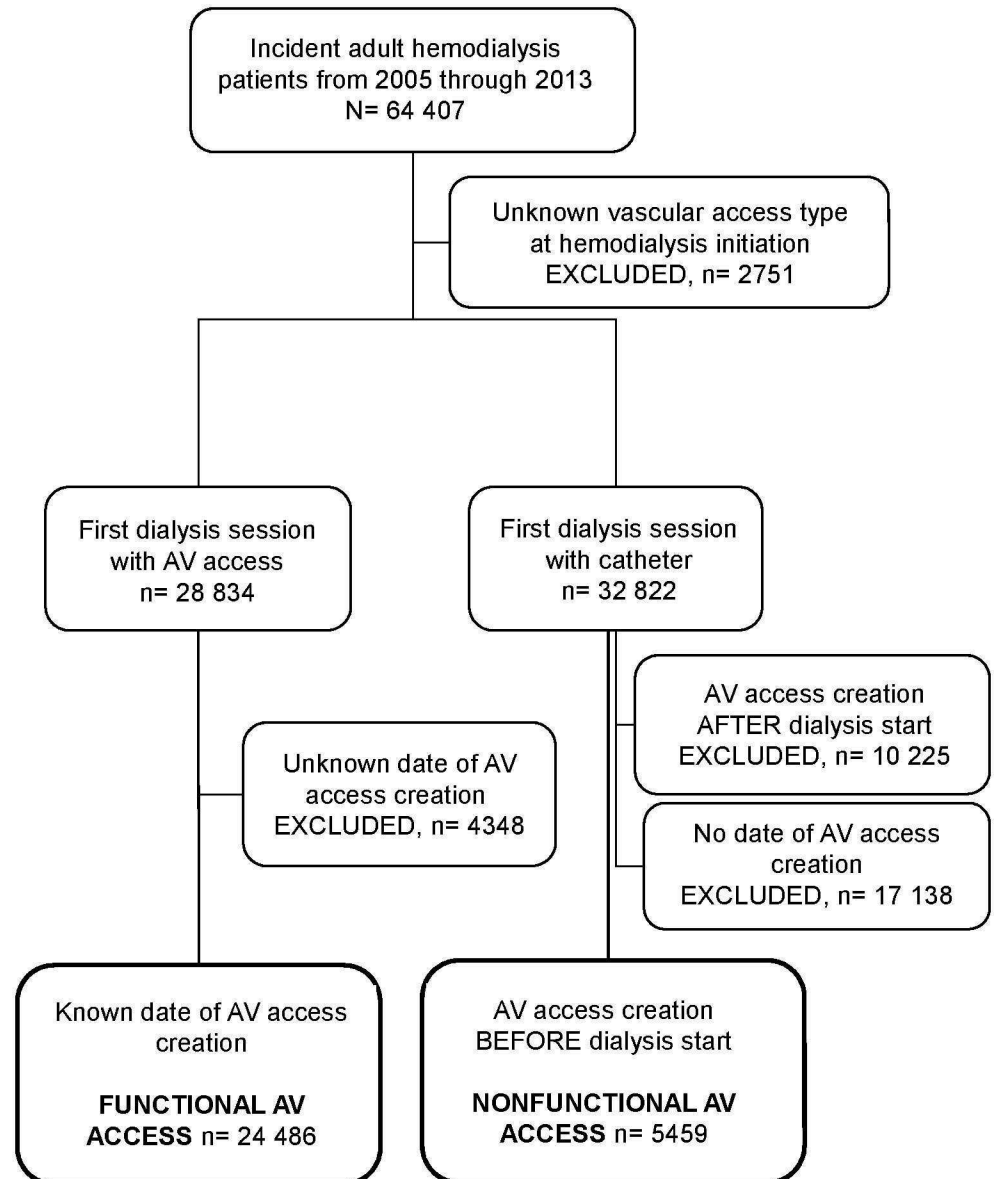


Fig 1. Cohort selection. Abbreviations: AV, arteriovenous.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181254.g001>

of patients with predialysis AV access by region and used it as a proxy for local availability and experience in vascular access surgery.

Statistical analyses

Patient characteristics at baseline were described and compared between the 2 groups defined by AV access functionality at hemodialysis initiation, as described above. Categorical variables are presented as percentages and continuous variables as means ± standard deviations or medians (interquartile range), depending on the normality of their distributions. Chi-square, ANOVA, and Kruskal-Wallis tests were used as appropriate. Because of missing data for some variables (Table 1), we performed multiple imputation of 20 datasets with the fully conditional specification method [24,25]. The imputation model included all variables in Table 1, as well

Table 1. Cohort characteristics by arteriovenous access functionality status at hemodialysis initiation.

Characteristics	Functional AV access	Nonfunctional AV access	P-value	Imputed missing data
	n = 24 486 (%)	n = 5459 (%)		(%)
Men	65.0	58.4	<0.001	0
Age (years, median (IQR))	70.5 (59.6–78.9)	70.4 (58.4–78.6)	0.145	0
Primary renal disease			<0.001	0
Hypertensive/Vascular	27.6	26.2		
Diabetic nephropathy	23.3	30.9		
Glomerulonephritis	12.4	8.9		
Polycystic kidney disease	10.2	4.6		
Other	16.5	17.9		
Unknown	10.1	11.5		
Diabetes	39.2	49.5	<0.001	0.8
Number of cardiovascular comorbidities			<0.001	5.1
0	47.7	40.3		
1	25.8	26.1		
2	15.3	17.6		
3	7.9	10.9		
4 or 5	3.3	5.2		
Lower limb amputation	1.3	2.9	<0.001	5.1
Malignancy	8.2	9.8	<0.001	2.1
Mobility status			<0.001	11.1
Autonomous	87.9	79.5		
Needs assistance	9.4	15.0		
Totally dependent	2.7	5.5		
Body mass index (kg/m²)			<0.001	19.9
< 18.5	4.3	5.4		
[18.5–25.0]	40.0	37.8		
[25.0–30.0]	32.7	30.4		
≥30.0	23.0	26.4		
Serum albumin (g/l, mean ±SD)	35.1 (5.7)	32.5 (6.1)	<0.001	42.7
Hemoglobin (g/dl, mean ±SD)	10.6 (1.5)	10.1 (1.6)	<0.001	16.7
Predialysis ESA treatment	63.7	55.3	<0.001	9.6
Estimated glomerular filtration rate (MDRD ml/min/1.73m²)			<0.001	
eGFR≤5	7.8	12.8		
5<eGFR≤10	54.9	52.9		
10<eGFR≤15	29.1	25.6		
15<eGFR≤20	6.5	6.5		
eGFR>20	1.7	2.2		
Emergency dialysis start	9.6	37.2	<0.001	2.2
Facility type			<0.001	0
In center	92.2	97.0		
Satellite unit	4.2	1.5		
Self-dialysis	3.6	1.5		
Facility ownership			<0.001	0
Public university	18.2	27.3		
Public non-university	30.4	31.5		
Private for-profit	31.8	30.3		

(Continued)

Table 1. (Continued)

Characteristics	Functional AV access	Nonfunctional AV access	P-value	Imputed missing data
	n = 24 486 (%)	n = 5459 (%)		(%)
Private not-for-profit	19.5	10.9		

Abbreviations: AV, arteriovenous; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; ESA, erythropoiesis-stimulating agents; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181254.t001>

as geographic region, year of first ESRD treatment, and vital status at the end of the follow-up. Analyses through the 20 complete datasets were combined according to Rubin and Schencker’s rules [26]. We then estimated crude and adjusted odds ratios (OR) for nonfunctional *versus* functional AV access according to baseline characteristics. Because emergency dialysis start may modify the effect of covariates, we stratified these analyses by dialysis start condition, planned or as an emergency. To identify the optimal timing for AV access creation according to patient characteristics, we restricted the analysis to patients with a planned dialysis start. We assessed the percentage of nonfunctional AV access according to the timing of placement in 2 subgroups defined by patient comorbidity profile: no diabetes with fewer than 2 cardiovascular comorbidities *versus* diabetes or 2 or more cardiovascular disorders or both. Logistic regression was used to identify the shortest time between AV access placement and dialysis initiation associated with the lowest rate of nonfunctionality and to test interactions with patient characteristics.

Two-sided significance tests were used and *P*-values <0.05 were considered significant. Robust variance estimates for both logistic and Cox proportional hazard regressions were used to account for facility clustering effects. All statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results and discussion

Among the 29 945 patients with available data who began hemodialysis from 2005 through 2013 after creation of a permanent vascular access, 18% had nonfunctional AV access at initiation. Table 1 summarizes patient characteristics according to AV access functionality status at the start of hemodialysis. Overall, median age was 70 (IQR, 58–79) years, 64% were men, 40% had diabetes and 27% at least 2 cardiovascular comorbidities; dialysis started as an emergency for 14%.

Factors associated with nonfunctional AV access at hemodialysis initiation

Emergency first dialysis was strongly associated with nonfunctional *versus* functional AV access (crude OR 6.46, 95% CI 6.23–6.70). Because this dialysis start condition modified the effect estimates of other covariates, we stratified analyses by whether first dialysis was planned or an emergency. Among those with planned dialysis, nonfunctional AV access was significantly more frequent in women and in patients with diabetes, hypertensive or diabetic kidney disease, more cardiovascular comorbidities, lower limb amputation, malignancy, extreme eGFR or BMI values, lower serum albumin level, and anemia. In contrast, polycystic kidney disease and predialysis ESA treatment were associated with a lower likelihood of nonfunctional AV access. Patients with nonfunctional AV access started hemodialysis more often in in-center and public university facilities than their counterparts with functional AV access (Table 2). The higher a region’s annual percentage of patients with predialysis AV access, the lower its

Table 2. Determinants of nonfunctional arteriovenous access in patients with a planned dialysis start (n^a = 25 570).

Variables	Crude OR (95% CI)	P-value	adjusted ^b OR (95% CI)	P-value
Women	1.35 (1.25–1.45)	<0.001	1.43 (1.32–1.56)	<0.001
Age (10-year increase)	1.01 (1.01–1.01)	0.112	0.96 (0.96–0.97)	0.035
Primary renal disease		<0.001		<0.001
Hypertensive/ Vascular	1.37 (1.19–1.57)		1.25 (1.07–1.47)	
Diabetic nephropathy	1.90 (1.66–2.18)		1.33 (1.11–1.59)	
Glomerulonephritis	1		1	
Polycystic kidneys	0.71 (0.59–0.86)		1.01 (0.82–1.24)	
Other	1.52 (1.31–1.75)		1.43 (1.21–1.68)	
Unknown	1.58 (1.35–1.85)		1.35 (1.13–1.62)	
Diabetes	1.56 (1.45–1.67)	<0.001	1.28 (1.15–1.44)	<0.001
Number of cardiovascular comorbidities		<0.001		<0.001
0	1		1	
1	1.21 (1.1–1.32)		1.09 (0.98–1.21)	
2	1.27 (1.14–1.42)		1.10 (0.97–1.25)	
3	1.48 (1.29–1.70)		1.27 (1.09–1.49)	
4 or 5	1.67 (1.37–2.02)		1.31 (1.05–1.64)	
Lower limb amputation	2.21 (1.71–2.85)	<0.001	1.63 (1.21–2.20)	0.006
Malignancy	1.20 (1.06–1.36)	<0.001	1.13 (0.98–1.30)	0.099
Mobility		<0.001		<0.001
Autonomous	1		1	
Needs assistance	1.72 (1.53–1.93)		1.33 (1.16–1.52)	
Totally dependent	2.08 (1.71–2.53)		1.48 (1.19–1.85)	
Body mass index (kg/m ²)		<0.001		0.034
< 18.5	1.25 (1.02–1.53)		1.09 (0.87–1.38)	
[18.5–25.0]	1			
[25.0–30.0]	1.02 (0.93–1.13)		1.10 (0.99–1.22)	
> = 30.0	1.26 (1.13–1.4)		1.22 (1.08–1.37)	
Serum albumin (1-g/l increase)	1.00 (1.15–0.87)	<0.001	0.96 (0.95–0.97)	<0.001
Anemia (hemoglobin < 10g/dl)	1.73 (1.59–1.87)	<0.001	1.23 (1.12–1.35)	<0.001
Predialysis ESA treatment	0.75 (0.69–0.81)	<0.001	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
Estimated glomerular filtration rate (MDRD ml/min/1.73m ²)		<0.001		<0.001
eGFR≤5	1.66 (1.43–1.92)		1.50 (1.26–1.78)	
5<eGFR≤10	1.06 (0.97–1.17)		1.11 (1.00–1.23)	
10<eGFR≤15	1		1	
15<eGFR≤20	1.06 (0.88–1.28)		1.01 (0.83–1.24)	
eGFR>20	1.41 (1.06–1.86)		1.36 (1.00–1.84)	
Facility type		<0.001		0.102
In center	1		1	
Satellite unit	0.41 (0.32–0.53)		0.72 (0.55–0.95)	
Self-dialysis	0.43 (0.33–0.57)		0.81 (0.61–1.09)	
Facility ownership		<0.001		0.077
Public university	1		1	
Public non-university	0.74 (0.67–0.82)		0.91 (0.82–1.02)	
Private for-profit	0.67 (0.61–0.74)		0.78 (0.70–0.88)	
Private not-for-profit	0.41 (0.36–0.46)		0.78 (0.67–0.91)	
% Patients with AV access created, by region and by year (1-% increase)	0.98 (0.98–0.98)	<0.001	0.98 (0.98–0.99)	<0.001
Time from AV access creation to hemodialysis initiation (months)		<0.001		<0.001

(Continued)

Table 2. (Continued)

Variables	Crude OR (95% CI)	P-value	adjusted ^b OR (95% CI)	P-value
[0,1]	9.25 (8.17–10.47)		8.75 (7.68–9.96)	
[1,3]	1.66 (1.46–1.89)		1.53 (1.34–1.75)	
[3,6]	1.14 (0.98–1.31)		1.11 (0.96–1.29)	
[6,9]	1.05 (0.88–1.25)		1.03 (0.86–1.23)	
[9,12]	1.06 (0.87–1.29)		1.03 (0.84–1.27)	
≥12	1		1	

^a Mean number of patients with planned dialysis start through the 20 imputed data sets.

^bORs adjusted for year of hemodialysis initiation and region’s annual percentage of patients with predialysis arteriovenous access creation in addition to all variables in Table 1. Abbreviations: OR: odds ratio; CI: confidence interval; ESA, erythropoiesis-stimulating agents; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; AV, arteriovenous.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181254.t002>

nonfunctional AV access rate at the start of dialysis. After multivariate adjustment, most associations remained similar, except that for age, which was reversed and became statistically significantly protective.

In patients with an emergency first dialysis, age, primary renal disease, diabetes, cardiovascular comorbidities, and the region’s annual percentage of patients with predialysis AV access were not significantly associated with nonfunctional AV access (S2 Table).

Timing of AV access creation

In patients with planned dialysis start, the interval between AV access creation and hemodialysis initiation was <1 month for 14% of patients, 1–3 months for 27%, 3–12 months for 38%, and >12 months for 21%. The median interval (IQR) was 4.6 (2.0–10.9) months for the group with functional AV access and 1.3 (0.3–4.8) months for the group with nonfunctional AV access. When the time lag between AV access creation and hemodialysis initiation was <30 days, the prevalence of nonfunctional AV access was 38% in the relatively healthy subset of patients, i.e., those without diabetes and 1 or no cardiovascular comorbidities, while it was 45% in the group of patients with diabetes, or ≥2 cardiovascular conditions, or both (Fig 2). The lowest prevalence observed was 5% for the first subgroup, when AV access was placed ≥6 months predialysis. The lowest rate in the second subgroup was 9%, when AV access was created up to 12 months predialysis. The adjusted odds ratios for nonfunctional AV access decreased as time from creation to hemodialysis initiation increased up to 3 months in the healthier subgroup ($P < 0.001$) and 6 months in the less healthy ($P 0.058$); they stabilized thereafter (P -value for interaction between comorbidity profile and timing of AV access creation 0.059). Sex and age did not interact significantly with the timing of AV access creation (P -values of 0.147 and 0.366, respectively).

This study shows that during the study period, a significant portion of patients in France started hemodialysis through a central venous catheter despite previous AV access placement. While several patient characteristics, such as gender and comorbidities, were independent predictors of successful AV access use at hemodialysis initiation, the factors most strongly associated with nonfunctional AV access were health care-related: late AV access creation and emergency first dialysis. Interestingly, a higher rate of AV access creation at the region level was associated with a lower likelihood of nonfunctional AV access. Our results also highlight the importance that the patient’s comorbidity profile may have in determining the optimal timing for predialysis AV access creation.

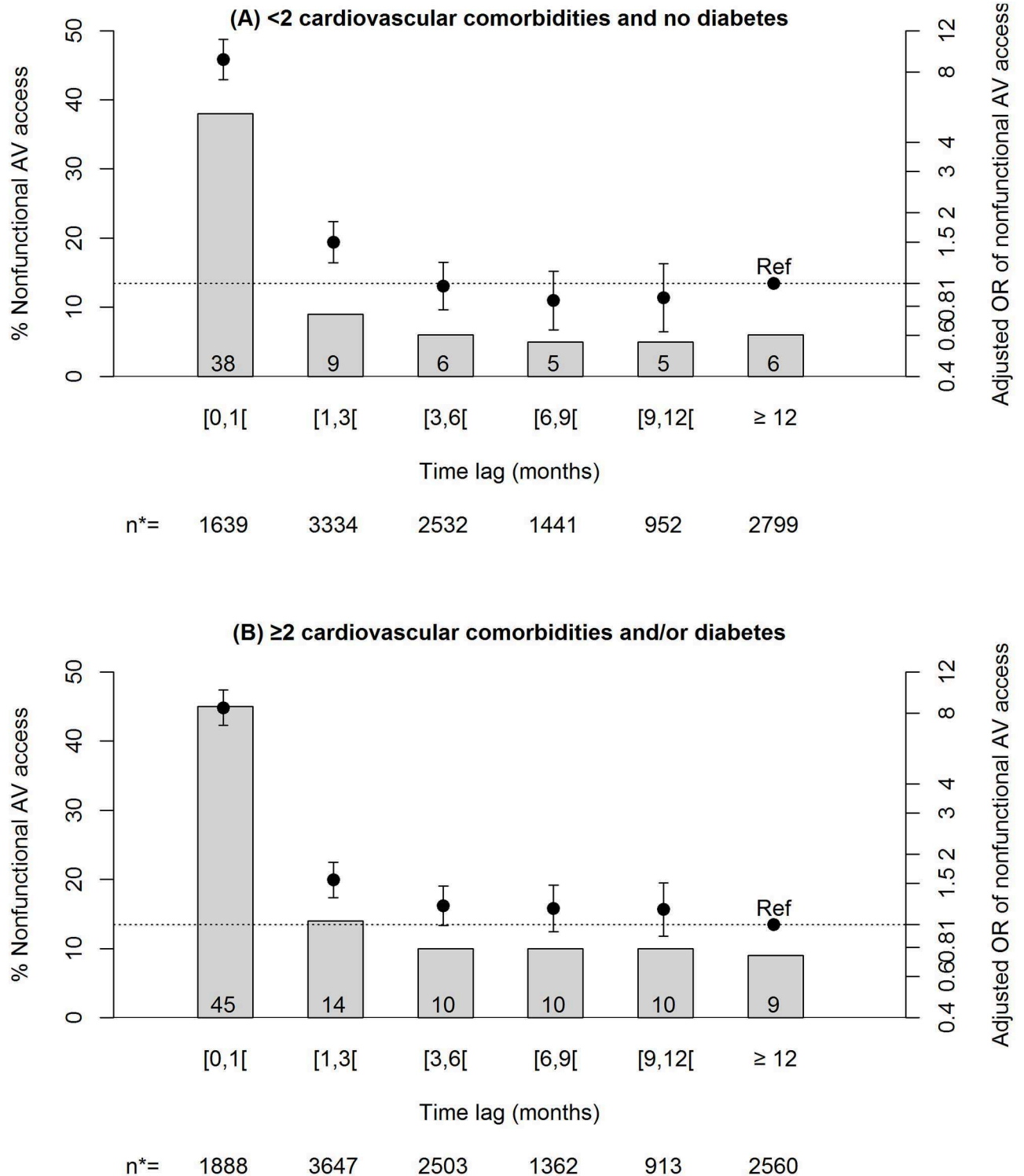


Fig 2. Prevalence and adjusted odds ratios of nonfunctional AV access at hemodialysis initiation according to timing of AV access creation and comorbidities in patients with a planned dialysis start. N* = number of patients within time lags through the 20 imputed data sets. Analyses were adjusted for all variables in Table 1 plus year of hemodialysis initiation and the region's annual percentage of patients with predialysis AV access. P-value of interaction between comorbidity profile and timing of AV access creation: 0.059. P-value of timing of AV access creation in both stratified models: <0.001. Abbreviations: AV, arteriovenous; ref, reference.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181254.g002>

We identified a number of factors associated with nonfunctional AV access among incident hemodialysis patients. Nonmodifiable factors, such as gender and chronic diseases, are well-established determinants of AV access use and patency. For instance, previous studies have showed that women are less likely to have an AV access created before dialysis [7,27], to start hemodialysis with an AV fistula [16], to have an AV fistula rather than an AV graft as vascular access [17], and to have an adequate AV fistula blood flow for chronic dialysis [28]. In our study, women had a significantly and independently higher odds of nonfunctional AV access. This relation has also been described in the elderly hemodialysis population in the US [14]. The reasons for these associations remain unknown. Studies assessing the role of vein diameter in the relation between gender and AV fistula maturation are not conclusive [28,29]. Surprisingly, we found that age was inversely associated with nonfunctional AV access after adjustment for the other covariates. Previous reports have showed less frequent AV fistula creation [7], poorer AV fistula maturation [30], and more long-term complications of vascular access [15] in the elderly. We believe that the relation seen between nonfunctional AV access and age in our study may partly reflect selection for AV access creation in elderly patients. Older patients may also be more likely to receive AV grafts and AV fistulae at the elbow, which has been associated with higher rates of AV access use at hemodialysis initiation and patency [31–34].

The higher odds of nonfunctional AV access in public university hospitals compared with non-university and private hospitals (both for- and not-for-profit) were only partly explained by case-mix, but we cannot rule out the influence of unmeasured confounders. The percentage of patients with an AV access created before dialysis at the regional level was also associated with nonfunctional AV access. The more patients in a region who had an AV access created predialysis, the fewer patients who started hemodialysis with nonfunctional AV access. This finding was stable for changes in both the variable type (continuous or tertiles) and the geographic unit used in variable construction (French regions or districts). It suggests that structural aspects of health care may play a role in AV access functionality. Further investigation is necessary to ascertain the particular aspect of health care organization (referral for AV access creation, or supply of vascular surgery) that is failing to achieve AV access goals in some contexts. A survey of vascular access experts from 37 European countries reported some possible structural barriers to adoption of fistula-first policy: limited access to surgical resources, lack of training, and low use of preoperative diagnostic imaging of vessels [35]. Emergency dialysis start, one of the strongest predictors of nonfunctional AV access in our study, is another factor that is potentially modifiable to improve permanent vascular access use at hemodialysis initiation. Previous studies have shown that dialysis start condition is associated with late referral [36,37], quality of chronic kidney disease care [38], and patient reluctance in preparing for RRT [39]. Because of interactions with “emergency HD start” in the relations between patient characteristics and the functional status of vascular access, we conducted separate analyses for patients with and without emergency hemodialysis start. Comparison of the findings between [Table 2](#) and [S2 Table](#) shows clearly that associations with gender and several comorbidities differ between the two groups.

Because the timing of permanent vascular access creation is an important and potentially modifiable risk factor for nonfunctional AV access at hemodialysis initiation, we sought to identify an optimal time lag between creation and dialysis start. We found that creation 3 months before dialysis seemed sufficient to produce the lowest rate of nonfunctional AV access in patients without diabetes and with 1 or no cardiovascular comorbidity. In contrast, for patients with either diabetes or at least 2 cardiovascular conditions or both, the lowest rate required AV access placement at least 6 months predialysis. These findings are consistent with those described for elderly patients in an analysis from the United States Renal Data System

(URSDS) [14], although that study did not report testing interactions between subgroups. They suggest that time to successful AV access use, taking into account the intercurrent events that may precipitate dialysis start or delay AV access maturation, may depend on the patient's comorbidity profile. This point is particularly relevant as current guidelines for AV access creation do not provide customized recommendations according to patient characteristics [9–11].

Nevertheless, anticipating hemodialysis onset remains challenging because of the nonlinearity of CKD progression. A strategy of closer follow-up of patients eligible for an AV fistula and the choice of new-generation grafts allowing early cannulation may facilitate determination of the ideal timing for AV access creation [40]. Optimal timing should also involve the avoidance of AV access creation in patients who will not undergo dialysis. More investigation is thus needed to identify timely creation, especially in patients with numerous comorbidities. A decision analysis assessing the ideal timing for AV fistula referral through Monte Carlo simulation found that earlier referral for older patients had virtually no impact on rates of successful AV access use at hemodialysis initiation, but increased the frequency of unnecessary AV access creation [41]. This finding was due mainly to mortality before hemodialysis initiation, which suggests that early AV access creation in patients with a high comorbidity burden may often be futile. However, a population-based study conducted in Canada [13] showed that patients with a higher Deyo-Charlson Comorbidity Index were more likely to start hemodialysis after AV fistula creation, when age, sex and the competing risk of death are taken into account.

Almost one patient in five had a nonfunctional AV access at hemodialysis initiation in our study. Although this rate is substantial, it is appreciably lower than those reported in Canada (33%) [7] or the United States (50%) [5,6]. Underestimation of nonfunctional AV access prevalence in our study due to missing data may contribute in part to this difference. However, international comparisons by the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) have shown differences in patient characteristics and in clinical practices between Europe and North America that may also explain this discrepancy. Hemodialysis patients in North America have higher prevalence rates of obesity, diabetes, and cardiovascular comorbidities than those in Europe [42]. These comorbidities were independent predictors of nonfunctional AV access in our analysis. Not only are rates of AV access at hemodialysis initiation in Europe substantially higher than in North America [18,43], but surgical training has been shown to be more intensive in Europe [44]. Earlier AV fistula cannulation in European countries [18] may also partly explain the lower prevalence of nonfunctional AV access in our study, as evidenced by the high percentage of successful AV access use at initiation among patients whose AV access was created less than 1 month predialysis (62 to 55%, according to patient profile, Fig 2).

Major strengths of this study include the size and unselected nature of our registry-based population, which enable generalization of our results to all French patients on hemodialysis. In addition, we were able to take major potential confounders into account in the analyses, including whether dialysis started on a planned or emergency basis. We showed that initiation was unplanned for more than one third of the patients with nonfunctional AV access and that emergency start modified OR estimates for comorbidities associated with nonfunctional AV access.

Our study also has limitations. First, because of their observational nature, results indicate associations rather than causes and should be interpreted with caution. Second, we excluded patients with missing dates for AV access creation from the analyses. In view of the characteristics of patients with functional AV access not included in the analyses, including but not limited to extreme eGFR levels and lack of predialysis ESA treatment, the prevalence of

nonfunctional AV access in our study may be underestimated. Nevertheless, the simulation of missing dates on the prevalence estimate showed that their potential impact would be low; for example, if the missing date rate in this group was twice (30%) that in the group with functional AV access, the prevalence of nonfunctional AV access would rise from 18% only to 21%. A recent study from the French national health insurance database (covering 77% of the French population) showed that 30.3% of the patients starting hemodialysis had an arteriovenous fistula created within 1 to 12 months before initiation in 2013 [45]. In our study, for the same period, 29.4% of patients starting dialysis had undergone predialysis AV access creation. Most missing dates of AV access creation at baseline may thus correspond to a lack of AV access placement before hemodialysis initiation. Finally, the registry does not record the number of predialysis AV access placements, type (fistulae or grafts), their precise location, and other potential determinants of AV access functionality. Smaller studies have suggested that vein diameter [46], surgical experience [44], and patient behavior [47] may influence vascular access use and patency. In particular, the type of AV access may have a major impact on its functionality at hemodialysis initiation, with fistulae requiring a longer maturation period after creation. Detailed information about AV access creation is currently being collected in the Chronic Kidney Disease–Renal Epidemiology Information Network Study (CKD-REIN), a large cohort of patients with moderate or advanced chronic kidney disease and should make it possible to answer these questions [48].

Conclusion

A substantial percentage of patients, particularly women and those with comorbidities, have nonfunctional AV access at hemodialysis initiation in France. Late or irregular nephrological care may, however, be the most important determinant of nonfunctional AV access use at hemodialysis initiation, through its association with delayed AV access creation and emergency hemodialysis start. Conversely, a higher rate of AV access creation at the regional level was an independent predictor of successful AV access use. Moreover, adjusting the timing of AV access creation to each patient's comorbidity profile may improve functional AV access rates at initiation.

Supporting information

S1 Table. Comparison between patients with functional arteriovenous access at hemodialysis initiation included and not included in the study.

(DOCX)

S2 Table. Predictors of nonfunctional arteriovenous access in patients with emergency dialysis start.

(DOCX)

Acknowledgments

We thank all the registry participants, especially the nephrologists and professionals who collected the data and conducted the quality control for the REIN registry. The dialysis units participating in the registry are listed in its annual report: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf. We also thank Dr Christian Jacquelinet (christian.jacquelinet@biomedecine.fr), the coordinator of the REIN Registry and co-author of this paper. Part of this work was presented orally at the 17th joint meeting of the *Société Francophone de Dialyse and the Société de Néphrologie*.

Author Contributions

Conceptualization: Natalia Alencar de Pinho, Raphael Coscas, Ziad A. Massy, Bénédicte Stengel.

Formal analysis: Natalia Alencar de Pinho.

Funding acquisition: Raphael Coscas.

Methodology: Natalia Alencar de Pinho, Raphael Coscas, Ziad A. Massy, Bénédicte Stengel.

Project administration: Bénédicte Stengel.

Supervision: Raphael Coscas, Ziad A. Massy, Bénédicte Stengel.

Writing – original draft: Natalia Alencar de Pinho.

Writing – review & editing: Natalia Alencar de Pinho, Raphael Coscas, Marie Metzger, Michel Labeeuw, Carole Ayav, Christian Jacquelinet, Ziad A. Massy, Bénédicte Stengel.

