

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

# FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2016

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

*Alexandre Ebel*

*Né le 12 juin 1986 à Levallois-Perret*

Présentée et soutenue publiquement le 16 Septembre 2016

**TITRE**

**HISTODIAB :**  
**étude des associations histologiques, cliniques et pronostiques**  
**de la néphropathie diabétique**

**Jury**

Président de Jury : Monsieur le Professeur Matthias Büchler  
Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Michel Halimi  
Monsieur le Professeur François Maillot  
Madame le Docteur Marie-Christine Machet

# Remerciements

**Au Professeur Halimi**, d'avoir accepté d'encadrer cette thèse avec tant de patience et de détermination ainsi que pour la richesse de son enseignement en néphrologie.

**Au Professeur Büchler** d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse ainsi que pour son excellente formation en transplantation rénale.

**Au Professeur Maillot** d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

**Au Dr Machet** d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et de m'avoir introduit aux mystères de la pathologie rénale qui ont été pour moi aussi fascinants qu'instructifs.

**A mes parents**, d'avoir été et d'être toujours présent de près comme de loin à chaque instant de ma vie, d'avoir veiller depuis toujours à mon bien être et à mon épanouissement ; qui sait ou je serais maintenant sans vous...

**Au beb'job'** (qui se reconnaitra) et **à mon frère Nicolas**, pour tout les moments magiques de notre enfance.

**A ma Nanou** adorée que j'admire plus que tout.

**A mes grands parents polonais, Marie et Joseph**, loin des yeux mais près du cœur.

**A mon cousin Lucas**, pour notre adolescence rock n'roll.

**A ma tante Anna**, d'être la meilleure des tchot'cha.

**A Mélanie**, d'avoir été la personne la plus importante à mes yeux durant cet internat.

**A mes amis de toujours**, Simon Jean, Raphael et gäelle (les Korbirch) (je vous la mettrais un jour, je vous la mettrais ...), Maureen, Agathe, Alex M, et Isabelle pour tout les bons moments vécus et à venir.

**A mes co-internes passés et présents**, Elodie, Vernier, John Nobel, Chevalier, Moles, Claire, Annabelle, Charlotte(s), Nicolas et le « petit » dernier : Florent, pour toutes ces SNO et autres moments mémorables passés en votre compagnie.

**Au Dr Rabot** pour son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail ainsi que pour tout l'enseignement qu'elle à su me fournir.

**Aux médecins et personnels paramédicaux** avec qui j'ai eu la chance et le plaisir de travailler et qui ont eu la générosité de me transmettre leur précieux savoir pour le bien de tous.

## Résumé en français

### HISTODIAB :

#### Etude des associations histologiques, cliniques et pronostiques de la néphropathie diabétique

**Introduction:** une classification internationale de la néphropathie diabétique a été publiée en 2010. Notre objectif était d'étudier l'association entre les données histologiques, et les indications de biopsie, le profil clinique des patients ainsi que sa valeur pronostique.

**Méthodes:** 106 patients ayant une néphropathie diabétique ont été inclus de 2000 à 2013.

**Résultats:** une atteinte glomérulaire avancée était associée une durée de diabète >10 ans (OR: 3,96, p = 0,0041). Une FIAT sévère était associée aux antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA) (OR: 5,61, p = 0,0172), à un DFG <45ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR: 34, p = 0,0010), à l'absence de rétinopathie (OR: 3,17, p = 0,0464) et à un déclin trop rapide de la fonction rénale (OR: 4,5, p = 0,0048). L'inflammation interstitielle était associée à DFG < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR: 3,56, p = 0,0050) et une HbA1c > 8% (OR: 0,34, p = 0,0343). Une artériosclérose sévère était associée à un âge > 70 ans (OR: 2,52, p = 0,0050), un antécédent de SCA (OR: 3,19, p = 0,0463) et un diabète bien contrôlé (OR: 0,31, p = 0,0182). Aucune association n'était notée pour la hyalinose artériolaire. Aucune association entre l'histologie et protéinurie, PA élevée, blocage du système rénine n'a été notée. La FIAT sévère était associée au pronostic en univarié mais pas en multivarié.

Au cours du suivi (médiane: 38,3 mois), seule la FIAT sévère était associée au risque d'IRCT en univarié (HR: 1.89, p = 0.0603), décès (HR: 1.97, p = 0.0551) et d'événement cardiovasculaire (HR: 2.85, p = 0.0991), mais pas en multivarié. La protéinurie et le DFG étaient des FDR d'IRCT et de décès. L'hématurie microscopique était la seule indication de biopsie associée au risque d'IRCT (HR: 2.51, p = 0.0366) en analyse multivariée.

**Conclusion:** il existe quelques associations entre histologie et indications de biopsie, mais aucune avec les caractéristiques cliniques de la néphropathie diabétique. La FIAT sévère est associée au pronostic en univarié mais pas en multivarié. L'intérêt pronostique de cette classification est faible individuellement. Elle reste à déterminer dans des études ultérieures.

**Mots clés :** Néphropathie diabétique - Histologie – pronostic

## Résumé en anglais

### Histodiab :

#### Study of the association between histology, clinic and prognosis in the diabetic néphropathy

**Introduction:** an International Classification of diabetic nephropathy was published in 2010. Our objective was to investigate the association between histologic findings and biopsy indications, the clinical profile of patients and its prognostic value.

**Methods:** 106 patients with diabetic nephropathy were enrolled from 2000 to 2013.

**Results:** advanced glomerular disease was associated with a diabetes duration  $> 10$  years (OR: 3,96,  $p = 0,0041$ ). Severe FIAT was associated with a history of acute coronary syndrome (ACS) (OR: 5,61,  $p = 0,0172$ ), with a GFR  $< 45 \text{ml/min/1,73m}^2$  (OR 34,  $p = 0,0010$ ), absence of retinopathy (OR: 3,17,  $p = 0,0464$ ) and a too rapid decline in kidney function (OR: 4,5,  $p = 0,0048$ ). The interstitial inflammation was associated with GFR  $< 45 \text{ml/min/1,73m}^2$  (OR: 3,56,  $p = 0,0050$ ) and a HbA1c  $> 8\%$  (OR: 0,34,  $p = 0,0343$ ). Severe atherosclerosis was associated with age  $> 70$  years (OR: 2,52,  $p = 0,0050$ ), a history of ACS (OR: 3,19,  $p = 0,0463$ ) and a well-controlled diabetes (OR: 0,31,  $p = 0,0182$ ). No association was noted for arteriolar hyalinosis. No association between histology and proteinuria, elevated BP, blocking the renin system was noted. Severe FIAT was associated with prognosis in univariate but not multivariate.

During follow-up (median, 38,3 months), only severe FIAT was associated with the risk of ESRD in univariate (HR: 1,89,  $p = 0,0603$ ), death (HR: 1,97,  $p = 0,0551$ ) and cardiovascular events (HR: 2,85,  $p = 0,0991$ ), but not in multivariate. Proteinuria and GFR were risk factor of ESRD and death. Microscopic hematuria was the only indication of biopsy associated with the risk of ESRD (HR: 2,51,  $p = 0,0366$ ) in multivariate analysis.

**Conclusion:** there are some associations between histology and biopsy indications, but none with the clinical characteristics of diabetic nephropathy. Severe FIAT is associated with prognosis in univariate but not multivariate. The prognostic significance of this classification is weak individually. It remains to be determined in future studies.

**Key Words :** Diabetic nephropathy – Histology – Prognosis

**UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS**  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Professeur Henri MARRET

**ASSESEURS**

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Catherine BARTHELEMY  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Philippe BOUGNOUX  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Etienne LEMARIE  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

## PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique .....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe .....	Immunologie
	BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck .....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc .....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan .....	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
	FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'adultes

	GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la
	reproduction	
	GUILMOT Jean-Louis .....	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier .....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline .....	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine
	d'urgence	
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon .....	Immunologie
	LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François .....	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
	ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique .....	Biologie et médecine du développement et de la
	reproduction	
	RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie .....	Biologie et médecine du développement et de la
	reproduction	
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane .....	Anatomie
	VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé .....	Immunologie

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

---

M. LEBEAU Jean-Pierre  
Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## PROFESSEURS ASSOCIES

---

MM. MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

Mme ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
M. BAKHOS David ..... Physiologie  
Mme BERNARD-BRUNET Anne ..... Cardiologie  
M. BERTRAND Philippe ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication  
Mme BLANCHARD Emmanuelle ..... Biologie cellulaire  
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire  
M. BOISSINOT Éric ..... Physiologie  
Mme CAILLE Agnès ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication  
M. DESOUBEUX Guillaume ..... Parasitologie et mycologie  
Mmes DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
M. GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
GOUILLEUX Valérie ..... Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication  
MM. HOARAU Cyrille ..... Immunologie  
HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire  
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
MACHET Marie-Christine ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
MM. PIVER Eric ..... Biochimie et biologie moléculaire  
ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire  
PLANTIER Laurent ..... Physiologie  
Mme SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé  
MM. SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénérologie  
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

## MAITRES DE CONFERENCES

---

Mmes AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences  
ESNARD Annick ..... Biologie cellulaire  
M. LEMOINE Maël ..... Philosophie  
Mme MONJAUZE Cécile ..... Sciences du langage - orthophonie  
M. PATIENT Romuald ..... Biologie cellulaire  
Mme RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

---

M. IVANES Fabrice ..... Cardiologie

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

M. 930	BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
Mmes 930	BRUNEAU Nicole .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
MM.	CHARBONNEAU Michel .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILLOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes 1100	GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie .....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM
MM.	KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme 1069	RIO Pascale .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM
M. 1100	SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### *Pour l'Ecole d'Orthophonie*

Mme	DELORE Claire .....	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl .....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle .....	Orthophoniste

### *Pour l'Ecole d'Orthoptie*

Mme	LALA Emmanuelle .....	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel .....	Praticien Hospitalier

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## Table des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>12</b>
<b>Patients et méthodes.....</b>	<b>14</b>
<b>Sélection des patients.....</b>	<b>14</b>
<b>Indication de la biopsie rénale.....</b>	<b>14</b>
<b>Analyse des biopsies rénales .....</b>	<b>15</b>
<b>Paramètres recueillis au moment de la biopsie.....</b>	<b>20</b>
<b>Données de suivi.....</b>	<b>21</b>
<b>Analyse statistique.....</b>	<b>21</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>22</b>
<b>1. Caractéristiques initiales de la population .....</b>	<b>22</b>
<b>2. indications de biopsie rénale .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Distribution histologique .....</b>	<b>22</b>
<b>4. Association entre stades histologiques et profil clinico-biologique initial .....</b>	<b>26</b>
4.1 Atteintes glomérulaires .....	26
4.2 Atteintes interstitielles et vasculaires .....	26
<b>5. Associations entre les indications de la biopsie rénale et l'atteinte histologiques .....</b>	<b>30</b>
5.1 Atteintes glomérulaires .....	30
5.2 Atteinte interstitielle et vasculaire .....	30
<b>6. Score histologique : valeur pronostique sur le risque d'insuffisance rénale terminale (IRCT) de décès et d'événements cardiovasculaire majeur au cours du suivi.....</b>	<b>34</b>
6.1 Risque d'IRCT.....	34
6.2 Risque de décès.....	34
6.3 Risque cardiovasculaire .....	35
<b>Discussion .....</b>	<b>43</b>
<b>Références.....</b>	<b>48</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>51</b>

## Introduction

Avec une prévalence mondiale en l'an 2000 de 171 millions de personnes (2,8% de la population) et estimée à 366 millions en 2030 (4,8%), le diabète est une pandémie qui peut s'expliquer par le vieillissement et les modifications comportementales de la société moderne (1). Sa prise en charge est un enjeu majeur de santé publique puisqu'il s'accompagne d'une importante morbi-mortalité notamment cardiovasculaire et rénale.

En France en 2013, on recense 3 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète soit probablement plus de 5% de la population puisqu'il existe un nombre indéterminé de patients diabétiques non diagnostiqués (2).

Les conséquences rénales du diabète sont très importantes. On estime qu'au 31 décembre 2014, en France, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) traitée était de 79 358 patients soit 1194 par million d'habitants (pmh) et que parmi cette population, 17 082 patients (21.5%) étaient diabétiques. En 2014, en France, 10 799 patients ont démarré un traitement de suppléance pour IRCT (incidence : 163 pmh). Parmi eux 4643 patients (43 %) étaient diabétiques (3). Cependant, l'étiologie de l'IRCT n'était attribuée à une néphropathie diabétique que chez 12 251 patients (15.4%) soit une prévalence de 184 pmh (3).

La majorité des patients diabétiques arrivés au stade de L'IRCT n'ont pas bénéficié d'un diagnostic histologique car la biopsie rénale est peu réalisée dans cette population. En effet, La biopsie rénale chez le patient diabétique pose plusieurs difficultés. Tout d'abord, Les indications de biopsie rénale ne reposent sur aucun consensus formel et sont classiquement guidées par la suspicion d'une néphropathie non diabétique lorsque la présentation clinique diffère de l'évolution naturelle de la néphropathie diabétique décrite par Mogensen (4) chez les patients diabétiques de type 1 et étendue aux patients diabétiques de type 2 (5). Ces indications sont classiquement : une protéinurie très élevée précocement ou un syndrome néphrotique impur, la présence d'une hématurie microscopique, l'absence de rétinopathie diabétique, la progression trop rapide de l'insuffisance rénale chronique mal expliquée, des arguments clinico-biologique pour une autre néphropathie, une insuffisance rénale aiguë inexpliquée, un bon contrôle glycémique. Ces critères

restent cependant débattus et il est possible qu'un nombre non négligeable de patients non biopsiés soient atteints d'une autre néphropathie que le diabète.

Par ailleurs, bien que plusieurs études (6-9) aient décrit depuis des décennies les lésions caractéristiques de la néphropathie diabétique, aucune n'a abouti à l'élaboration d'une réelle classification permettant d'évaluer de manière consensuelle le pronostic rénal ou vital de ces lésions. De ce fait, les études qui ont évalué la valeur pronostic des lésions histologiques étaient difficilement comparables entre elles (10-19). Il est donc apparu nécessaire au même titre que pour d'autres néphropathies telles que la néphropathie lupique (20), la hyalinose segmentaire et focale (21) ou encore la néphropathie à IgA (22), d'établir une classification internationale de la néphropathie diabétique. Celle-ci a été publiée en 2010 (23) et comporte deux volets avec d'une part les lésions glomérulaires et d'autre part les lésions tubulo-interstitielles et vasculaires. L'uniformisation du diagnostic histologique de la néphropathie diabétique devrait permettre d'établir une base commune pour mener des investigations cliniques dans cette pathologie. Cependant, la valeur pronostique de cette classification vis-à-vis du devenir rénal n'est pas formellement établie. De plus, l'association entre les données histologiques et le profil clinico-biologique n'est pas connue.