References

1. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb; 24(3):465–73. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070643> PMID: 23431075
2. Xue H, Ix JH, Wang W, Brunelli SM, Lazarus M, Hakim R, et al. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan; 61(1):123–30. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.09.006> PMID: 23159234
3. Lorenzo V, Martn M, Rufino M, Hernandez D, Torres A, Ayus JC. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2004 Jun; 43(6).
4. Piwko C, Vicente C, Marra L, Jivraj F, Appel E, Wolpin J, et al. The STARRT trial: a cost comparison of optimal vs sub-optimal initiation of dialysis in Canada. *J Med Econ*. 2012; 15(1).
5. Grubbs V, Wasse H, Vittinghoff E, Grimes BA, Johansen KL. Health status as a potential mediator of the association between hemodialysis vascular access and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr; 29(4):892–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft438> PMID: 24235075
6. Malas MB, Canner JK, Hicks CW, Arhuidese IJ, Zarkowsky DS, Qazi U, et al. Trends in incident hemodialysis access and mortality. *JAMA Surg*. 2015 May; 150(5):441–8. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.3484> PMID: 25738981
7. Al-Jaishi AA, Lok CE, Garg AX, Zhang JC, Moist LM. Vascular Access Creation before Hemodialysis Initiation and Use: A Population-Based Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan 7;
8. Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Labeeuw M, Ayav C, Jacquelinet C, et al. Vascular access conversion and patient outcome after hemodialysis initiation with a nonfunctional arteriovenous access: a prospective registry-based study. *BMC Nephrol*. 2017 Feb 22; 18(1):74. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0492-y> PMID: 28222688
9. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May; 22 Suppl 2:i188–117.
10. 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations [Internet]. [cited 2016 Jan 5]. https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-50-0210_jag_dcp_guidelines-va_oct06_sectionc_ofc.pdf
11. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FTJ, et al. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg*. 2008 Nov; 48(5 Suppl).
12. Vassalotti JA, Jennings WC, Beathard GA, Neumann M, Caponi S, Fox CH, et al. Fistula first breakthrough initiative: targeting catheter last in fistula first. *Semin Dial*. 2012 May; 25(3):303–10. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2012.01069.x> PMID: 22487024
13. Oliver MJ, Quinn RR, Garg AX, Kim SJ, Wald R, Paterson JM. Likelihood of starting dialysis after incident fistula creation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar; 7(3):466–71. <https://doi.org/10.2215/CJN.08920811> PMID: 22344512
14. Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantzev AS. Arteriovenous Fistula Placement in the Elderly: When Is the Optimal Time? *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug 28;

15. Zhu M, Zhang W, Zhou W, Zhou Y, Fang Y, Wang Y, et al. Initial hemodialysis with a temporary catheter is associated with complications of a later permanent vascular access. *Blood Purif*. 2014; 37(2):131–7. <https://doi.org/10.1159/000360269> PMID: 24714631
16. Wasse H. Catheter-related mortality among ESRD patients. *Semin Dial*. 2008 Dec; 21(6):547–9. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00500.x> PMID: 19000119
17. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Gillen D, Caps M. Determinants of type and timing of initial permanent hemodialysis vascular access. *Kidney Int*. 2000 Feb; 57(2):639–45. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00885.x> PMID: 10652042
18. Pisoni RL, Zepel L, Port FK, Robinson BM. Trends in US Vascular Access Use, Patient Preferences, and Related Practices: An Update From the US DOPPS Practice Monitor With International Comparisons. *Am J Kidney Dis*. 2015 Feb 7;
19. Asano M, Thumma J, Oguchi K, Pisoni RL, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access care and treatment practices associated with outcomes of arteriovenous fistula: international comparisons from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract*. 2013; 124(1–2).
20. Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Canaud B, et al. Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Sep; 19(9):2334–40. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh363> PMID: 15252160
21. Noordzij M, Jager KJ, van der Veer SN, Kramar R, Collart F, Heaf JG, et al. Use of vascular access for haemodialysis in Europe: a report from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Oct; 29(10):1956–64. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu253> PMID: 25061126
22. Rapport REIN 2013 [Internet]. [cited 2016 Jan 5]. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf
23. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, de Cornelissen F, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Feb; 21(2):411–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi198> PMID: 16234286
24. Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov; 28(11):2670–7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft355> PMID: 23975843
25. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res*. 2007 Jan 6; 16(3):219–42. <https://doi.org/10.1177/0962280206074463> PMID: 17621469
26. Lee KJ, Carlin JB. Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. *Am J Epidemiol*. 2010 Mar 1; 171(5):624–32. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp425> PMID: 20106935
27. Pounds LL, Teodorescu VJ. Chronic kidney disease and dialysis access in women. *J Vasc Surg*. 2013 Apr; 57(4 Suppl):49S–53S.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.117> PMID: 23522719
28. Miller CD, Robbin ML, Allon M. Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003 Jan; 63(1):346–52. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00740.x> PMID: 12472802
29. Korten E, Toonder IM, Schrama YC, Hop WCJ, van der Ham AC, Wittens CHA. Dialysis fistulae patency and preoperative diameter ultrasound measurements. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 Apr; 33(4):467–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.10.035> PMID: 17196852
30. Peterson WJ, Barker J, Allon M. Disparities in fistula maturation persist despite preoperative vascular mapping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 3(2):437–41. <https://doi.org/10.2215/CJN.03480807> PMID: 18235150
31. Yuo TH, Chaer RA, Dillavou ED, Leers SA, Makaroun MS. Patients started on hemodialysis with tunneled dialysis catheter have similar survival after arteriovenous fistula and arteriovenous graft creation. *J Vasc Surg*. 2015 Dec; 62(6):1590–1597.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.076> PMID: 26372193
32. Lee T, Thamer M, Zhang Y, Zhang Q, Allon M. Outcomes of Elderly Patients after Predialysis Vascular Access Creation. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec; 26(12):3133–40. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014090938> PMID: 25855782
33. McGrogan D, Al Shakarchi J, Khawaja A, Nath J, Hodson J, Maxwell AP, et al. Arteriovenous fistula outcomes in the elderly. *J Vasc Surg*. 2015 Dec; 62(6):1652–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.067> PMID: 26483002
34. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney Int*. 2002 Jul; 62(1):329–38. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00436.x> PMID: 12081595

35. van der Veer SN, Ravani P, Coentrão L, Fluck R, Kleophas W, Labriola L, et al. Barriers to adopting a fistula-first policy in Europe: an international survey among national experts. *J Vasc Access*. 2015 Apr; 16(2):113–9. <https://doi.org/10.5301/jva.5000313> PMID: [25362987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362987/)
36. Mendelssohn DC, Malmberg C, Hamandi B. An integrated review of “unplanned” dialysis initiation: reframing the terminology to “suboptimal” initiation. *BMC Nephrol*. 2009; 10:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-10-22> PMID: [19674452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674452/)
37. Singhal R, Hux JE, Alibhai SMH, Oliver MJ. Inadequate predialysis care and mortality after initiation of renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2014 Aug; 86(2):399–406. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.16> PMID: [24552848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552848/)
38. Ocak G, Rotmans JI, Vossen CY, Rosendaal FR, Krediet RT, Boeschoten EW, et al. Type of arteriovenous vascular access and association with patency and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14.
39. Hughes SA, Mendelssohn JG, Tobe SW, McFarlane PA, Mendelssohn DC. Factors associated with suboptimal initiation of dialysis despite early nephrologist referral. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Feb; 28(2):392–7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs431> PMID: [23222418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23222418/)
40. Woo K, Lok CE. New Insights into Dialysis Vascular Access: What Is the Optimal Vascular Access Type and Timing of Access Creation in CKD and Dialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug 8; 11(8):1487–94. <https://doi.org/10.2215/CJN.02190216> PMID: [27401524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401524/)
41. Shechter SM, Skandari MR, Zalunardo N. Timing of arteriovenous fistula creation in patients With CKD: a decision analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014 Jan; 63(1).
42. Hecking M, Bieber BA, Ethier J, Kautzky-Willer A, Sunder-Plassmann G, Säemann MD, et al. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med*. 2014 Oct; 11(10):e1001750. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001750> PMID: [25350533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25350533/)
43. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2002 Jan; 61(1):305–16. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00117.x> PMID: [11786113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786113/)
44. Saran R, Elder SJ, Goodkin DA, Akiba T, Ethier J, Rayner HC, et al. Enhanced training in vascular access creation predicts arteriovenous fistula placement and patency in hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Ann Surg*. 2008 May; 247(5):885–91. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31816c4044> PMID: [18438128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18438128/)
45. Tuppin P, Cuerq A, Torre S, Couchoud C, Fagot-Campagna A. [Management of patients with end-stage renal disease prior to initiation of renal replacement therapy in 2013 in France]. *Nephrol Ther*. 2017 Apr; 13(2):76–86. PMID: [27839963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27839963/)
46. Dageforde LA, Harms KA, Feurer ID, Shaffer D. Increased minimum vein diameter on preoperative mapping with duplex ultrasound is associated with arteriovenous fistula maturation and secondary patency. *J Vasc Surg*. 2015 Jan; 61(1):170–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.06.092> PMID: [25065580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25065580/)
47. Fissell RB, Fuller DS, Morgenstern H, Gillespie BW, Mendelssohn DC, Rayner HC, et al. Hemodialysis patient preference for type of vascular access: variation and predictors across countries in the DOPPS. *J Vasc Access*. 2013 Sep; 14(3):264–72. <https://doi.org/10.5301/jva.5000140> PMID: [23599135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599135/)
48. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Fouque D, Laville M, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Aug; 29(8):1500–7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft388> PMID: [24064325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064325/)

S1 Table. Comparison between patients with functional arteriovenous fistula access at hemodialysis initiation included and not included in the study.

Characteristics	Included n=24 486 (%)	Not included n=4348 (%)	P-value
Men	65.0	64.7	0.758
Age (years, median (IQR))	70.4 (58.4-78.6)	70.1 (57.9-79)	0.094
Primary renal disease			<0.001
Hypertensive/Vascular	27.6	26.3	
Diabetic nephropathy	23.5	23.3	
Glomerulonephritis	12.4	9.2	
Polycystic kidney disease	10.2	7.1	
Other	16.5	15.5	
Unknown	10.1	18.4	
Diabetes	39.2	37.7	0.070
Number of cardiovascular comorbidities			<0.001
0	47.7	55.6	
1	25.8	22.8	
2	15.3	13.2	
3	7.9	6.0	
4 or 5	3.3	2.3	
Lower limb amputation	1.3	1.2	0.607
Malignancy	8.2	8.4	0.697
Mobility status			<0.001
Autonomous	87.9	83.7	
Needs assistance	9.4	11.9	
Totally dependent	2.7	4.5	
Body mass index (kg/m ²)			<0.001
< 18.5	4.3	6.2	
[18.5-25.0[40.0	41.9	
[25.0-30.0[32.7	31.4	
≥30.0	23.0	20.5	
Serum albumin (g/l, mean ±SD)	35.1 (5.7)	34.4 (6)	<0.001
Hemoglobin (g/dl, mean ±SD)	10.6 (1.5)	10.4 (1.7)	<0.001
Predialysis ESA treatment	63.7	32.2	<0.001
Estimated glomerular filtration rate (MDRD ml/min/1.73m ²)			<0.001
eGFR≤5	7.8	12.3	
5<eGFR≤10	54.9	46.5	
10<eGFR≤15	29.1	30.2	
15<eGFR≤20	6.5	8.6	
eGFR>20	1.7	2.4	
Emergency dialysis start	9.6	9.9	0.504
Facility type			<0.001
In center	92.2	91.9	
Satellite unit	4.2	3.5	
Self-dialysis	3.6	4.6	
Facility ownership			<0.001
Public university	18.2	17.4	
Public non-university	30.4	23.6	
Private for-profit	31.8	47.1	
Private not-for-profit	19.5	11.8	

Abbreviations: AV, arteriovenous; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; ESA, erythropoiesis-stimulating agents; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

S2 Table. Predictors of nonfunctional arteriovenous access in patients with emergency dialysis start (n^a= 4375).

Variables	Adjusted ^b OR (95% CI)	P-value	P-value for interaction with dialysis start condition
Women	1.30 (1.13-1.51)	0.001	0.444
Age (10-year increase)	0.94 (0.93-0.94)	0.057	0.029
Primary renal disease		0.065	0.021
Hypertensive/ Vascular	1.12 (0.86-1.47)		
Diabetic nephropathy	1.22 (0.91-1.63)		
Glomerulonephritis	1		
Polycystic kidneys	0.85 (0.56-1.28)		
Other	1.35 (1.02-1.79)		
Unknown	1.41 (1.03-1.92)		
Diabetes	0.97 (0.79-1.17)	0.734	<0.001
Number of cardiovascular comorbidities		0.683	0.003
0	1		
1	0.89 (0.74-1.08)		
2	0.89 (0.73-1.09)		
3	0.92 (0.73-1.17)		
4 or 5	0.98 (0.72-1.33)		
Lower limb amputation	1.80 (1.16-2.79)	0.007	0.537
Malignancy	1.14 (0.90-1.45)	0.277	0.779
Mobility		0.244	0.076
Autonomous	1		
Needs assistance	1.19 (0.97-1.46)		
Totally dependent	1.15 (0.86-1.53)		
Body mass index (kg/m ²)		0.051	0.566
< 18.5	1.27 (0.89-1.82)		
[18.5-25.0[1		
[25.0-30.0[1.11 (0.93-1.32)		
>=30.0	1.30 (1.07-1.57)		
Serum albumin (1-g/l increase)	0.97 (0.95-0.98)	<0.001	0.164
Anemia (hemoglobin < 10g/dl)	1.13 (0.97-1.31)	0.145	0.393
Predialysis ESA treatment	0.78 (0.68-0.90)	0.001	0.698
Estimated glomerular filtration rate (MDRD ml/min/1.73m ²)		0.143	0.690
eGFR≤5	1.34 (1.04-1.72)		
5<eGFR≤10	1.20 (1.01-1.43)		
10<eGFR≤15	1		
15<eGFR≤20	1.02 (0.75-1.38)		
eGFR>20	1.25 (0.77-2.03)		
Facility type		0.266	0.647
In center	1		
Satellite unit	0.58 (0.29-1.15)		
Self-dialysis	0.80 (0.44-1.45)		
Facility ownership		0.354	0.946
Public university	1		
Public non- university	0.73 (0.61-0.89)		
Private for-profit	0.63 (0.49-0.82)		
Private not-for-profit	0.85 (0.71-1.03)		
% Patients with an AV access created by region and by year (1% increase)	0.99 (0.99-1.00)	0.008	0.003
Time from AV access creation to hemodialysis initiation (months)		<0.001	0.470
[0,1[8.07 (6.54-9.97)		
[1,3[1.78 (1.45-2.19)		
[3,6[1.03 (0.82-1.31)		
[6,9[1.32 (1.00-1.73)		
[9,12[1.12 (0.82-1.53)		
≥12	1		

^a Mean number of patients with planned dialysis start through the 20 imputed data sets. ^bORs adjusted for year of hemodialysis initiation and region's annual percentage of patients with predialysis arteriovenous access creation in addition to all variables in Table 1. Abbreviations: OR: odds ratio; CI: confidence interval; ESA, erythropoiesis-stimulating agents; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; AV, arteriovenous.

Association of blood pressure with urinary sodium-to-potassium ratio in chronic kidney disease

Natalia Alencar de Pinho, MPH^{1*}, Jean Kaboré, PharmD, PhD^{2*}, Maurice Laville, MD³, Céline Lange^{1,4}, Christian Jacquelinet, MD, PhD^{1,4}, Christian Combe, MD, PhD⁵, Denis Fouque, MD, PhD⁶, Luc Frimat, MD, PhD⁷, Carol Ayav, MD, PhD⁸, Bruce M Robinson, MD, MS, FACP⁹, Tilman Drueke, MD¹, Ziad A Massy, MD, PhD^{1,10}, Bénédicte Stengel, MD, PhD¹ on behalf of the CKD-REIN Study Group

*Equally contributed

Affiliations

1. CESP, INSERM UMRS 1018, Université Paris-Sud, UVSQ, Université Paris-Saclay, Villejuif, France.
2. Institut de Recherche en Sciences de la Santé, CNRST, Ouagadougou, Burkina Faso ; Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.
3. Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Université Lyon, UCBL, Carmen, Pierre-Bénite, France.
4. Agence de Biomédecine, La Plaine Saint-Denis, France.
5. Service de Néphrologie Transplantation Dialyse Aphérèses, CHU de Bordeaux. INSERM Unité 1026, Université de Bordeaux, Bordeaux, France.
6. Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Université Lyon, UCBL, Carmen, Pierre-Bénite, France.
7. CHRU Nancy-Brabois. INSERM CIC-EC CIE6 - EA 4360 Apemac, Nancy Université, Vandœuvre-lès-Nancy, France.
8. Clinical Epidemiology, Inserm CIC-EC, CHU de Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France
9. Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI, USA.
10. Service de Néphrologie-Dialyse, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, France.

Corresponding author: Natalia Alencar de Pinho, Kidney & Heart Team, CESP INSERM 1018, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807, Villejuif, France. Phone: +33145595014. E-mail: natalia.alencar-de-pinho@inserm.fr

Word count: 305 for the abstract, 3296 for the main text.

Abstract

Background: In the general population, the urinary sodium-to-potassium ratio has been found to be more strongly associated with blood pressure (BP) than either urinary sodium or potassium alone. We sought to assess whether this was also the case among patients with chronic kidney disease (CKD).

Study design: Cross-sectional analysis.

Setting and Participants: 1658 participants with moderate to severe CKD under nephrology care in the CKD-REIN cohort study.

Predictors: Spot urine sodium-to-creatinine (uNa/Cr), potassium-to-creatinine (uK/Cr), and sodium-to-potassium (uNa/K) ratios.

Outcomes: Mean of 2 office readings of systolic, diastolic, mean arterial, and pulse pressures.

Results: Patients' median age was 68 (IQR 59-76) years; most were men (65.3%), had CKD stage 3 (54.9%), and albuminuria (71.7%). More than 90% had a history of arterial hypertension. Mean systolic and diastolic BP was 141/78 mm Hg. Median uNa/Cr, uK/Cr, and uNa/K ratios were 11.6 (7.9-16.3), 5.3 (4.1-7.0), and 2.2 (1.5-3.1), respectively. Spot uNa/Cr and uNa/K ratios were positively associated with systolic ($P=0.004$ for both urinary indices) and pulse pressures ($P=0.002$ and 0.02 , respectively). The mean difference in systolic BP between the highest and the lowest quartile (Q4-Q1) was 4.48 (95% CI, 1.81-7.16) mm Hg for uNa/Cr and 4.47 (95% CI, 1.91-7.03) mm Hg for uNa/K. Spot uK/Cr was not associated with any BP index. The higher the quartile of uNa/K, the higher the likelihood of uncontrolled ($P=0.07$) or apparently treatment-resistant hypertension ($P=0.03$). This was not observed for uNa/Cr.

Limitations: Use of a single urinary measurement.

Conclusions: High urinary sodium excretion – and hence high oral sodium intake – is associated with high BP in patients with moderate to severe CKD. In contrast, there was no association of BP with urinary potassium excretion. Urinary Na/K does not appear to add value in assessing the risk of high BP, except perhaps for monitoring hypertension control. Spot urine might be suitable for routine electrolyte monitoring.

Introduction

Arterial hypertension is the leading cause of cardiovascular morbidity and mortality in the world, and evidence links it to high sodium intake.¹ Global mean sodium intake (3.95 g/day) is nearly twice the WHO-recommended limit of 2 g/day.^{2,3} In France, a survey reported mean daily sodium intake of 2.8 g/day (7.0 g/day of salt).⁴ In the general population, both high sodium intake and low potassium intake, assessed by urinary excretion analyses, have been associated with elevated blood pressure levels⁵⁻¹¹ and hypertension onset.^{12,13} The association of urinary sodium with blood pressure follows a J-shaped curve, whereas the negative association with urinary potassium is linear, with steeper slopes in hypertensive than normotensive subjects.⁶ Meta-analyses of randomized clinical trials^{10,14} and cohort studies^{8,15} have unambiguously showed blood pressure reduction in response to increased potassium intake in both healthy people and those with hypertension. In contrast, the magnitude of blood pressure response to a reduction in sodium intake remains debated, as is the response in terms of cardiovascular and all-cause mortality.¹⁶⁻¹⁹ Studies in patients with chronic kidney disease (CKD), whose blood pressure is particularly difficult to control, are scarce. Short-term randomized trials in patients with moderate to severe CKD have showed that clinically relevant blood pressure reductions follow dietary sodium restriction.^{20,21} In observational studies, high sodium intake based on 24-hour urinary sodium excretion has been associated with increased systolic blood pressure at CKD stages 3-4,^{22,23} but not at stages 1-2,²⁴ while findings from two studies of potassium intake were contradictory.²⁵⁻²⁷

Interaction between sodium and potassium appears to be a key component of blood pressure regulation.²⁸ The sodium-to-potassium ratio has therefore been suggested as a stronger predictor of blood pressure than either sodium or potassium excretion alone.^{29,30} However, the method for assessing the intake of sodium and potassium is critical. The reliability of estimates from food questionnaires is poor, especially compared to repeated 24-

hour urine collection.³⁰ However, 24-hour urine sampling is difficult to obtain in cohort studies and not necessarily reliable in terms of completeness.^{31,32} Spot urine-based assessments have been proposed as a more practical alternative, based on urinary sodium-to-creatinine (uNa/Cr) or sodium-to-potassium (uNa/K) ratios.^{11,30,33,34} Whether spot uNa/K is more informative than spot uNa/Cr or uK/Cr alone for assessing blood pressure and hypertension control in patients with CKD has not yet been investigated.

We therefore tested the hypothesis that urinary sodium-to-potassium excretion is a stronger predictor of blood pressure level and hypertension control status than either urinary sodium or potassium excretion alone in patients with moderate or severe CKD. We studied these associations with both spot and 24-hour urine samples, to assess the suitability of spot urine samples for routine monitoring.

Methods

Study participants

CKD-REIN is an ongoing prospective cohort study conducted in 40 French hospitals that provide outpatient nephrology care, nationally representative geographically and for legal status (public, private non-profit and private for-profit). A total of 3033 adults with a proven CKD diagnosis and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/min/1.73m², neither dialyzed nor transplanted, were included from 2013 through 2016. Full information about participant selection and study design is available elsewhere.³⁵ The French Institute of Health and Medical Research (Inserm) Institutional Review Board (IRB00003888) approved the study protocol, and all participants signed informed consents.

Clinical and laboratory measurements

Patient data forms were completed by trained clinical research associates with information from patient interviews and medical records. We collected detailed medical history, including cardiovascular comorbidities and risk factors. Patients were classified with diabetes if mentioned in medical records, if they used glucose-lowering medication, or if they had HbA1c ≥ 7 . They were classified with dyslipidemia if stated in medical records or if they used lipid-lowering medications. Information on medication use, including antihypertensive agents, was obtained from drug prescriptions for the 3 months before the baseline interview. Height and weight were measured by nephrologists (or outpatient nurses) during a routine visit at study inclusion, and body mass index (BMI) was calculated. All patients were prescribed a set of standard blood and urine tests (recommended by French health authorities for routine CKD care), to be performed at their usual laboratory at study entry. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated from serum creatinine with the CKD-EPI equation³⁶ and

albuminuria (or equivalent) was classified according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guideline stages.³⁷

Blood pressure measurements and definition of hypertension status

Blood pressure was measured by nephrologists or outpatient nurses during a routine visit at study inclusion, according to each clinic's routine practices. No blood pressure reading was available for 78 (2.5%) participants, who were excluded from the study. Because 51.6% of the patients had only one blood pressure reading, their second blood pressure value was imputed (see details in the statistical analysis section). We used the mean of two blood pressure measurements for analyses and considered the following indices: systolic and diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure ($2 \times \text{diastolic} + \text{systolic blood pressure} / 3$), and pulse pressure (systolic - diastolic blood pressure). Arterial hypertension was defined as a medical history of hypertension or antihypertensive medication use. Participants were classified according to hypertensive status as follows: no hypertension; controlled hypertension, if systolic blood pressure < 140 mm Hg and diastolic blood pressure < 90 mm Hg while taking up to 3 antihypertensive drug classes; uncontrolled hypertension, if systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg while taking up to 3 antihypertensive drug classes (diuretics excluded); or apparently treatment-resistant hypertension, if systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg while taking 3 antihypertensive drug classes (including a diuretic), or if taking more than 3 antihypertensive drug classes independently of blood pressure level.

Assessment of urinary sodium and potassium excretion

Urinary sodium, potassium, and creatinine excretion was assessed either through second-void urine samples or through 24-hour urine collection, according to each clinic's routine practices. For the spot urine measurements, exclusion of outliers outside the

concentration ranges of 0.3–6.0 g/L, 0.1–4.0 g/L, and 11.3–284.1 mg/dL for sodium, potassium, and creatinine, respectively, left 1658 participants with valid values. These were then converted to international units ($\text{uNa mmol/L} = \text{uNa g/L} \times 0.023$, $\text{uK mmol/L} = \text{uK g/L} \times 0.039$, and $\text{Cr mmol/L} = \text{Cr mg/dL} \times 0.088$) before calculating uNa/Cr and uK/Cr . To describe sodium and potassium intake in this sample, we also used NHANES³⁸ and Kawasaki³⁹ equations to estimate 24-hour urinary Na and K excretion, respectively, from the spot urine samples. For participants with 24-hour urine collection, values were considered valid if the measured creatinine value was within the $\pm 25\%$ range of the estimated 24-hour creatinine excretion according to patient age, gender, body weight, and eGFR.⁴⁰

Statistical analyses

The main analysis included the 1658 participants with a valid spot urine measurement at baseline. Categorical variables are presented as percentages, and continuous variables as means \pm standard deviations or medians (interquartile range), depending on the normality of their distribution. Because of missing data for some variables, we performed multiple imputation of 50 datasets with the fully conditional specification method.^{41,42} The percentage of missing data was less than 5% for most variables, except for the second blood pressure reading (51.6%). Analyses through the 50 complete datasets were combined according to Rubin and Schenker's rules.⁴³ Median (interquartile range) spot uNa/K , uK/Cr , and uNa/Cr ratios were described according to age, sex, eGFR, and BMI and compared with the Mann-Whitney test. Crude and adjusted associations of blood pressure indices, with each of the 3 ratios modeled by 4-knot splines, were assessed with generalized linear models. Regression coefficients of comparison between quartiles of spot uNa/Cr , uK/Cr , and uNa/K ratios were obtained from the difference between the median values of each quartile. We also estimated adjusted odds ratios of hypertension control status (either uncontrolled or apparently treatment-resistant versus controlled hypertension) associated with quartiles of the three

ratios as described above. A sensitivity analysis was performed in the subgroup of participants with valid 24-hour urine collection, regardless of the availability of spot urine samples (n= 817). Two-sided significance tests were used, and P values <0.05 were considered significant. Robust variance estimates were used to account for facility clustering effects. All statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results

Patient characteristics

The characteristics of the 1658 patients included in the main analysis are presented in Table 1. Most were aged 65 years or more (62.8%), were men (65.3%), and had CKD stage 3 (54.9%) and moderately or severely increased albuminuria (71.7%). Mean systolic and diastolic blood pressure were, respectively, 141 and 78 mm Hg. More than 90% of the patients had a medical history of arterial hypertension, and only one third had controlled blood pressure. The median estimated 24-hour urinary sodium excretion was 2.4 g (IQR 1.6-3.5) (equivalent to 6.2 g, IQR 4.1-9.0, of salt/day), and estimated 24-hour urinary potassium 2.3 g (IQR 2.0-2.6). Table S1 and Figure S1 present estimated 24-hour values corresponding to those of spot uNa/Cr, uK/Cr, and uNa/K, and Figure S2 reports the relations between these three ratios. Older patients and women had higher uNa/Cr and uK/Cr than, respectively, younger patients and men (Fig 1). Obese patients had higher uNa/Cr and uNa/K than non-obese patients. None of the ratios varied with eGFR level.

Associations of spot urine sodium and potassium values with blood pressure and hypertension control status

In the crude analysis, spot uNa/Cr and uNa/K were significantly associated with systolic, mean arterial, and pulse pressures but not with diastolic pressure (Table S3). Mean systolic blood pressure was 137 and 145 mm Hg for the lowest and highest quartiles of spot uNa/Cr, respectively, and 138 and 143 mm Hg for those of spot uNa/K. Spot uK/Cr was not associated with any of the blood pressure indices. After restricted cubic spline modeling with adjustment for potential confounders, spot uNa/Cr and uNa/K remained positively associated with systolic and pulse pressures (Table 2). The mean difference in systolic blood pressure between the highest and the lowest quartile of both spot uNa/Cr and uNa/K was about 4.5

mm Hg. Mean arterial pressure remained significantly associated only with Na/Cr. The regression slopes of systolic (Fig 2) and pulse pressures (Fig S3) increased with rising uNa/Cr values up to 15 and were virtually flat thereafter. The same shape was observed as uNa/K values rose, with correlation likely stronger for ratios under 3. Estimated interactions with age, gender, eGFR, BMI, or diuretic use were not significant (data not shown).

Patients in the higher quartiles of uNa/K were more likely to have uncontrolled ($P = 0.07$) or apparently treatment-resistant hypertension ($P = 0.03$) than controlled hypertension (Table 3). Hypertension status was not associated with either uNa/Cr or uK/Cr.

Sensitivity analysis: associations of 24-hour urine sodium and potassium with blood pressure

The sensitivity analysis included 817 patients who had a valid 24-hour urine collection sample. These patients were more often men (70.4%) and less likely to have diabetes (36.6%) or heart failure (9.3%) than the main sample. Median 24-hour uNa and uK were 3.2 g (IQR 2.4-4.0) and 2.5 g (IQR 1.9-3.0), respectively. Median 24-hour uNa/K, uK/Cr, and Na/Cr were 2.2 (IQR, 1.6-3.0), 5.6 (IQR, 4.3-6.9), and 12.0 (IQR, 9.3-15.7), respectively.

There was no crude association between 24-hour uK/Cr or uNa/K and any of the blood pressure indices (Table S3). In contrast, an increasing trend in systolic blood pressure (from 139.7 mm Hg to 142.9 mm Hg for the first and last quartiles respectively, P for trend 0.07) and in pulse pressure (from 62.1 mm Hg to 65.0 mm Hg for the first and fourth quartiles respectively, P for trend 0.03) was observed with the higher quartiles of 24-hour uNa/Cr. However, these trends disappeared after adjustment for potential confounders (mean difference in systolic blood pressure between the highest and lowest quartile of 24-hour uNa/Cr of 0.42 [-1.88 to 2.71] mm Hg).

Discussion

The main finding of this study was that urinary sodium, but not potassium, was positively associated with systolic, mean arterial, and pulse pressures in patients with moderate or severe CKD. The urinary sodium-to-potassium ratio was similarly associated with systolic and pulse pressures and also significantly associated with apparently treatment-resistant hypertension. There was no association with diastolic blood pressure in this patient population. These findings clarify the association of sodium and potassium intake with blood pressure in patients with CKD compared with the general population. The study also demonstrates the suitability of spot urinary measurements for monitoring urinary electrolyte excretion in patients with CKD.

Some observational studies have found a positive association between blood pressure and urinary sodium excretion studies in the general population,^{5,6,11} while others report either no or a weak association.^{7,17} The largest observational study in this context is that by Mente et al, which showed a J-curve shaped relation between blood pressure and sodium intake, with a nadir at 2-3 g/day.⁶ In that study, the effect in systolic and diastolic blood pressure associated with higher sodium excretion (per 1 g/day increment) was weak in normotensive people (1.30 mm Hg for systolic and 0.58 mm Hg for diastolic pressure) and somewhat greater, but still relatively small, in those with hypertension (2.49 mm Hg for systolic and 0.91 mm Hg for diastolic pressure). Importantly, this study showed a clinically relevant effect on systolic blood pressure only among persons whose sodium intake exceeded 5 g/day. In our study, the median estimated sodium intake was 2.4 g/day, lower than that observed in the French population (2.8 g/day)⁴ but above the KDIGO recommendation of < 2 g/day for patients with CKD.³⁷ There was a virtually linear increase of systolic blood pressure as uNa/Cr values rose, up to 15 units. Little or no association with systolic blood pressure was observed for values in the highest quartile of uNa/Cr, which corresponded to an estimated

median sodium excretion of 4.0 g/day. It is worth noting that spot uNa/Cr and uK/Cr were both higher in women than men and in older compared with younger patients, likely due to their lower creatinuria level. However, we did not find any significant interaction between the ratios we studied and gender or age or with eGFR or BMI.

Compared to other studies of patients with similar levels of kidney function, our findings confirm the positive relation between sodium intake and systolic, but not diastolic, blood pressure.^{22,23} They further highlight the linearity of this relation up to a threshold of sodium intake, corresponding to uNa/Cr and uNa/K ratios of 15 and 3 units, respectively. In contrast, Koo et al. did not observe an association between systolic blood pressure and 24-hour urinary sodium excretion in Korean patients, the majority at CKD stages 1-3.²⁴ It thus appears likely that this association is more apparent in severe than in mild to moderate stages of CKD because of the increase in salt sensitivity as CKD worsens. Nevertheless, other factors certainly play a role, including baseline blood pressure, age, race, comorbidities, and genetics.^{17,19}

Our findings about urinary potassium excretion and blood pressure contrast with those made in general populations and in hypertensive patients, as an inverse association of potassium intake (based on urine measurements) with blood pressure levels has been reported in most of them.^{6,8,11,14} In patients with CKD, one study has reported that participants with higher urinary potassium excretion were more likely to have lower systolic blood pressure,²⁶ whereas another did not find this association,²⁵ as ours did not. Why then would the relation between potassium intake and blood pressure differ in patients with CKD? Many factors might explain the absence of an association between blood pressure and urinary potassium in CKD. First, potassium homeostasis in CKD requires endocrine and ion transport and adaptations to their distribution, different from distribution in the physiological state. In addition, extrarenal mechanisms of potassium elimination, in particular the gastrointestinal

route, could become increasingly important as kidney function declines.⁴³ Sandle et al observed an increase in rectal K⁺ secretion in patients with CKD, probably reflecting stimulation of an active K⁺ secretory process of uncertain mechanism.⁴⁴ Even though serum aldosterone was normal in their CKD patients, others have attributed this increase to secondary hyperaldosteronism.⁴⁵ Second, the normal association between potassium intake and blood pressure is almost certainly confounded by antihypertensive treatments, particularly the effects of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors and diuretics.⁴⁶ More than 75% of our CKD study population were receiving RAAS inhibitors, and half of them diuretics. Diabetes and old age represent further independent factors contributing to the disturbance of potassium homeostasis in CKD.⁴⁷ Third, dietary counseling for patients with CKD and prescription of oral potassium-binding drugs may help reduce, respectively, potassium intake and intestinal absorption.

A large body of evidence points out the interdependence between sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension and suggests that the sodium-to-potassium ratio might be more relevant than the assessment of each of these electrolytes separately.²⁸ In particular, meta-analyses of randomized clinical trials have showed either a sharper reduction in blood pressure associated with potassium supplementation in patients with high (≥ 4 g/day) versus low sodium excretion⁴⁸ or an independent association between a decrease in 24-hour uNa/K and in systolic blood pressure after adjustment for potassium supplementation in meta-regression.¹⁰ Moreover, uNa/K, assessed by 24-hour urine measurement, has been reported to be superior to sodium or potassium alone in predicting cardiovascular endpoints.²⁹ In our study, spot uNa/K was as informative as uNa/Cr in terms of systolic and pulse pressure levels, but slightly more informative than uNa/Cr for hypertension control status. Further investigation is needed to clarify the clinical value of such findings.

To our knowledge, this study is the first to investigate the relation of spot urine sodium and potassium measurements to blood pressure and hypertension control status in patients with CKD. Our results suggest that spot urine assessment may be suitable for monitoring salt intake in CKD patients, which is important given the burden and potential issues associated with 24-hour urine collection. For instance, in our study, fewer participants had 24-hour urine collected in routine practice, and about 40% of those urinary samples were excluded from the analysis because of poor data quality. Results from our sensitivity analysis based on 24-hour urinary measurements were consistent with those of the main analysis in terms of the direction of the association, but they did not reach statistical significance, likely because of effect dilution and smaller sample size. Furthermore, spot urine indices were modeled by using restricted cubic splines, which allowed clear appreciation of their non-linearity. We were able to adjust analyses for many potential confounders, including the main atherosclerotic diseases and antihypertensive drug use. Therefore, uNa/Cr, like the albumin-to-creatinine ratio, might be useful for patient monitoring and counseling.

This study has also several limitations. First, we used a single spot urine collection as a surrogate of daily intake, which may dilute the strength of its association with blood pressure. However, although this method may represent individual nutrient intake poorly, it is probably valid in cohort studies with large sample size.⁴⁹ Second, data were missing for a number of second blood pressure readings, and some covariates. Multiple imputation was performed to allow the use of all data available and to reduce selection bias. Finally, the observational nature of the study does not allow any causal interpretation, and further investigation is needed to assess whether cross-sectional associations observed in this study hold up longitudinally.

In conclusion, this study shows that high urinary sodium excretion – and hence high oral sodium intake – is associated with high blood pressure in patients with moderate or

severe CKD. In contrast, we failed to find an association with urinary potassium excretion. The urinary sodium-to-potassium ratio thus does not appear to add anything to the study of the association between these electrolytes and blood pressure, except perhaps that with hypertension control status. We suggest that spot urine samples may serve to monitor sodium intake in patients with CKD. Further investigation is needed to address whether spot urine assessment can improve prediction of outcomes in CKD.

Acknowledgements

We acknowledge the CKD-REIN study coordination staff for their efforts in setting up the CKD-REIN cohort: Marie Metzger, Elodie Speyer, Céline Lange, Sophie Renault, Reine Ketchemin and all the clinical research associates. We thank Jo Ann Cahn for editing the English version.

Authorizations

All legal autorizations were obtained including those from the Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS N°12.360), the *Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL N°DR-2012-469)*, and from the Kremlin-Bicêtre Comité de protection des personnes (CPP N°IDRCB 2012-A00902-41). CKD-REIN biological collection is registered in the management application of the COnservation D'Eléments du COrps Humain (CODECOCH N°-2012-1624). The Institut national de la santé et de la recherche médical (Inserm) Institutional Review Board approved the study protocol (IRB00003888). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03381950.

Funding

CKD-REIN is funded by the Agence Nationale de la Recherche through the 2010 «Cohortes-*Investissements d'Avenir* » program and by the 2010 national Programme Hospitalier de Recherche Clinique. CKD-REIN is also supported through a public-private partnership with Amgen, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline (GSK), since 2012, Lilly France since 2013, and Otsuka Pharmaceutical since 2015, Baxter and Merck Sharp & Dohme-Chibret (MSD France) from 2012 to 2017, Sanofi-Genzyme from 2012 to 2015, and Vifor Fresenius, since 2018. Inserm Transfert set up and has managed this partnership since 2011.

Financial disclosure

CKD-REIN is supported by a public-private partnership with funding from 9 pharmaceutical companies as listed above. All authors declare that they have no relevant financial interests.

Contributions

Research idea and study design: NAP, JK, BS; data acquisition: CL, BS, ZM; data analysis/interpretation: NAP, JK, ML, CL, CJ, CC, DF, LF, CA, BMR, TD, ZM, BS; statistical analysis: NAP; supervision or mentorship: TD, BS, ZM. Each author contributed important intellectual content during manuscript drafting or revision and accepts accountability for the overall work by ensuring that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work are appropriately investigated and resolved.

The CKD-REIN Study Group

Steering committee and coordination: Carole Ayav, Vanessa Besson-Dubourg, Serge Briançon, Dorothée Cannet, Christian Combe, Denis Fouque, Luc Frimat, Yves-Edouard Herpe, Christian Jacquelinet, Maurice Laville, Ziad A Massy, Christophe Pascal, Bruce M Robinson, Bénédicte Stengel, Céline Lange, Karine Legrand, Sophie Liabeuf, Marie Metzger, Elodie Speyer.

CKD-REIN investigators/ collaborators: Thierry Hannedouche, Bruno Moulin, Sébastien Mailliez, Gaétan Lebrun, Eric Magnant, Gabriel Choukroun, Benjamin Derouere, Adeline Lacraz, Guy Lambrey, Jean Philippe Bourdenx, Marie Essig, Thierry Lobbedez, Raymond Azar, Hacène Sekhri, Mustafa Smati, Mohamed Jamali, Alexandre Klein, Michel Delahousse, Christian Combe, Séverine Martin, Isabelle Landru, Eric Thervet, Ziad A Massy, Philippe Lang, Xavier Belenfant, Pablo Urena, Carlos Vela, Luc Frimat, Dominique Chauveau, Viktor Panescu, Christian Noel, François Glowacki, Maxime Hoffmann,

Maryvonne Hourmant, Dominique Besnier, Angelo Testa, François Kuentz, Philippe Zaoui,
Charles Chazot, Laurent Juillard, Stéphane Burtey, Adrien Keller, Nassim Kamar, Denis
Fouque, Maurice Laville.

Supplementary material

Table S1. Median (interquartile range) of estimated 24-hour urine sodium and potassium according to quartiles of spot urinary A) sodium-to-creatinine, B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

Table S2. Mean (SD) systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure according to quartiles of spot urine A) sodium-to-creatinine, B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

Table S3. Mean (SD) systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure according to quartiles of 24-hour urine A) sodium-to-creatinine, B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

Fig S1. Estimated 24-hour urine sodium and potassium as a function of spot urine sodium-to-creatinine, potassium-to-creatinine, and sodium-to-potassium ratios.

Fig S2. Relations between spot urine sodium-to-creatinine, potassium-to-creatinine, and sodium-to-potassium ratios.

Fig S3. Adjusted association of diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure with spot urine A) sodium-to-creatinine B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Powles J, Fahimi S, Micha R, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013;3(12). doi:10.1136/bmjopen-2013-003733
3. World Health Organization. WHO Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization 2012.
4. Gazan R, Béchaux C, Crépet A, et al. Dietary patterns in the French adult population: a study from the second French national cross-sectional dietary survey (INCA2) (2006-2007). *Br J Nutr*. 2016;(2016):1-16.
5. Khaw K, Bingham S, Welch A, et al. Blood pressure and urinary sodium in men and women: the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk). *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1397-1403.
6. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371(7):601-611.
7. Buendia JR, Bradlee ML, Daniels SR, Singer MR, Moore LL. Longitudinal effects of dietary sodium and potassium on blood pressure in adolescent girls. *JAMA Pediatr*. 2015;169(6):560-568.
8. Rose, G.; Stamler, J.; Stamler, R.; Elliott, P.; Marmot, M.; Pyorala, K.; Kesteloot, H.; Joossens, J.; Hansson, L.; Mancia G. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988;297(6644):319-328.
9. Zhang Z, Cogswell ME, Gillespie C, et al. Association between Usual Sodium and Potassium Intake and Blood Pressure and Hypertension among U.S. Adults: NHANES 2005-2010. *PLoS ONE*. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0075289
10. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015:1509-1520.
11. Jackson SL, Cogswell ME, Zhao L, et al. Association Between Urinary Sodium and Potassium Excretion and Blood Pressure Among Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2014. *Circulation*. 2018;137(3):237-246.
12. Lelong H, Blacher J, Baudry J, et al. Individual and Combined Effects of Dietary Factors on Risk of Incident Hypertension: Prospective Analysis From the NutriNet-Santé Cohort. *Hypertension*. 2017;70(4):712-720.
13. Kieneker LM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, et al. Urinary potassium excretion and risk of developing hypertension: The prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension*. 2014;64(4):769-776.

14. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346(9359):f1378. doi:10.1136/bmj.f1378
15. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612-623.
16. Frieden TR. Evidence for Health Decision Making - Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med*. 2017;377(5):465-475. doi:10.1056/NEJMra1614394
17. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD004022. doi:10.1002/14651858.CD004022.pub4
18. Graudal N. Dietary sodium: where science and policy conflict: impact of the 2013 IOM Report on Sodium Intake in Populations. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(2):9.
19. Nerbass FB, Calice-Silva V, Pecoits-Filho R. Sodium Intake and Blood Pressure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Salty Relationship. *Blood Purif*. 2018;45(1-3):166-172.
20. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, et al. A Randomized Crossover Trial of Dietary Sodium Restriction in Stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):399-407. doi:10.2215/CJN.01120216
21. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD010070. doi:10.1002/14651858.CD010070.pub2
22. Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2016;315(20):2200-2210.
23. Meng L, Fu B, Zhang T, Han Z, Yang M. Salt sensitivity of blood pressure in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2014;36(3):345-350.
24. Koo HS, Kim YC, Ahn SY, Oh SW, Kim S, Chin HJ. Analysis of Correlation between 24-Hour Urinary Sodium and the Degree of Blood Pressure Control in Patients with Chronic Kidney Disease and Non-Chronic Kidney Disease. *J Korean Med Sci*. 2014;29(Suppl 2):S117-S122.
25. Leonberg-Yoo AK, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urine Potassium Excretion, Kidney Failure, and Mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3):341-349.
26. He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary Sodium and Potassium Excretion and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016;27(4):1202-1212.
27. Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, et al. Potassium Homeostasis in Health and Disease: A Scientific Workshop Cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(6):844-858.

28. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1966-1978.
29. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, et al. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. *Arch Intern Med*. 2009;169(1):32-40.
30. Iwahori T, Miura K, Ueshima H. Time to Consider Use of the Sodium-to-Potassium Ratio for Practical Sodium Reduction and Potassium Increase. *Nutrients*. 2017;9(7):1-11.
31. He FJ, Appel LJ, Cappuccio FP, De Wardener HE, MacGregor GA. Does reducing salt intake increase cardiovascular mortality? *Kidney Int*. 2011;80(7):696-698.
32. McLean RM. Measuring population sodium intake: A review of methods. *Nutrients*. 2014;(6):4651-4662.
33. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Ijaz A, Moe OW, Elsayed EF, Reilly RF. Association of Urinary Sodium / Potassium Ratio with Blood Pressure : Sex and Racial Differences. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):315-322.
34. Uchiyama K, Yanai A, Ishibashi Y. Spot Urine-guided Salt Reduction in Chronic Kidney Disease Patients. *J Ren Nutr*. 2017;27(5):311-316.
35. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1500-1507.
36. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
37. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
38. Cogswell ME, Wang CY, Chen TC, et al. Validity of predictive equations for 24-H urinary sodium excretion in adults aged 18-39 y1-5. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6). doi:10.3945/ajcn.113.059436
39. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993;20(1):7-14.
40. Tynkevich E, Flamant M, Haymann J-P, et al. Decrease in urinary creatinine excretion in early stage chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e111949. doi:10.1371/journal.pone.0111949
41. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res*. 2007;16:219-242.
42. Lee KJ, Carlin JB. Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):624-632.

43. Rubin DB, Schenker N. Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med.* 1991;10(4):585-598.
44. Sandle GI, Gaiger E, Tapster S, Goodship TH. Enhanced rectal potassium secretion in chronic renal insufficiency: evidence for large intestinal potassium adaptation in man. *Clin Sci.* 1986;71(4):393-401.
45. Wilson DR, Ing TS, Metcalfe-Gibson A, Wrong OM. The chemical composition of faeces in uraemia, as revealed by in-vivo faecal dialysis. *Clin Sci.* 1968;35(2):197-209.
46. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):653-662.
47. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2007;46(12):823-829.
48. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA.* 1997;277(20):1624-1632.
49. Cobb LK, Anderson CAM, Elliott P, et al. Methodological Issues in Cohort Studies That Relate Sodium Intake to Cardiovascular Disease Outcomes: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(10):1173-1186.

Table 1. Population characteristics.

Characteristics	Total cohort (n=1658)
Age at inclusion, median (IQR)	68.0 (59.0-76.0)
Men, %	65.3
eGFR (ml/min/1.73m ²), mean (SD)	33.3 (12.1)
Albuminuria category, %	
A1 (normal to mildly increased)	28.3
A2 (moderately increased)	31.0
A3 (severely increased)	40.7
Diabetes, %	41.5
History of heart failure, %	12.6
History of coronary disease, %	23.1
History of cerebrovascular disease, %	11.1
History of PVD, %	16.0
Dyslipidemia, %	72.0
Smoking status, %	
Current	11.9
Never	40.4
Former	47.7
BMI, mean (SD)	28.3 (5.5)
Spot uNa/Cr, median (IQR)	11.6 (7.9-16.3)
Spot uK/Cr, median (IQR)	5.3 (4.1-7.0)
Spot uNa/K, median (IQR)	2.2 (1.5-3.1)
Systolic blood pressure (mm Hg), mean (SD)	140.9 (20.0)
Diastolic blood pressure (mm Hg), mean (SD)	77.8 (10.8)
Mean arterial pressure (mm Hg), mean (SD)	98.8 (12.1)
Pulse pressure (mm Hg), mean (SD)	63.1 (17.2)
Hypertensive status, %	
No HT	9.7
Controlled HT	33.9
Uncontrolled HT	24.7
Apparently treatment-resistant HT	31.7
Number of antihypertensive drug classes, %	
0	7.7
1	20.9
2	25.4
3	24.7
≥ 4	21.3
Diuretics, %	51.6
Thiazide diuretics, %	19.5
K-sparing diuretics, %	4.9
Loop diuretics, %	34.7
Beta-blockers, %	39.4
Ca-channel blockers, %	46.9

Table 1. Population characteristics (continued).

Characteristics	Total cohort (n=1658)
RAS inhibitors, %	76.8
ACE-inhibitors, %	33.4
ARBs, %	46.9
Renin inhibitors, %	1.4
Other antihypertensive drug classes*, %	11.9

* Centrally acting agents, peripherally adrenergic antagonists, and direct vasodilators.

Abbreviations: IQR, interquartile range; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SD, standard deviation; PVD, peripheral vascular disease; BMI, body mass index; uNa/Cr, urinary sodium-to-creatinine ratio; uK/Cr, urinary potassium-to-creatinine ratio; uNa/K, urinary sodium-to-potassium ratio; HT, arterial hypertension; RAS, renin-angiotensin system; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker.

Table 2. Adjusted* variations in systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure associated with quartiles of spot urine A) sodium-to-creatinine B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

	SBP (mm Hg)	P	DBP (mm Hg)	P	MAP (mm Hg)	P	PP (mm Hg)	P
A) Spot uNa/Cr								
Q1 <7.9	Ref	0.004	Ref	0.07	Ref	0.01	Ref	0.02
Q2 [7.9-11.6[1.82 (0.20-3.44)		0.57 (-0.36-1.50)		0.99 (-0.04-2.01)		1.25 (-0.09-2.59)	
Q3 [11.6-16.3[3.45 (1.56-5.33)		1.04 (-0.05-2.12)		1.84 (0.64-3.04)		2.41 (0.84-3.98)	
Q4 ≥16.3	4.48 (1.81-7.16)		1.09 (-0.49-2.66)		2.22 (0.50-3.93)		3.39 (1.18-5.61)	
B) Spot uK/Cr								
Q1 <4.1	Ref	0.3	Ref	0.3	Ref	0.2	Ref	0.6
Q2 [4.1-5.3[0.66 (-0.99-2.31)		0.58 (-0.37-1.54)		0.61 (-0.44-1.66)		0.07 (-1.3-1.45)	
Q3 [5.3-7.0[0.52 (-1.40-2.44)		0.63 (-0.52-1.78)		0.59 (-0.64-1.83)		-0.11 (-1.73-1.51)	
Q4 ≥7.0	-0.21 (-2.9-2.48)		0.36 (-1.25-1.97)		0.17 (-1.56-1.91)		-0.57 (-2.84-1.7)	
C) Spot uNa/K								
Q1 <1.5	Ref	0.004	Ref	0.4	Ref	0.08	Ref	0.002
Q2 [1.5-2.2[1.98 (0.27-3.69)		0.78 (-0.23-1.78)		1.18 (0.08-2.28)		1.20 (-0.21-2.61)	
Q3 [2.2-3.1[3.46 (1.56-5.36)		0.67 (-0.46-1.79)		1.60 (0.37-2.82)		2.79 (1.22-4.37)	
Q4 ≥3.1	4.47 (1.91-7.03)		0.23 (-1.27-1.72)		1.64 (0.01-3.27)		4.24 (2.11-6.37)	

*Adjusted for age, gender, eGFR, albuminuria category, history of diabetes, heart failure, dyslipidemia, BMI, and number of antihypertensive drug classes. Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; PP, pulse pressure; uNa/Cr, urine sodium-to-creatinine ratio; uK/Cr, urine potassium-to-creatinine ratio; uNa/K, urine sodium-to-potassium ratio; Ref, reference.

Table 3. Adjusted* odds ratios of hypertension status associated with quartiles of spot urine A) sodium-to-creatinine B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

Crude	Adjusted* OR			
	Uncontrolled HT vs controlled HT	p	Apparently treatment resistant HT vs controlled HT	p
A) Spot uNa/Cr				
Q1 <7.9	Ref		Ref	
Q2 [7.9-11.6[1.11 (0.86-1.43)	0.7	0.99 (0.79-1.23)	0.1
Q3 [11.6-16.3[1.20 (0.90-1.59)		1.20 (0.93-1.55)	
Q4 ≥16.3	1.27 (0.85-1.89)		1.52 (1.04-2.22)	
B) Spot uK/Cr				
Q1 <4.1	Ref		Ref	
Q2 [4.1-5.3[0.97 (0.76-1.24)	0.5	1.09 (0.85-1.39)	0.8
Q3 [5.3-7.0[0.87 (0.65-1.16)		1.04 (0.79-1.38)	
Q4 ≥7.0	0.76 (0.50-1.14)		0.96 (0.66-1.41)	
C) Spot uNa/K				
Q1 <1.5	Ref		Ref	
Q2 [1.5-2.2[1.23 (0.94-1.62)	0.07	1.03 (0.81-1.30)	0.03
Q3 [2.2-3.1[1.48 (1.09-2.00)		1.33 (1.02-1.74)	
Q4 ≥3.1	1.66 (1.12-2.47)		1.69 (1.16-2.44)	

* Adjusted for age, gender, eGFR, albuminuria category, history of diabetes, heart failure, dyslipidemia, and BMI. Abbreviations: OR, odds ratio; HT, arterial hypertension; uNa/Cr, urine sodium-to-creatinine ratio; uK/Cr, urine potassium-to-creatinine ratio; uNa/K, urine sodium-to-potassium ratio; Ref, reference.

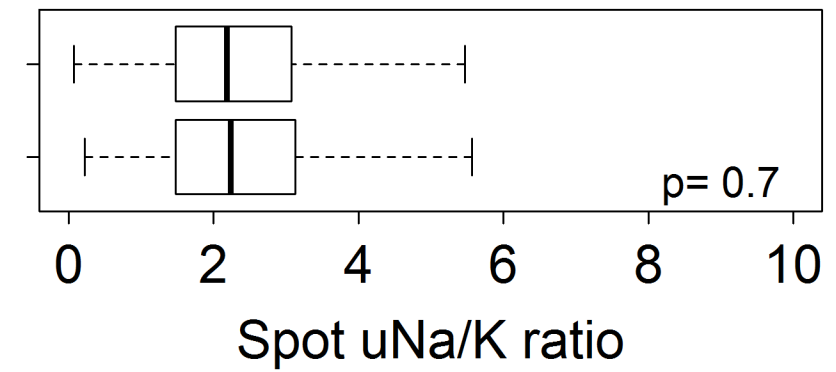
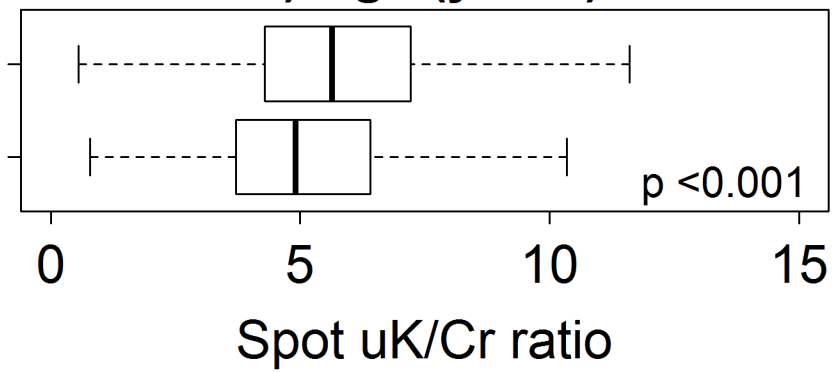
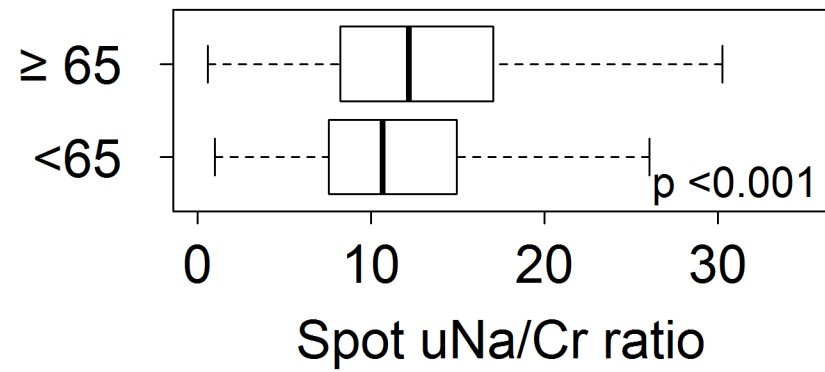
Figure legends

Fig 1. Distribution of spot urine sodium-to-creatinine, potassium-to-creatinine, and sodium-to-potassium ratios according to A) age, B) gender, C) eGFR, and D) body mass index.

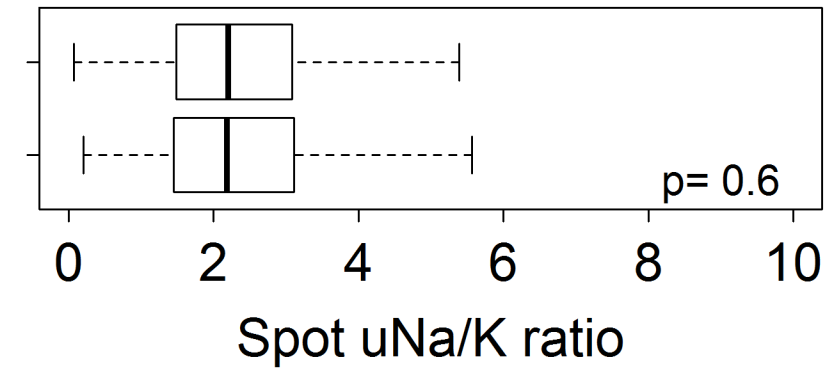
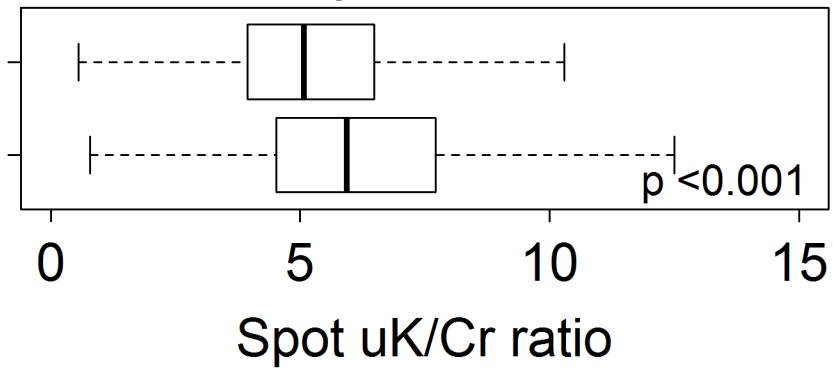
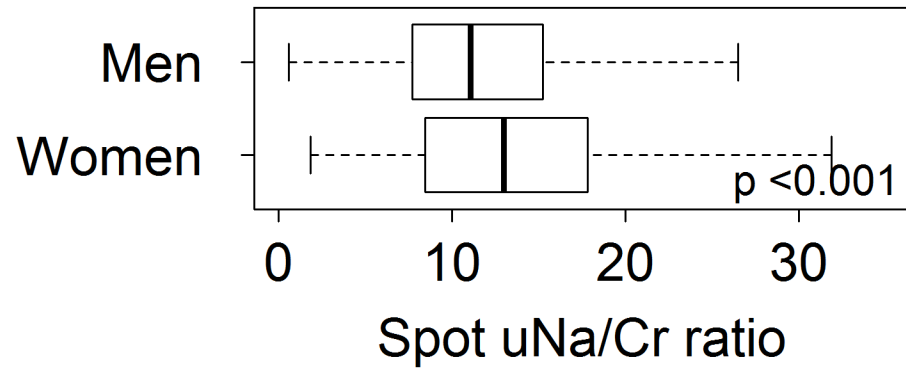
Abbreviations: uNa/Cr, urine sodium-to-creatinine ratio; uK/Cr, urine potassium-to-creatinine ratio; uNa/K, urine sodium-to-potassium ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index.