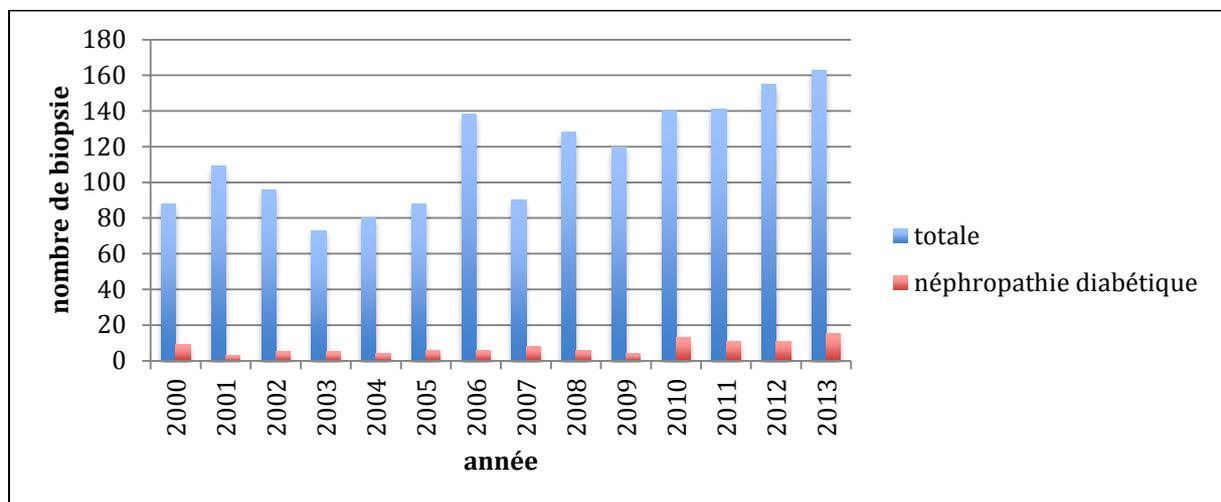
Au cours de cette étude, nos objectifs étaient d'abord d'évaluer la relation entre cette nouvelle classification histologique et le profil clinique et biologique des patients ainsi qu'avec les motifs ayant conduit à la réalisation d'une biopsie rénale chez les patients diabétiques pour qui le diagnostic de néphropathie diabétique a été formellement porté. Notre second objectif était d'évaluer la valeur pronostique des données histologiques en termes de survie rénale mais également cardiovasculaire et globale.

# Patients et méthodes

## Sélection des patients

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 octobre 2013, ont été inclus tous les patients ayant eu une biopsie rénale au CHU de Tours et dont le diagnostic retenu était celui de néphropathie diabétique selon la codification ADICAP.

Il est à noter que la proportion de biopsies rénales sur rein natif diagnostiquées « néphropathie diabétique » était faible variant de 2,8 à 10,2 % selon les années. (Figure 1)



**Figure 1. Nombre de biopsies rénales effectuées par année et proportion de néphropathie diabétique**

## Indication de la biopsie rénale

Les indications de biopsie rénale retenues par les médecins ayant adressé le patient pour la réalisation d'une biopsie rénale ont été regroupées selon les catégories suivantes (que l'indication soit jugée pertinente ou non) :

- Une protéinurie ou un syndrome néphrotique apparu de manière brutale au cours du suivi ou survenant avant 10 ans d'évolution du diabète.
- Un syndrome néphrotique impur défini par la présence concomitante d'un syndrome néphrotique et d'une hématurie microscopique, d'une insuffisance rénale organique ou d'une hypertension artérielle.

- Une hématurie définie par la présence d'au moins une croix à la bandelette urinaire ou plus de  $10/\text{mm}^3$  hématies à l'ECBU.
- L'absence de rétinopathie diabétique à l'examen du fond d'œil
- Une diminution du débit de filtration glomérulaire trop rapide (habituellement  $> 10 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{an}$ )
- Des signes cliniques ou biologiques faisant suspecter une autre néphropathie que la néphropathie diabétique
- Une altération de la fonction rénale compatible avec une insuffisance rénale aiguë inexpliquée
- Un diabète très bien contrôlé sur la base de l'hémoglobine glyquée (HbA1c, habituellement  $< 7,5 \%$ )

### Analyse des biopsies rénales

Les biopsies ont été analysées en microscopie optique et en immunofluorescence directe par le même anatomopathologiste. La microscopie optique utilisait les colorations de Trichrome vert de Masson, PAS, HPS et argentique de Jones. L'analyse en immunofluorescence utilisait les anticorps anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-C3, anti-C1q, anti-fibrinogène, anti-albumine et anti-chaînes légères lambda et kappa. Une analyse ultrastructurale par microscopie électronique était réalisée en cas de doute diagnostique.

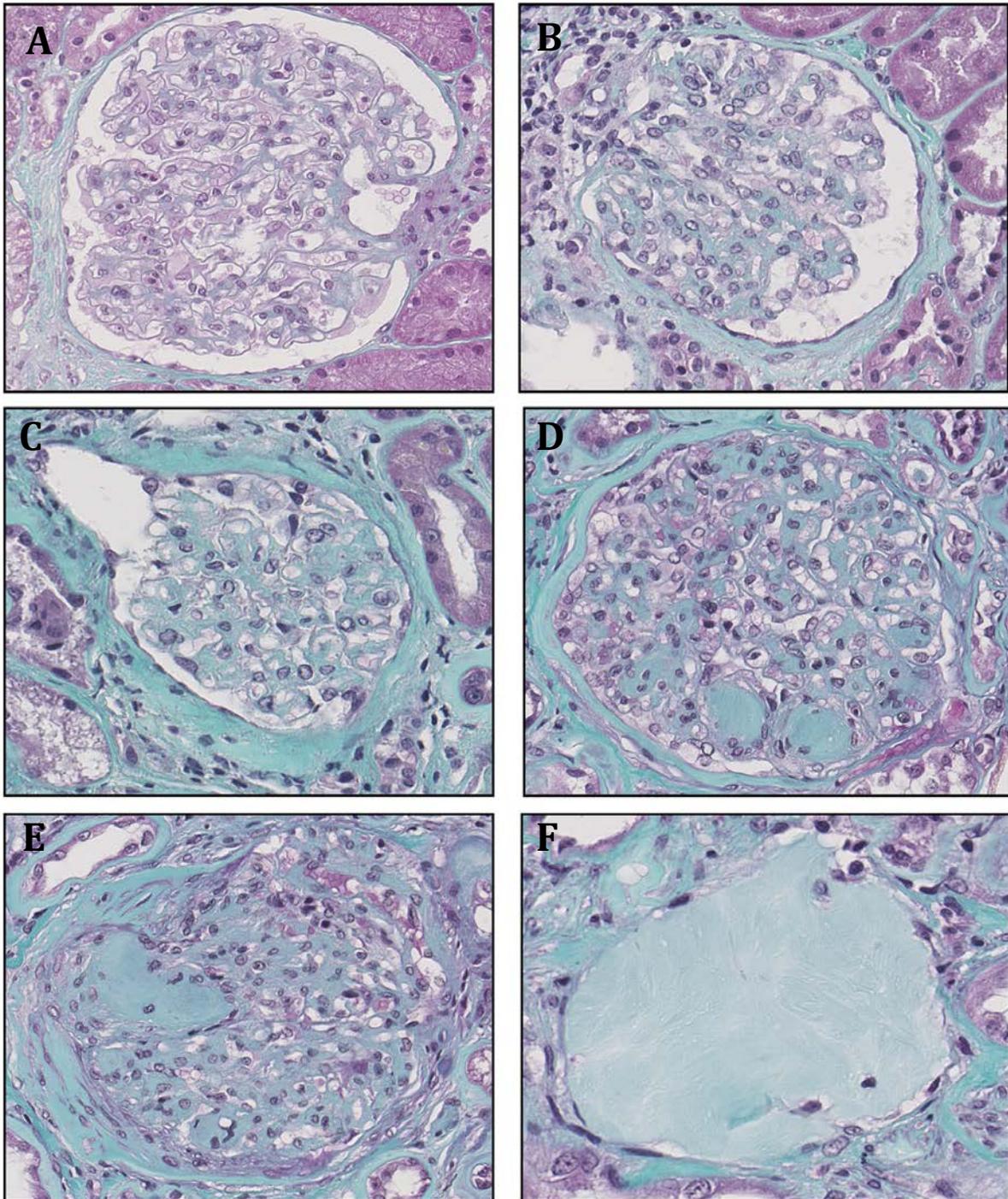
La néphropathie diabétique a été classée selon la classification internationale de 2010 à posteriori (Tableaux 1, 2 et Figures 2, 3, 4) (13).

**Tableau 1. Classification des lésions glomérulaires**

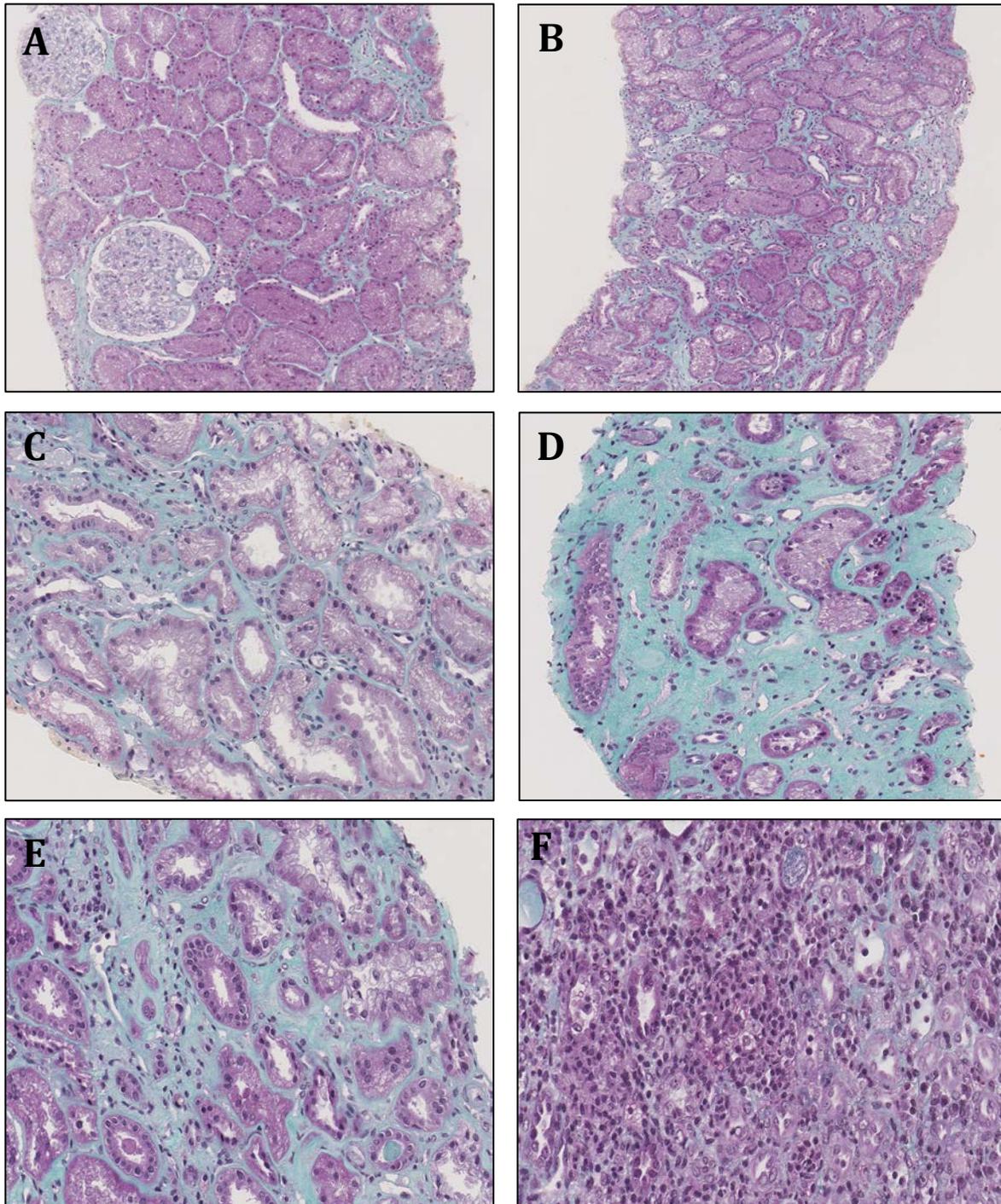
Stade	Description
I	Lésions aspécifiques légères en microscopie optique et épaissement de la membrane basale de plus de 395 nm chez la femme et de plus 430 nm de chez l'homme en microscopie électronique.
IIa	Expansion mésangiale légère (mésangium < lumière capillaire)
IIb	Expansion mésangiale sévère (mésangium > lumière capillaire)
III	Glomérulosclérose nodulaire (nodule de Kimmelstiel-Wilson)
IV	Glomérulosclérose globale de plus 50% des glomérules