Fig 2. Adjusted* association of systolic blood pressure with spot urine A) sodium-to-creatinine, B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios. * Adjusted for age, gender, eGFR, albuminuria category, history of diabetes, heart failure, dyslipidemia, and BMI. Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; uNa/Cr, urine sodium-to-creatinine ratio; uK/Cr, urine potassium-to-creatinine ratio; uNa/K, urine sodium-to-potassium ratio

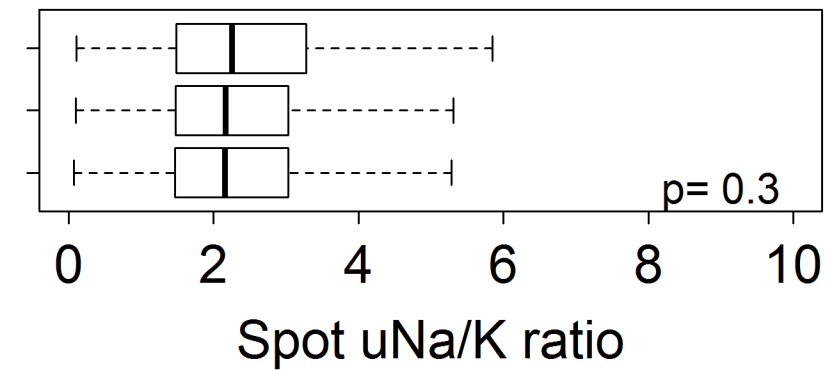
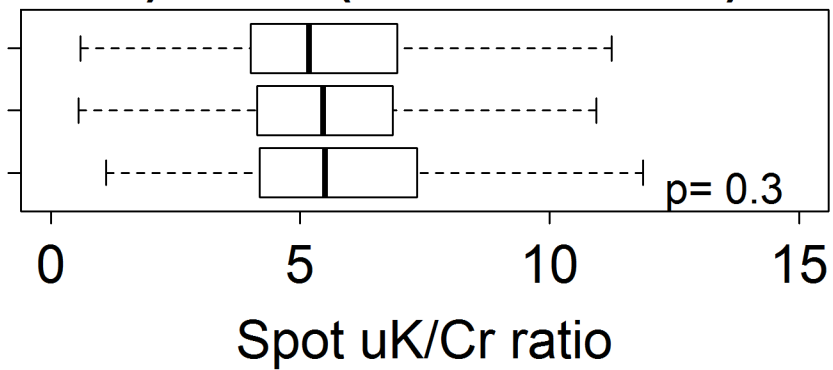
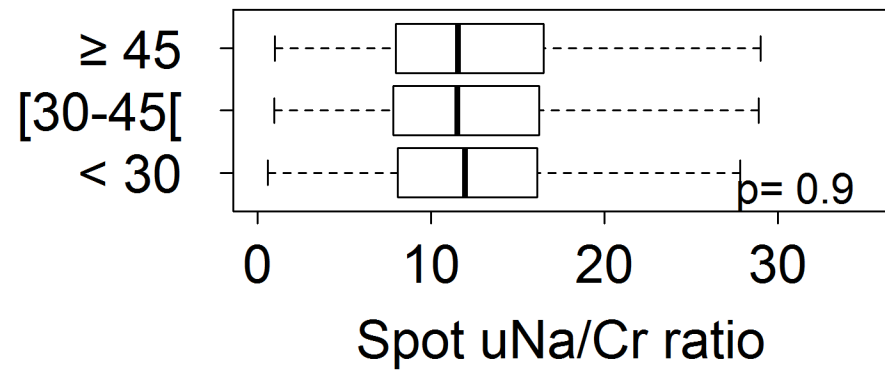
A) Age (years)



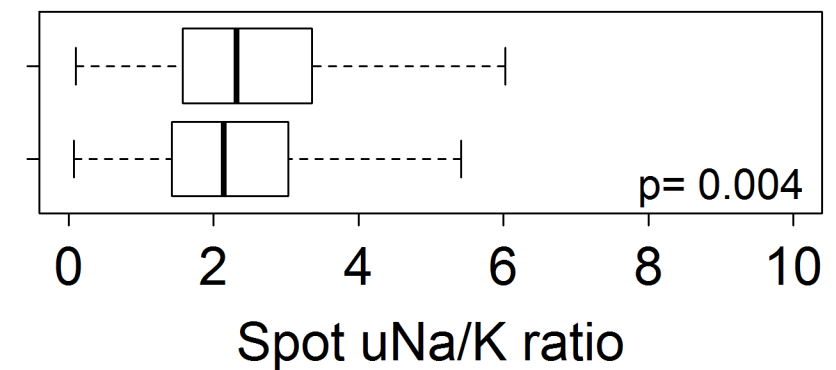
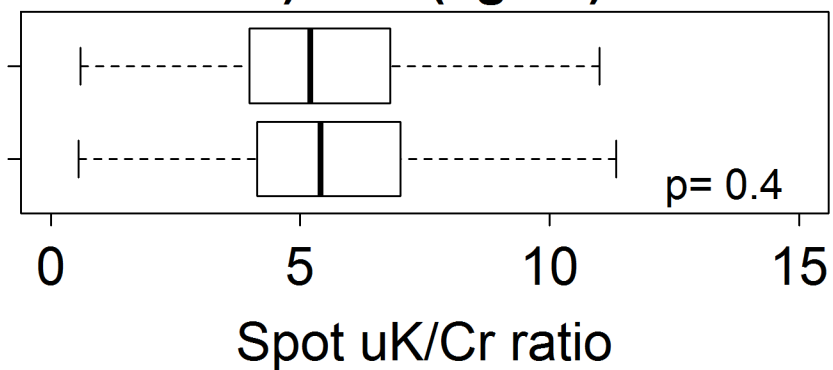
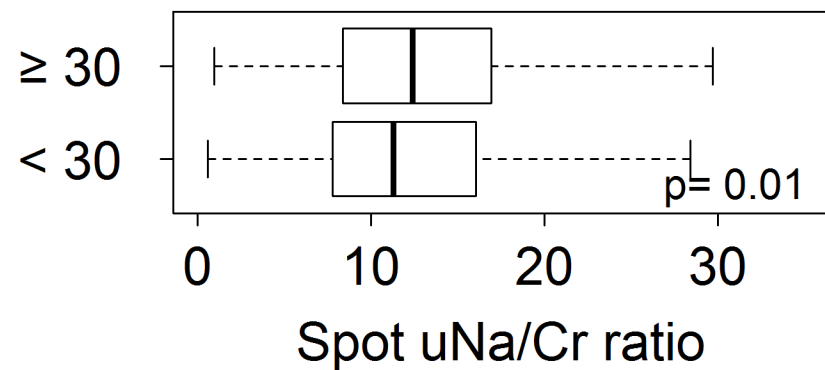
B) Gender



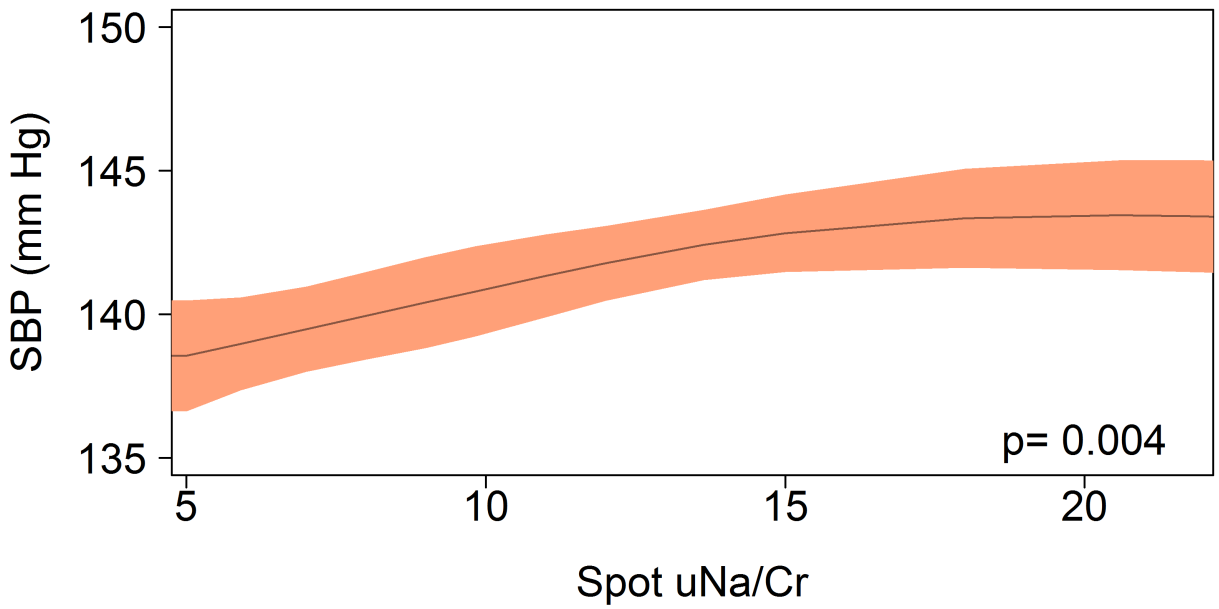
C) eGFR (mL/min/1.73m²)



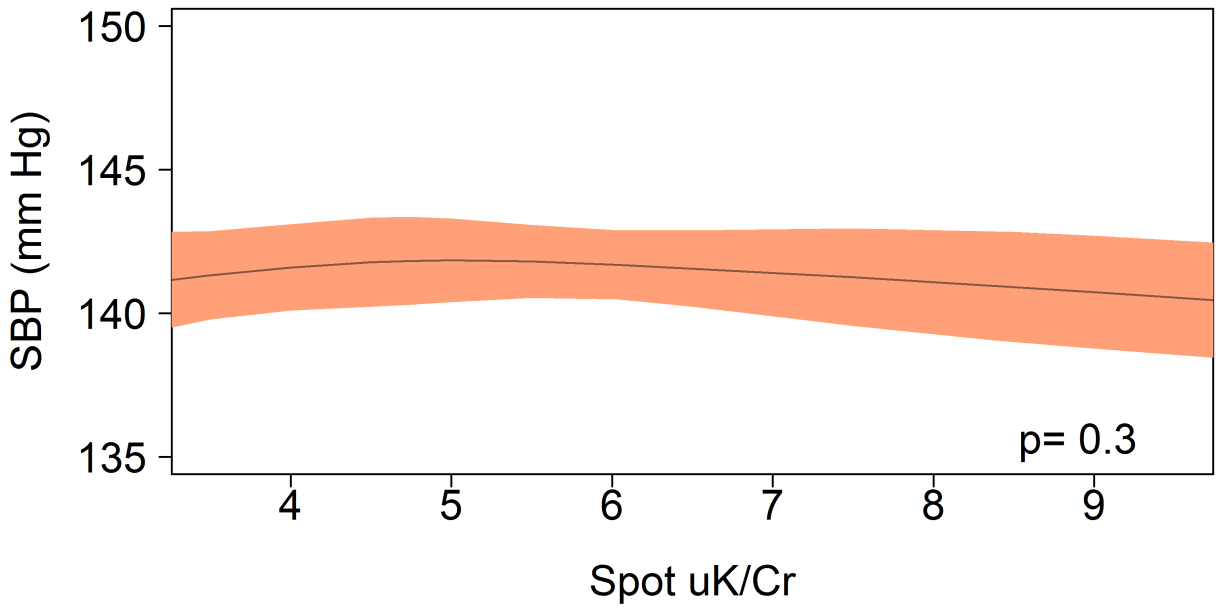
D) BMI (kg/m²)



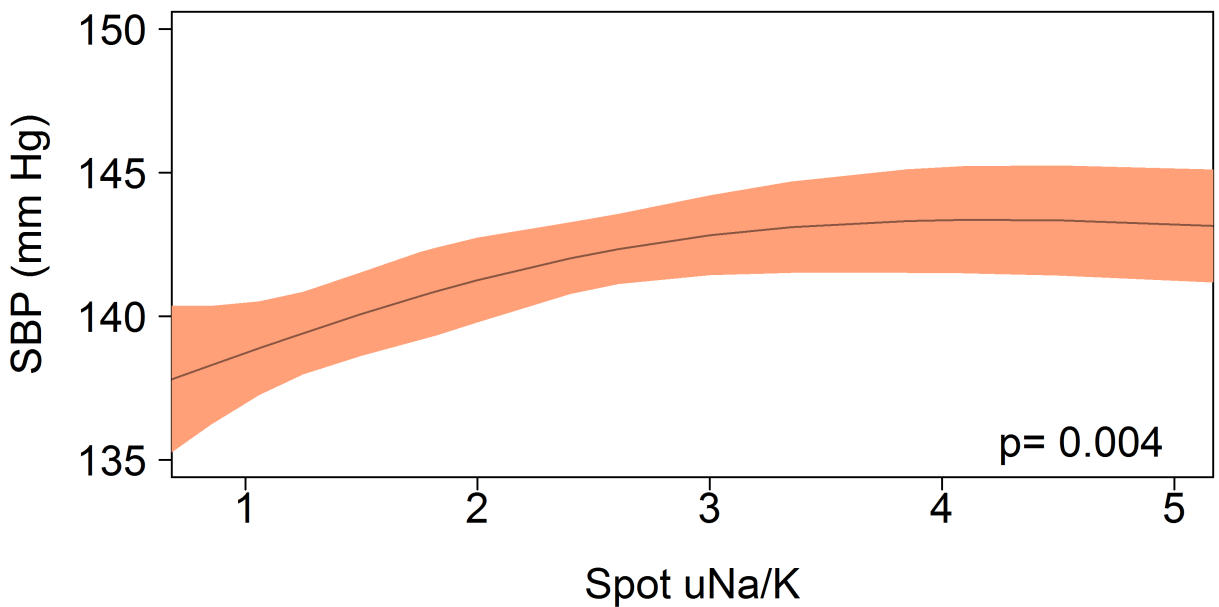
A) Spot uNa/Cr



B) Spot uK/Cr



C) Spot uNa/K



Supplementary material

Association of blood pressure with urinary sodium-to-potassium ratio
in chronic kidney disease

Centers participating in the CKD-REIN study

Clinical sites and investigators, by region:

Alsace: Prs T. Hannedouche and B. Moulin (CHU, Strasbourg), Dr A. Klein (CH Colmar).

Aquitaine: Pr C. Combe (CHU, Bordeaux), Dr J.P. Bourdenx (Clinique St Augustin, Bordeaux), Dr A. Keller, Dr C. Delclaux (CH, Libourne), Dr B. Vendrely (Clinique St Martin, Pessac), Dr B. Deroure (Clinique Delay, Bayonne), Dr A. Lacraz (CH, Bayonne).

Basse Normandie: Dr T. Lobbedez (CHU, Caen), Dr I. Landru (CH, Lisieux). Ile de France: Pr Z. Massy (CHU, Boulogne – Billancourt), Pr P. Lang (CHU, Créteil), Dr X. Belenfant (CH, Montreuil), Pr E. Thervet (CHU, Paris), Dr P. Urena (Clinique du Landy, St Ouen), Dr M. Delahousse (Hôpital Foch, Suresnes). Languedoc – Roussillon: Dr C. Vela (CH, Perpignan). Limousin: Dr Danthu Clément (CHU, Limoges). Lorraine: Dr H. Sekhri, Dr M. Smati (CH, Epinal), Dr M. Jamali, Dr B. Hacq (Clinique Louis Pasteur, Essey-les-Nancy), Dr V. Panescu, Dr M. Bellou (Polyclinique de Gentilly, Nancy), Pr Luc Frimat (CHU, Vandœuvre-les-Nancy). Midi-Pyrénées: Pr N Kamar (CHU, Toulouse). Nord-Pas-de-Calais: Prs C. Noël and F. Glowacki (CHU, Lille), Dr N. Maisonneuve (CH, Valenciennes), Dr R. Azar (CH, Dunkerque), Dr M. Hoffmann (Hôpital privé La Louvière, Lille). Pays-de-la Loire: Pr M. Hourmant (CHU, Nantes), Dr A. Testa (Centre de dialyse, Rezé), Dr D. Besnier (CH, St Nazaire). Picardie: Pr G. Choukroun (CHU, Amiens), Dr G. Lambrey (CH, Beauvais).

Provence-Alpes - Côte d'Azur: Pr S. Burtey (CHU, Marseille), Dr G. Lebrun (CH, Aix-en-Provence), Dr E. Magnant (Polyclinique du Parc Rambot, Aix-en-Provence). Rhône-Alpes: Pr M. Laville, Pr D. Fouque (CHU, Lyon-Sud) and L. Juillard (CHU Edouard Herriot, Lyon), Dr C. Chazot (Centre de rein artificiel Tassin Charcot, Ste Foy-les-Lyon), Pr P. Zaoui (CHU, Grenoble), Dr F. Kuentz (Centre de santé rénale, Grenoble).

Table S1. Median (interquartile range) of estimated 24-hour urinary sodium and potassium according to quartiles of spot urine A) sodium-to-creatinine, B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

	Estimated 24-hour uNa (g)	Estimated 24-hour uK (g)
A) Spot uNa/Cr		
Q1 <7.9	1.2 (0.8-1.6)	2.2 (1.8-2.5)
Q2 [7.9-11.6[2.1 (1.7-2.7)	2.3 (2.0-2.6)
Q3 [11.6-16.3[2.8 (2.2-3.6)	2.3 (2.0-2.6)
Q4 ≥16.3	4.0 (3.1-5.5)	2.4 (2.0-2.8)
B) Spot uK/Cr		
Q1 <4.1	2.2 (1.3-3.3)	1.8 (1.6-2.0)
Q2 [4.1-5.3[2.3 (1.6-3.4)	2.2 (2.0-2.4)
Q3 [5.3-7.0[2.5 (1.7-3.4)	2.4 (2.2-2.6)
Q4 ≥7.0	2.6 (1.7-4.0)	2.8 (2.5-3.1)
C) Spot uNa/K		
Q1 <1.5	1.3 (0.8-1.8)	2.4 (2.1-2.8)
Q2 [1.5-2.2[2.2 (1.7-2.8)	2.4 (2.1-2.7)
Q3 [2.2-3.1[2.8 (2.1-3.7)	2.2 (2.0-2.5)
Q4 ≥3.1	3.6 (2.6-4.9)	2.0 (1.7-2.3)

Abbreviations: uNa/Cr, urine sodium-to-creatinine ratio; uK/Cr, urine potassium-to-creatinine ratio; uNa/K, urine sodium-to-potassium ratio.

Table S2. Mean (SD) systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure according to quartiles of spot urine A) sodium-to-creatinine, B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	MAP (mm Hg)	PP (mm Hg)
C) Spot uNa/Cr				
Q1 <7.94	137.0 (18.9)	77.0 (10.7)	97.0 (11.8)	60.1 (16.0)
Q2 [7.94-11.61[139.9 (19.9)	78.4 (11.1)	98.9 (12.2)	61.5 (17.0)
Q3 [11.61-16.30[142.5 (20.5)	78.6 (10.7)	99.9 (12.1)	63.9 (17.9)
Q4 ≥16.30	144.5 (19.8)	77.3 (10.8)	99.7 (12.1)	67.2 (16.8)
P trend	<0.001	0.6	0.002	<0.001
B) Spot uK/Cr				
Q1 <4.09	139.9 (19.8)	77.9 (11.1)	98.5 (12.3)	62.0 (16.7)
Q2 [4.09-5.34[141.1 (20.0)	78.6 (11.0)	99.5 (12.2)	62.5 (17.1)
Q3 [5.34-6.95[141.2 (19.9)	77.4 (10.6)	98.6 (11.9)	63.8 (17.4)
Q4 ≥6.95	141.7 (20.2)	77.4 (10.7)	98.9 (12.1)	64.3 (17.3)
P trend	0.1	0.7	0.3	0.1
A) Spot uNa/K				
Q1 <1.47	138.2 (19.5)	77.0 (10.7)	97.4 (11.8)	61.2 (17.0)
Q2 [1.47-2.20[139.6 (19.9)	78.0 (10.9)	98.6 (12.3)	61.6 (16.7)
Q3 [2.20-3.10[142.5 (19.8)	78.4 (10.6)	99.8 (11.8)	64.2 (17.4)
Q4 ≥3.10	143.4 (20.4)	77.7 (11.1)	99.6 (12.5)	65.7 (17.1)
P trend	<0.001	0.3	0.005	<0.001

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; PP, pulse pressure; uNa/Cr, urine sodium-to-creatinine ratio; uK/Cr, urine potassium-to-creatinine ratio; uNa/K, urine sodium-to-potassium ratio.

Table S3. Mean (SD) systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure according to quartiles of 24-hour urine A) sodium-to-creatinine, B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.

	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	MAP (mm Hg)	PP (mm Hg)
24-hour uNa/Cr				
Q1 <9.31	139.7 (18.3)	77.6 (10.2)	98.3 (11.4)	62.1 (15.2)
Q2 [9.31-12.03[140.4 (18.9)	79.9 (10.4)	100.1 (11.9)	60.5 (15.0)
Q3 [12.03-15.72[142.1 (20.3)	78.9 (9.9)	100.0 (11.8)	63.1 (16.9)
Q4 ≥15.72	142.9 (19.7)	77.9 (9.7)	99.6 (11.2)	65.0 (17.3)
P trend	0.07	0.7	0.3	0.03
24-hour uK/Cr				
Q1 <4.32	141.4 (18.7)	79.5 (10.9)	100.1 (11.8)	61.9 (15.7)
Q2 [4.32-5.55[141.3 (19.9)	78.8 (10.1)	99.6 (11.7)	62.5 (16.6)
Q3 [5.55-6.88[141.8 (17.8)	78.6 (9.5)	99.7 (10.7)	63.2 (15.3)
Q4 ≥6.88	140.6 (20.8)	77.5 (9.9)	98.5 (12.0)	63.1 (17.0)
P trend	0.7	0.07	0.2	0.4
24-hour uNa/K				
Q1 <1.60	141.0 (20.3)	77.7 (10.3)	98.8 (12.3)	63.2 (16.0)
Q2 [1.60-2.24[140.1 (18.2)	78.9 (10.0)	99.3 (11.2)	61.2 (15.4)
Q3 [2.24-2.98[141.0 (19.8)	78.9 (9.2)	99.6 (11.2)	62.1 (16.6)
Q4 ≥2.98	143.1 (18.9)	78.9 (10.7)	100.3 (11.6)	64.2 (16.7)
P trend	0.2	0.3	0.2	0.5

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; PP, pulse pressure; uNA/Cr, urine sodium-to-creatinine ratio; uK/Cr, urine potassium-to-creatinine ratio; uNa/K, urine sodium-to-potassium ratio.

Fig S1. Estimated 24-hour urinary sodium and potassium as a function of spot urine sodium-to-creatinine, potassium-to-creatinine, and sodium-to-potassium ratios. Conditional means were smoothed by using `geom_smooth` function, method `gam`, from `ggplot2` package in R.

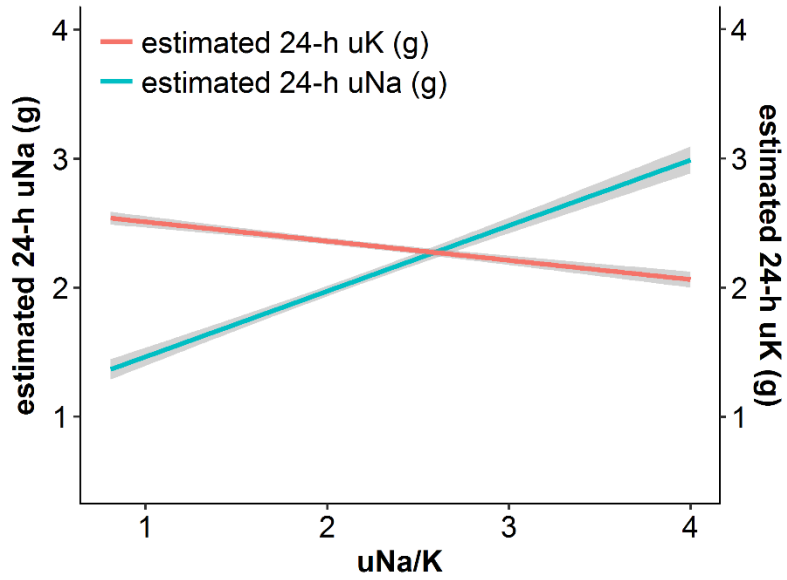
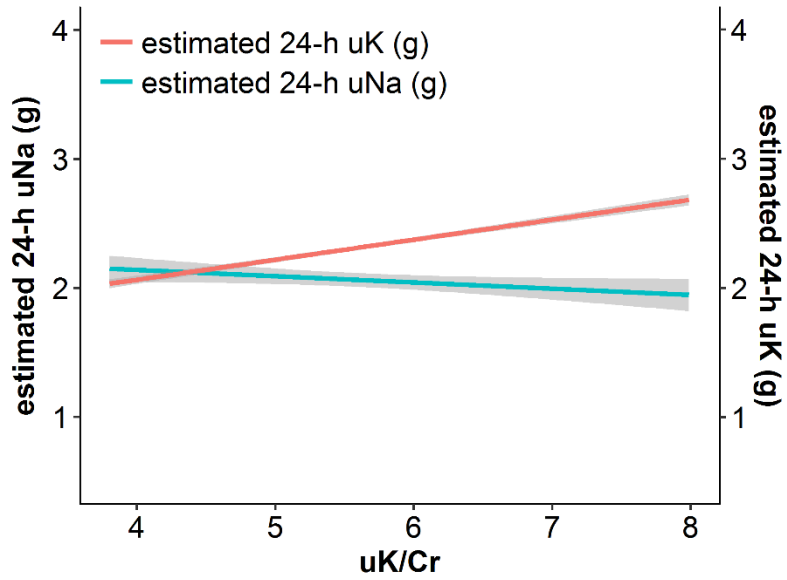
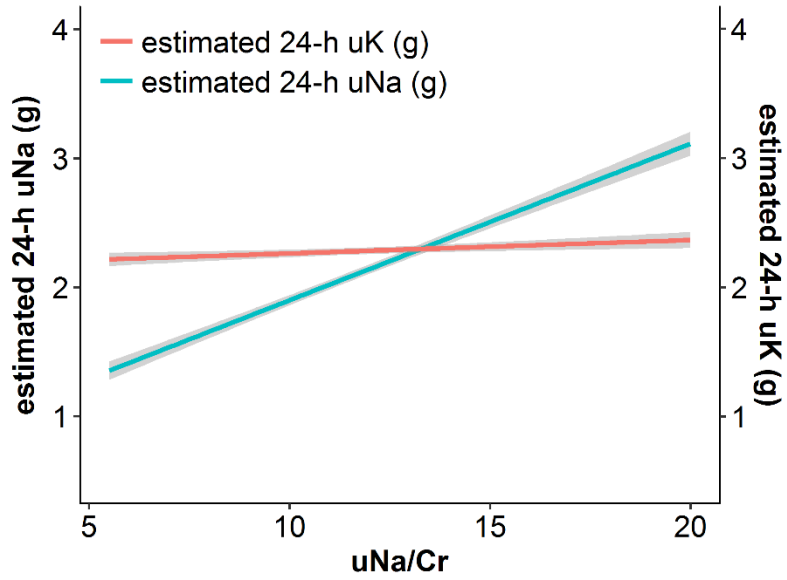


Fig S2. Relations between spot urine sodium-to-creatinine, potassium-to-creatinine, and sodium-to-potassium ratios. Conditional means were smoothed by using `geom_smooth` function, method `gam`, from `ggplot2` package in R.

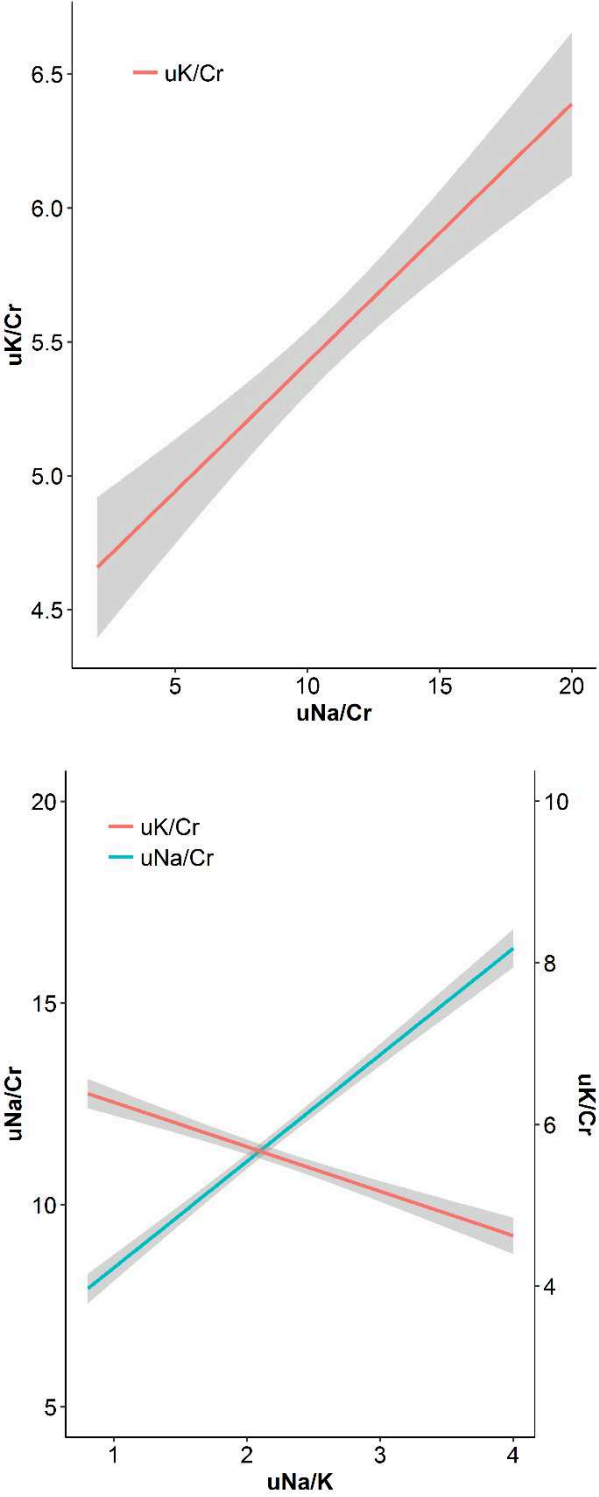
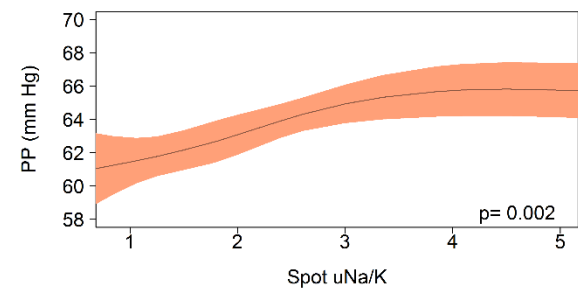
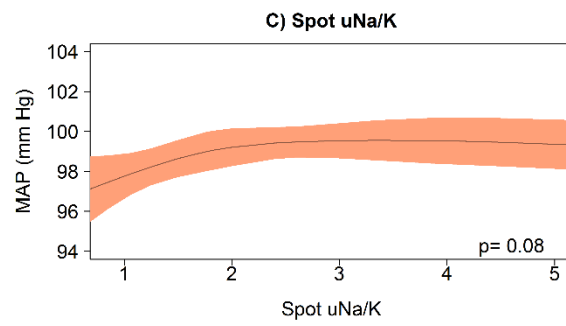
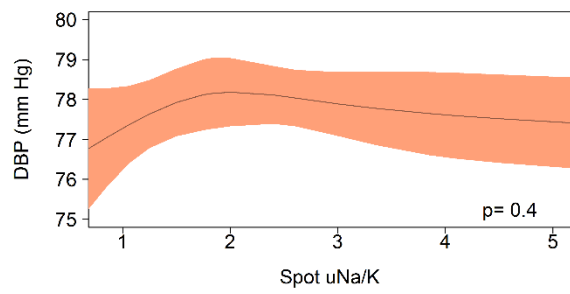
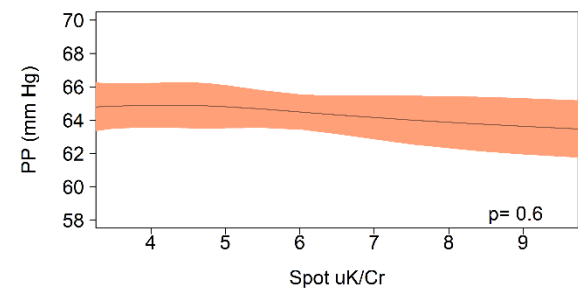
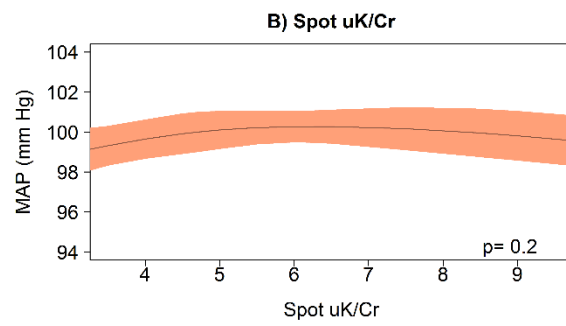
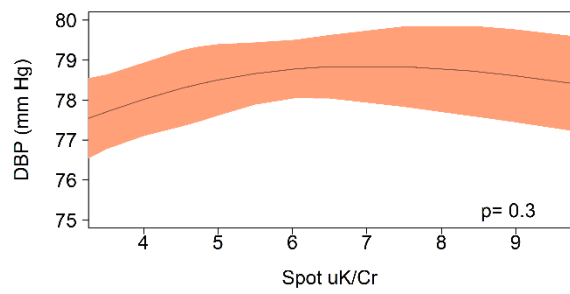
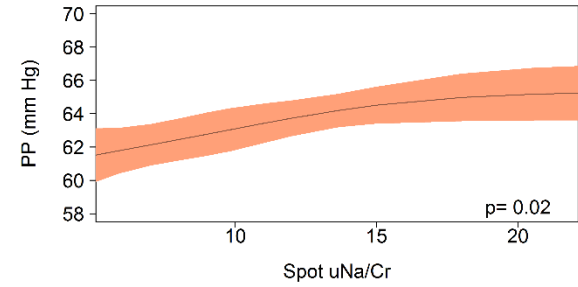
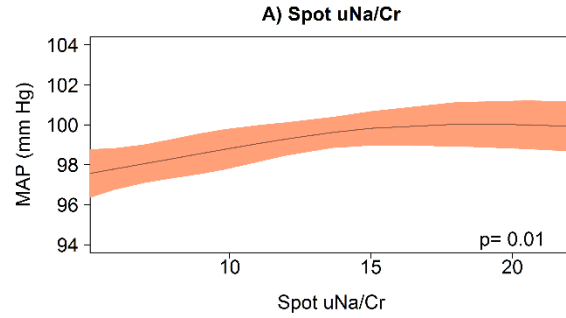
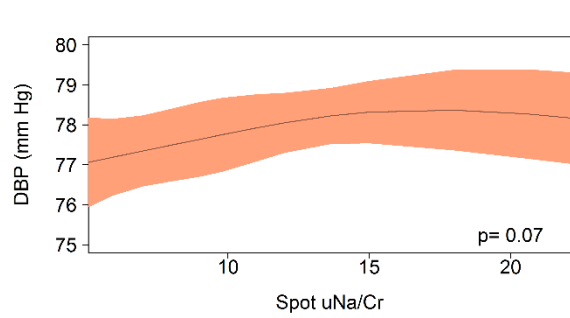


Fig S3. Adjusted association of diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure with spot urine A) sodium-to-creatinine B) potassium-to-creatinine, and C) sodium-to-potassium ratios.



International variations in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease

Natalia Alencar de Pinho,¹ MPH; Adeera Levin,² MD, FRCPC, FACP, CM; Masafumi Fukagawa,³ MD, PhD; Wendy E Hoy,⁴ AO, FAA, FRACP; Roberto Percoits-Filho,⁵ MD; Helmut Reichel,⁶ MD; Bruce Robinson,⁷ MD, MS, FACP; Chagriya Kitiyakara,⁸ MBBS, FRCP; Jinwei Wang,⁹ PhD; Kai-Uwe Eckardt,¹⁰ MD, PhD; Vivekanand Jha,¹¹ MD; Kook-Hwan Oh,¹² MD; Laura Sola,¹³ MD; Susanne Eder,¹⁴ PhD; Martin de Borst,¹⁵ MD, PhD; Maarten Taal,¹⁶ MBChB, MD; Harold I Feldman,¹⁷ MD, MSCE; Bénédicte Stengel,¹ MD, PhD; the International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD)

¹Paris Saclay University, Paris-Sud Univ, UVSQ, CESP, INSERM U1018, Renal and Cardiovascular Epidemiology Team, Villejuif, France

²BC Renal Agency, University of British Columbia, Vancouver, Canada

³Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan

⁴Centre for Chronic Disease, Faculty of Medicine, University of Queensland, Queensland, Australia

⁵School of Medicine, Pontificia Universidade Catolica do Parana, Curitiba, Brazil

⁶Nephrological Center, Villingen-Schwenningen, Germany

⁷Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI, USA

⁸Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Department of Medicine, Bangkok, Thailand

⁹Renal Division, Peking University First Hospital; Peking University Institute of Nephrology, Beijing, China

¹⁰Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité, University-Medicine, Berlin, Germany

¹¹George Institute for Global Health, University of New South Wales, New Delhi, India

¹²Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

¹³NRHP-URU, Centro de Dialisis CASMU, Montevideo, Uruguay

¹⁴Innsbruck Medical University, Department of Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Innsbruck, Austria

¹⁵Department of Medicine, Division of Nephrology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

¹⁶Division of Medical Sciences and Graduate Entry Medicine, University of Nottingham, United Kingdom

¹⁷University of Pennsylvania, Departments of Biostatistics and Epidemiology, and Medicine and the Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics; Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia

Collaborators (see collaborators list on page 17)

Corresponding author: Bénédicte Stengel, Kidney & Heart Team, CESP INSERM 1018, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807, Villejuif, France. Phone: +33145595014. E-mail: benedicte.stengel@inserm.fr

Running headline: International variation in BP control in CKD

Abstract

Although blood pressure (BP) control is a major goal in chronic kidney disease (CKD), no worldwide overview of either its achievement or antihypertensive prescriptions is currently available. We compared crude prevalence of uncontrolled BP among 17 cohort studies, including 34 602 individuals with eGFR <60 ml/min/1.73m² and treated hypertension across 4 continents, and estimated observed to expected prevalence ratios (PR) for each cohort, adjusted for potential confounders. Crude prevalence of BP ≥ 140/90 mm Hg varied from 28% to 61% and of BP ≥ 130/80 from 54% to 84%. Adjusted PR indicated poorer hypertension control than expected in cohorts from European countries, India, and Uruguay, and better control in those from Australia, and North American and high-income Asian countries. More than 30% of participants used four antihypertensive drug classes or more in North American and some European cohorts, but this practice was less common elsewhere. RAAS inhibitors were the most common antihypertensive drugs, prescribed for 54% to 91% of cohort participants. Differences for other drug classes were much stronger, ranging from 11% to 79% for diuretics, 22% to 70% for beta-blockers, and 27% to 75% for calcium-channel blockers. The confounders studied explain only a part of the international variation in BP control among individuals with CKD. The considerable heterogeneity in prescription patterns worldwide calls for further investigation into the impact of different approaches on patient outcomes.

Keywords: chronic kidney disease, hypertension control, antihypertensive treatment, international health

Introduction

Arterial hypertension is highly prevalent in chronic kidney disease (CKD) and contributes strongly to its adverse outcomes.¹ The major benefits of lowering blood pressure (BP) for survival and cardiovascular outcomes are well established, as are those of inhibiting the renin angiotensin-aldosterone system (RAAS) to slow CKD progression to end-stage renal disease (ESRD).²⁻⁸ BP control and RAAS inhibitor use are therefore major goals in the management of patients with CKD,⁹ although no consensus exists about the ideal BP level. Current guidelines agree on a systolic/diastolic BP target of less than 140/90 mm Hg in CKD patients without diabetes and albuminuria, but whether lower levels should be recommended for those with these conditions remains controversial.⁹⁻¹⁵ Results from the SPRINT trial⁴ and from recent systematic reviews with meta-analyses^{5,16} suggest that patients with a broad spectrum of comorbidities, including CKD, may benefit from systolic BP as low as 120 mm Hg. At the same time, there is concern about intolerance and adverse effects from aggressive BP lowering in frail or elderly individuals, and higher BP targets are therefore considered for this population.^{9,14} Information about current practices in BP control and antihypertensive therapy in CKD worldwide remains sparse.

Several studies have reported poor BP control in CKD with an apparent two-fold variability across countries. Prevalence rates of uncontrolled hypertension above 140/90 mm Hg in individuals with CKD range from near 35% in South Korea¹⁷ and the US^{18,19} to more than 70% in Turkey²⁰; those of BP above 130/80 mm Hg vary from 55% to 65% in the US,^{18,19} 65% in the UK,²¹ 75% in Germany,²² 80% in Japan,²³ and close to 90% in China.^{24,25} Some sources of these variations among different populations may include CKD severity, prevalence of risk factors, and patterns of antihypertensive treatment. Better understanding of these would help define priorities for prevention and identify best practices in BP management.

The international Network of Chronic Kidney Disease (iNET-CKD) cohort studies is an open network of independently funded CKD cohort studies. Endorsed by the International

Society of Nephrology, it was established to promote collaborative research, foster exchange of expertise, and create opportunities for research training.²⁶ We used data from these cohorts to conduct international comparisons of the prevalence of uncontrolled BP in adults with CKD before and after adjustment for well-known risk factors for poor hypertension control. We also described patterns of antihypertensive therapy prescription by study cohort and world region in this population.

Results

Participant characteristics by study

Analysis included 34 602 participants from 17 studies. Table 1 presents the participants' characteristics by study. They were mainly elderly, with median age mostly exceeding 60 years. Participants were more often men, except in the Australian CKD-QLD and the CKDopps Brazil, in which the sex ratios approached 1:1 and in the European PROVALID and RRID, both of which included general practice (GP) patients, predominantly women. Other study variables were more heterogeneous. The percentage of individuals with a high educational level (≥ 12 years of formal education) ranged from 9 to 79%, and diabetes prevalence from 20 to 100%, depending on the background population or study design. Median BMI was lowest (23 to 26 kg/m²) in cohort studies from Asia and highest (31 kg/m²) in those from the US. Overall, current smoking was uncommon, except in the Chinese C-STRIDE cohort where the observed high prevalence may be attributed to the pooling of current and former smokers. Prevalence of moderate and severe albuminuria (KDIGO A2 or A3) varied widely across cohort studies, from 20% in the incident Uruguayan NRHP to 91% in the Japanese CKD-JAC.

Table 1. Patient characteristics by study.

Mean blood pressure and prevalence of uncontrolled hypertension by study

Mean systolic BP differed by 15 mm Hg between the lowest (Korean KNOW-CKD) and highest (French CKD-REIN) values in the cohorts we analyzed (Table 2). Likewise, a 12-mm Hg-variation in mean diastolic BP was observed between the lowest (Canadian CanPREDDICT) and highest (Indian ICKD) values. In contrast, standard deviations for both measures were homogeneous across studies. The higher the BP threshold, the larger the variation in prevalence of uncontrolled hypertension. Thus the lowest and highest prevalence rates differed by a factor of 1.4 for BP $\geq 130/80$ mm Hg, by 2.2 for BP $\geq 140/90$ mm Hg, and by 5.4 for BP $\geq 150/90$ mm Hg in participants, all aged 60 years or older. Overall, the

prevalence of uncontrolled BP was lower in cohorts from high-income Asian and North American countries, and higher in nephrology cohorts from Europe.

Table 2. Mean systolic and diastolic blood pressure (mm Hg) and prevalence of uncontrolled hypertension according to blood pressure target, by study.

Prevalence ratios of uncontrolled hypertension

Ratios of observed to expected prevalence rates of uncontrolled hypertension were not substantially affected by adjustment for age, gender, diabetes, and eGFR, regardless of BP threshold (Figure 1A and Supp Tables 3 and 4). In contrast, further adjustment for history of cardiovascular disease, BMI, and most importantly for albuminuria (Fig 1B) increased the prevalence ratios of BP $\geq 140/90$ mm Hg in the ICKD and NRHP incident cohorts (from +11% to +26% and +10% to +23%, respectively), while that in CKD-REIN decreased from +39% to +29%. In the UK RRID study and the Thai CORE-CKD, prevalence ratios of BP $\geq 140/90$ mm Hg became close to one and were no longer significant after adjustment. In the final and most complex adjustment model (further including education level and current smoking, Fig 1C), the prevalence ratio of uncontrolled hypertension was highest in the ICKD cohort and then most of the European studies (CKD-REIN, German GCKD, and PSI-BIND Netherlands). Results were similar for BP $\geq 130/80$ mm Hg, but for BP $\geq 150/90$ mm Hg in individuals aged 60 years or over, the GCKD prevalence ratio notably exceeded those from other studies (+54%, Supp Table 5). Consistently, prevalence ratios of uncontrolled hypertension (regardless of threshold or adjustment model) were significantly lower than 1 in cohorts from North America (US CRIC and CKDopps, CanPREDDICT), high-income Asia (KNOW-CKD, CKD-JAC), and Australia (CKD-QLD). Adjusted odds ratios for uncontrolled hypertension associated with known risk factors were quite similar between BP $\geq 130/80$ and $\geq 140/90$ mm Hg (Supp Tables 6 and 7). Except for albuminuria and education, they tended to be non-significant for BP $\geq 150/90$ mm Hg in individuals aged 60 or over (Supp Table 8).

Figure 1A-C. Adjusted prevalence ratios of blood pressure $\geq 130/80$ or $\geq 140/90$ mm Hg by study.

Antihypertensive drugs prescribed

The number of antihypertensive drug classes prescribed was highest in the cohorts from North America, where more than 60% of individuals were using 3 drug classes or more (Fig 2, Supp Table 9). Notably, 50% of CRIC participants were taking ≥ 4 drug classes. This number was also high in German cohorts (CKDopps and GCKD), PROVALID, and CKDopps Brazil. CSTRIDE and NRHP (both incident and prevalent) cohorts had the lowest number of antihypertensive drug classes prescribed: nearly 40% of participants took only one drug class. The most used antihypertensive drug class was that of RAAS inhibitors (Fig 3). Its frequency ranged from 54% in CKDopps US to 91% in KNOW-CKD. Diuretics were more frequently prescribed to participants from CKDopps Brazil (about 80%), and from European (52 to 78%) and North American cohorts (66 to 74%). Conversely, their frequency was particularly low in Asian cohorts, especially CSTRIDE (11%). Asian cohorts also stood out for their high use of calcium-channel blockers (53 to 75%). Beta-blocker use ranged from 22% in CKD-JAC to 70% in CKDopps Germany, with no evident pattern regarding world region. Wide variation was observed for other antihypertensive drug classes, from 2% in incident NRHP to 41% in CKDopps US. RAAS inhibitors were the drug class most frequently chosen for single-agent therapy, except in the CRIC study in which no participant received RAAS inhibitors alone (Table 4, Supp Tables 10.1 to 10.17). Overall, RAAS inhibitors were more often associated with diuretics, followed by calcium-channel blockers and beta-blockers at equal rates.

Figure 2. Number of antihypertensive drug classes prescribed by study.

Figure 3. Type of antihypertensive drug classes prescribed by study.

Table 3. Patterns of antihypertensive drug prescription.

Discussion

This study confirms the overall inadequate achievement of BP control in patients with moderate and advanced CKD worldwide, but highlights large international variations that are only partly explained by individual patient characteristics. The main novelty of the study is to show how heterogeneous prescription patterns were across world regions, both in terms of the number and types of antihypertensive drug classes, with the exception of RAAS inhibitors, which are commonly used as first-line treatment in all countries. Our finding that cohorts with the highest number of prescribed antihypertensive drug classes also had the lowest prevalence rates of uncontrolled BP $\geq 140/90$ points out room for improvement in many countries. Nonetheless, the remaining prevalence of uncontrolled BP $\geq 130/80$ mm Hg above 50% in cohorts in which half the participants use four drug classes suggests that so low a BP target is unlikely to be achieved.

Disparities in BP levels,²⁷ as well as in hypertension prevalence and control,^{28–30} have been extensively described in the general population. The most recent large report about international variation in BP is that from the Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration.²⁷ Age-standardized prevalence of high BP ($\geq 140/90$ mm Hg) in that study tended to be higher in Africa, South and Southeast Asia, Europe, and South America than in Australia-New Zealand, high-income Asia, or North America, with regional differences more pronounced in men than women. Likewise, hypertension control was shown to vary considerably across world regions in a systematic analysis including population-based data: only 26% of people receiving antihypertensive medication in low-and middle-income countries had BP $<140/90$ mm Hg, versus 50% of those in high-income countries.²⁸ To the best of our knowledge, three studies have analyzed international BP data in CKD; two of them were part of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) and restricted to individuals undergoing hemodialysis.^{31,32} Crude comparisons showed predialysis BP was lower in participants from Australia, New Zealand, and Europe (44% had BP $<140/90$ mm Hg) than in those from North America (32%) and Japan (26%).³¹ An analysis including

patients from 7 European countries found geographical variations in BP that appeared to be partly explained by latitude.³² In that study, participants from northern countries had higher BP levels than those in southern ones, with an increase of 5.1 and 4.4 mm Hg in systolic and diastolic BP, respectively, for each 10° increase in latitude, independent of patient characteristics and baseline dialysis prescription. More recently, a study from the International Database of Ambulatory BP in Renal Patients (I-DARE) collaborative group showed wide variations in 24-hour BP profiles in patients with nondialysis CKD from different countries even after adjusting for age, sex, eGFR and diabetes. Compared with CKD-JAC participants, CRIC study participants were less likely to have masked hypertension, but had similar prevalence of sustained hypertension, participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Cohort Study (AASK) were more likely to have masked and sustained hypertension, and those from the Italian and Spanish studies, less likely.³³

Our findings about international variations in office BP control among individuals with earlier CKD stages (eGFR<60 ml/min/1.72m² not requiring renal replacement therapy) are more consistent with those reported among the general population²⁷⁻³⁰ than among hemodialysis patients.^{31,32} Hypertension control was poorer in cohorts in Europe, South America, and India than in those in high-income Asia and North America. But overall, a substantial portion of study participants had high BP: 28 to 61% ≥140/90 mm Hg and 64 to 84% ≥130/80 mm Hg. Because the composition of the cohorts might well influence BP control rates, we adjusted analyses for several major risk factors of high BP. Although this did not change the overall geographical pattern of BP control, adjustment for potential confounders brought several interesting points to light. For instance, after adjustment, the observed to expected prevalence of BP ≥140/90 mm Hg increased in cohorts from India (ICKD) and Uruguay (NRHP), while that from both Thailand (CORE-CKD) and the UK (RRID) became close to one. Adjustment also substantially reduced heterogeneity in prevalence ratios across European cohorts, with albuminuria the most important confounder. Nonetheless, variation in hypertension control among CKD patients remained largely unexplained. The adoption of different BP targets in some populations might contribute in

part to these findings. An analysis by Wolf-Meyer et al. in the general population³⁰ showed that the gap in hypertension control between North American and European countries was more pronounced for the BP threshold of 140/90 mm Hg than for that of 160/95 mm Hg, which was accompanied by a similar trend in hypertension treatment rates. Interestingly, in our analyses, the higher the target BP, the higher the variation in hypertension control, a finding that does not support this hypothesis.

Although geographical specificities including genetics,³⁴ diet,³⁵ economic level,²⁸ and public health policies³⁶ certainly contribute to the international variations in hypertension control, patterns of antihypertensive drug prescription in CKD are likely to play an important role in our findings. Evidence from randomized clinical trials and observational studies indicates that most CKD patients will require at least 2 antihypertensive agents to achieve adequate hypertension control.⁹ In our study, a relatively better rate of hypertension control — around 45% for BP < 130/80 mm Hg in the US CRIC study — was accompanied by a much more aggressive antihypertensive strategy than in other study cohorts: 50% of CRIC participants had ≥ 4 antihypertensive drug classes prescribed. The much lower rate of hypertension control at <130/80 mm Hg and the similarly lower number of antihypertensive drug classes prescribed in CKDopps US suggest the importance of the study setting (academic centers in the CRIC study versus nonacademic in CKDopps). Half the participants in study cohorts with poor BP control (prevalence ratios <1) were using at most 2 antihypertensive agents (except for participants in PROVALID and CKDopps DE). In Asian cohorts, the number of antihypertensive drug classes prescribed was also relatively low, but among them, target BP was more often achieved in those with higher antihypertensive drug use. This is, however, an ecological comparison and may be confounded by other factors.

RAAS inhibitors have been consistently recommended as the first-choice drug for hypertension management in CKD patients, particularly because of its renoprotective effect via proteinuria reduction.^{9,13,15} Our results suggest quite good compliance with this recommendation across all the cohorts we analyzed. The frequency of RAAS inhibitor use was even surprisingly high in some cohorts given their mean eGFR: in CKD-JAC, for

example (mean eGFR 26 ml/min/1.73m²), 89% of participants used RAAS inhibitors. For similar mean eGFR, the frequency of RAAS inhibitors across study cohorts fell to values as low as 54%, which is suggestive of underuse in some settings. GFR decrease and related risk of hyperkalemia or acute kidney injury may cause concern when prescribing RAAS inhibitors for patients with more severe CKD, since current evidence on their benefit-risk balance is contradictory.^{37–39} Prescription patterns for other drug classes were heterogeneous. In particular, we showed that CCB was the second most frequently preferred drug class in Asian cohorts, apparently mainly at the expense of diuretic use. Some guidelines (either for CKD or hypertension management)^{13,15,40} recommend a specific second drug in antihypertensive treatment more strongly than others do.^{9,41,42} Hence, CCB use is recommended in Japan, Thailand, and UK, likely because of findings from the ACCOMPLISH trial, in which benazepril plus amlodipine was associated with better cardiovascular⁴³ and renal⁴⁴ outcomes than benazepril plus hydrochlorothiazide. However, most guidelines emphasize individualization of treatment based on comorbidities, side effects, and other factors including drug availability and thus leave room for prescriber preferences. An analysis of national prescribing profiles in hypertension showed that prescription patterns varied among countries, notably with more frequent use of thiazide diuretics in the UK than in Norway, Germany, or France, and consumption of alpha-blockers twice as high in Norway than in any other country studied.⁴⁵ That study also asked clinical researchers and professionals in drug regulatory agencies about the possible reasons for these variations. Although factors such as clinical guidelines, the availability of generic drugs, and cost-awareness were recognized as potential explanatory variables, pharmaceutical marketing was considered to be the main driver for prescribing choices.

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first international comparison of hypertension control and treatment patterns in non-dialysis CKD. We included a large number of CKD patients from 17 study cohorts across the world, which was possible because of the use of grouped information (number of participants with a given profile) for analysis. International

comparisons are often adjusted at most for age and sex. By using logistic regression models, we were able to adjust analyses for several major risk factors for high BP, including kidney function and albuminuria, which are critical for determining BP levels in CKD. Moreover, we had information about the main drug classes used in hypertension management in CKD.

This study also has limitations. First, differences in study design between cohorts such as recruitment years and setting, and BP measurement procedures are likely to affect comparisons of hypertension control. Nevertheless, the consistent results among cohorts within a world region suggests that this was not a major source of bias. Second, most cohorts included individuals under nephrology care and may not be representative of the overall population with moderate or advanced CKD in their country; generalization to this population is thus precluded. Third, we did not have complete covariate information for some of the study cohorts, thus all analyses were not fully adjusted. Furthermore, adjustment for confounders may not be optimal because of the use of grouped data. However, this approach facilitated data transfer procedures and increased study participation. Finally, our comparisons did not consider some relevant factors, particularly medication adherence. An analysis of the REGARDS study, for example, showed that poor adherence to antihypertensive treatment among CKD participants was common (about 30%) and associated with a higher likelihood of uncontrolled hypertension.¹⁹

Conclusions

Worldwide variation in hypertension control in patients with moderate to severe CKD appears to be only partly explained by individual characteristics. In this study, we highlight a considerable heterogeneity in both type and number of antihypertensive drug classes prescribed. Whether a specific drug combination or a more aggressive treatment is associated with better kidney and cardiovascular outcomes in real life remains to be evaluated. The widespread use of RAAS inhibitors, which are consistently recommended in CKD, underscores the role of guidelines in the adoption of best practices. Further investigation of hypertension management in CKD is needed to bridge the gaps in current recommendations and improve patient outcomes.

Methods

Study design

iNET-CKD membership prerequisites have been detailed elsewhere.²⁶ iNET-CKD includes observational studies with defined objectives, patient-level information, and prospective data collection, and focuses on individuals with predialysis CKD. The present analysis consists of baseline data from 17 studies including participants aged ≥ 18 years, with eGFR < 60 ml/min/1.73m² (neither dialyzed nor transplanted) and treated hypertension (under antihypertensive drug use). Information about study country, recruitment years, target population, and prevalence of treated hypertension is summarized in Supp Table 1.

Study variables

Glomerular filtration was estimated with either the CKD-EPI⁴⁶ or the MDRD⁴⁷ equation. Albuminuria (or equivalent) was classified according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guideline stages as A1 (normal to mildly increased), A2 (moderately increased), or A3 (severely increased).⁹ Body mass index was calculated as weight (Kg) divided by square height (m). Diabetes was defined as serum fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dl), non-fasting glucose ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl), glycated hemoglobin A1c $\geq 6.5\%$, or use of glucose-lowering drugs. If such information was not available, diabetes was identified by self-report or medical records. History of cardiovascular disease was defined as history of coronary artery disease, prior revascularization, heart failure, stroke or peripheral vascular disease. Education levels corresponded to the number of years of formal education reported by the participant at the baseline visit. Smoking status was dichotomized into current and not current smoking, except for one study in which participants were classified as ever or never smokers.

Blood pressure control and antihypertensive treatment

BP assessment method for each study is described in Supp Table 1. Most studies (10 of 17) provided an office BP value, while the other provided the mean of 3 BP readings obtained in compliance with a study protocol. We classified participants' BP control status

according to three thresholds for systolic and diastolic BP: 130/80 mm Hg, 140/90 mm Hg, and 150/90 mm Hg, the latter only in participants aged ≥ 60 years only. Antihypertensive drugs in use were identified by self-report or medical reports and classified into the following classes: renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, diuretics, calcium-channel blockers, beta-blockers, and other.

Statistical analyses

To address the study aims, we asked each study cohort to provide descriptive statistics regarding participants' characteristics and antihypertensive drug use. For each study, we also asked three datasets containing grouped information including the number of participants having a particular profile, and respective number of participants with uncontrolled BP (one dataset for each BP threshold). Characteristics considered for participant profiling were age (< 65 or ≥ 65 years), gender, diabetes, eGFR (≥ 30 or < 30 ml/min/1.73m²), history of cardiovascular disease, BMI (< 30 or ≥ 30 kg/m²), albuminuria (A1, A2 or A3), education attainment (< 12 or ≥ 12 years of formal education), and smoking status (current or not). If 20% or more data was missing for a given variable, this variable was excluded from the dataset. Any participant with missing information for the remaining variables was excluded.

Using these data, we described participants' characteristics and BP control by study, world region (Asia, Australia, Europe, North America, and South America), and recruitment setting (nephrology or general practices). Categorical variables were presented as percentages and continuous variables as means \pm standard deviations or medians (interquartile range). Using mixed logistic regression models with study-specific random intercepts and participant characteristics as fixed effects, we estimated prevalence ratios of uncontrolled BP ($\geq 130/80$, $140/90$, or $150/90$ mm Hg) for each cohort study. Prevalence ratios correspond to the ratio of the true prevalence of uncontrolled BP for a given study cohort according to the model (predicted mean), divided by the prevalence that would be expected for a hypothetical cohort with the same case-mix and an intercept parameter equal to the population average (marginal mean).⁴⁸ The respective 95% confidence intervals were

estimated with bias-corrected bootstrap methods. All adjustment variables were not available for some of the participating studies, either because they were not collected or because they were missing for $\geq 20\%$ of participants. Thus, we performed three adjustment models (4, 7, or 9 covariates) which included a different set of studies depending on variable availability (17, 14, or 10 studies, respectively). We also ran crude models corresponding to each of these sets of studies. Antihypertensive drugs were described in terms of number and type of drug classes in use. Two-sided significance tests were used and P -values <0.05 were considered significant. All statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Disclosure

All authors declare that they have no relevant financial interests. Fundings of cohort studies contributing in this iNET-CKD analysis are presented in Supplementary Table 1.

Collaborators

CanPREDDICT: Adeera Levin, Ognjenka Djurdjev, Mila Tang; **CKD-JAC:** Masafumi Fukagawa, Naohiki Fujii, Shoichi Maruyama, Takahiro Imaizumi; **CKD-QLD:** Wendy E Hoy, Jianzhen Zhang, Zaimin Wang, Helen G Healy; **CKD-REIN:** Natalia Alencar de Pinho, Bénédicte Stengel, Ziad A Massy, Christian Combe, Maurice Laville; **CKDopps Brazil:** Roberto Percoits Filho; **CKDopps Germany:** Helmut Reichel; **CKDopps United States:** Bruce Robinson, Ronald Pisoni, Antonio Lopes; **CORE-CKD:** Chagriya Kitiyakara, Pornpen Sangthawan, Warangkana Pichaiwong, Pinkaew Klyprayong; **CRIC:** Harold I Feldman, Paula Orlandi, Raymond Townsend, Alan Go; **C-STRIDE:** Jinwei Wang, Luxia Zhang; **GCKD:** Kai-Uwe Eckardt; **ICKD:** Vivekanand Jha, Vivek Kumar, Askok Kumar, Seema Baid-Agarwal; **KNOW-CKD:** Kook-Hwan Oh, Curie Ahn, Dong Wan Chae, Seung Hyeok Han; **NRHP-URU:** Laura Sola, Pablo G Rios, Liliana Gadola, Veronica Lamadrid; **PROVALID:** Susanne Eder, Johannes Leierer, Julia Kerschbaum; **PSI BIND-NL:** Martin H de Borst, Frans J Van Ittersum, Jan A Van den Brand, Maarten A De Jong; **RRID:** Maarten W Taal, Adam Shardlow.

References

1. Bakris GL, Ritz E. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *Kidney Int.* 2009;75(5):449-452. doi:10.1038/ki.2008.694
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35(5):922-944. doi:10.1097/HJH.0000000000001276
3. Ku E, Gassman J, Appel LJ, et al. BP Control and Long-Term Risk of ESRD and Mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):671-677. doi:10.1681/ASN.2016030326
4. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
6. Ku E, Glidden DV, Johansen KL, et al. Association between strict blood pressure control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;87(5):1055-1060. doi:10.1038/ki.2014.376
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;347:f5680.
8. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366(9502):2026-2033. doi:10.1016/S0140-6736(05)67814-2
9. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* August 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
11. Whelton PK, Carey RM. The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. *JAMA.* 2017;318(21):2073-2074. doi:10.1001/jama.2017.18209
12. National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. https://www.heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/PRO-167_Hypertension-guideline-2016_WEB.pdf. Accessed September 19, 2017.

13. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res.* 2014;37(4):253-390. doi:10.1038/hr.2014.20
14. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
15. Chronic kidney disease in adults: assessment and management | Guidance and guidelines | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-Recommendations#pharmacotherapy>. Accessed September 19, 2017.
16. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10017):435-443. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3
17. Lee S, Oh HJ, Lee E-K, et al. Blood Pressure Control During Chronic Kidney Disease Progression. *Am J Hypertens.* 2017;30(6):610-616. doi:10.1093/ajh/hpx017
18. 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):441-451. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014
19. Muntner P, Judd SE, Krousel-Wood M, et al. Low medication adherence and hypertension control among adults with CKD: data from the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):447-457. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.348
20. Altun B, Süleymanlar G, Utaş C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study. *Kidney Blood Press Res.* 2012;36(1):36-46. doi:10.1159/000339025
21. Fraser SDS, Roderick PJ, McIntyre NJ, et al. Suboptimal blood pressure control in chronic kidney disease stage 3: baseline data from a cohort study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2013;14:88. doi:10.1186/1471-2296-14-88
22. Titze S, Schmid M, Köttgen A, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(3):441-451. doi:10.1093/ndt/gfu294
23. Konta T, Ikeda A, Ichikawa K, et al. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: a baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens.* 2012;25(3):342-347. doi:10.1038/ajh.2011.217
24. Cai G, Zheng Y, Sun X, et al. 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(12):2160-2167.
25. Zhang W, Shi W, Liu Z, et al. A nationwide cross-sectional survey on prevalence, management and pharmacoepidemiology patterns on hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2016;6:38768. doi:10.1038/srep38768

26. Dienemann T, Fujii N, Orlandi P, et al. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts. *BMC Nephrol*. 2016;17:121. doi:10.1186/s12882-016-0335-2
27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
28. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
29. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003423. doi:10.1136/bmjopen-2013-003423
30. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43(1):10-17. doi:10.1161/01.HYP.0000103630.72812.10
31. Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2012;82(5):570-580. doi:10.1038/ki.2012.136
32. Duranton F, Kramer A, Szwarc I, et al. Geographical Variations in Blood Pressure Level and Seasonality in Hemodialysis Patients. *Hypertension*. 2018;71(2):289-296. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10274
33. Drawz PE, Brown R, De Nicola L, et al. Variations in 24-Hour BP Profiles in Cohorts of Patients with Kidney Disease around the World: The I-DARE Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1348-1357. doi:10.2215/CJN.13181117
34. Casiglia E, Tikhonoff V. Do genetics help epidemiologists? Arterial hypertension and cardiovascular events in the light of genetic demiology. *Hypertens Res*. 2018;41(5):320-322. doi:10.1038/s41440-018-0022-8
35. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371(7):601-611. doi:10.1056/NEJMoa1311989
36. Karunaratne K, Stevens P, Irving J, et al. The impact of pay for performance on the control of blood pressure in people with chronic kidney disease stage 3-5. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(8):2107-2116. doi:10.1093/ndt/gft093
37. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685-693.
38. Hsu T-W, Liu J-S, Hung S-C, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):347-354. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12700

39. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ*. 2017;356:j791.
40. Buranakitjaroen P, Wataganara T, Bunnag P, et al. 2015 Thai Hypertension Guideline. <http://www.thaihypertension.org/files/2015%20Thai%20Hypertension%20Guideline.pdf>. Accessed May 24, 2018.
41. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens*. 2017;35(8):1529-1545. doi:10.1097/HJH.0000000000001418
42. Shin J, Park JB, Kim K-I, et al. 2013 Korean Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: part III-hypertension in special situations. *Clin Hypertens*. 2015;21:3. doi:10.1186/s40885-014-0014-1
43. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-2428. doi:10.1056/NEJMoa0806182
44. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-1181. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0
45. Fretheim A, Oxman AD. International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations. *BMC Health Serv Res*. 2005;5(1):21. doi:10.1186/1472-6963-5-21
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
47. Levey AS, Greene T, Kusek JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:155A.
48. Shahian DM, Normand S-LT. Comparison of "risk-adjusted" hospital outcomes. *Circulation*. 2008;117(15):1955-1963. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747873

Acknowledgements

iNET-CKD (International Network of CKD cohort studies) is endorsed by the International Society of Nephrology. Analysis were conducted at the Inserm Center for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), Villejuif, France. Part of this study has been presented orally at the 2017 ISN World Congress of Nephrology in Mexico City, and as a poster, in the 2017 Kidney Week in New Orleans. We acknowledge Sandrine Damster for the efforts in managing this project. We thank Jo Ann Cahn for editing the English version.

Supplementary data

Supplementary Table 1. Acknowledgement and funding for collaborating cohorts.

Supplementary Table 2. Study description.

Supplementary Table 3. Missing covariates, by study.

Supplementary Table 4. Crude and adjusted prevalence ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 130/80$ mm Hg, by study.

Supplementary Table 5. Crude and adjusted prevalence ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg, by study.

Supplementary Table 6. Crude and adjusted prevalence ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 150/90$ mm Hg in patients aged 60 years or older, by study.

Supplementary Table 7. Adjusted odds ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 130/80$ mm Hg associated with patient characteristics.

Supplementary Table 8. Adjusted odds ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg associated with patient characteristics.

Supplementary Table 9. Adjusted odds ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 150/90$ mm Hg in patients aged 60 years or older, associated with patient characteristics.

Supplementary Table 10. Number and type of antihypertensive drug classes prescribed by study.

Supplementary Tables 11.1 to 11.17. Patterns of antihypertensive drug prescription. On the left, frequency of each antihypertensive drug class according to the number of classes prescribed.

Table 1. Patient characteristics by study.

Study	N	Age (years, median IQR)	Gender (female, %)	Education (≥12 years, %)	Diabetes (%)	CVD (%)	BMI (kg/m ² , median IQR)	Current smoking (%)	eGFR (ml/min/1.73m ² , median IQR)	Albuminuria category (%)		
										A1	A2	A3
Nephrology cohorts												
Asia												
CKD-JAC	1898	63 (55-70)	34.9	41.8	44.9	29.6	23.2 (21.1-25.8)	16.9	27.2 (18.3-37.4)	9.3	28.2	62.5
CORE-CKD	739	65 (58-70)	34.0	54.3	52.8	21.7	25.7 (23.2-29.1)	6.6	36.6 (28.1-47.4)	30.7	25.4	43.8
CSTRIDE	1305	52 (42-62)	39.2	27.1	29.7	14.1	24.5 (22.0-26.8)	39.9*	32.3 (22.4-43.2)	22.1	23.3	54.6
ICKD	676	50 (41-58)	31.2	45.4	30.9	12.9	24.1 (21.6-27.3)	16.0	39.5 (33.5-47.6)	56.8	17.3	25.9
KNOW-CKD	1313	58 (50-65)	36.3	36.9	34.7	17.4	24.1 (21.6-26.3)	15.3	33.1 (22.6-45.0)	30.4	23.2	46.5
Australia												
CKD-QLD	1504	72 (63-79)	47.9	NA	54.3	56.3	30.2 (26.0-35.4)	8.4	34.0 (24.0-42.0)	27.6	31.4	41.0
Europe												
CKD-REIN	2147	69 (61-77)	33.5	35.1	44.2	43.1	28.0 (24.9-32.0)	11.9	31.2 (22.9-40.2)	26.8	31.2	42
CKDopps DE	877	75 (67-80)	42.6	NA	43.3	30.7	29.0 (25.5-32.7)	NA	26.0 (21.7-32.8)	NA	NA	NA
GCKD	3734	65 (57-70)	36.9	46.8	39.2	34.6	29.3 (26.0-33.5)	14.4	42.0 (34.0-49.0)	43.1	30.8	26.1
PSI BIND-NL	517	63 (52-71)	33.1	78.9	20.1	38.1	27.0 (24.3-30.9)	16.8	30.9 (21.5-43.3)	27.5	21.1	51.5
North America												
CanPREDDICT	2411	71 (62-77)	37.4	NA	49.5	57.3	28.7 (25.1-33.2)	NA	27.0 (20.1-34.7)	25.5	35.6	38.9
CKDopps US	771	71 (61-78)	45.7	NA	60.7	45.7	31.3 (26.7-37.5)	9.7	25.0 (18.0-33.0)	NA	NA	NA
CRIC	2801	61 (54-67)	44.9	43.9	53.5	38.0	31.3 (27.3-36.5)	13.0	39.8 (31.0-47.9)	35.2	27.5	37.3
South America												
CKDopps BR	509	68 (59-77)	49.7	8.8	47.3	44.8	NA	7.3	24.0 (17.0-31.0)	42.8	17.5	24.2
NRHP prevalent	6460	73 (65-79)	41.9	NA	38.9	36.5	28.5 (25.3-32.1)	5.6	35.8 (26.9-44.8)	75.8	10.1	14.0
GP cohorts												
NRHP incident	5257	72 (65-79)	43.6	NA	38.4	37.3	28.8 (25.6-32.5)	7.1	38.3 (29.8-46.5)	79.9	9.4	10.7
PROVALID	641	69 (64-79)	57.3	NA	100**	45.6	30.8 (25.2-34.5)	7.8	48.0 (39.4-51.1)	62.7	27.5	9.8
RRID	1042	76 (70-81)	53.4	23.1	22.2	27.0	28.7 (25.9-32.0)	4.1	48.1 (41.6-54.1)	77.4	19.2	3.4

Abbreviations: IQR, interquartile range; CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GP: general practice; NA, not available or missing at ≥20%.
 *Current or former smoking. **PROVALID included only patients with diabetes.

Table 2. Mean systolic and diastolic blood pressure (mm Hg), and prevalence of uncontrolled hypertension according to blood pressure target, by study.

Study	SBP (mean, SD)	DBP (mean, SD)	BP ≥130/80 (%)	BP ≥140/90 (%)	BP ≥150/90* (%)
Nephrology cohorts					
Asia					
CKD-JAC	132.2 (18.0)	76.6 (11.7)	60.6	32.6	19.9
CORE-CKD	138.9 (18.6)	77.7 (12.0)	73.1	45.5	27.4
GSTRIDE	133.8 (17.6)	82.8 (11.1)	75.8	40.1	24.9
ICKD	135.2 (19.8)	83.2 (10.8)	80.2	47.3	32.7
KNOW-CKD	129.2 (16.8)	76.6 (11.1)	60.5	27.3	17.8
Australia					
CKD-QLD	133.6 (20.2)	71.4 (11.6)	64.0	38.5	24.1
Europe					
CKD-REIN	143.9 (20.2)	78.5 (12.2)	83.8	60.9	42.6
CKDopps DE	138.5 (16.7)	76.2 (9.9)	79.7	49.5	23.6
GCKD	140.6 (20.6)	78.7 (12.0)	75.2	51.0	38.0
PSI BIND-NL	138.9 (19.8)	82.5 (11.7)	77.2	50.1	41.5
North America					
CanPREDDICT	134.3 (20.0)	70.8 (11.9)	63.6	37.5	23.6
CKDopps US	136.6 (20.8)	72.7 (11.8)	66.4	43.5	23.7
CRIC	131.0 (22.3)	71.2 (12.9)	54.3	33.9	20.9
South America					
CKDopps BR	134.1 (21.0)	79.3 (12.0)	79.2	49.5	32.3
NRHP prevalent	133.1 (20.6)	75.7 (12.3)	70.6	43.6	27.9
GP cohorts					
NRHP incident	134.7 (22.4)	76.0 (12.9)	70.9	46.7	30.2
PROVALID	136.4 (20.4)	77.8 (11.8)	81.0	46.6	7.9
RRID	134.7 (19.1)	70.9 (11.1)	61.7	37.6	20.2

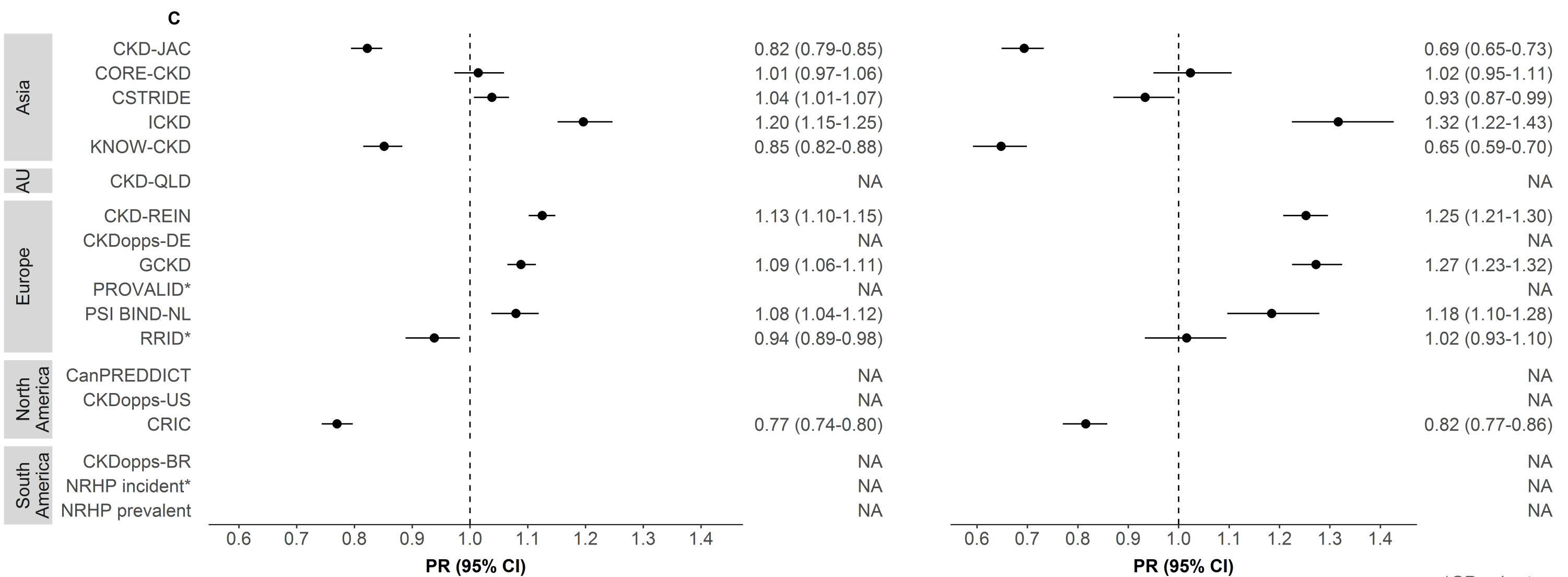
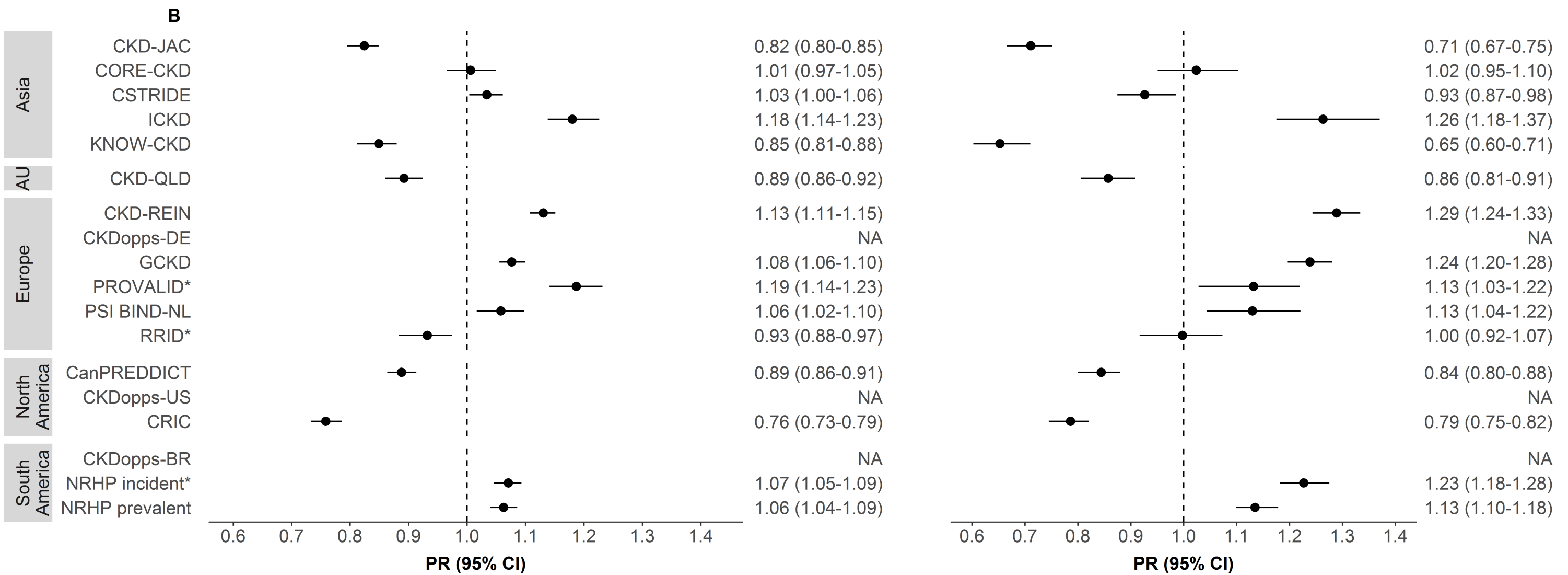
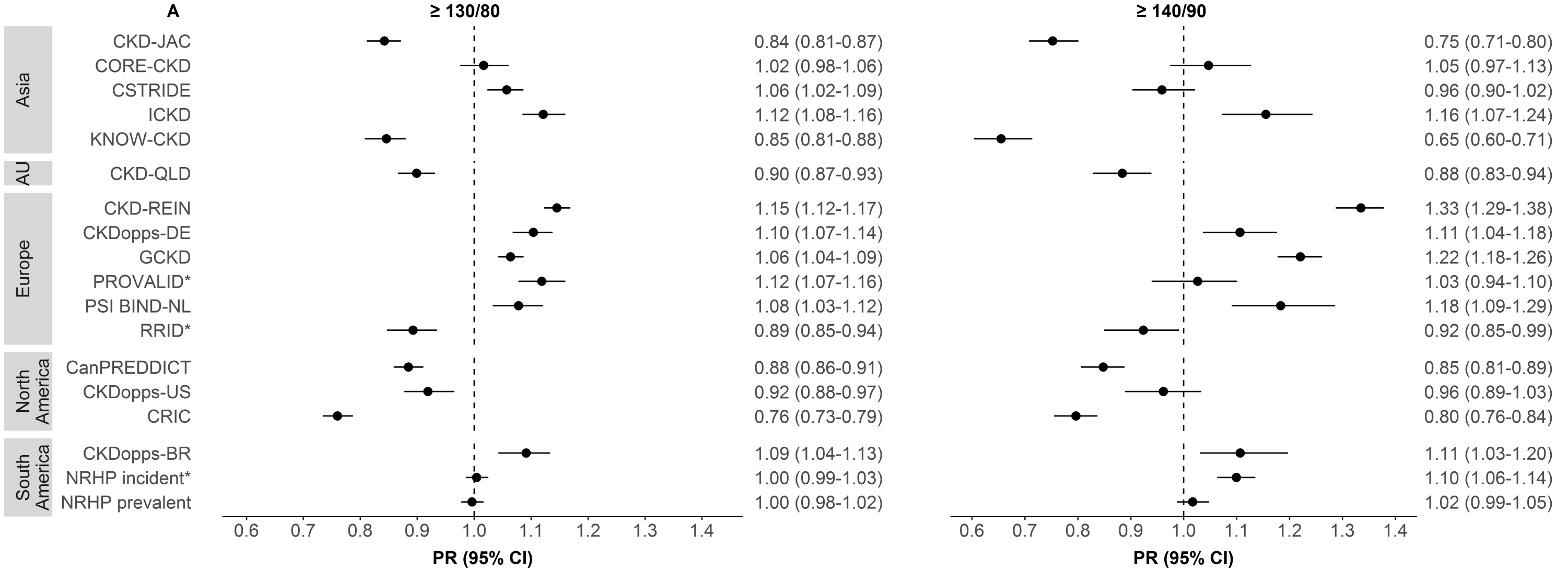
*Among patients aged 60 years or over.

Abbreviations: GP, general practice; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Table 3. Patterns of antihypertensive drug prescription. In the left table, frequency of each antihypertensive drug class is reported according to the number of prescribed classes. The right table reports the frequency of two-by-two associations between antihypertensive drug classes.

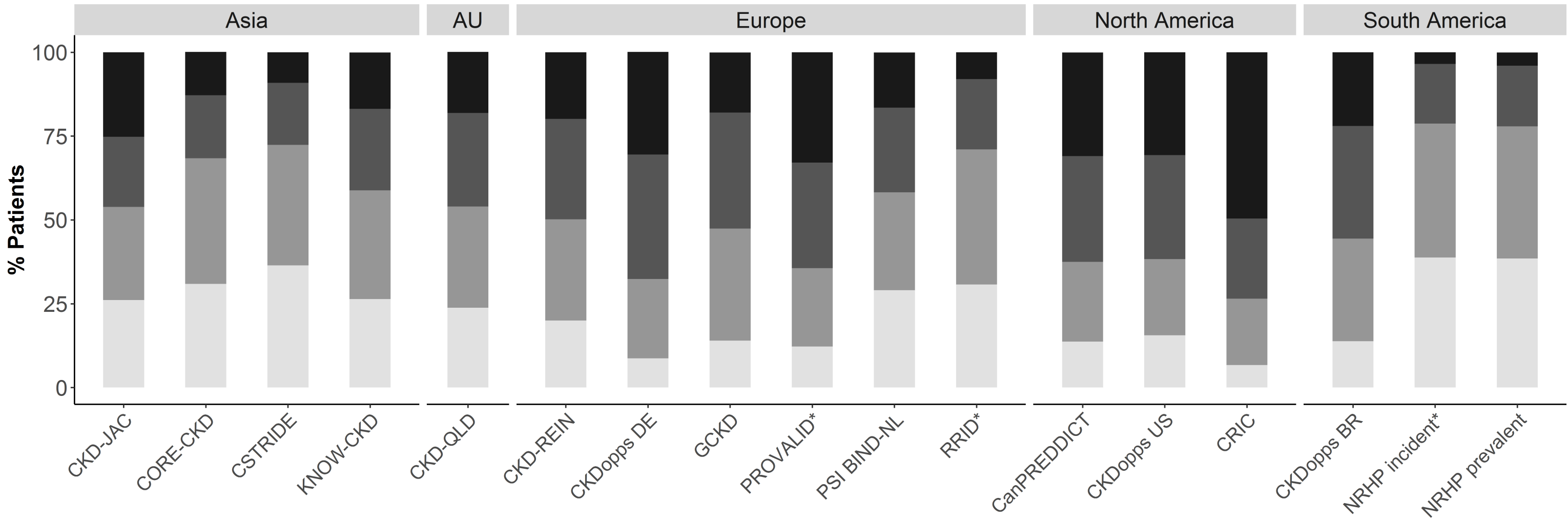
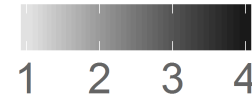
Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 8719, 25.7%)	2 (n= 11084, 32.7%)	3 (n= 8269, 24.4%)	≥4 (n= 5854, 17.3%)	RAAS inhibitors (n= 25930, 76.4%)	Diuretics (n= 18313, 54.0%)	CCB (n= 14642, 43.2%)	Beta-blockers (n= 14209, 41.9%)	Other (n= 3542, 10.4%)
RAAS inhibitors	65.2%	70.3%	83.7%	94.3%	21.9%, alone	74.1%	68.7%	69.9%	64.9%
Diuretics	9.7%	52.7%	76.5%	90.6%	52.3%	4.6%, alone	56.1%	63.9%	69.1%
CCB	14.6%	34.9%	56.1%	83.1%	38.8%	44.9%	8.7%, alone	47.0%	63.0%
β-blockers	9.6%	32.1%	60.7%	82.0%	38.3%	49.6%	45.6%	5.9%, alone	54.5%
Other	0.9%	5.0%	10.4%	35.1%	8.9%	13.4%	15.2%	13.6%	2.2%, alone

Abbreviations: RAAS inhibitors, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; CCB, calcium channel blockers.

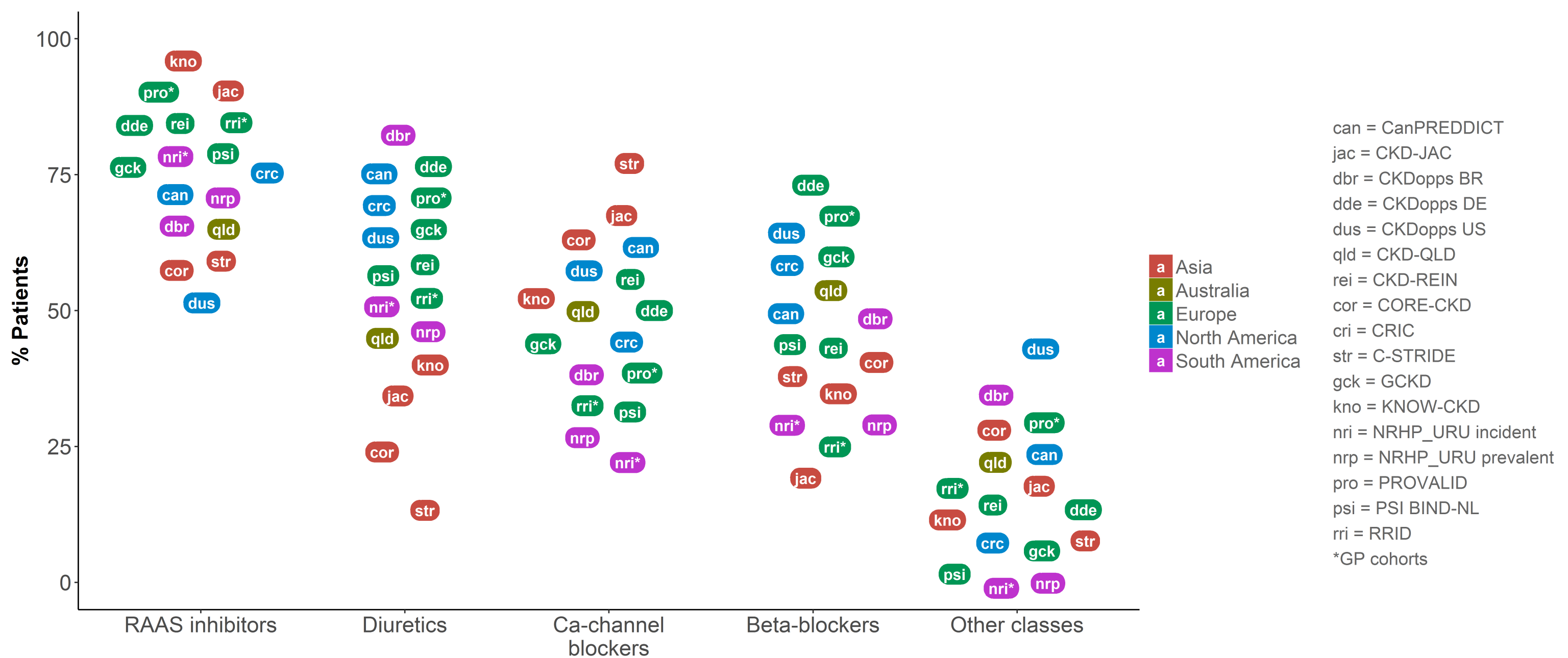


*GP cohorts

Number of drug classes



*GP cohorts



**International variations in blood pressure control
and antihypertensive prescription patterns in
chronic kidney disease**

Supplementary material

Appendix 1. Acknowledgement and funding for collaborating cohorts.

Study	Acknowledgement and funding
CanPREDDICT	CanPREDDICT was funded by an educational grant from Janssen-Ortho Inc.
CKD-JAC	<p>We acknowledge the CKD-JAC data coordination center staff for their efforts to set up and validate analytical datasets for CKD-JAC: Masahiko Ando and Yoko Kubo. The CKD-JAC investigators and clinical sites, by region: Yoshio Taguma, Sendai Social Insurance Hospital (Miyagi); Yoshitaka Maeda, Toride Kyodo Hospital (Ibaragi); Eiji Kusano, Jichi Medical University (Tochigi); Kosaku Nitta, Tokyo Women's Medical University Hospital (Tokyo); Yasuhiro Komatsu, St. Luke's International Hospital (Tokyo); Tadao Akizawa, Showa University Hospital (Tokyo); Eriko Kinugasa, Showa University Yokohama Northern Hospital (Kanagawa); Ashio Yoshimura, Showa University Fujigaoka Hospital (Kanagawa); Hiroshige Ohashi, Gifu Prefectural General Medical Center (Gifu); Yuzo Watanabe, Kasugai Municipal Hospital (Aichi); Daijyo Inaguma, Kei Kurata, Tosei General Hospital (Aichi); Enyu Imai, Yoshitaka Isaka, Osaka University Hospital (Osaka); Yoshiharu Tsubakihara, Osaka General Medical Center (Osaka); Masahito Imanishi, Osaka City General Hospital (Osaka); Masaki Fukushima, Kurashiki Central Hospital (Okayama); Hideki Hirakata, Fukuoka Red Cross Hospital (Fukuoka); Kazuhito Takeda, Iizuka Hospital (Fukuoka).</p> <p>CKD-JAC is funded by Kyowa-Hakko Kirin Co.Ltd, Tokyo, Japan and by the Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan.</p>
CKD-QLD	<p>We acknowledge Dr Sree Krishna Venthurupalli, Dr Ken-Soon Tan and Mrs Anne Cameron for their contribution to the CKD-QLD study. CKD-QLD is operated under the NHMRC CKD Centre of Research Excellence and Chronic Kidney Disease (CKD.CRE) in Queensland Research Collaborative. We thank the clinical and academic teams that are participating in this study and wholeheartedly thank all of the patients who are participating in the CKD.QLD Registry Study.</p> <p>The study was supported from the National Health and Medical Research Council under the Centre of Research Excellence (APP1079502).</p>
CKD-REIN	<p>We acknowledge the CKD-REIN study coordination staff for their efforts in setting up the CKD-REIN cohort: Marie Metzger, Elodie Speyer, Céline Lange, Sophie Renault, Reine Ketchemin and all the clinical research associates. Clinical sites and investigators, by region: Alsace: Prs T. Hannedouche and B. Moulin (CHU, Strasbourg), Dr A. Klein (CH Colmar). Aquitaine: Pr C. Combe (CHU, Bordeaux), Dr J.P. Bourdenx (Clinique St Augustin, Bordeaux), Dr A. Keller, Dr C. Delclaux (CH, Libourne), Dr B. Vendrely (Clinique St Martin, Pessac), Dr B. Deroure (Clinique Delay, Bayonne), Dr A. Lacraz (CH, Bayonne). Basse Normandie: Dr T. Lobbedez (CHU, Caen), Dr I. Landru (CH, Lisieux). Ile de France: Pr Z. Massy (CHU, Boulogne – Billancourt), Pr P. Lang (CHU, Créteil), Dr X. Belenfant (CH, Montreuil), Pr E. Thervet (CHU, Paris), Dr P. Urena (Clinique du Landy, St Ouen), Dr M. Delahousse (Hôpital Foch, Suresnes). Languedoc – Roussillon: Dr C. Vela (CH, Perpignan). Limousin: Dr Danthu Clément (CHU, Limoges). Lorraine: Dr</p>

	<p>H. Sekhri, Dr M. Smati (CH, Epinal), Dr M. Jamali, Dr B. Hacq (Clinique Louis Pasteur, Essey-les-Nancy), Dr V. Panescu, Dr M. Bellou (Polyclinique de Gentilly, Nancy), Pr Luc Frimat (CHU, Vandœuvre-les-Nancy). Midi-Pyrénées: Pr N Kamar (CHU, Toulouse). Nord-Pas-de-Calais: Prs C. Noël and F. Glowacki (CHU, Lille), Dr N. Maisonneuve (CH, Valenciennes), Dr R. Azar (CH, Dunkerque), Dr M. Hoffmann (Hôpital privé La Louvière, Lille). Pays-de-la Loire: Pr M. Hourmant (CHU, Nantes), Dr A. Testa (Centre de dialyse, Rezé), Dr D. Besnier (CH, St Nazaire). Picardie: Pr G. Choukroun (CHU, Amiens), Dr G. Lambrey (CH, Beauvais). Provence-Alpes - Côte d'Azur: Pr S. Burtey (CHU, Marseille), Dr G. Lebrun (CH, Aix-en-Provence), Dr E. Magnant (Polyclinique du Parc Rambot, Aix-en-Provence). Rhône-Alpes: Pr M. Laville, Pr D. Fouque (CHU, Lyon-Sud) and L. Juillard (CHU Edouard Herriot, Lyon), Dr C. Chazot (Centre de rein artificiel Tassin Charcot, Ste Foy-les-Lyon), Pr P. Zaoui (CHU, Grenoble), Dr F. Kuentz (Centre de santé rénale, Grenoble).</p> <p>CKD-REIN is funded by the <i>Agence Nationale de la Recherche</i> through the 2010 « <i>Cohortes-Investissements d'Avenir</i> » program and by the 2010 national <i>Programme Hospitalier de Recherche Clinique</i>. CKD-REIN is also supported through a public-private partnership with Amgen, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline (GSK), since 2012, Lilly France since 2013, and Otsuka Pharmaceutical since 2015, Baxter and Merck Sharp & Dohme-Chibret (MSD France) from 2012 to 2017, Sanofi-Genzyme from 2012 to 2015, and Vifor Fresenius, since 2018. Inserm Transfert set up and has managed this partnership since 2011.</p>
CKDopps BR	<p>CKDopps is a DOPPS Program study. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Program is supported by Amgen, Kyowa Hakko Kirin, and Baxter Healthcare. Additional support for specific projects and countries is provided by AstraZeneca, the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, Fresenius Medical Care Asia-Pacific Ltd, Fresenius Medical Care Canada Ltd, the German Society of Nephrology, Janssen, the Japanese Society for Peritoneal Dialysis, Keryx, Kidney Care UK, MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG, Proteon, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Public funding and support is provided for specific DOPPS projects, ancillary studies, or affiliated research projects by: Australia: the National Health and Medical Research Council; Canada: Cancer Care Ontario (CCO) through the Ontario Renal Network (ORN); France: French National Institute of Health and Medical Research (INSERM); Thailand: Thailand Research Foundation (TRF), Chulalongkorn University Matching Fund, King Chulalongkorn Memorial Hospital Matching Fund, and the National Research Council of Thailand (NRCT); the United Kingdom: National Institute for Health Research (NIHR) via the Comprehensive Clinical Research Network (CCRN); and the United States: the National Institutes of Health and the Patient-Centered Outcomes Research Institute. All support is provided without restrictions on publications.</p>
CKDopps DE	
CKDopps US	
CORE-CKD	<p>We acknowledge the CORE-CKD study coordination staff and clinical research associates at all sites: CORE-CKD clinical sites and investigators, by region: Bangkok: P Gojaseni (Bhumibol Adulyadej Hospital); P Katavetin, P Susanthitaphong (Chulalongkorn University); V Thanachartwet (Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University); B Satirapoj (Phramongkutklao Hospital and College of Medicine); W</p>