**Tableau 2. Classification des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires**

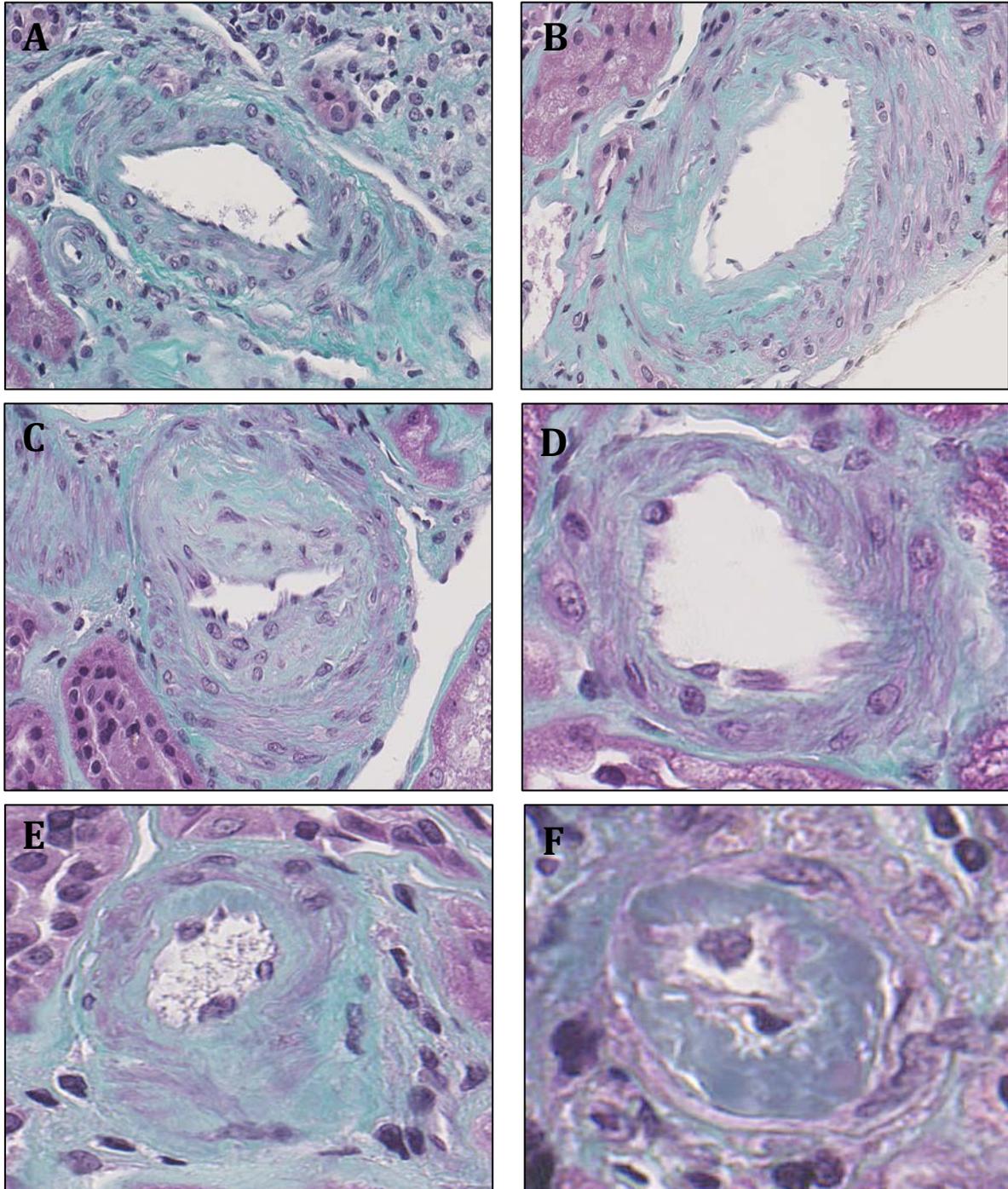
Lésion	Stade	Description
Fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire (FIAT)	0	Pas de FIAT
	1	FIAT < 25 %
	2	FIAT entre 25 et 50%
	3	FIAT > 50 %
Inflammation interstitielle	0	Pas d'infiltrat inflammatoire
	1	En zone de FIAT
	2	Hors zone de FIAT
Artériosclérose	0	Pas d'artériosclérose
	1	Épaississement de l'intima < à la média
	2	Épaississement de l'intima > à la média
Hyalinose artériolaire	0	Pas de hyalinose artériolaire
	1	Une zone de hyalinose artériolaire
	2	Plus d'une zone de hyalinose artériolaire



**Figure 2. Stades glomérulaires de la néphropathie diabétique. (Trichrome de Masson x 400)** **A.** Stade 1 : glomérule optiquement normal. **B.** Stade 2a : expansion mésangiale légère. **C.** Stade 2b : expansion mésangiale sévère **D.** Stade 3 : multiples nodules scléreux de Kimmelstiel-Wilson. **E.** Stade 3 : existence d'au moins un volumineux nodule scléreux de Kimmelstiel-Wilson. **F.** Stade 4 : Glomérulosclérose avancée



**Figure 3. Stades de fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire (FIAT) et d'infiltrat inflammatoire (Trichrome de Masson x 400) A. Absence de FIAT (stade 0) et absence d'inflammation interstitielle (stade 0) B. FIAT stade 1 C. FIAT stade 2 D. FIAT stade 3 E. Infiltrat inflammatoire en rapport avec la FIAT (stade 1) F. Infiltrat inflammatoire en dehors d'une zone de FIAT**



**Figure 4. Stade d'Artériosclérose et de hyalinose artériolaire (Trichrome de masson x 400)** **A.** Absence d'artériosclérose (stade 0) **B.** Artériosclérose modérée (stade 1) **C.** Artériosclérose sévère (stade 2) **D.** Absence de hyalinose artériolaire (stade 0) **E.** Hyalinose artériolaire modérée (stade 1 ou 2 selon le nombre de lésions) **F.** Hyalinose artériolaire sévère (stade 1 ou 2 selon le nombre de lésions)

## Paramètres recueillis au moment de la biopsie

Les paramètres cliniques recueillis étaient :

- Les données anthropomorphiques : âge, sexe, ethnie, taille, poids, indice de masse corporel, pression artérielle systolique et diastolique
- Le type de diabète, sa durée d'évolution, et le statut insulino-requérant
- Les facteurs de risque cardiovasculaires associés
  - o Hypertension artérielle
  - o Tabagisme sévère ou actif
- La présence de complications connues de micro-angiopathie du diabète
  - o Rétinopathie diabétique et la nécessité d'un traitement par laser
  - o Neuropathie diabétique et mal perforant plantaire
- La présence de complications connues de macro-angiopathie liés au diabète
  - o Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
  - o Syndrome coronarien aigu et éventuelle revascularisation
  - o Athérome carotidien
  - o Sténose de l'artère rénale
  - o Anévrisme de l'aorte abdominale
  - o Hypertrophie ventriculaire gauche
- Les antécédents d'insuffisance rénale aiguë
- Les traitements en cours
  - o Antidiabétiques : metformine, glinide, sulfamide hypoglycémiant, insuline, inhibiteur des DPP4
  - o Antihypertenseurs : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques ou anti-aldostérones
  - o Statines, antiagrégants plaquettaires

Les paramètres biologiques recueillis étaient :

- La créatinine plasmatique et la vitesse de déclin du DFG en ml/min/1.73m<sup>2</sup>/an selon MDRD (24), l'HbA1c, les triglycérides, le cholestérol total, HDL et LDL, l'hémoglobine, l'albuminémie

- La protéinurie en g/j ou en g/g de créatininurie. Des lors que la protéinurie était manquante et que nous disposions de l'albuminurie, celle ci pouvait être convertie en protéinurie en multipliant par un facteur 2,655 pour l'homme et 1,7566 pour la femme comme décrit précédemment. (25)
- La présence d'une anomalie du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie)

### Données de suivi

Jusqu'au 31 Avril 2016 étaient recueillis :

- L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et les modalités de suppléance
- La survenue du décès et son caractère cardiovasculaire ou non
- La survenue d'un événement cardiovasculaire (syndrome coronarien aigu revascularisé ou non, accident vasculaire cérébral)

### Analyse statistique

Les résultats sont présentés en moyenne et écart type pour les valeurs quantitatives (en médiane et valeurs extrêmes lorsque la distribution des valeurs n'était pas normale) et en pourcentage pour les valeurs qualitatives.

La relation entre les scores histologiques et les indications de biopsie rénale ou les paramètres clinico-biologiques initiaux a été évaluée en utilisant un  $\text{Khi}^2$  ou un test de Fisher selon la taille des effectifs. Une régression logistique multivariée pas-à-pas a été effectuée en ne gardant dans les modèles que les paramètres significatifs en univarié.

L'incidence au cours du temps des événements majeurs (insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), décès (qu'il se soit produit avant IRCT ou non) ou événement cardiovasculaire majeur) a été exprimée en utilisant des courbes de Kaplan Meier. Ces courbes ont comparées en fonction des scores histologiques en utilisant un test du Log Rank.

Les paramètres associés au risque d'IRCT, de décès, d'évènement cardiovasculaire majeur ou du critère combiné décès ou IRCT ont été analysés au moyen de modèles de Cox univariés et multivariés.

Une valeur de p inférieure à 5% a été considérée comme significative.

# Résultats

## 1. Caractéristiques initiales de la population

Au cours de cette étude, 106 patients ont été inclus. Les caractéristiques initiales de la population sont détaillées dans les Tableaux 3 et 4. L'âge moyen des patients était de  $64,2 \pm 13,4$  ans. Il s'agissait principalement d'hommes (67%). Le diabète était principalement de type 2 (88,7%) et évoluait depuis en moyenne  $14,1 \pm 10,3$ ans et était insulino-requérants dans 48% des cas. Une rétinopathie diabétique était retrouvée dans 33,7% des cas et était proliférante une fois sur deux. Le tabagisme concernait 69,4% des patients (actif pour 50% d'entre eux). Une hypertension artérielle était présente chez 79.2% des patients avec une valeur moyenne de pression artérielle de 153/80 mmHg. Les patients étaient en surpoids avec un IMC moyen de  $28.4 \text{ kg/m}^2$ . Un antécédent d'infarctus était retrouvé dans 15,1% des cas. Au plan biologique, la créatinine était en moyenne à  $210 \mu\text{mol/L}$  (DFG moyen :  $38,7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) et la protéinurie était en moyenne de 3.2 g/j. L'HbA1c était en moyenne de 7.3%.

## 2. indications de biopsie rénale

Les principales indications de biopsie rénale étaient la présence d'un diabète contrôlé dans 56.2% des cas et l'absence de rétinopathie dans 47.2% des cas, suivi par l'hématurie (36%), la progression trop rapide de l'IRC (35.8%), une protéinurie d'emblée (34.9%), un syndrome néphrotique impur (18.9%), une insuffisance rénale aiguë inexplicée (17.1%) et enfin des signes en faveur d'une néphropathie autre que diabétique dans seulement 2.8 %.

## 3. Distribution histologique

La distribution des stades histologiques est représentée Figure 5 et 6. Le stade glomérulaire le plus fréquemment rencontré était le stade 3 à 49.1 %. Une FIAT modérée à sévère était retrouvée chez 77,4% des patients (40.6% de stade 2 et 36.8% de stade 3). Une inflammation interstitielle était retrouvée dans 48.1% des cas (43.4% au sein de la FIAT et 4.7% en zone hors FIAT). L'atteinte vasculaire concernait 88.7% des patients pour l'artériosclérose (54.7% de grade 1 et 29.2% de

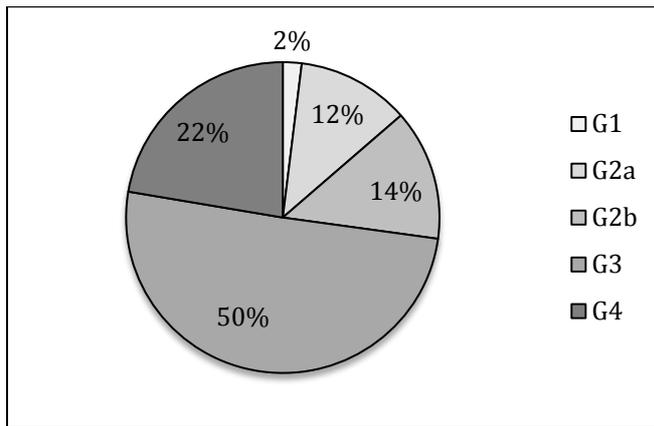
grade 2) et 93.4% des patients pour la hyalinose artériolaire (1.9% de grade 1 et 91.5% de grade 2).

**Tableau 3. Caractéristiques démographiques des patients et complications du diabète (n = 106)**

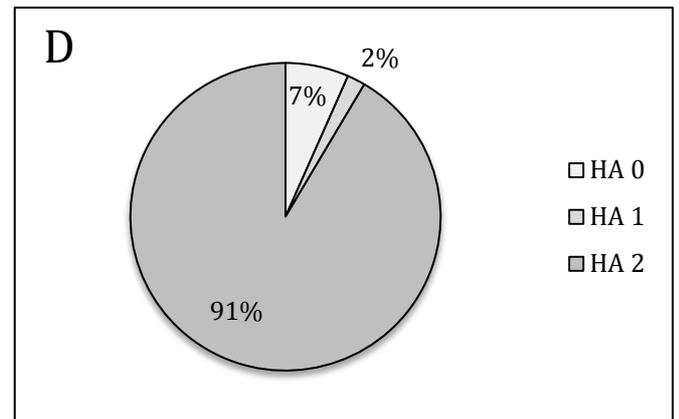
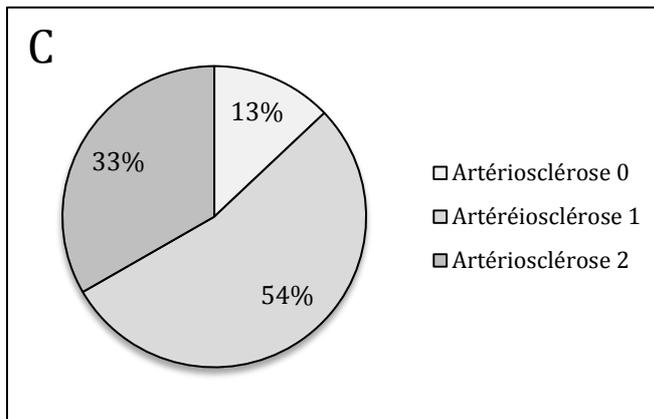
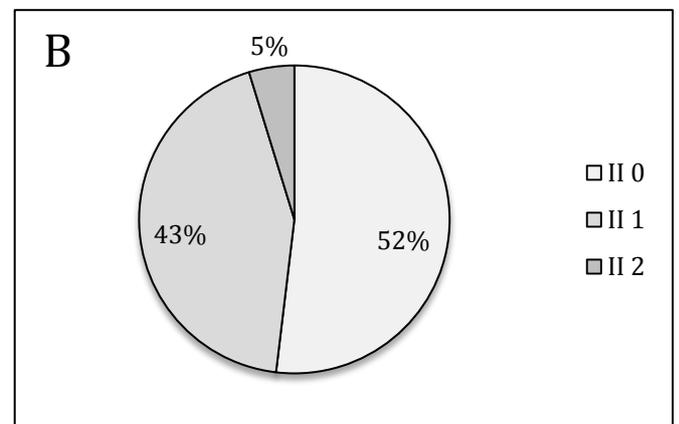
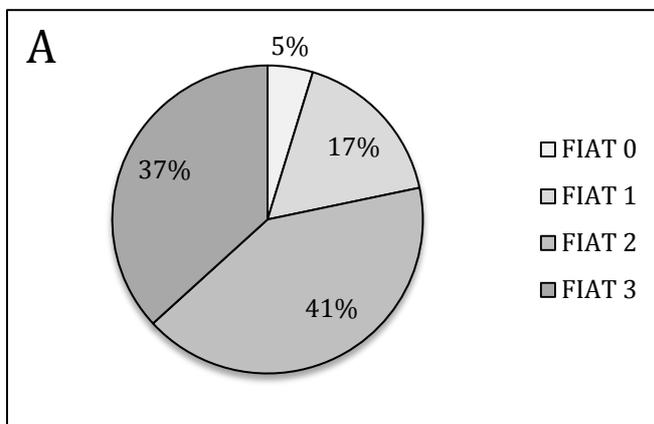
Durée de suivi (mois)	50,6 ± 42,1
Hommes (%)	67,0
Age (ans)	64,2 ± 13,1
Ethnie (%)	
Caucasienne	90,6
Noire	1,9
Maghrébine	6,6
Asiatique	0,9
Durée du diabète (ans)	14.1 ± 10.3
Type de diabète (%)	
Type 2	88,7
Type 1	8,5
Autre ou inconnu	2,8
<b>Complications micro-vasculaires du diabète (%)</b>	
Rétinopathie	28/83 (33,7)
Proliférante ou laser	12/23 (52,1)
Neuropathie	26/106 (24,5)
Mal perforant	26/106 (4,7)
<b>Facteurs de risques et complications cardiovasculaires (%)</b>	
Tabagisme	52/75 (69,3)
Actif	26/52 (50)
Sevré	26/52 (50)
Hypertension artérielle	84/106 (79,2)
Hypertrophie ventriculaire gauche	16/106 (15,1)
Insuffisance cardiaque	19/106 (17,9)
Syndrome coronarien aigu	16/106 (15,1)
Artériopathie des membres inférieurs	19/106 (17,9)
Revascularisation d'une artère des membres inférieurs	3/19 (15,8)
Athérome carotidien	15/106 (14,2)
Revascularisation carotidienne	1/15 (6,7)
Sténose de l'artère rénale	1/106 (0,9)
Anévrisme de l'aorte abdominale	1/106 (0,9)
<b>Antécédents d'insuffisance rénale aiguë (%)</b>	10/106 (9,4)