	<p>Pichaiwong (Rajavithi Hospital); C Kitiyakara, P Sitara, S Boongird, S Disthabanchong, S Kantachuvesiri, P Klyprayong, Arkom Nongnuch, A Pathumarak, B Phakdeekitcharoen, N Sathirapongsasuti. (Ramathibodi Hospital, Mahidol University); K Kiattisunthorn (Siriraj Hospital, Mahidol University); S Kurathong, T Trakarnvanich (Vajira Hospital, Navamindradhiraj University). Central: S Changsirikulchai (Srinakharinwirot University, Nakhonnayok). North: K Noppakun (Chiangmai University, Chiangmai), S Sirilak (Naresuan University, Phitsanulok) Northeast: S Anutrakulchai (Khon Kaen University; Khon Kaen); Thanachai Panaput (Khon Kaen Regional Hospital, Khon Kaen); W Parapiboon, Laddaporn Wongluechai (Maharat Nakhon Ratchasima ospital, Nakhon Ratchasima) (South) Pornpen Sangthawan (Prince of Songkla university, Songkla). West: S Apichaiyingyord, (Ratchaburi Hospital, Ratchaburi).</p> <p>CORE-CKD study was supported by National Research Council of Thailand and Health Systems Research Institute and Ramathibodi Hospital.</p>
CRIC	<p>We acknowledge the contributions of CRIC participants and staff.</p> <p>Funding for the CRIC Study was obtained under a cooperative agreement from National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (U01DK060990, U01DK060984, U01DK061022, U01DK061021, U01DK061028, U01DK060980, U01DK060963, and U01DK060902). In addition, this work was supported in part by: the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania Clinical and Translational Science Award NIH/NCATS UL1TR000003, Johns Hopkins University UL1 TR-000424, University of Maryland GCRC M01 RR-16500, Clinical and Translational Science Collaborative of Cleveland, UL1TR000439 from the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) component of the National Institutes of Health and NIH roadmap for Medical Research, Michigan Institute for Clinical and Health Research (MICHR) UL1TR000433, University of Illinois at Chicago CTSA UL1RR029879, Tulane COBRE for Clinical and Translational Research in Cardiometabolic Diseases P20 GM109036, Kaiser Permanente NIH/NCRR UCSF-CTSI UL1 RR-024131.</p>
CSTRIDE	<p>C-STRIDE is supported by the grant from National Key Research and Development Program (No. 2016YFC1305405), and a grant by the University of Michigan Health System and Peking University Health Sciences Center Joint Institute for Translational</p>
GCKD	<p>The GCKD study is funded by grants from the German Ministry of Education and Research (www.gesundheitsforschung-bmbf.de; grant numbers 01ER 0804, 01ER 0818, 01ER 0819, 01ER 0820, 01ER 0821 and 01ER 0122) and the KfH Foundation for Preventive Medicine (http://www.kfh-stiftung-praeventivmedizin.de/). It is conducted under the auspices of the German Society of Nephrology (http://www.dgfn.eu). The current analysis was supported by an intramural grant to S.I.T. and M.M. (ELAN fonds). The work of A.K. was supported through the German Research Foundation (KO 3598/3-1).</p>
ICKD	<p>The ICKD Study is funded by the Department of Biotechnology, Government of India.</p>

KNOW-CKD	<p>We acknowledge the KNOW-CKD investigators and the study coordinators for their dedication to this study. We also thank the Medical Research Coordinating Center, Seoul National University Hospital for the assistance with data acquisition and management and analysis.</p> <p>KNOW-CKD study was supported by the Research Program funded by the Korea Center for Disease Control and Prevention (2011E3300300, 2012E3301100, 2013E3301600, 2013E3301601, 2013E3301602, 2016E3300200, 2016E3300201, and 2016E3300202).</p>
NRHP-URU	<p>We acknowledge the nephrologists of the NRHP-URU for submitting the data of their patients.</p> <p>The NRHP-URU is funded by the Fondo Nacional de Recursos.</p>
PROVALID	<p>PROVALID funding was provided in part by the European Union (grant agreement number 241544, Systems Biology towards Novel Chronic Kidney Disease Diagnosis and Treatment) and AbbVie.</p>
PSI BIND-NL	<p>We acknowledge the initial PSI BIND-NL investigator for establishing the cohort: Gerjan Navis, Peter J. Blankestijn, Jeroen Deegens, Johan W. De Fijter, Jaap J. Homan van der Heide, Ton Rabelink, Raymond T. Krediet, Arjan J. Kwakernaak, Gozewijn D. Laverman, Karel M. Leunissen, Pieter van Paassen, Marc G. Vervloet, Pieter M. TerWee, Jack F. Wetzels, Robert Zietse and Frans J. van Ittersum.</p> <p>PSI was funded by the Dutch Government (FES-funds), the NFU and the 8 UMCs of The Netherlands.</p>
RRID	<p>We acknowledge the contribution of the following co-investigators who contributed to the original RRID cohort study: Drs N.J. McIntyre, A. Shardlow, S.D.S. Fraser, P.J. Roderick, R.J. Fluck and C.W. McIntyre.</p> <p>The RRID study was funded by a Research Project Grant (R302/0713) from the Dunhill Medical Trust, a joint British Renal Society and Kidney Research UK fellowship (to NJM) and an unrestricted educational grant from Roche Products Ltd. No pharmaceutical company had any input into study design, data collection or analysis. The data are wholly owned by the investigators.</p>

Appendix 2. Variable dictionary.

<u>Label</u>	<u>Name (in statistical outputs)</u>	<u>Definition</u>	<u>Coding and covariate levels</u>	<u>Original definitions employed for the covariates</u>
<u>Outcomes</u>				
<u>Blood pressure (BP) control 1</u>	<u>ctrl_140</u>	<u>Binary variable indicating whether hypertensive participants had systolic BP <140 AND diastolic BP < 90 mm Hg at baseline.</u>	<u>0 = BP ≥140 X 90 1 = BP <140 X 90</u>	
<u>Blood pressure (BP) control 2</u>	<u>ctrl_130</u>	<u>Binary variable indicating whether hypertensive participants had systolic BP <130 AND diastolic BP < 80 mm Hg at baseline.</u>	<u>0 = BP ≥130 X 80 1 = BP <130 X 80</u>	
<u>Blood pressure (BP) control 3</u>	<u>ctrl_150</u>	<u>Binary variable indicating whether hypertensive participants had systolic BP <150 AND diastolic BP < 90 mm Hg at baseline.</u>	<u>0 = BP ≥150 X 90 1 = BP <150 X 90</u>	
<u>Covariates</u>				
<u>Age</u>	<u>age3</u>	<u>Age in years is derived by subtracting the date of birth from the baseline visit date, rounded down to the nearest integer. This variable represents the categorical ordering of patients by age group as follows:</u>	<u>1 = 18 ≤ age < 45 2 = 45 ≤ age < 65 3 = age ≥ 65</u>	
<u>Gender</u>	<u>female</u>	<u>This is a binary variable indicating self-defined sex, where participants were forced to pick their biological sex at birth: male or female</u>	<u>0 = Male 1 = Female</u>	
<u>Ethnicity</u>	<u>black</u>	<u>This is a binary variable representing the ordering of race into 2 self-reported categories.</u>	<u>0 = Other race 1 = Black</u>	
<u>Educational attainment</u>	<u>education</u>	<u>This is a variable describing the education level attained as indicated by the participant at the baseline visit.</u>	<u>0 = ≤12 years of formal education 1 = >12 years of formal education</u>	
<u>Diabetes</u>	<u>diabetes</u>	<u>Diabetes is a binary variable indicating the history of diabetes at baseline. It includes serum fasting glucose ≥7.0 mmol/L (≥126 mg/dL), non-fasting glucose ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL), glycated hemoglobin A1c ≥6.5%, and/or use of glucose lowering drugs.</u>	<u>0 = Without diabetes 1 = With diabetes</u>	
<u>History of cardiovascular disease (CVD)</u>	<u>cvd</u>	<u>CVD is a binary variable indicating self-reported cardiovascular disease. If the participant had coronary artery disease, prior revascularization, heart failure, stroke or peripheral vascular disease, then they have had a cardiovascular disease.</u>	<u>0 = Without CVD history 1 = With CVD history</u>	

<u>Label</u>	<u>Name (in statistical outputs)</u>	<u>Definition</u>	<u>Coding and covariate levels</u>	<u>Original definitions employed for the covariates</u>
<u>Obesity</u>	<u>obesity</u>	<u>This is a binary variable indicating whether body mass index (BMI) is <30 kg/m² or ≥30 kg/m²</u>	<u>0= Not obese (BMI <30 kg/m²)</u> <u>1= Obese (BMI ≥30 kg/m²)</u>	
<u>Smoking status</u>	<u>smoke</u>	<u>This is a categorical variable indicating that the participant currently smokes cigarettes.</u>	<u>0 = Current smoker</u> <u>1 = Never or former smoker</u>	
<u>CKD stage (A)</u>	<u>egfr2</u>	<u>It is a categorical variable derived from non-missing eGFR calculated according to the CKD-EPI creatinine equation at baseline.</u>	<u>1 = 3A or 3B (30 ≤ eGFR <60)</u> <u>2 = 4 or 5 (eGFR < 30)</u>	
<u>CKD stage (B)</u>	<u>egfr3</u>	<u>It is a categorical variable derived from non-missing eGFR calculated according to the CKD-EPI creatinine equation at baseline.</u>	<u>1 = 3A (45 ≤ eGFR <60)</u> <u>2 = 3B (30 ≤ eGFR <45)</u> <u>3 = 4 or 5 (eGFR < 30)</u>	
<u>Albuminuria categories</u>	<u>ae3</u>	<u>Albuminuria or proteinuria, according to Table 7 from the KDIGO Guidelines 2012</u>	<u>0 = Normal</u> <u>(ACR <30 mg/g or</u> <u>AER <30 mg/24h or PCR <150</u> <u>mg/g or</u> <u>PER <150 mg/24h or Dipstick</u> <u>negative to trace)</u> <u>1 = Mild</u> <u>(30 ≤ ACR <300 mg/g or</u> <u>30 ≤ AER <300 mg/24h or</u> <u>150 ≤ PCR <500 mg/g or</u> <u>150 ≤ PER <500 mg/24h or</u> <u>Dipstick trace to +)</u> <u>2 = Severe</u> <u>(ACR ≥ 300 mg/g or</u> <u>AER ≥ 300 mg/24h or</u> <u>PCR ≥ 500 mg/g or</u> <u>PER ≥ 500 mg/24h or</u> <u>Dipstick + or greater)</u>	
<u>Number of anti-hypertensive drug classes</u>	<u>n_drugs</u>	<u>Ordinal variable enumerating the number of anti-hypertensive drug classes in use by the participant at baseline (among diuretics, ACE inhibitors, ARBs, CCB, beta-blockers, and other)</u>	<u>0 = 0 drug class</u> <u>1 = 1 drug class</u> <u>2 = 2 drug classes</u> <u>3 = 3 drug classes</u> <u>4 = 4 or more drug classes</u>	

<u>Label</u>	<u>Name (in statistical outputs)</u>	<u>Definition</u>	<u>Coding and covariate levels</u>	<u>Original definitions employed for the covariates</u>
<u>Diuretics</u>	<u>diuretics</u>	<u>Variable indicating whether patients were under diuretic therapy</u>	<u>0 = No</u> <u>1 = Yes</u>	
<u>RAAS inhibitors</u>	<u>raasi</u>	<u>Variable indicating whether patients were under RAAS inhibitor therapy (such as ACE inhibitors or ARBs)</u>	<u>0 = No</u> <u>1 = Yes</u>	
<u>ACE inhibitors</u>	<u>acei</u>	<u>Variable indicating whether patients were under ACE inhibitor therapy</u>	<u>0 = No</u> <u>1 = Yes</u>	
<u>ARBs</u>	<u>arb</u>	<u>Variable indicating whether patients were under ARB therapy</u>	<u>0 = No</u> <u>1 = Yes</u>	
<u>Calcium channel blockers (CCB)</u>	<u>ccb</u>	<u>Variable indicating whether patients were under CCB therapy</u>	<u>0 = No</u> <u>1 = Yes</u>	
<u>Beta-blockers</u>	<u>betab</u>	<u>Variable indicating whether patients were under beta-blocker therapy</u>	<u>0 = No</u> <u>1 = Yes</u>	
<u>Other anti-hypertensive classes</u>	<u>other</u>	<u>Variable indicating whether patients were taking other classes of anti-hypertensive drugs</u>	<u>0 = No</u> <u>1 = Yes</u>	

Supplementary table 1. Study description.

Study	Country	Recruitment years	Target population	BP assessment
CanPREDDICT ¹	Canada	2008-2009	Adult patients with eGFR 15-45 ml/min from outpatient nephrology clinics	Office BP measurement
CKD-JAC ²	Japan	2007-2013	Patients aged 20-75 years with eGFR 10-59 ml/min from clinical centers	Mean of 3 BP measurements obtained according to a study protocol
CKD-QLD ³	Australia	2011-2016	Adult CKD patients from renal practices in the public health system	Office BP measurement
CKD-REIN ⁴	France	2013-2016	Adult patients with eGFR <60 ml/min neither dialyzed nor transplanted from outpatient nephrology clinics	Office BP measurement at baseline visit
CKDopps ⁵	Brazil, Germany, USA	2013-ongoing	Adult patients with eGFR <60 ml/min neither dialyzed nor transplanted from outpatient nephrology clinics	Most recent office BP measurement in the 6 months (3 months for Germany) before enrollment
CORE-CKD	Thailand	2015-2017	Patients aged 18 or more, with CKD 3A-5	Mean of 3 BP measurements obtained according to a study protocol
CRIC ⁶	USA	2003-2007	Patients aged 21-74 years with eGFR 20-70 ml/min from clinical centers	Mean of 3 BP measurements obtained according to a study protocol
C-STRIDE ⁷	China	2011-2016	Patients aged 18-74 years with eGFR \geq 15 ml/min from clinical centers	Mean of 3 BP measurements obtained according to a study protocol

Supplementary table 1. Study description (continued).

Study	Country	Baseline years	Target population	BP assessment
GCKD ⁸	Germany	2010-2012	Patients aged 18-74 years with eGFR \geq 30 ml/min from outpatient nephrology clinics	Mean of 3 BP measurements obtained according to a study protocol
ICKD ⁹	India	2014-2015	Patients aged 18-70 years with eGFR \geq 30 ml/min from outpatient nephrology clinics	Mean of 3 BP measurements obtained according to a study protocol
KNOW-CKD ¹⁰	South Korea	2011-2015	Patients aged 20-75 years with CKD stages 1-5 neither dialyzed nor transplanted from clinical centers	Office BP measurement obtained with automated device
NRHP-Uruguay ¹¹	Uruguay	2005-2016	Adult patients with CKD stages 1-5 either under nephrological care or referred to a nephrologist	Office BP measurement
PROVALID ¹²	Austria, Hungary, Netherlands, Poland, UK	2010-2017	Patients with type 2 diabetes treated in primary care	Office BP measurement obtained with either an automated or manual device
PSI BIND-NL ¹³	Netherlands	2010-2015	Adult patients with CKD 1-4 from outpatient nephrology clinics	Office BP measurement as reported by physician
RRID ¹⁴	UK	2008-2010	Adult patients with eGFR 30-59 ml/min from general practitioner surgeries	Mean of 3 BP measurements that differed by less than 10% obtained according to a study protocol

Supplementary table 3. Missing covariates, by study.

Study	Eligible patients (n)	BP	Age	Gender	Ethnicity	Education	Diabetes status	History of CVD	Obesity status	Smoking status	eGFR	Albuminuria
CanPREDDICT	2411	0%	0%	0%	0%	NA	0%	0%	0%	NA	0%	0%
CKD-JAC	2686	1.4%	0%	0%	0%	16.1%	0%	0%	9.5%	15.0%	0%	8.4%
CKD-QLD	1674	0%	0%	0%	NA	NA	0%	0%	0%	8.5%	0%	1.2%
CKD-REIN	2626	2.5%	0%	0%	1.6%	1.5%	0.4%	1.7%	2.2%	0%	0%	11.1%
CKDopps BR	509	0%	0%	0%	0%	18.3%	0%	0.0%	45.8%	1.8%	0%	15.5%
CKDopps DE	877	0%	0%	0%	NA	NA	0%	0.1%	0.3%	NA	0%	71.6%
CKDopps US	771	0%	0%	0%	1.2%	43.2%	0%	0.1%	9.7%	4.4%	0%	37.7%
CORE-CKD	758	0.1%	0%	0%	0%	0.1%	0%	0%	1.5%	0%	0%	0.8%
CRIC	2999	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4.5%
CSTRIDE	1727	0%	0%	0%	0%	1.0%	5.8%	0.8%	7.4%	2.2%	0%	8.7%
GCKD	3909	0%	0%	0%	0%	0.1%	0%	0%	1.1%	0.3%	0%	0.2%
ICKD	702	3.4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0.3%	0%	0%	0%
KNOW-CKD	1371	0.4%	0%	0%	0%	0.9%	0.5%	0%	1.1%	0.4%	0%	3.0%
NRHP-URU	12121	3.3%	0%	0%	9.1%	NA	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PROVALID	658	0%	0%	0%	0%	NA	0%	0.9%	0%	10.8%	0%	1.7%
PSI BIND-NL	742	0%	0%	0%	8.1%	0.6%	12.9%	12.9%	1.1%	0.7%	0%	13.5%
RRID	1044	0%	0%	0%	0%	0.1%	0%	0%	0.1%	0%	0%	0%

Abbreviations: BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate. If missing values were more than 20% for covariates in a given cohort, these covariates were excluded from analyses

Supplementary Table 4. Crude and adjusted prevalence ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 130/80$ mm Hg, by study. Values above 1 indicate lower frequency of blood pressure control than expected, given study patient characteristics. A: Adjusted for age, gender, diabetes status, and GFR category; B: Further adjusted for history of cardiovascular disease, obesity, and albuminuria category; C: Further adjusted for education and smoking status.

Study	A		B		C	
	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)
CanPREDDICT	0.89 (0.86-0.92)	0.88 (0.86-0.91)	0.90 (0.87-0.93)	0.89 (0.86-0.91)	NA	NA
CKD-JAC	0.85 (0.82-0.88)	0.84 (0.81-0.87)	0.86 (0.83-0.89)	0.82 (0.80-0.85)	0.86 (0.82-0.89)	0.83 (0.80-0.85)
CKD-QLD	0.90 (0.86-0.93)	0.90 (0.87-0.93)	0.91 (0.87-0.94)	0.89 (0.86-0.92)	NA	NA
CKD-REIN	1.15 (1.13-1.18)	1.15 (1.12-1.17)	1.17 (1.14-1.19)	1.13 (1.11-1.15)	1.16 (1.14-1.18)	1.13 (1.11-1.15)
CKDopps-BR	1.10 (1.05-1.14)	1.09 (1.04-1.13)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-DE	1.11 (1.07-1.14)	1.10 (1.07-1.14)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-US	0.93 (0.89-0.98)	0.92 (0.88-0.97)	NA	NA	NA	NA
CORE-CKD	1.02 (0.98-1.06)	1.02 (0.98-1.06)	1.03 (0.99-1.08)	1.01 (0.97-1.05)	1.03 (0.99-1.07)	1.02 (0.98-1.06)
CRIC	0.76 (0.73-0.79)	0.76 (0.73-0.79)	0.77 (0.74-0.80)	0.76 (0.73-0.79)	0.77 (0.74-0.80)	0.73 (0.70-0.76)
CSTRIDE	1.06 (1.03-1.09)	1.06 (1.02-1.09)	1.07 (1.04-1.10)	1.03 (1.00-1.06)	1.07 (1.04-1.10)	1.05 (1.01-1.08)
GCKD	1.05 (1.03-1.07)	1.06 (1.04-1.09)	1.06 (1.04-1.08)	1.08 (1.06-1.10)	1.06 (1.04-1.08)	1.10 (1.07-1.12)
ICKD	1.12 (1.08-1.15)	1.12 (1.08-1.16)	1.13 (1.09-1.16)	1.18 (1.14-1.23)	1.13 (1.09-1.16)	1.20 (1.16-1.25)
KNOW-CKD	0.85 (0.81-0.88)	0.85 (0.81-0.88)	0.86 (0.82-0.89)	0.85 (0.81-0.88)	0.86 (0.82-0.89)	0.86 (0.82-0.89)
NRHP incident*	0.99 (0.97-1.01)	1.00 (0.99-1.03)	1.00 (0.98-1.02)	1.07 (1.05-1.09)	NA	NA
NRHP prevalent	0.99 (0.97-1.01)	1.00 (0.98-1.02)	1.00 (0.98-1.02)	1.06 (1.04-1.09)	NA	NA
PROVALID*	1.13 (1.09-1.16)	1.12 (1.07-1.16)	1.14 (1.10-1.18)	1.19 (1.14-1.23)	NA	NA
PSI BIND-NL	1.07 (1.03-1.12)	1.08 (1.03-1.12)	1.09 (1.04-1.13)	1.06 (1.02-1.10)	1.09 (1.04-1.13)	1.08 (1.04-1.12)
RRID*	0.87 (0.83-0.91)	0.89 (0.85-0.94)	0.88 (0.84-0.92)	0.93 (0.88-0.97)	0.87 (0.83-0.91)	0.94 (0.89-0.99)

Abbreviations: PR, prevalence ratio; CI, confidence interval; NA, not available.

Supplementary Table 5. Crude and adjusted prevalence ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg, by study. Values above 1 indicate lower frequency of blood pressure control than expected, given study patient characteristics. A: Adjusted for age, gender, diabetes status, and GFR category; B: Further adjusted for history of cardiovascular disease, obesity, and albuminuria category; C: Further adjusted for education and smoking status.

Study	A		B		C	
	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)
CanPREDDICT	0.87 (0.83-0.91)	0.85 (0.81-0.89)	0.89 (0.84-0.93)	0.84 (0.80-0.88)	NA	NA
CKD-JAC	0.76 (0.72-0.81)	0.75 (0.71-0.80)	0.77 (0.72-0.82)	0.71 (0.67-0.75)	0.78 (0.73-0.82)	0.70 (0.66-0.74)
CKD-QLD	0.90 (0.85-0.96)	0.88 (0.83-0.94)	0.91 (0.86-0.97)	0.86 (0.81-0.91)	NA	NA
CKD-REIN	1.36 (1.31-1.41)	1.33 (1.29-1.38)	1.39 (1.34-1.44)	1.29 (1.24-1.33)	1.40 (1.35-1.45)	1.26 (1.21-1.30)
CKDopps-BR	1.14 (1.05-1.22)	1.11 (1.03-1.20)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-DE	1.14 (1.07-1.21)	1.11 (1.04-1.18)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-US	1.01 (0.93-1.08)	0.96 (0.89-1.03)	NA	NA	NA	NA
CORE-CKD	1.05 (0.98-1.13)	1.05 (0.97-1.13)	1.07 (1.00-1.15)	1.02 (0.95-1.10)	1.08 (1.00-1.16)	1.03 (0.96-1.12)
CRIC	0.79 (0.75-0.83)	0.80 (0.76-0.84)	0.80 (0.76-0.84)	0.79 (0.75-0.82)	0.81 (0.76-0.85)	0.74 (0.70-0.79)
CSTRIDE	0.93 (0.87-0.99)	0.96 (0.90-1.02)	0.95 (0.89-1.01)	0.93 (0.87-0.98)	0.95 (0.89-1.01)	0.95 (0.88-1.01)
GCKD	1.18 (1.14-1.22)	1.22 (1.18-1.26)	1.21 (1.17-1.24)	1.24 (1.20-1.28)	1.21 (1.17-1.25)	1.29 (1.24-1.34)
ICKD	1.09 (1.02-1.17)	1.16 (1.07-1.24)	1.11 (1.04-1.20)	1.26 (1.18-1.37)	1.12 (1.04-1.20)	1.33 (1.24-1.45)
KNOW-CKD	0.64 (0.59-0.70)	0.65 (0.60-0.71)	0.66 (0.60-0.71)	0.65 (0.60-0.71)	0.65 (0.60-0.71)	0.65 (0.60-0.71)
NRHP incident*	1.08 (1.05-1.12)	1.10 (1.06-1.14)	1.10 (1.07-1.14)	1.23 (1.18-1.28)	NA	NA
NRHP prevalent	1.01 (0.98-1.04)	1.02 (0.99-1.05)	1.03 (1.00-1.06)	1.13 (1.10-1.18)	NA	NA
PROVALID*	1.08 (0.99-1.15)	1.03 (0.94-1.10)	1.10 (1.01-1.18)	1.13 (1.03-1.22)	NA	NA
PSI BIND-NL	1.15 (1.06-1.25)	1.18 (1.09-1.29)	1.17 (1.08-1.28)	1.13 (1.04-1.22)	1.18 (1.09-1.28)	1.20 (1.11-1.29)
RRID*	0.88 (0.81-0.94)	0.92 (0.85-0.99)	0.89 (0.82-0.96)	1.00 (0.92-1.07)	0.90 (0.83-0.96)	1.03 (0.94-1.11)

Abbreviations: PR, prevalence ratio; CI, confidence interval; NA, not available.

Supplementary Table 6. Crude and adjusted prevalence ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 150/90$ mm Hg in patients aged 60 years or older, by study. Values above 1 indicate lower frequency of blood pressure control than expected, given study patient characteristics. A: Adjusted for age, gender, diabetes status, and GFR category; B: Further adjusted for history of cardiovascular disease, obesity, and albuminuria category; C: Further adjusted for education and smoking status.

Study	A		B		C	
	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)	Crude PR (95%CI)	Adjusted PR (95%CI)
CanPREDDICT	0.92 (0.85-0.99)	0.91 (0.84-0.98)	0.92 (0.85-1.00)	0.91 (0.84-0.99)	NA	NA
CKD-JAC	0.78 (0.70-0.87)	0.77 (0.69-0.85)	0.78 (0.69-0.87)	0.69 (0.61-0.77)	0.72 (0.64-0.81)	0.63 (0.56-0.70)
CKD-QLD	0.94 (0.85-1.03)	0.94 (0.85-1.03)	0.95 (0.85-1.03)	0.90 (0.81-0.99)	NA	NA
CKD-REIN	1.65 (1.55-1.75)	1.65 (1.55-1.75)	1.66 (1.57-1.77)	1.56 (1.47-1.66)	1.53 (1.44-1.63)	1.44 (1.35-1.54)
CKDopps-BR	1.24 (1.08-1.42)	1.22 (1.05-1.39)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-DE	0.92 (0.81-1.04)	0.91 (0.80-1.03)	NA	NA	NA	NA
CKDopps-US	0.92 (0.81-1.05)	0.90 (0.79-1.02)	NA	NA	NA	NA
CORE-CKD	1.06 (0.91-1.20)	1.05 (0.90-1.19)	1.07 (0.92-1.19)	1.00 (0.85-1.12)	0.99 (0.85-1.09)	0.97 (0.82-1.09)
CRIC	0.82 (0.74-0.89)	0.81 (0.74-0.89)	0.82 (0.75-0.90)	0.80 (0.72-0.88)	0.76 (0.69-0.83)	0.69 (0.62-0.78)
CSTRIDE	0.97 (0.82-1.12)	0.96 (0.81-1.10)	0.98 (0.82-1.13)	0.89 (0.76-1.02)	0.90 (0.76-1.04)	0.86 (0.73-1.00)
GCKD	1.48 (1.40-1.56)	1.51 (1.42-1.60)	1.49 (1.40-1.57)	1.55 (1.46-1.64)	1.37 (1.29-1.45)	1.54 (1.43-1.64)
ICKD	1.24 (1.02-1.51)	1.25 (1.00-1.50)	1.25 (1.02-1.52)	1.26 (1.00-1.53)	1.15 (0.95-1.37)	1.27 (1.02-1.53)
KNOW-CKD	0.71 (0.59-0.83)	0.70 (0.59-0.83)	0.71 (0.59-0.84)	0.67 (0.56-0.78)	0.66 (0.55-0.77)	0.63 (0.53-0.74)
NRHP incident*	1.17 (1.11-1.23)	1.21 (1.14-1.27)	1.18 (1.11-1.24)	1.39 (1.31-1.47)	NA	NA
NRHP prevalent	1.09 (1.03-1.14)	1.11 (1.05-1.17)	1.09 (1.04-1.15)	1.28 (1.21-1.36)	NA	NA
PROVALID*	0.35 (0.26-0.44)	0.34 (0.25-0.42)	0.34 (0.26-0.43)	0.37 (0.27-0.46)	NA	NA
PSI BIND-NL	1.58 (1.39-1.78)	1.61 (1.42-1.82)	1.59 (1.39-1.78)	1.48 (1.27-1.65)	1.46 (1.28-1.64)	1.45 (1.26-1.62)
RRID*	0.79 (0.70-0.89)	0.84 (0.74-0.94)	0.80 (0.70-0.89)	0.93 (0.82-1.04)	0.74 (0.65-0.82)	0.92 (0.81-1.04)

Abbreviations: PR, prevalence ratio; CI, confidence interval; NA, not available.

Supplementary Table 7. Adjusted odds ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 130/80$ mm Hg associated with patient characteristics. A: Adjusted for age, gender, diabetes status, and GFR category; B: Further adjusted for history of cardiovascular disease, obesity, and albuminuria category; C: Further adjusted for education and smoking status.