**Tableau 4. Données cliniques, biologiques et traitements (n = 106)**

<b>Données cliniques</b>	
Index de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 ± 5,6
Pression artérielle systolique (mmHg)	152,8 ± 23,5
Pression artérielle diastolique (mmHg)	79,5 ± 11,9
<b>Données biologiques</b>	
Créatininémie (µmol/L)	210 ± 141
DFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	38,7 ± 22,2
HbA1c (%)	7,25 ± 1,52
Cholestérol total (mmol/L)	5,2 ± 1,8
Cholestérol HDL (mmol/L)	1,3 ± 0,8
Cholestérol LDL (mmol/L)	3 ± 1,5
Triglycérides (mmol/L)	2,5 ± 2,2
Hémoglobine (g/L)	104,1 ± 38,8
Albuminémie (g/L)	34,8 ± 6,4
Protéinurie (g/j ou g/g de créatininurie)	3,8 ± 5,4
Syndrome néphrotique (%)	10,2
Protéinurie < 1g/j ou g/g de créatininurie (%)	27,0
Hématurie (%)	34,0
Leucocyturie (%)	4,7
<b>Traitements antihypertenseurs (%)</b>	
Bloqueurs du système rénine angiotensine	81,1
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	36,8
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	42,8
Inhibiteur de la rénine	1,9
Inhibiteurs calciques	50,9
Bétabloquants	46,2
Diurétiques thiazidiques	17,9
Diurétiques de l'anse	42,5
Antialdostérones	4,7
Nombre de traitements antihypertenseurs	2,6 ± 1,4
<b>Traitements du diabète (%)</b>	
Insuline	48,1
Durée (années)	7,6 ± 7,9
Metformine	29,2
Inhibiteur de DPP4	3,8
Sulfamide	19,8
Repaglinide	16,0
<b>Autres traitements (%)</b>	
Statine	45,3
Anti-agrégants plaquettaires	44,3
Anti-vitamine K	7,5
Inhibiteur de la pompe à protons	26,4



**Figure 5. Répartition des stades glomérulaire (G).**



**Figure 6. Répartition des stades histologiques tubulo-interstitiels et vasculaire.**

**A.** Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FIAT) **B.** Inflammation interstitielle (II) **C.** Artériosclérose **D.** Hyalinose artériolaire (HA)

## 4. Association entre stades histologiques et profil clinico-biologique initial

### 4.1 Atteintes glomérulaires

En regroupant d'une part les stades glomérulaires « précoces » (1, 2a, 2b) et les stades glomérulaires « avancés » (3 et 4) d'autre part, les stades avancés étaient plus fréquemment associés à un diabète de type 1 qu'à un diabète de type 2 (100% vs 67%,  $p = 0,0395$ ). Il existait une association statistiquement significative entre ces stades avancés et un diabète évoluant depuis plus de 10 ans (54,6% vs 83,3%,  $p = 0,0270$ ) et chez les patients insulino-réquerant (60,4% vs 80%,  $p = 0,0300$ ). En analyse multivariée, seule une durée du diabète supérieure à 10 ans d'évolution restait associée de manière statistiquement significative aux stades avancés glomérulaire (OR : 4,17 [1,59 - 10,92],  $p = 0,0037$ ) (Tableau 5). Il existait une association statistiquement significative entre les stades glomérulaires pris dans leur ensemble et l'existence d'un diabète évoluant depuis plus de 10 ans ( $p = 0,003$ ) (Annexe 1).

### 4.2 Atteintes interstitielles et vasculaires

#### **4.2.1 FIAT**

En analyse univariée, en séparant les lésions de FIAT sévères (stade 3) des autres stades, le stade de FIAT 3 était plus fréquemment associé à un diabète de type 2 qu'à un diabète de type 1 (40,4% vs 0%,  $p = 0,0163$ ). Il existait une association statistiquement significative entre un stade 3 et l'existence d'un antécédent de syndrome coronarien aigu (68,8% vs 31,1%,  $p = 0,0040$ ) et un DFG initial inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (51,4% vs 3,1%,  $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée, il persistait une association statistiquement significative pour un antécédent de syndrome coronarien aigu (OR : 5,61 [1,36 - 23,2],  $p = 0,0172$ ) et pour un DFG initial inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR : 34 [4 - 277],  $p = 0,0010$ ) mais non pour le type de diabète (Tableau 5). Il existait une association statistiquement significative entre les stades de FIAT pris dans leur ensemble et le type de diabète ( $p = 0,0030$ ), l'existence d'un antécédent de syndrome coronarien aigu ( $p = 0,0335$ ) et à un DFG initial inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ) (Annexe 2).

### **4.2.2 Inflammation interstitielle**

En analyse univariée, en séparant l'existence de lésions d'inflammation interstitielle (stade 1 ou 2) de l'absence de celles-ci (stades 0), il existait une association statistiquement significative entre l'existence de lésions d'inflammation interstitielle et respectivement un DFG initial inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (58,1% vs 25%, p = 0,0017) et une HbA1c supérieure à 8% (28% vs 54,9%, p = 0,0340).

En analyse multivariée ces associations restaient statistiquement significatives avec pour un DFG initial inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR : 3,56 [1,36-9,36], p = 0,0050) et pour une HbA1c supérieure à 8 % (OR : 0,34 [0,12-0,94], p = 0,0343) (Tableau 5). Il existait une association statistiquement significative entre les stades d'inflammation interstitielle pris dans leur ensemble et un DFG initial inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p = 0,0054), une HbA1c supérieure à 8 % (p = 0,0486), et l'emploi de bloqueurs du système rénine angiotensine (p = 0,0233) (Annexe 3).

### **4.2.3 Artériosclérose**

En analyse univariée, le stade 2 était plus fréquemment associé à un diabète de type 2 (33,7% vs 0%, p = 0,0365) à un âge supérieur à 70 ans (45% vs 21,3%, p = 0,0116), aux antécédents de syndrome coronarien aigu (56,3% vs 25,9%, p = 0,0157) et à un DFG initial inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (36,6% vs 16,7%, p = 0,0470). En analyse multivariée, il persistait une association statistiquement significative avec l'âge supérieur à 70 ans (OR 2,52 [1,00-6,36], p = 0,0497) et un DFG initial inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR : 3,19 [1,02-9,96], p = 0,0463).

### **4.2.4 Hyalinose artériolaire**

Les stades de hyalinose artériolaire n'étaient pas associés aux paramètres cliniques évalués dans cette étude.

**Tableau 5. Analyse uni et multivariée des associations entre la classification histologique et les paramètres clinico-biologique initiaux.** IMC index de masse corporelle. PAS : pression artérielle systolique. DFG : débit de filtration glomérulaire SRA : système rénine angiotensine OR : odd-ratio. IC : intervalle de confiance à 95%. p : statistiquement significatif à 0,005.

Stades glomérulaire 3 et 4	%			Analyse multivariée		
	Non	Oui	p	OR	IC95	p
Diabète type 2	100	67,0	0,0395	-		
Age > 70 ans	70,5	69,1	0,8752	-		
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	63,5	72,7	0,9407	-		
PAS > 160 mmHg	64,9	77,8	0,1568	-		
Durée du diabète > 10 ans	54,6	83,3	0,0270	3,96	1,50 - 10,4	0,0041
Rétinopathie traitée au laser	90,9	91,7	0,9486	-		
Neuropathie	62,1	80,8	0,1274	-		
Mal perforant	83,3	40,0	0,0740	-		
Syndrome coronarien aigu	66,7	87,5	0,0950	-		
DFG < 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	74,2	68,2	0,0533	-		
Protéinurie > 3 g/j	71,4	70,7	0,9404	-		
Protéinurie < 1 g/j	74,3	63,0	0,2700	-		
HbA1c > 8%	64,7	84,0	0,0721	-		
Insuline	60,4	80,0	0,0300	-		
Bloqueur du SRA	75,9	68,5	0,4613	-		
<b>FIAT stade 3</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC95</b>	<b>p</b>
Diabète type 2	0,0	40,4	0,0163	-		
Age > 70 ans	29,7	47,6	0,0611	-		
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	39,2	47,1	0,4734	-		
PAS > 160 mmHg	33,3	42,2	0,3509	-		
Durée du diabète > 10 ans	37,0	36,7	0,9821	-		
Rétinopathie traitée au laser	27,3	25,0	0,9013	-		
Neuropathie	41,4	30,8	0,4141	-		
Mal perforant	33,3	0,00	0,1399	-		
Syndrome coronarien aigu	31,1	68,8	0,0040	5,61	1,36 - 23,2	0,0172
DFG < 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	3,1	51,4	<0,0001	34	4 - 277	0,001
Protéinurie > 3 g/j	32,1	43,2	0,2564	-		
Protéinurie < 1 g/j	41,1	25,9	0,1630	-		
HbA1c > 8%	39,4	32,0	0,5089	-		
Insuline	33,9	40,0	0,5176	-		
Bloqueur du SRA	48,3	32,9	0,1447	-		

**Tableau 5. (Suite)**

	%			Analyse multivariée		
	Non	Oui	p	OR	IC95	p
<b>Inflammation interstitielle stade 1, 2</b>						
Diabète type 2	22,2	51,1	0,0982	-		
Age > 70 ans	43,8	54,8	0,2671	-		
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	47,1	41,2	0,5931	-		
PAS > 160 mmHg	48,3	46,7	0,8685	-		
Durée du diabète > 10 ans	43,5	46,9	0,7349	-		
Rétinopathie traitée au laser	45,5	66,7	0,3053	-		
Neuropathie	51,7	50,0	0,8984	-		
Mal perforant	41,7	60,0	0,4902	-		
Syndrome coronarien aigu	47,8	50,0	0,8698	-		
DFG < 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	25,0	58,1	0,0017	3,56	1,36 - 9,36	0,0050
Protéinurie > 3 g/j	48,2	45,5	0,7837	-		
Protéinurie < 1 g/j	50,7	37,0	0,2247	-		
HbA1c > 8%	54,9	28,0	0,0205	0,34	0,12 - 0,94	0,0343
Insuline	55,4	40,0	0,1142	-		
Bloqueur du SRA	48,3	47,4	0,9337	-		
<b>Artériosclérose stade 2</b>						
Diabète type 2	0,0	33,7	0,0365	-		
Age > 70 ans	21,3	45,0	0,0116	2,52	1,00-6,36	0,0497
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	28,6	34,4	0,5804	-		
PAS > 160 mmHg	30,5	31,7	0,8986	-		
Durée du diabète > 10 ans	31,5	30,6	0,9720	-		
Rétinopathie traitée au laser	27,3	45,5	0,3754	-		
Neuropathie	37,0	26,9	0,4304	-		
Mal perforant	27,3	20,0	0,7555	-		
Syndrome coronarien aigu	25,9	56,3	0,0157	3,19	1,02-9,96	0,0463
DFG < 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	16,7	36,6	0,0470	-		
Protéinurie > 3 g/j	31,5	29,3	0,8165	-		
Protéinurie < 1 g/j	34,8	19,2	0,1422	-		
HbA1c > 8%	27,9	32,0	0,5347	-		
Insuline	30,8	30,6	0,9864	-		
Bloqueur du SRA	39,3	27,8	0,2639	-		

**Tableau 5. (fin)**

Hyalinose artériolaire stade 2	%			Analyse multivariée		
	Non	Oui	p	OR	IC95	p
Diabète type 2	100	90,4	0,3312	-		
Age > 70 ans	90,6	92,9	0,6868	-		
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	96,1	88,2	0,1667	-		
PAS > 160 mmHg)	88,3	95,6	0,1908	-		
Durée du diabète > 10 ans	87,0	95,9	0,1160	-		
Rétinopathie Traitée au laser	100	100	1,0000	-		
Neuropathie	89,7	100	0,0917	-		
Mal perforant	91,7	100	0,5058	-		
Syndrome coronarien aigu	91,1	93,8	0,7271	-		
DFG < 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	90,6	91,9	0,8299	-		
Protéinurie > 3 g/j	92,9	90,9	0,7215	-		
Protéinurie < 1 g/j	94,5	85,2	0,1266	-		
HbA1c > 8%	90,1	92,0	0,7839	-		
Insuline	87,5	96,0	0,1171	-		
Bloqueur du SRA	89,7	92,1	0,6884	-		

## 5. Associations entre les indications de la biopsie rénale et l'atteinte histologiques

### 5.1 Atteintes glomérulaires

Il n'existait pas d'association statistiquement significative entre les indications de biopsie rénale et les stades d'atteinte glomérulaire (Tableau 6).

### 5.2 Atteinte interstitielle et vasculaire

#### **5.2.1 FIAT**

En analyse univariée, le stade de FIAT 3 était plus fréquemment associé à l'absence de rétinopathie diabétique (48% vs 22,2%, p = 0,0269), et à un déclin trop rapide de la fonction rénale (57,9 vs 24,1%, p = 0,0008) comparativement aux autres stades réunis. En analyse multivariée cette association était maintenue (absence de rétinopathie diabétique ; OR : 3,17 [1,00-10,1], p = 0,464 et déclin trop rapide de la fonction rénale ; OR : 4,5 [1,57-12,9], p 0,0048) (Tableau 6).