Variable	A		B		C	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Age (≥ 65 years)	0.94 (0.89- 0.99)	0.023	1.10 (1.04- 1.17)	0.001	1.12 (1.03- 1.21)	0.005
Gender (women)	0.88 (0.84- 0.93)	<0.001	0.90 (0.85- 0.94)	<0.001	0.85 (0.79- 0.91)	<0.001
Diabetes	1.19 (1.14- 1.25)	<0.001	1.11 (1.06- 1.17)	<0.001	1.12 (1.04- 1.21)	0.002
GFR category (G4 or G5)	1.13 (1.08- 1.20)	<0.001	1.01 (0.95- 1.07)	0.778	0.96 (0.88- 1.04)	0.230
History of CVD			0.81 (0.77- 0.86)	<0.001	0.92 (0.85- 0.99)	0.032
BMI (≥ 30 kg/m ²)			1.15 (1.08- 1.21)	<0.001	1.04 (0.96- 1.13)	0.349
Albuminuria category				<0.001		<0.001
A1			1		1	
A2			1.32 (1.24- 1.41)		1.42 (1.30- 1.55)	
A3			2.16 (2.02- 2.32)		2.38 (2.17- 2.61)	
Education (≥ 12 years)					0.84 (0.78- 0.91)	<0.001
Current smoking					0.95 (0.86- 1.05)	0.343

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index.

Supplementary Table 8. Adjusted odds ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg associated with patient characteristics. A: Adjusted for age, gender, diabetes status, and GFR category; B: Further adjusted for history of cardiovascular disease, obesity, and albuminuria category; C: Further adjusted for education and smoking status.

Variable	A		B		C	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Age (≥ 65 years)	1.07 (1.02- 1.12)	0.007	1.26 (1.20- 1.33)	<0.001	1.34 (1.25- 1.45)	<0.001
Gender (women)	0.93 (0.89- 0.97)	0.002	0.94 (0.89- 0.98)	0.005	0.87 (0.81- 0.93)	<0.001
Diabetes	1.28 (1.22- 1.34)	<0.001	1.18 (1.12- 1.23)	<0.001	1.27 (1.19- 1.37)	<0.001
GFR category (G4 or G5)	1.16 (1.11- 1.22)	<0.001	1.03 (0.98- 1.09)	0.242	1.05 (0.97- 1.13)	0.268
History of CVD			0.87 (0.82- 0.91)	<0.001	0.96 (0.89- 1.03)	0.231
BMI (≥ 30 kg/m ²)			1.16 (1.10- 1.22)	<0.001	1.01 (0.94- 1.10)	0.707
Albuminuria category				<0.001		<0.001
A1			1		1	
A2			1.26 (1.19- 1.35)		1.37 (1.26- 1.49)	
A3			2.11 (1.98- 2.25)		2.40 (2.20- 2.61)	
Education (≥ 12 years)					0.81 (0.76- 0.87)	<0.001
Current smoking					0.91 (0.83- 1.00)	0.041

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index.

Supplementary Table 9. Adjusted odds ratios of uncontrolled blood pressure $\geq 150/90$ mm Hg in patients aged 60 years or older associated with patient characteristics. A: Adjusted for age, gender, diabetes status, and GFR category; B: Further adjusted for history of cardiovascular disease, obesity, and albuminuria category; C: Further adjusted for education and smoking status.

Variable	A		B		C	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Age (≥ 65 years)	0.91 (0.84- 0.98)	0.012	1.00 (0.93- 1.09)	0.935	1.06 (0.96- 1.19)	0.256
Gender (women)	1.00 (0.94- 1.06)	0.972	1.02 (0.96- 1.09)	0.453	1.00 (0.90- 1.10)	0.946
Diabetes	1.15 (1.09- 1.22)	<0.001	1.04 (0.97- 1.10)	0.2514	1.01 (0.92- 1.11)	0.798
GFR category (G4 or G5)	1.08 (1.01- 1.15)	0.016	0.94 (0.88- 1.00)	0.065	0.93 (0.84- 1.04)	0.210
History of CVD			0.85 (0.80- 0.91)	<0.001	0.96 (0.88- 1.06)	0.430
BMI (≥ 30 kg/m ²)			1.12 (1.05- 1.19)	0.001	0.98 (0.88- 1.08)	0.666
Albuminuria category				<0.001		<0.001
A1			1		1	
A2			1.26 (1.17- 1.37)		1.39 (1.24- 1.57)	
A3			2.24 (2.07- 2.43)		2.73 (2.42- 3.08)	
Education (≥ 12 years)					0.81 (0.73- 0.89)	<0.001
Current smoking					0.90 (0.78- 1.05)	0.177

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index.

Supplementary table 10. Number and type of antihypertensive drug classes prescribed by study.

Study	N	Number of antihypertensive drug classes (%)				Type of antihypertensive drug classes				
		1	2	3	≥4	Diuretics	RAAS inhibitors	Calcium-channel blockers	Beta-blockers	Other classes
CanPREDDICT	2411	13.7	23.8	31.5	30.9	74.2	75.6	58.1	47.9	24.5
CKD-JAC	1898	26.1	27.8	20.9	25.2	37.2	89.1	61.7	22.2	15.3
CKD-QLD	1504	23.8	30.2	27.9	18.2	47.5	73.0	50.1	49.7	19.5
CKD-REIN	2147	20.0	30.2	29.9	19.9	58.2	81.6	54.3	45.6	13.4
CKDopps BR	509	13.8	30.6	33.6	22.0	79.4	67.8	40.3	47.9	29.9
CKDopps DE	877	8.7	23.7	37.1	30.6	77.9	80.5	52.5	70.2	11.7
CKDopps US	771	15.6	22.7	31.0	30.7	65.9	54.3	54.7	62.9	40.5
CORE-CKD	739	30.9	37.5	18.8	12.9	26.4	57.0	61.3	41.1	25.6
CRIC	2801	6.7	19.8	23.9	49.6	68.3	76.3	48.3	56.7	10.6
CSTRIDE	1305	36.4	36.0	18.5	9.1	11.2	63.1	75.0	37.5	10.1
GCKD	3734	14.0	33.4	34.6	17.9	67.4	76.9	41.2	61.7	4.5
ICKD	676	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
KNOW-CKD	1313	26.4	32.4	24.3	16.8	41.8	90.5	53.1	32.3	11.5
NRHP incident	5257	38.8	39.9	17.8	3.5	49.4	76.9	26.7	29.7	1.8
NRHP prevalent	6460	38.5	39.4	18.1	3.9	48.7	74.3	28.7	30.0	2.6
PROVALID	641	12.2	23.4	31.5	32.9	71.3	87.4	41.2	66.5	26.2
PSI BIND-NL	517	29.0	29.2	25.3	16.4	54.9	79.9	30.2	46.8	4.8
RRID	1042	30.7	40.3	21.0	8.0	51.8	80.8	35.4	27.1	11.8

Abbreviations: RAAS, Renin-angiotensin-aldosterone system; NA, not available.

Supplementary tables 11.1 to 11.17. Patterns of antihypertensive drug prescription. In the left table, frequency of each antihypertensive drug class according to the number of classes prescribed. In the right table, frequency of two-by-two association between antihypertensive drug classes. Abbreviations: RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; CCB, calcium channel blockers.

10.1- CanPREDDICT

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n=331, 13.7%)	2 (n= 575, 23.8%)	3 (n= 759, 31.5%)	4 (n= 746, 30.9%)	RAAS inhibitors (n= 1823, 75.6%)	Diuretics (n= 1788, 74.2%)	CCB (n= 1400, 58.1%)	Beta-blockers (n= 1155, 47.9%)	Other (n= 590, 24.5%)
RAAS inhibitors	54.1%	65.2%	78.4%	90.3%	9.8%, alone	74.3%	73.4%	73.0%	68.1%
Diuretics	23.0%	56.9%	86.8%	97.3%	72.8%	4.3%, alone	78.7%	79.8%	89.3%
CCB	12.7%	39.8%	62.3%	87.9%	56.4%	61.6%	3.0%, alone	59.7%	70.0%
β-blockers	9.1%	28.2%	49.0%	79.2%	46.2%	51.6%	49.3%	2.6%, alone	56.6%
Other	1.2%	6.6%	18.7%	54.4%	22.1%	29.5%	29.5%	28.9%	0.7%, alone

11.2- CKD-JAC

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n=496, 26.1%)	2 (n= 528, 27.8%)	3 (n= 396, 20.9%)	4 (n= 478, 25.2%)	RAAS inhibitors (n= 1691, 89.1%)	Diuretics (n= 620, 32.7%)	CCB (n= 1171, 61.7%)	Beta-blockers (n= 421, 22.2%)	Other (n= 290, 15.3%)
RAAS inhibitors	79.6%	88.8%	94.4%	94.8%	23.4%, alone	85.6%	87.5%	84.3%	87.2%
Diuretics	6.0%	18.0%	41.4%	69.2%	31.4%	4.8%, alone	36.1%	48.5%	45.9%
CCB	11.9%	64.0%	85.1%	91.4%	60.6%	68.2%	5.0%, alone	79.1%	88.6%
β-blockers	1.6%	9.1%	24.5%	56.1%	21.0%	32.9%	28.4%	1.9%, alone	44.8%
Other	0.8%	3.4%	13.9%	44.6%	15.0%	21.5%	21.9%	30.9%	1.4%, alone

11.3- CKD-QLD

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 358, 23.8%)	2 (n= 454, 30.2%)	3 (n= 419, 27.9%)	4 (n= 273, 18.2%)	RAAS inhibitors (n= 1098, 73.0%)	Diuretics (n= 714, 47.5%)	CCB (n= 754, 50.1%)	Beta-blockers (n= 748, 49.7%)	Other (n= 293, 19.5%)
RAAS inhibitors	58.4%	63.7%	82.3%	93.4%	19.0%, alone	73.2%	68.8%	66.0%	68.3%
Diuretics	7.8%	35.5%	69.9%	85.0%	47.6%	3.9%, alone	48.5%	55.2%	54.3%
CCB	16.2%	45.8%	59.2%	87.9%	47.3%	51.3%	7.7%, alone	48.3%	71.0%
β-blockers	15.9%	44.3%	63.5%	82.1%	45.0%	57.8%	47.9%	7.6%, alone	58.4%
Other	1.7%	8.8%	19.8%	60.1%	18.2%	22.3%	27.6%	22.9%	2.0%, alone

11.4- CKD-REIN

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 430, 20.0%)	2 (n= 648, 30.2%)	3 (n= 641, 29.9%)	4 (n= 428, 19.9%)	RAAS inhibitors (n= 1751, 81.6%)	Diuretics (n= 1250, 58.2%)	CCB (n= 1166, 54.3%)	Beta-blockers (n= 980, 45.6%)	Other (n= 288, 13.4%)
RAAS inhibitors	67.2%	77.2%	86.6%	95.1%	16.5%, alone	80.5%	79.4%	76.5%	77.4%
Diuretics	9.5%	46.6%	78.9%	93.7%	57.5%	3.3%, alone	61.9%	66.7%	72.6%
CCB	14.0%	40.4%	67.9%	95.6%	52.9%	57.8%	5.1%, alone	56.8%	79.2%
β-blockers	8.6%	32.3%	56.8%	86.4%	42.8%	52.3%	47.8%	3.8%, alone	55.6%
Other	0.7%	3.5%	9.8%	46.5%	12.7%	16.7%	19.6%	16.3%	1.0%, alone

11.5- CKDopps BR

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n=70, 13.8%)	2 (n=156, 30.6%)	3 (n=171, 33.6%)	4 (n=112, 22.0%)	RAAS inhibitors (n=345, 67.8%)	Diuretics (n=404, 79.4%)	CCB (n=205, 40.3%)	Beta-blockers (n=244, 47.9%)	Other (n=152, 29.9%)
RAAS inhibitors	51.4%	59.6%	72.5%	82.1%	11.4%, alone	65.8%	61.5%	63.1%	56.6%
Diuretics	31.4%	76.3%	88.9%	99.1%	77.1%	5.4%, alone	81.5%	82.4%	85.5%
CCB	11.0%	23.1%	49.1%	69.6%	36.5%	41.3%	3.4%, alone	38.9%	43.4%
β -blockers	4.3%	30.8%	57.3%	84.8%	44.6%	49.8%	46.3%	1.2%, alone	61.8%
Other	2.9%	9.6%	30.4%	74.1%	24.9%	32.2%	32.2%	38.5%	1.3%, alone

11.6- CKDopps DE

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n=76, 8.7%)	2 (n=208, 23.7%)	3 (n=325, 37.1%)	4 (n=268, 30.6%)	RAAS inhibitors (n=706, 80.5%)	Diuretics (n=683, 77.9%)	CCB (n=460, 52.5%)	Beta-blockers (n=616, 70.2%)	Other (n=103, 11.7%)
RAAS inhibitors	51.3%	62.5%	85.2%	97.0%	5.5%, alone	80.4%	81.7%	78.4%	82.5%
Diuretics	15.8%	64.9%	85.2%	96.6%	77.8%	1.8%, alone	78.9%	80.8%	88.3%
CCB	11.5%	22.6%	47.1%	94.0%	53.3%	53.1%	1.7%, alone	53.2%	79.6%
β -blockers	19.7%	48.6%	77.5%	92.5%	68.4%	72.9%	71.3%	2.4%, alone	76.7%
Other	2.6%	0.5%	3.7%	32.8%	12.0%	13.3%	17.8%	12.8%	1.9%, alone

11.7- CKDopps US

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n=120, 15.6%)	2 (n=175, 22.7%)	3 (n=239, 31.0%)	4 (n=237, 30.7%)	RAAS inhibitors (n=419, 54.3%)	Diuretics (n=508, 65.9%)	CCB (n=422, 54.7%)	Beta-blockers (n=485, 62.9%)	Other (n=312, 40.5%)
RAAS inhibitors	31.7%	45.7%	54.4%	72.2%	9.1%, alone	55.3%	53.1%	50.5%	45.5%
Diuretics	16.7%	54.9%	74.5%	90.3%	67.1%	3.9%, alone	64.7%	69.9%	73.1%
CCB	21.7%	38.9%	56.5%	81.4%	53.5%	53.7%	6.2%, alone	55.5%	58.0%
β-blockers	24.2%	45.1%	67.4%	91.1%	58.5%	66.7%	63.7%	6.0%, alone	71.5%
Other	5.8%	15.4%	43.1%	73.8%	33.9%	44.9%	42.9%	46.0%	2.2%, alone

11.8- CORE-CKD

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 228, 30.9%)	2 (n= 277, 37.5%)	3 (n= 139, 18.8%)	4 (n= 95, 12.9%)	RAAS inhibitors (n= 421, 57.0%)	Diuretics (n= 195, 26.4%)	CCB (n= 453, 61.3%)	Beta-blockers (n= 304, 41.1%)	Other (n= 189, 25.6%)
RAAS inhibitors	50.9%	50.2%	69.8%	72.6%	27.6%, alone	52.8%	49.7%	47.4%	38.1%
Diuretics	3.1%	20.2%	45.3%	72.6%	24.5%	3.6%, alone	28.3%	30.9%	36.0%
CCB	28.5%	66.4%	84.9%	90.5%	53.4%	65.6%	14.3%, alone	64.8%	65.6%
β-blockers	12.7%	39.0%	62.6%	84.2%	34.2%	48.2%	43.5%	9.5%, alone	46.6%
Other	4.8%	22.0%	32.4%	75.8%	17.1%	34.9%	27.4%	28.9%	5.8%, alone

11.9- CRIC

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 187, 6.7%)	2 (n= 555, 19.8%)	3 (n= 669, 23.9%)	4 (n= 1390, 49.6%)	RAAS inhibitors (n= 2138, 76.3%)	Diuretics (n= 1912, 68.3%)	CCB (n= 1352, 48.3%)	Beta-blockers (n= 1588, 56.7%)	Other (n= 297, 11.6%)
RAAS inhibitors	0.0%	47.9%	77.4%	97.4%	0.0%, alone	75.5%	72.1%	72.8%	71.7%
Diuretics	30.5%	41.6%	57.0%	89.4%	67.5%	3.0%, alone	72.6%	75.5%	80.5%
CCB	34.2%	24.1%	39.3%	64.1%	45.6%	51.4%	4.7%, alone	49.1%	66.0%
β -blockers	33.2%	35.5%	40.7%	76.0%	54.1%	62.7%	57.6%	3.9%, alone	69.0%
Other	2.1%	2.9%	5.1%	17.5%	11.0%	12.5%	14.5%	12.9%	1.3%, alone

11.10- CSTRIDE

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 475, 36.4%)	2 (n= 470, 36.0%)	3 (n= 241, 18.5%)	4 (n= 119, 9.1%)	RAAS inhibitors (n= 824, 63.1%)	Diuretics (n= 146, 11.2%)	CCB (n= 979, 75.0%)	Beta-blockers (n= 490, 37.5%)	Other (n= 132, 11.1%)
RAAS inhibitors	49.3%	60.9%	79.3%	95.0%	28.4%, alone	67.8%	53.9%	53.5%	56.8%
Diuretics	1.5%	5.5%	18.3%	58.0%	12.0%	4.8%, alone	12.3%	17.3%	23.5%
CCB	44.8%	89.1%	94.6%	100.0%	64.1%	82.2%	21.8%, alone	90.2%	90.9%
β -blockers	3.4%	37.7%	77.6%	92.4%	31.8%	58.2%	45.1%	3.3%, alone	68.2%
Other	1.1%	3.2%	21.2%	51.3%	9.1%	21.2%	12.3%	18.4%	3.8%, alone

11.11- GCKD

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 524, 14.0%)	2 (n= 1248, 33.4%)	3 (n= 1292, 34.6%)	4 (n= 670, 17.9%)	RAAS inhibitors (n= 2870, 76.9%)	Diuretics (n= 2518, 67.4%)	CCB (n= 1537, 41.2%)	Beta-blockers (n= 2304, 61.7%)	Other (n= 168, 4.5%)
RAAS inhibitors	77.1%	57.1%	83.9%	100.0%	14.1%, alone	72.3%	74.5%	75.8%	0.0%
Diuretics	0.0%	60.1%	85.8%	98.5%	63.4%	0.0%, alone	74.1%	74.4%	95.8%
CCB	6.5%	23.2%	45.4%	93.6%	39.9%	45.2%	2.2%, alone	44.1%	0.0%
β-blockers	15.1%	44.1%	79.8%	96.1%	60.8%	68.1%	66.0%	3.4%, alone	0.0%
Other	1.3%	12.9%	0.0%	0.0%	0.0%	6.4%	0.0%	0.0%	4.2%, alone

11.12- KNOW-CKD

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 347, 26.4%)	2 (n= 426, 32.4%)	3 (n= 319, 24.3%)	4 (n= 221, 16.8%)	RAAS inhibitors (n= 1188, 90.5%)	Diuretics (n= 549, 41.8%)	CCB (n= 697, 53.1%)	Beta-blockers (n= 424, 32.3%)	Other (n= 151, 11.5%)
RAAS inhibitors	83.9%	92.0%	91.5%	96.4%	24.5%, alone	89.6%	87.7%	84.0%	84.1%
Diuretics	4.6%	36.4%	58.6%	86.4%	41.4%	2.9%, alone	45.5%	50.0%	51.7%
CCB	8.1%	48.4%	79.6%	94.6%	51.4%	57.7%	4.0%, alone	73.3%	70.9%
β-blockers	3.2%	16.7%	47.0%	86.9%	30.0%	38.6%	44.6%	2.6%, alone	58.3%
Other	0.3%	4.5%	13.2%	40.3%	11.7%	14.2%	15.4%	20.8%	0.7%, alone

11.13- NRHP incident

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 2039, 38.8%)	2 (n= 2096, 39.9%)	3 (n= 937, 17.8%)	4 (n= 185, 3.5%)	RAAS inhibitors (n= 4043, 76.9%)	Diuretics (n= 2598, 49.4%)	CCB (n= 1401, 26.7%)	Beta-blockers (n= 1561, 29.7%)	Other (n= 96, 1.8%)
RAAS inhibitors	70.4%	76.3%	88.4%	97.3%	35.5%, alone	72.1%	54.7%	65.0%	62.5%
Diuretics	9.7%	65.7%	89.6%	98.9%	46.3%	7.6%, alone	53.4%	56.2%	62.5%
CCB	11.4%	26.1%	49.4%	85.4%	18.9%	28.8%	16.6%, alone	24.5%	40.6%
β-blockers	8.4%	29.4%	65.0%	88.6%	25.1%	33.8%	27.3%	11.0%, alone	34.4%
Other	0.1%	1.2%	4.3%	15.1%	1.5%	2.3%	2.8%	2.1%	2.1%, alone

11.14- NRHP prevalent

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 2490, 38.5%)	2 (n= 2547, 39.4%)	3 (n= 1170, 18.1%)	4 (n= 253, 3.9%)	RAAS inhibitors (n= 4798, 74.3%)	Diuretics (n= 3147, 48.7%)	CCB (n= 1856, 28.7%)	Beta-blockers (n= 1939, 30.0%)	Other (n= 165, 2.6%)
RAAS inhibitors	66.5%	74.0%	86.4%	96.4%	34.5%, alone	69.0%	51.9%	62.8%	52.1%
Diuretics	11.1%	62.5%	88.3%	97.2%	45.3%	8.8%, alone	51.2%	55.5%	60.0%
CCB	13.5%	28.4%	49.7%	85.4%	20.1%	30.2%	18.1%, alone	27.6%	35.8%
β-blockers	8.2%	30.2%	63.6%	87.4%	25.4%	34.2%	28.8%	11.5%, alone	35.8%
Other	0.7%	1.8%	4.8%	17.8%	1.8%	3.1%	3.2%	3.0%	11.3%, alone

11.15- PROVALID

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 78, 12.2%)	2 (n= 150, 23.4%)	3 (n= 202, 31.5%)	4 (n= 211, 32.9%)	RAAS inhibitors (n= 560, 87.4%)	Diuretics (n= 457, 71.3%)	CCB (n= 264, 41.2%)	Beta-blockers (n= 426, 66.5%)	Other (n= 168, 26.2%)
RAAS inhibitors	52.6%	82.7%	93.1%	98.1%	7.3%, alone	92.8%	88.6%	83.8%	91.7%
Diuretics	0.0%	55.3%	83.2%	97.6%	75.7%	0.0%, alone	76.1%	75.4%	82.7%
CCB	9.0%	16.7%	37.6%	73.9%	41.8%	44.0%	2.7%, alone	42.3%	49.4%
β-blockers	37.2%	38.0%	72.8%	91.5%	63.8%	70.2%	68.2%	6.8%, alone	73.8%
Other	1.3%	7.3%	12.9%	61.6%	27.5%	30.4%	31.4%	29.1%	0.6%, alone

11.16- PSI BIND-NL

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 150, 29.0%)	2 (n= 151, 29.2%)	3 (n= 131, 25.3%)	4 (n= 85, 16.4%)	RAAS inhibitors (n= 413, 79.9%)	Diuretics (n= 284, 54.9%)	CCB (n= 156, 30.2%)	Beta-blockers (n= 242, 46.8%)	Other (n= 25, 4.8%)
RAAS inhibitors	69.3%	77.5%	86.3%	92.9%	25.2%, alone	77.1%	75.6%	72.7%	100.0%
Diuretics	14.7%	54.3%	74.0%	97.6%	53.0%	7.7%, alone	11.3%	58.3%	76.0%
CCB	6.0%	17.9%	45.0%	71.8%	28.6%	5.6%	5.8%, alone	38.0%	64.0%
β-blockers	12.7%	45.7%	65.6%	80.0%	42.6%	49.6%	59.0%	7.9%, alone	64.0%
Other	0.0%	2.0%	6.1%	16.5%	6.1%	6.7%	11.3%	6.6%	0.0%, alone

11.17- RRID

Drug classes	Number of antihypertensive drug classes				Type of antihypertensive drug classes				
	1 (n= 320, 30.7%)	2 (n= 420, 40.3%)	3 (n= 219, 21.0%)	4 (n= 83, 8.0%)	RAAS inhibitors (n= 842, 80.8%)	Diuretics (n= 540, 51.8%)	CCB (n= 369, 35.4%)	Beta-blockers (n= 282, 27.1%)	Other (n= 123, 11.8%)
RAAS inhibitors	68.8%	81.0%	91.3%	98.8%	26.1%, alone	80.7%	75.1%	65.6%	77.2%
Diuretics	10.6%	60.0%	79.0%	97.6%	51.8%	6.3%, alone	54.7%	46.8%	63.4%
CCB	9.1%	28.8%	66.2%	89.2%	32.9%	37.4%	7.9%, alone	38.3%	43.1%
β-blockers	10.9%	22.9%	42.9%	68.7%	22.0%	24.4%	29.3%	12.4%, alone	30.1%
Other	0.6%	7.4%	20.5%	54.2%	11.3%	14.4%	14.4%	13.1%	1.6%, alone

Study references

1. Levin A, Rigatto C, Brendan B, et al. Cohort profile: Canadian study of prediction of death, dialysis and interim cardiovascular events (CanPREDDICT). *BMC Nephrol*. 2013;14:121. doi:10.1186/1471-2369-14-121
2. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study: design and methods. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2008;31(6):1101-1107. doi:10.1291/hypres.31.1101
3. Venuthurupalli SK, Hoy WE, Healy HG, Salisbury A, Fassett RG, CKD.QLD group. CKD.QLD: chronic kidney disease surveillance and research in Queensland, Australia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012;27 Suppl 3:iii139-145. doi:10.1093/ndt/gfs258
4. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014;29(8):1500-1507. doi:10.1093/ndt/gft388
5. Mariani L, Stengel B, Combe C, et al. The CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps): Rationale and Methods. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016;68(3):402-413. doi:10.1053/j.ajkd.2016.03.414
6. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, et al. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Design and Methods. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2003;14(7 Suppl 2):S148-153.
7. Gao B, Zhang L, Wang H, Zhao M. Chinese cohort study of chronic kidney disease: design and methods. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(11):2180-2185.
8. Eckardt K-U, Bärthlein B, Baid-Agrawal S, et al. The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012;27(4):1454-1460. doi:10.1093/ndt/gfr456
9. Kumar V, Yadav AK, Gang S, et al. The Indian Chronic Kidney Disease (ICKD) Study: Design and Methods. *Nephrol Carlton Vic*. April 2016. doi:10.1111/nep.12789
10. Oh K-H, Park SK, Park HC, et al. KNOW-CKD (KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease): design and methods. *BMC Nephrol*. 2014;15:80. doi:10.1186/1471-2369-15-80
11. Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N, National Renal Healthcare Program. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract*. 2010;114(1):c47-59. doi:10.1159/000245069
12. PROVALID – prospective multinational cohort study in patients with type 2 diabetes treated in primary care. https://www.umcg.nl/EN/corporate/Departments/Clinical_Pharmacy/Research/Research-lines-CPP/Clinical-focus/Paginas/PROVALID.aspx. Accessed January 16, 2017.
13. Navis GJ, Blankestijn PJ, Deegens J, et al. The Biobank of Nephrological Diseases in the Netherlands cohort: the String of Pearls Initiative collaboration on chronic kidney disease in the university medical centers in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014;29(6):1145-1150. doi:10.1093/ndt/gft307

14. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Risk profile in chronic kidney disease stage 3: older versus younger patients. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(4):c269-276. doi:10.1159/000329109

Titre : Evaluation des pratiques cliniques dans la maladie rénale chronique – apport des études observationnelles

Mots clés : maladie rénale chronique, hypertension artérielle, pression artérielle, sodium, potassium, insuffisance rénale terminale, dialyse, voie d'abord vasculaire, comparaisons internationales

Résumé : La maladie rénale chronique (MRC) affecte environ 10% de la population adulte et est associée à un risque élevé de progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT), d'événements cardiovasculaires et de décès précoce. Des mesures sont recommandées pour prévenir la progression et les complications de la MRC, mais elles sont souvent basées sur un niveau de preuve faible ou sur la seule opinion d'experts. Dans cette thèse, nous avons utilisé des données observationnelles pour évaluer les pratiques cliniques dans deux domaines clés de la MRC : les abords artérioveineux (AV) en hémodialyse et le contrôle de l'hypertension artérielle (HTA) dans la MRC non terminale. Avec le registre national REIN des traitements de suppléance de l'IRT, nous avons montré que seuls 56% des 53 092 patients adultes incidents en hémodialyse de 2005 à 2013 avaient une voie d'abord AV (fistule ou pontage) créée, telle que recommandée, avant le démarrage de la dialyse, dont 18% étaient non fonctionnelles, nécessitant l'utilisation d'un cathéter associé à une sur-mortalité. La conversion en abord AV fonctionnel était associée à un meilleur pronostic, mais concernait dans les trois premières années de dialyse moins de deux patients sur trois ayant démarré sur cathéter. Dans l'étude de cohorte CKD-REIN, chez 1658 patients avec une MRC modérée à sévère, nous avons mis en évidence un moins bon contrôle de l'HTA et des niveaux de pression artérielle systolique plus élevés en lien avec des apports élevés en sodium, mais pas avec des apports faibles en potassium, évalués sur échantillon urinaire ponctuel. Le ratio sodium/potassium urinaire n'était pas plus discriminant que le sodium seul. Enfin, grâce au réseau International Network of Chronic Kidney Disease cohorts (iNET-CKD), qui inclut 17 cohortes sur 4 continents (N=34 602 patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1,73 m²) nous avons mis en lumière le contrôle médiocre de l'HTA en général dans la MRC au regard des recommandations, avec d'importantes variations entre pays (27 à 61% de pression artérielle ≥140/90 mm Hg) expliquées en partie par les caractéristiques des patients et associées à des profils de traitements antihypertenseurs très différents. En conclusion, cette thèse pointe des écarts importants aux recommandations dans la prise en charge de la MRC en vie réelle et des pistes de prévention des complications liées aux abords AV et un meilleur contrôle de l'HTA.

Title : Evaluation of clinical practices in chronic kidney disease – evidence from observational studies

Keywords : chronic kidney disease, arterial hypertension, blood pressure, sodium, potassium, end-stage kidney disease, dialysis, vascular access, international comparisons

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) affects about 10% of the adult population and is associated with high risk of end-stage kidney disease (ESKD), cardiovascular complications, and premature death. Guidelines recommend a number of measures for the prevention of CKD progression and complications, but these recommendations are often based on low evidence or expert opinion. In this thesis, we used observational data to assess clinical practices in two key areas of CKD: arteriovenous (AV) access for hemodialysis, and hypertension control in moderate to severe CKD. Using data from the French REIN registry of renal replacement therapy for ESKD, we showed that only 56% of the 53,092 adult incident patients on hemodialysis from 2005 through 2013 had an AV access (either fistulae or grafts) created at hemodialysis initiation as recommended, of which 18% were nonfunctional, requiring catheter use associated with high mortality risk. Conversion into functional AV access was associated with better outcome, but less than two out of three patients starting hemodialysis with a catheter experienced this conversion within 3 years after dialysis start. In the CKD-REIN cohort study, among 1658 patients with moderate to severe CKD, we found less hypertension control and higher systolic blood pressure to be associated with higher sodium intake assessed from spot urine, but not with lower potassium intake. Spot urinary sodium/potassium ratio did not appear to add value than sodium alone for patient monitoring. Finally, using data from the International Network of Chronic Kidney Disease cohorts (iNET-CKD), including 17 cohort studies over 4 continents (N=34,602 patients with an estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²), we highlighted a global poor hypertension control in CKD with regards to recommendations, with large variations across countries (from 27 to 61% blood pressure \geq 140/90 mm Hg). These variations are partly explained by patients' characteristics, and associated with very different antihypertensive treatment profiles. In conclusion, this thesis points out major gaps between guideline recommendations and CKD management in real life, and provide clues for the prevention of AV access-related complications and better hypertension control.