Ces associations restaient statistiquement significatives lorsque tous les stades de FIAT étaient considérés ensemble (absence de rétinopathie diabétique :  $p = 0,0218$  ; déclin trop rapide de la fonction rénale  $p = 0,0059$ ). (Annexe7)

### **5.2.2 Inflammation interstitielle**

Il n'existait pas d'association statistiquement significative entre les indications de biopsie rénale et les stades d'inflammation interstitielle (Tableau 6 et Annexe 8).

### **5.2.2 Artériosclérose**

En analyse univariée, le stade d'artériosclérose 2 était moins fréquemment associé à un diabète bien contrôlé comparativement aux autres stades réunis (19,6% vs 43,8%,  $p = 0,0159$ ). En analyse multivariée, cette association était maintenue (OR : 0,31 [0,12-0,82],  $p = 0,0182$ ) (Tableau 6). L'association entre les stades d'artériosclérose pris dans leur ensemble et le contrôle du diabète était également statistiquement significatif ( $p = 0,0308$ ) (Annexe 9).

### **5.2.2 Hyalinose artériolaire**

Il n'existait pas d'association statistiquement significative entre les indications de biopsie rénale et les stades de hyalinose artériolaire (Tableau 6 et Annexe 10).

**Tableau 6. Analyse uni et multivariée des associations entre la classification histologique et les indications de biopsie rénale.** FIAT : stade de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire. OR : odd-ratio. IC : intervalle de confiance à 95%. p : statistiquement significatif à 0,005

	%			Analyse multivariée		
	Non	Oui	p	OR	IC95	p
<b>Stade glomérulaire 3, 4</b>						
Protéinurie précoce/brutale	71,4	66,7	0,5997	-		
Syndrome néphrotique impur	70,2	68,4	0,8771	-		
Hématurie	71,9	64,7	0,4336	-		
Absence de rétinopathie diabétique	85,2	70,8	0,1624	-		
Déclin rapide de la fonction rénale	69,6	70,3	0,9485	-		
Signes cliniques d'autre néphropathie	70,0	66,7	0,9293	-		
Insuffisance rénale aiguë	69,5	72,2	0,8203	-		
Diabète contrôlé	76,5	66,1	0,2966	-		
<b>FIAT stade 3</b>						
Protéinurie précoce/brutale	37,7	35,1	0,7956	-		
Syndrome néphrotique impur	38,4	30,0	0,4843	-		
Hématurie	33,9	41,7	0,4346	-		
Absence de rétinopathie diabétique	22,2	48,0	0,0269	3,17	1,00-10,1	0,0464
Déclin rapide de la fonction rénale	24,1	57,9	0,0008	4,50	1,57-12,9	0,0048
Signes cliniques d'autre néphropathie	37,9	0,0	0,1801	-		
Insuffisance rénale aiguë	34,1	50,0	0,2046	-		
Diabète contrôlé	29,4	35,6	0,5425	-		
<b>Inflammation Interstitielle stade 1,2</b>						
Protéinurie précoce/brutale	49,3	46,0	0,7436	-		
Syndrome néphrotique impur	47,7	50,0	0,8523	-		
Hématurie	44,6	50,0	0,6033	-		
Absence de rétinopathie diabétique	44,4	46,0	0,8959	-		
Déclin rapide de la fonction rénale	46,6	50,0	0,7468	-		
Signes cliniques d'autre néphropathie	46,6	100	0,0681	-		
Insuffisance rénale aiguë	44,1	66,7	0,0904	-		
Diabète contrôlé	44,1	47,5	0,7557	-		

**Tableau 6 (suite) :**

	%			Analyse multivariée		
	Non	Oui	p	OR	IC95	p
<b>Artériosclérose stade 2</b>						
Protéinurie précoce/brutale	35,3	21,2	0,1501	-		
Syndrome néphrotique impur	31,8	25,0	0,5904	-		
Hématurie	29,2	38,7	0,3530	-		
Absence de rétinopathie diabétique	30,8	29,8	0,9302	-		
Déclin rapide de la fonction rénale	30,9	37,8	0,4906	-		
Signes cliniques d'autre néphropathie	30,6	33,3	0,9198	-		
Insuffisance rénale aiguë	28,4	44,4	0,1842	-		
Diabète contrôlé	43,8	19,6	0,0159	0,31	0,12-0,82	0,0182
<b>Hyalinose artériolaire stade 2</b>						
Protéinurie précoce/brutale	91,3	91,9	0,9176	-		
Syndrome néphrotique impur	90,7	95,0	0,5341	-		
Hématurie	89,2	94,4	0,3784	-		
Absence de rétinopathie diabétique	90,0	100	0,0893	-		
Déclin rapide de la fonction rénale	89,7	94,7	0,3783	-		
Signes cliniques d'autre néphropathie	92,2	66,7	0,1163	-		
Insuffisance rénale aiguë	92,9	88,9	0,5595	-		
Diabète contrôlé	94,1	88,1	0,3474	-		

## 6. Score histologique : valeur pronostique sur le risque d'insuffisance rénale terminale (IRCT) de décès et d'événements cardiovasculaire majeur au cours du suivi

Le suivi moyen était de 50,6 mois (médiane 38,3 mois, extrêmes : 0-187 mois).

### 6.1 Risque d'IRCT

Au cours du suivi 38 patients ont été pris en charge pour IRCT. La survie rénale à 1, 3, 5 et 10 ans était respectivement de 87,1%, 74,9%, 57,6% et 39,9%. Lorsque les patients étaient pris en charge en épuration extrarénale (92,1% des cas en hémodialyse, et 7,9% des cas par transplantation rénale préemptive), le délai moyen de prise en charge était de 2,7 ans.

Le risque d'IRCT n'était pas associé aux stades histologiques quels que soit les items de la classification internationale considérés (Figure 6). Il existait cependant une tendance entre un score de FIAT de 3 et le risque d'IRCT (HR : 1,89 [0,97-3,64],  $p = 0,0603$ ) (Tableau 7).

Le risque d'IRCT était associé au degré de protéinurie (HR : 1,11 par +1g/j [1,06-1,18],  $p < 0,0001$ ) et au DFG initial (HR 0,95 par +1 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [0,93-0,97],  $p < 0,0001$ ). Parmi les indications de biopsie rénale, seule l'hématurie était associée au risque d'IRCT (HR : 2.51 [1,06-5,94],  $p = 0,0366$ ) même après ajustement sur le DFG et la protéinurie initiales (Tableau 8).

### 6.2 Risque de décès

Au cours du suivi, La survie globale à 1, 3, 5, 10 ans était respectivement de 92%, 77,6%, 69,3% et 46,3%. La cause du décès était d'origine cardiovasculaire dans 15,1% des cas. Le risque de décès n'était pas associé aux stades histologiques quels que soit les items de la classification internationale considérés (Figure 7). Il existait cependant une tendance entre un score de FIAT de 3 et le risque de décès (HR : 1,97 [0,99-3,94],  $p = 0,0551$ ) (Tableau 7). Cependant, la FIAT 3 était associée au critère combiné décès ou IRCT (HR : 1,92 [1,11-3,30],  $p = 0,0194$ ) en analyse

univariée, mais pas en analyse multivariée après ajustement sur l'âge le DFG et la protéinurie (HR : 1,08 [0,60-1,95], p = 0,8076).

Le risque de décès était associé au degré de protéinurie (HR : 1,07 par +1g/j [1,01-1,12], p = 0,0131), au DFG (HR : 0,97 par +1ml/min/1,73m<sup>2</sup> [0,95-0,99], p = 0,0009) et à l'âge (HR 1,06 par +1 an [1,03-1,10], p = 0,0003).

### 6.3 Risque cardiovasculaire

Au cours du suivi, 23 événements cardiovasculaires majeurs (ECM) ont été recueillis dont 20 syndrome coronarien aigu ou revascularisation coronarienne et 3 AVC ischémiques. Le pourcentage d'ECM était de 3,2%, 8,9%, 11,7% et 33,2% à 1, 3, 5 et 10 ans respectivement.

Le risque d'ECM n'était pas associé aux stades histologiques quels que soit les items de la classification internationale considérés (Figure 8).

On constate également une tendance entre un score de FIAT de 3 et le risque d'ECM (HR : 2,85 [0,82-9,84], p = 0,0991) (Tableau 7). Le risque d'ECM était associé à l'âge (HR : 1,06 par +1 an [1,01-1,12], p = 0,0254 et au DFG initial (HR : 0,95 par +1 ml/in/1,73m<sup>2</sup> [0,96-0,97], p = 0,0131).

**Tableau 7. Risque relatif d'insuffisance rénale terminale (IRCT), de décès et d'événement cardiovasculaire majeur (ECM)** G : stades glomérulaires. FIAT : stade de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire. II : stade d'inflammation interstitielle. Art : stade d'artériosclérose. HA : stades de hyalinose artériolaires. HR : Hazard ratio. IC95 : intervalle de confiance à 95%. p : statistiquement significatif à 0,005

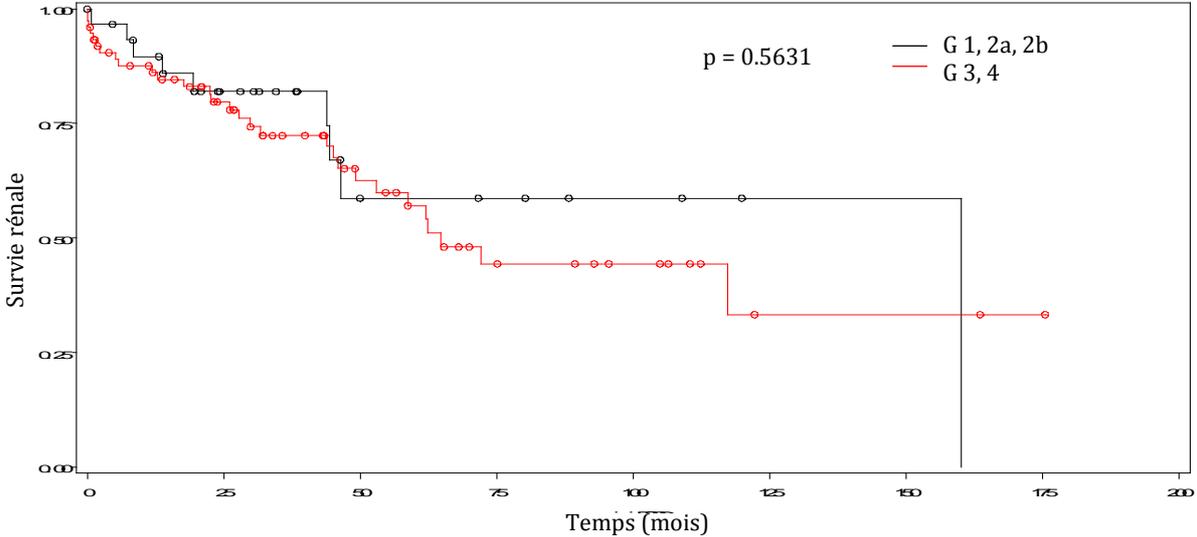
Stades	risque d'IRCT			risque de décès			risque d'ECM		
	HR	IC95	p	HR	IC95	p	HR	IC95	p
G 3 vs 1, 2a, 2b	1,25	0,59-2,64	0,564	0,88	0,42-1,83	0,7285	1,05	0,29-3,86	0,9375
FIAT 3 vs 0, 1, 2	1,89	0,97-3,65	0,0603	1,97	0,99-3,94	0,0551	2,85	0,82-9,84	0,0991
II 1, 2 vs 0	1,23	0,65-2,33	0,5288	1,62	0,84 -3,15	0,1536	1,43	0,48-4,26	0,5252
Art 0,1 vs 2	1,46	0,73-2,93	0,2865	1,39	0,67-2,88	0,3776	0,91	0,25-3,36	0,8838
HA 2 vs 0,1	2,07	0,49-8,68	0,3197	0,93	0,33-2,64	0,8907	1,34	0,17-10,47	0,7825

**Tableau 8. Risque d'Insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) selon les indications de biopsie rénale.** HR : hazard ratio. IC95 : intervalle de confiance à 95%

risque d'IRCT			
indication de PBR	HR	IC95	p
Protéinurie précoce/brutale	1,70	0,76-3,84	0,1991
Syndrome néphrotique impur	1,30	0,54-3,14	0,5610
Hématurie	2,51	1,06-5,94	0,0366
Absence de rétinopathie diabétique	0,70	0,30-1,64	0,4104
Déclin rapide de la fonction rénale	1,20	0,59-2,44	0,6223
Signes cliniques d'autre néphropathie	0,64	0,09-4,78	0,6633
Insuffisance rénale aiguë	0,18	0,05-0,62	0,0062
Diabète contrôlé	0,92	0,44-1,92	0,8221

**Figure 6. Survie rénale selon les différents items de la classification. A.** survie rénale selon le stade glomérulaire (G) **B.** survie rénale selon le stade de fibrose interstitielle FIAT **C.** survie rénale selon le stade d'inflammation interstitielle (II) **D.** survie rénale selon le stade d'artériosclérose **E.** survie rénale selon le stade de hyalinose artériolaire (HA)

A



B

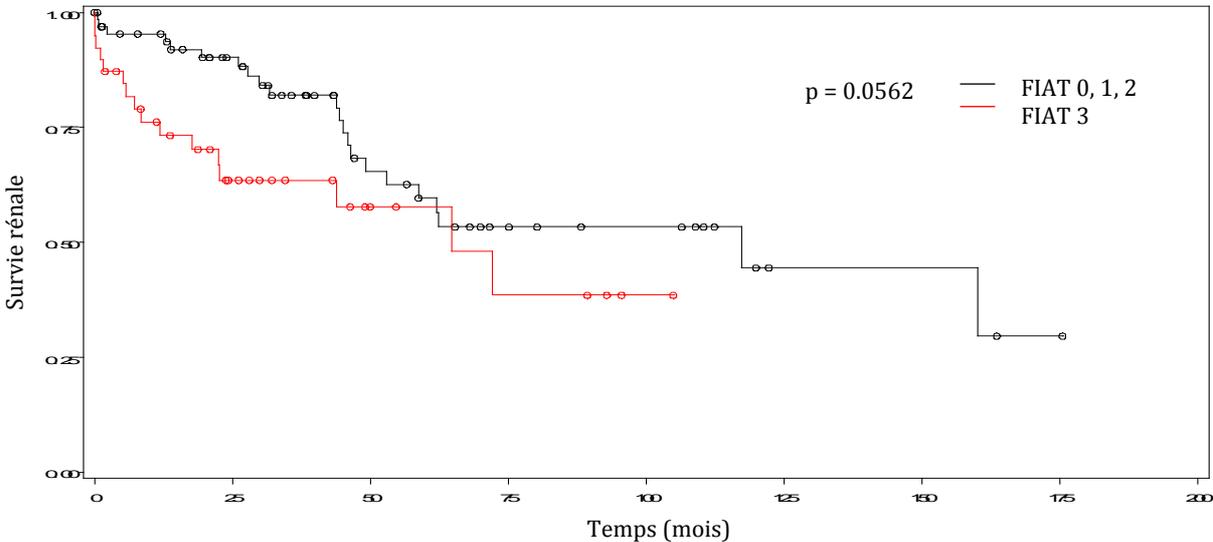
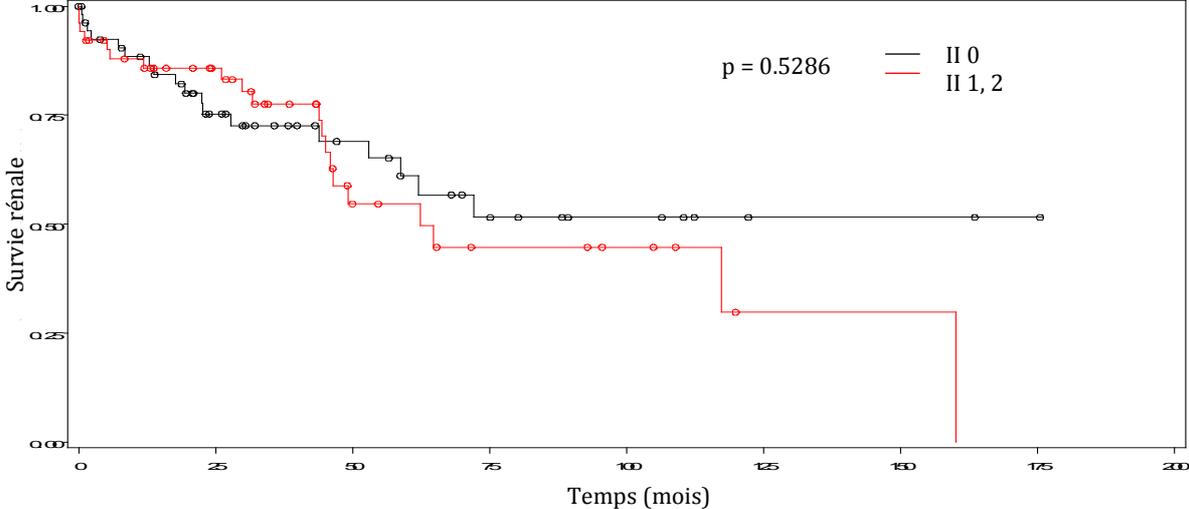
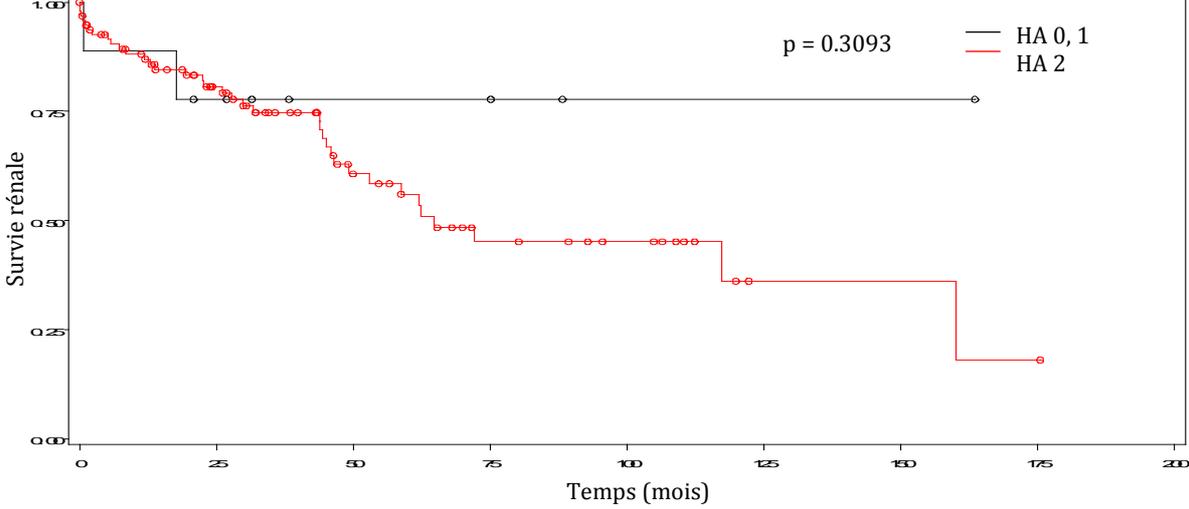


Figure 6. (suite)

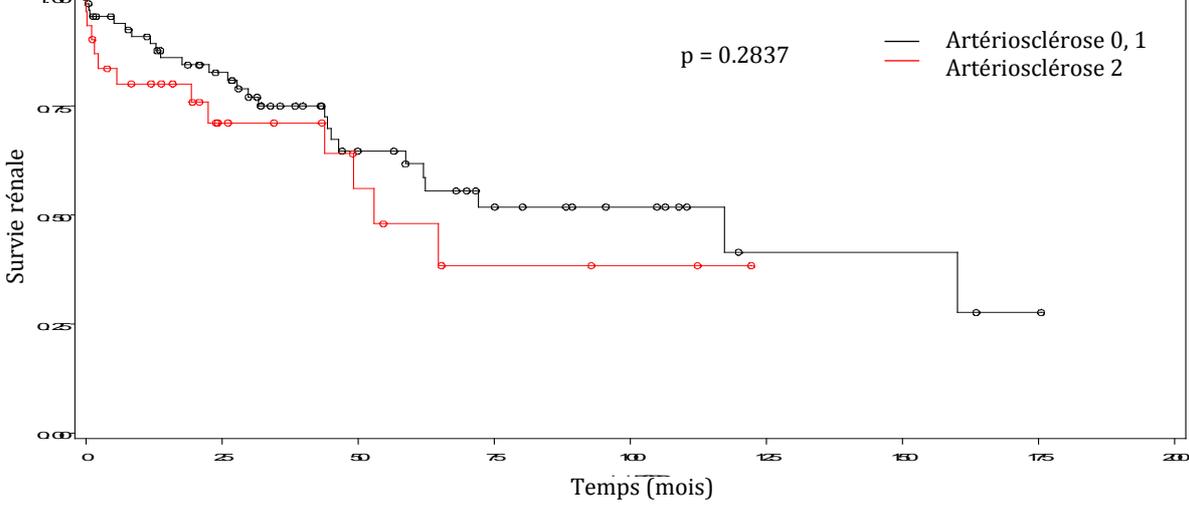
C



D



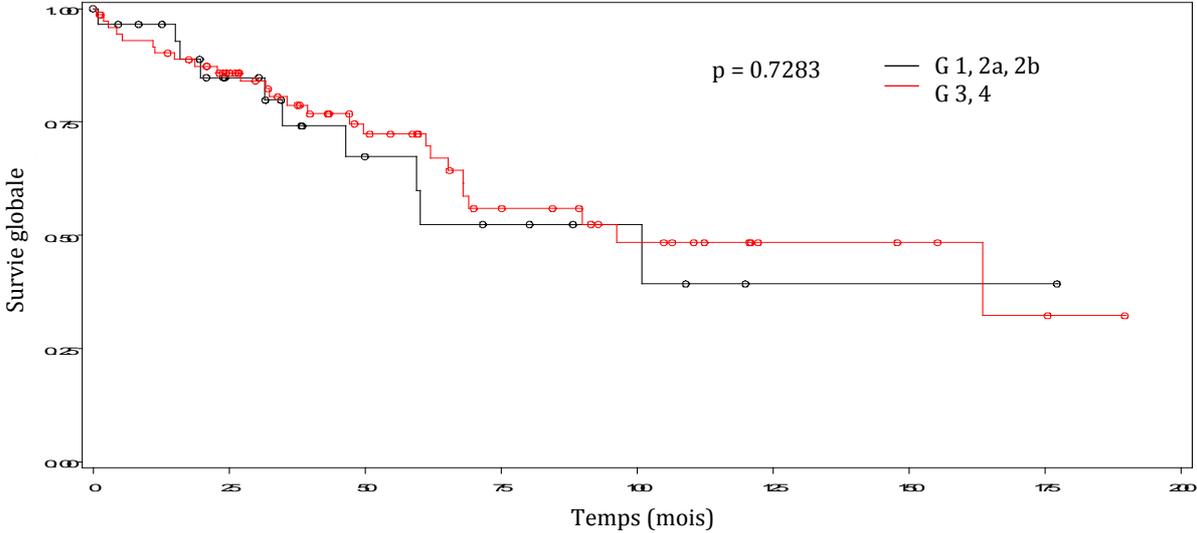
E



**Figure 7. Survie globale selon les différents items de la classification**

**A.** survie globale selon le stade glomérulaire (G) **B.** survie globale selon le stade de FIAT **C.** survie globale selon le stade d'inflammation interstitielle (II) **D.** survie globale selon le stade d'artériosclérose **E.** survie globale selon le stade de hyalinose artériolaire (HA)

**A**



**B**

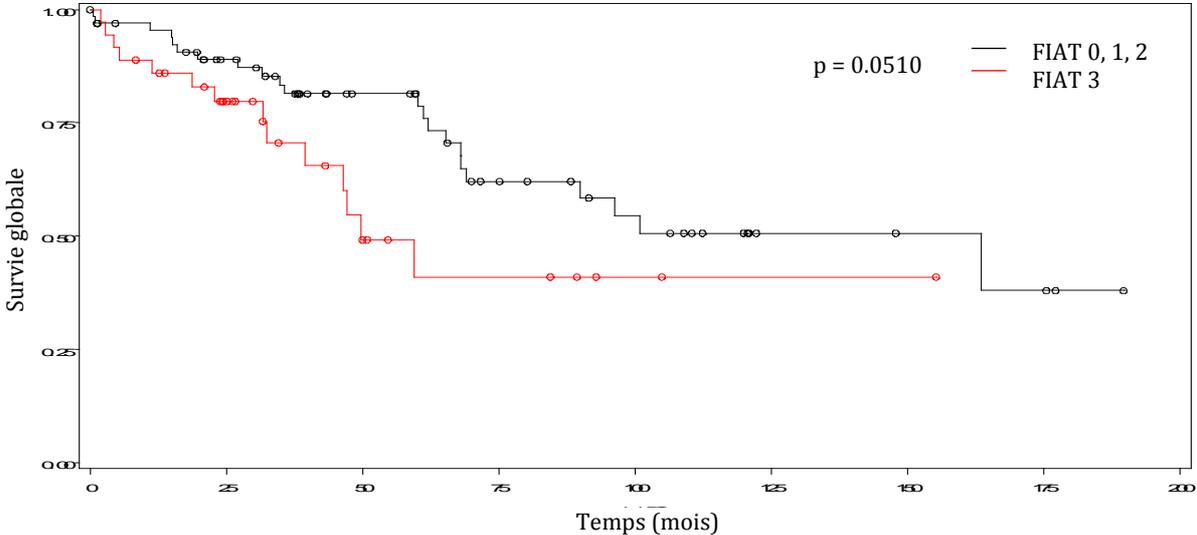
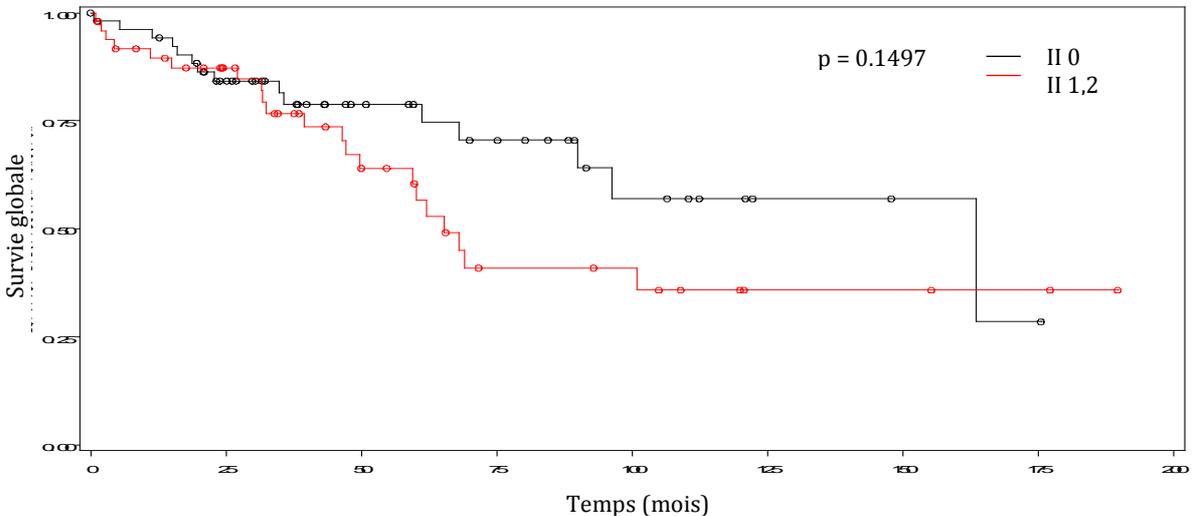
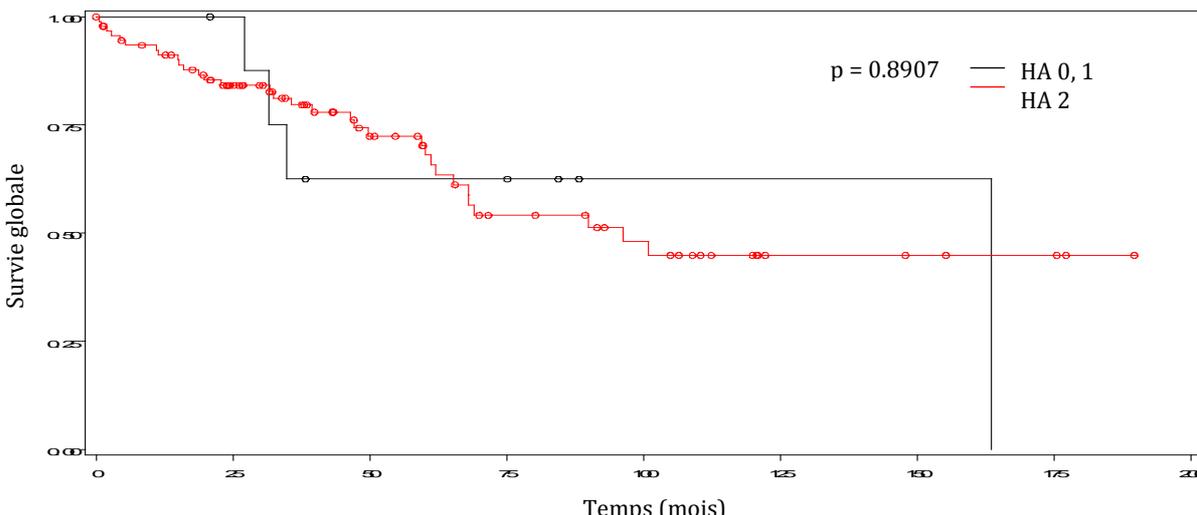


Figure 7. (suite)

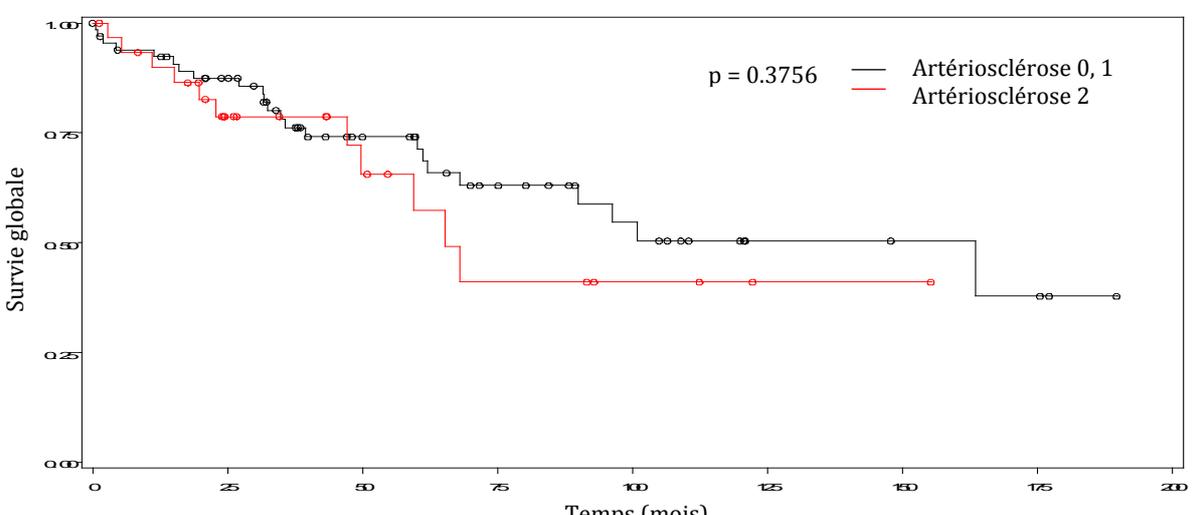
C



D

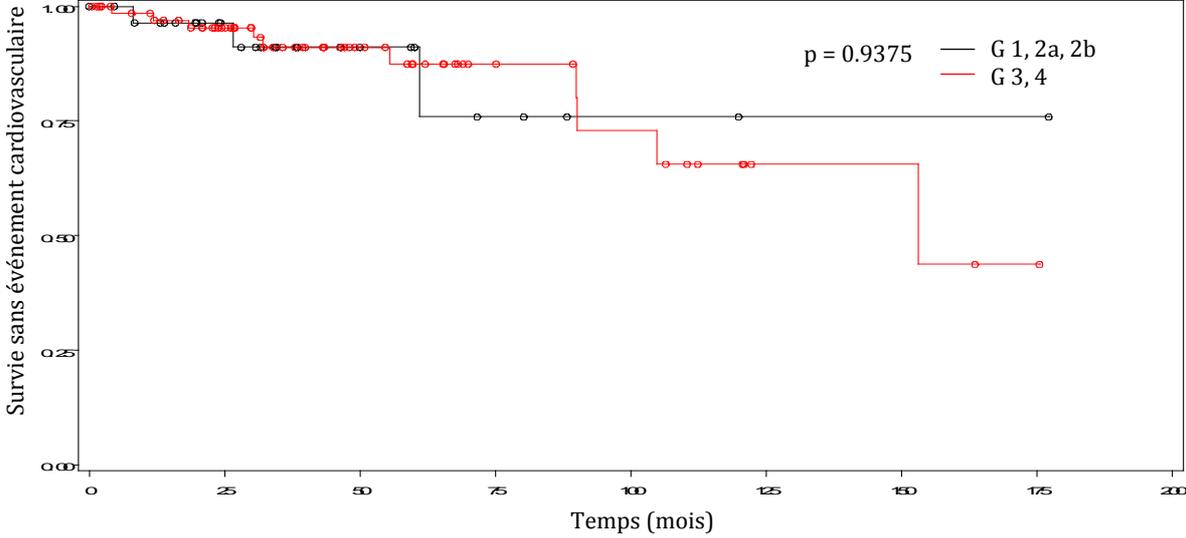


E



**Figure 8. Survie sans événement cardiovasculaire majeur selon les différents items de la classification. A. Selon le stade glomérulaire (G) B. Selon le stade de FIAT C. Selon le stade d'inflammation interstitielle (II) D. Selon le stade d'artériosclérose E. Selon le stade de hyalinose artériolaire (HA)**

A



B

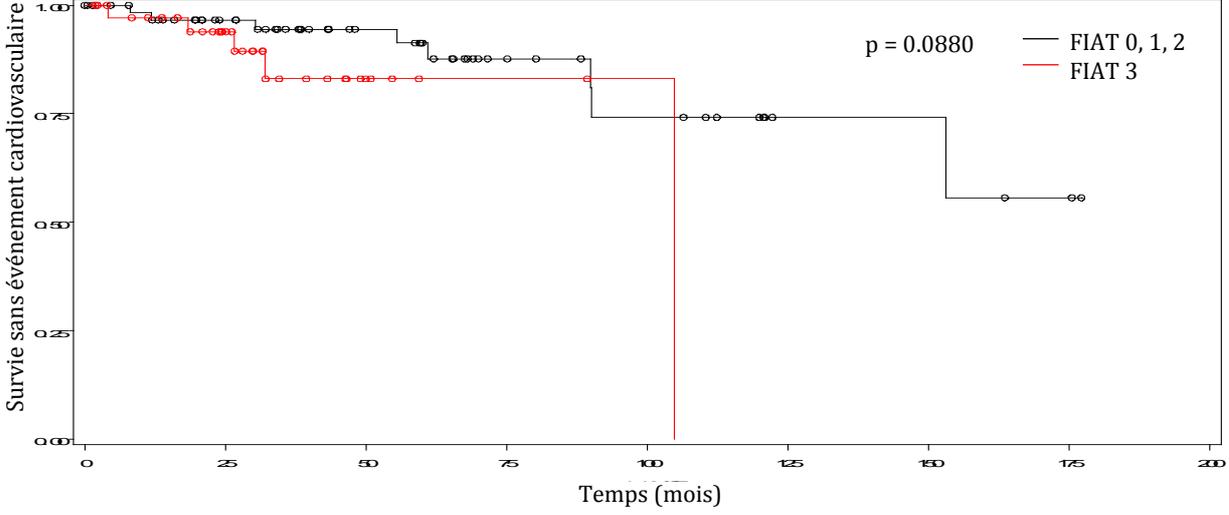
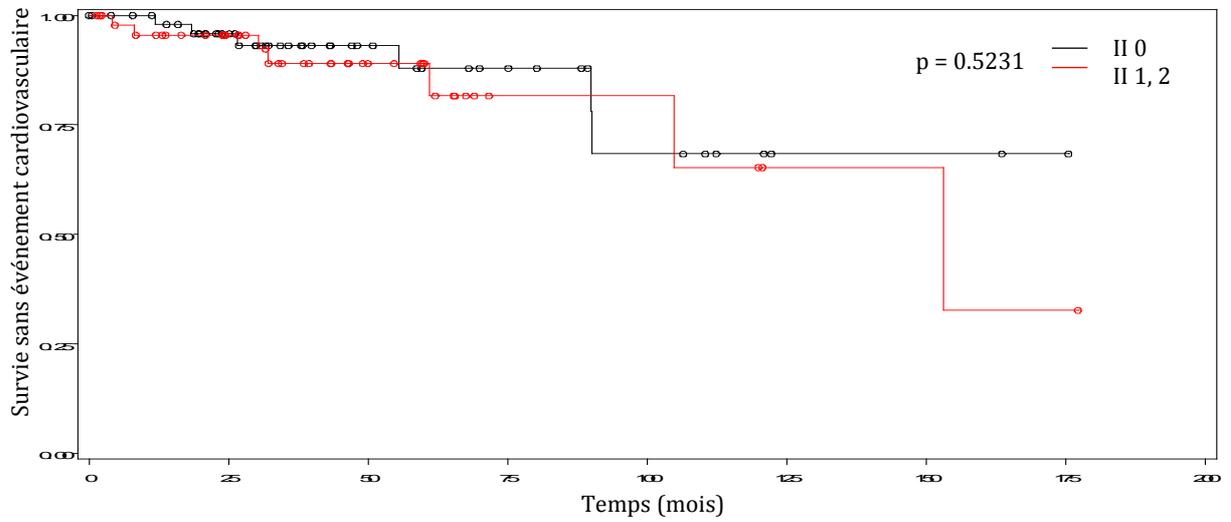
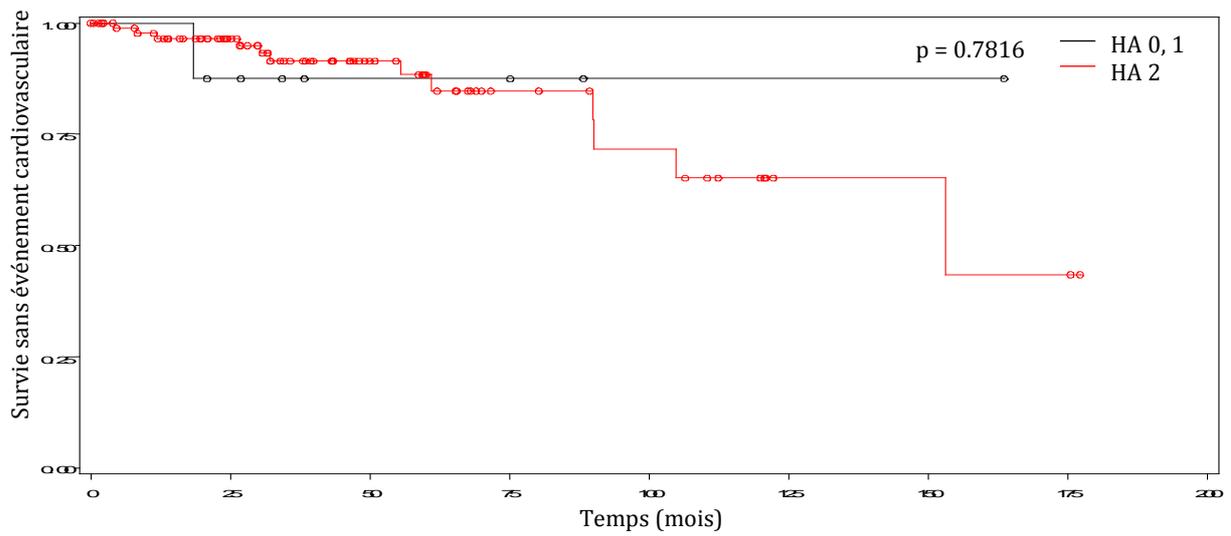


Figure 8. (suite)

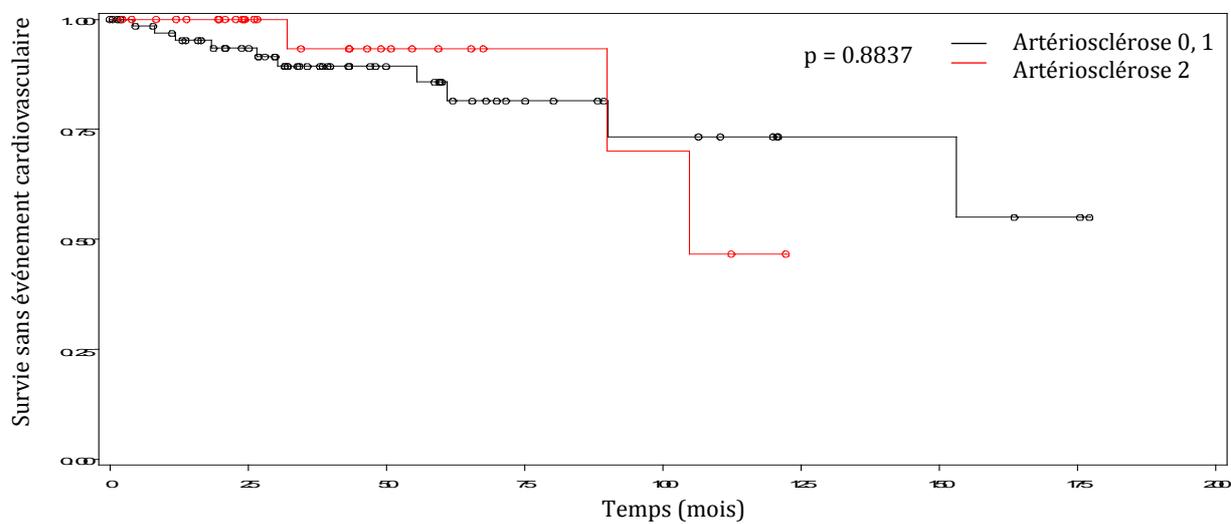
C



D



E



## Discussion

Dans notre étude, un déclin trop rapide de la fonction rénale, l'absence de rétinopathie diabétique et un diabète bien équilibré étaient les arguments les plus fréquents conduisant à poser l'indication de la biopsie rénale. Les lésions glomérulaires étaient avancées (stades 3 et 4) dans deux tiers des cas, plus de trois quarts des patients avaient des lésions de FIAT modérées à sévères (stades 2 et 3), dans plus de la moitié des cas on retrouvait une inflammation interstitielle (stade 1,2), des lésions de hyalinose artériolaire étaient presque toujours présentes et des lésions d'artériosclérose sévères (stade 2) étaient retrouvées dans un tiers des cas.

Seule une durée du diabète supérieure à dix ans était associée au stades avancés de glomérulopathie diabétique. Une FIAT sévère était associée à une moins bonne fonction rénale initiale et à la présence d'un antécédent de syndrome coronarien aigu. L'existence d'une inflammation interstitielle était associée à une moins bonne fonction rénale mais à un diabète mieux contrôlé. L'artériosclérose sévère était plus fréquente chez les sujets âgés et ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu. De manière surprenante, il n'y avait aucune association entre les lésions histologiques et le degré de protéinurie.

Peu d'associations étaient retrouvées entre les atteintes histologiques et les indications de biopsie rénale. Parmi elles, une FIAT sévère était associée à l'absence de rétinopathie et une progression rapide de l'insuffisance rénale et une artériosclérose sévère était associée à un diabète moins bien contrôlé. On ne retrouve pas dans la littérature d'études ayant évaluée une telle association.

Aucune association statistiquement significative n'était observée entre les stades des différents items de la classification et le pronostic rénal cardiovasculaire et vital des patients. Il existait cependant une tendance entre sévérité de la FIAT et les risques d'IRCT, de décès et d'ECM. L'hématurie microscopique était la seule des indications de biopsie associée au risque d'IRCT.

Notre étude a donc montré que les lésions glomérulaires avancées étaient uniquement associées à une durée d'évolution du diabète plus longue. Cette association n'a cependant pas été recensée par les récentes études basées sur la classification internationale de la néphropathie diabétique (26-33). Nous n'avons pas

mis en évidence de relation entre l'atteinte glomérulaire et la fonction rénale initiale des patients tout comme dans la série d'Okada et al. (28), alors que d'autres études ont retrouvé cette association (27-30). Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'association entre l'atteinte glomérulaire et le degré de protéinurie contrairement à d'autres études (26, 27, 31). Dans l'étude d'Okada et al. (n = 69), cette association était contrastée car la protéinurie était certes plus importante dans la classe 4 que dans la classe 3 et 2a, mais ne l'était pas plus que dans la classe 2b (28). Il n'y avait donc pas d'association parfaitement linéaire entre les différents stades. Parmi les autres critères clinico-biologiques étudiés qui n'étaient pas associés à l'atteinte glomérulaire dans notre étude, on retrouve dans l'étude de Mise et al. que l'HbA1c et le taux d'hémoglobine étaient plus bas dans la classe 4 par rapport aux autres classes et que la rétinopathie diabétique était plus fréquente dans les classes 2b, 3 et 4 que dans les classes 1 et 2a (31).

En reprenant les études antérieures à la classification internationale, on retrouve que plusieurs études confirment l'existence de corrélations entre la sévérité des lésions glomérulaires et le DFG (10, 11, 12, 15), la durée du diabète (11, 13) et la protéinurie (10, 11, 15). Certaines études ont d'ailleurs montrées que le caractère nodulaire des lésions (stade 3) était mieux corrélé à la protéinurie (15, 32), au DFG initial, à la durée du diabète et à la présence d'une rétinopathie diabétique que la glomérulosclérose diffuse (stade 2) (32). On peut conclure de nos résultats et de ceux de la littérature qu'il n'est pas certain qu'il existe des relations entre atteinte glomérulaire et données clinico-biologiques, y compris en cas de protéinurie massive, fonction rénale altérée ou absence de rétinopathie.

Concernant les lésions interstitielles, notre étude a montré que des lésions de FIAT sévères étaient associées respectivement à un antécédent de syndrome coronarien et une fonction rénale plus altérée. En revanche, chez le sujet non diabétique, une étude autopsique ancienne a montré la relation positive entre l'existence de lésions d'athérosclérose des gros vaisseaux et l'intensité de la glomérulosclérose, mais pas de la FIAT (34). D'autres études ont également retrouvé une association entre sévérité des lésions de FIAT et DFG initial (29, 30) mais également avec la protéinurie (30). Dans des études antérieures à la classification internationale les

corrélations entre la FIAT et le DFG (12, 14, 15, 16) ou la protéinurie (15, 16) restaient débattues.

Dans notre étude, La présence d'infiltrat inflammatoire était associée à une moins bonne fonction rénale et à un meilleur contrôle du diabète. Ce paramètre n'était pas évalué dans les différentes études récentes déjà présentées, il n'est donc pas possible de comparer ce résultat avec les données de la littérature ; d'autres études seront nécessaires pour confirmer nos données.

Concernant les lésions vasculaires, notre étude a montré que les lésions d'artériosclérose étaient plus fréquentes chez les sujets plus âgé et plus précaire sur le plan cardiovasculaire et au diabète mal contrôlé.

L'intérêt de la classification de la hyalinose artériolaire est discutable puisque la quasi totalité de nos patients présentait des lésions de stade 2 comme dans la plus part des études récentes (26-33), et que ce paramètre histologique n'était associé à aucun des paramètres cliniques étudiés. Cet aspect n'a pas été spécifiquement étudié dans la littérature.

Enfin, notre étude n'a montrée aucune corrélation entre les différents items de la classification et le pronostic vital, rénal et cardiovasculaire des patients. Seule l'étude d'An *et al.* (33) a évaluée le pronostic vital des patients selon la classification glomérulaire. Dans cette étude il existait une corrélation entre et le grade glomérulaire et la survie globale à 5 ans qui était en moyenne de 61% (stade 1 : 100%, stade 2a : 90,1%, stade 2b : 75,4%, stade 3 : 39% et stade 4 : 15,3%).

Les résultats des études récentes concernant la survie rénale sont conflictuels. En effet, les stades glomérulaires étaient corrélés à la survie rénale dans l'étude de Oh *et al.* (n = 126) et de An *et al.* (27, 33) mais pas dans les études d'Hoshino *et al.* (n = 206), d'Okada *et al.* et de Mise *et al.* (26, 29, 31). De même pour les stades de FIAT qui étaient corrélés dans l'étude d'Okada *et al.*, d'An *et al.* et de Mise *et al.* (26, 29, 33) mais non dans celle d'Hoshino *et al.* et d'Oh *et al.* (27, 29). On remarque que dans l'étude d'An *et al.* (33) les lésions de FIAT sévères étaient souvent associées à des stades glomérulaires précoces et inversement que des lésions de FIAT légères étaient souvent associées à des stades glomérulaires avancés ce qui traduit l'hétérogénéité des lésions de diabète. De plus il semble que le degré de FIAT ait

une valeur pronostique plus importante que le stade glomérulaire puisque le DFG des patients au stade 2a ayant une FIAT 2 ou 3 était moins bon qu'en l'absence de FIAT. L'inflammation interstitielle était corrélée à la survie rénale dans les études d'Okada *et al.* et d'An *et al.* (28, 33) mais uniquement en analyse univarié. Dans cette dernière le score de hyalinose artériolaire semblait peu discriminant puisque que 96% des lésions étaient de classe 2. Dans l'étude de Mise *et al.* (31) la présence de lésions de hyalinose artériolaire et d'artériosclérose, était associé à une moins bonne survie rénale mais aucune différence de survie rénale n'était observée entre les grades 1 et 2. Dans les études plus anciennes le caractère nodulaire de la glomérulosclérose était corrélé à une moins bonne survie rénale (32, 35). Ce constat est plus contrasté pour la FIAT (18, 19). Les lésions vasculaires étaient associées à un moins bon pronostic rénal et l'inflammation interstitielle n'était pas prise en compte dans l'évaluation de la néphropathie diabétique.

Une des limites de notre études était le caractère monocentrique avec cependant un effectif de plus de 100 patients. Cet effectif était suffisant pour mettre en évidence, le rôle des paramètres majeurs de risque rénal que sont la protéinurie et le DFG ; il est donc peu probable que l'absence de valeur pronostique de la classification histologique soit le résultat d'un manque de puissance.

La classification histologique de nos patients à été faite de manière rétrospective à partir des compte rendu de biopsie ce qui a pu induire un biais de classement.

Notre étude s'est étendue sur une durée de 13 années ce qui permettait d'avoir une durée de suivi pour certain suffisante pour apprécier les critères de jugements principaux et secondaires qu'étaient la survie globale, rénale, et cardiovasculaire. Cependant pour un certain nombre de patients la durée de suivi restait sans doute trop courte pour pouvoir évaluer convenablement ces paramètres. De plus l'évolution des pratiques cliniques vis à vis de la population diabétique notamment par la généralisation de la prescription de traitement bloqueurs du système rénine angiotensine ont pu impacter l'évolution de la survie globale, rénale et cardiovasculaire des patients. Par ailleurs, il existait un grand nombre de données manquantes qui a pu entraîner un biais.

Le stade 1 correspondant au stade le plus précoce était peu représenté ce qui nous amène à penser que sa présentation clinique ne fait pas souvent porter l'indication

de biopsie rénale. Enfin, nous ne connaissions pas la part de néphropathie diabétique dans la cohorte de patients diabétique biopsiés ni la prévalence des autres néphropathies rencontrées dans notre population de patients diabétique. On rappelle que la plupart des études histologiques sont menées chez des patients biopsiés en raison d'atypies clinico-biologique qui varient d'une étude à l'autre et que les différences observées entre celles-ci peuvent ainsi être liées à un biais d'échantillonnage. De ce fait il est difficile d'extrapoler les résultats à l'ensemble des patients diabétiques qui pour la plupart ont une évolution caricaturale ne nécessitant pas de biopsie.

Notre étude a pour intérêt d'avoir étudié à la fois les corrélations histo-cliniques et la valeur pronostique de la classification de la néphropathie diabétique, ce qui a peu été fait dans les études internationales. Notre observation de l'absence de rôle pronostique des lésions histologiques observées souligne que cette classification a peu d'intérêt à l'échelle d'un individu. De plus, des éléments nouveaux ont été mis en évidence, notamment les corrélations potentielles entre hyalinose artériolaire et artériosclérose d'une part et les paramètres clinico-biologiques : ces analyses n'avaient pas été effectuées à notre connaissance.

En conclusion, notre étude a mis en évidence certaines associations entre le profil clinique des patients atteints de néphropathie diabétique et la nouvelle classification histologique de celle-ci. Il n'a pas été mis en évidence d'association forte entre cette classification et le pronostic rénal, cardiovasculaire et vital des patients. Les résultats de la littérature ne sont pas unanimes et s'opposent parfois aux nôtres, remettant ainsi en cause l'intérêt de cette classification à un échelon individuel voir épidémiologique : l'évaluation de cette classification sera sans doute l'objet d'étude prospective à large échelle.

## Références

1. Wild S, Roglic G, Green A *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53
2. Sandrine Fosse-Edorh, Laurence Mandereau-Bruno, Nolwenn Regnault. The burden of diabetes-related complications in France in 2013. Summary and perspectives. *BEH* 34-35. 10 novembre 2015
3. Registre REIN Rapport annuel 2014 : <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf>
4. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1983;32 Suppl 2: 64-78
5. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P *et al.* Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1989; 4(10): 859-63
6. Gambarà V, Mecca G, Remuzzi G *et al.* Heterogeneous nature of renal lesions in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 3(8): 1458-66
7. Fioretto P, Mauer M, Brocco E *et al.* Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39(12): 1596-76
8. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M *et al.* Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus : A multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(4): 713-20
9. Diabetic nephropathy. In *Atlas of Nontumor Pathology : Non Neoplastic Kidney Disease.* 4th Ed. Edited by King DW, Washington, DC, American Registry of Pathology 2005
10. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN *et al.* Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest.* 1984; 74(4): 1143-55
11. Matsumae T, Jimi S, Uesugi N *et al.* Clinical and morphometrical interrelationships in patients with overt nephropathy induced by non-insulin-dependent diabetes mellitus. A light- and electron-microscopy study. *Nephron.* 1999; 81(1): 41-8
12. Bader R, Bader H, Grund KE *et al.* Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlations between morphological and functional parameters. *Pathol Res Pract.* 1980; 167(2-4): 204-16
13. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschütz O *et al.* The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. *Pathol Res Pract.* 1991; 187(2-3): 251-9

14. Taft JL, Nolan CJ, Yeung SP *et al.* Clinical and histological correlations of decline in renal function in diabetic patients with proteinuria. *Diabetes*. 1994; 43(8): 1046-51
15. White KE, Bilous RW. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationships that are similar to type 1 disease *J Am Soc Nephrol*. 2000; 67(1): 54-68
16. Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C *et al.* Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10(6): 1253-63
17. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J *et al.* The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(10):1718-24
18. Ruggenenti P, Gambarà V, Perna A *et al.* The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9(12): 2336-43
19. Christensen PK, Larsen S, Horn T *et al.* Renal function and structure in albuminuric type 2 diabetic patients without retinopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16(12): 2337-47
20. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 241-50
21. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA *et al.* Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. *Am J Kidney* 2004; 65(2):521-30
22. Cattran DC, Coppo R, Cook HT *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*, 2009; 76(5): 546-56
23. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K *et al.* Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(4): 556-63
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group *Ann Intern Med*. 1999; 10(11): 2426-39
25. Inker LA, Levey AS, Pandya K. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(1): 74-85
26. Oh SW, Kim S, Na KY *et al.* Clinical implications of pathologic diagnosis and classification for diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 97(3): 418-24

27. Sahay M, Mahankali RK, Ismal K *et al.* Renal histology in diabetic nephropathy: A novel perspective. *Indian J Nephrol.* 2014; 24(4): 226-31
28. Okada T, Nagao T, Matsumoto H *et al.* Histological predictors for renal prognosis in diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients with overt proteinuria. *Nephrology (Carlton).* 2012; 17(1): 68-75
29. Hoshino J, Mise K, Ueno T *et al.* A pathological scoring system to predict renal outcome in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015; 41(4-5): 337-44
30. Klessens CQ, Woutman TD, Veraar KA *et al.* An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed. *Kidney Int.* 2016; 90(1):149-56
31. Mise K, Hoshino J, Ubara Y *et al.* Renal prognosis a long time after renal biopsy on patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(1): 109-18
32. Hong D, Zheng T, Jia-qing S *et al.* Nodular glomerular lesion: a later stage of diabetic nephropathy? *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 78(2): 189-95
33. An Y, Xu F, Le W *et al.* Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(2): 257-66
34. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age—associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987; 31 :1153-1157
35. Heaf JG, Løkkegaard H, Larsen S. The relative prognosis of nodular and diffuse diabetic nephropathy. *Scand J Urol Nephrol.* 2001; 35(3) : 233-38

## Annexes

### **Annexe 1. Répartition des stades glomérulaire selon les caractéristiques clinico-biologiques initiales**

<b>Stade glomérulaire</b>		<b>1</b>	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Valeur de p</b>
Diabète de type 1		0	0	0	75	25	
Diabète de type 2		2,3	15,7	15,7	37,1	29,2	0,3459
AGE > 70 ans	oui	0	19,5	12,2	43,9	24,4	
	non	3,4	11,9	15,3	35,6	33,9	0,4552
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	oui	3	6,1	18,2	42,4	30,3	
	non	0	12,8	14,9	38,3	34	0,6284
PAS > 160 mmHg	oui	0	15,9	6,8	45,5	31,8	
	non	3,6	14,6	18,2	34,6	29,1	0,3049
Durée du diabète > 10 ans	oui	0	8,9	8,9	62,2	20	
	non	4,6	20,5	20,5	15,9	38,6	0,0003
Rétinopathie diabétique	oui	0	7,7	11,5	50	30,8	
	non	1,9	13,5	17,3	38,5	28,9	0,7464
Rétinopathie diabétique traitée par laser	oui	0	9,1	0	63,6	27,3	
	non	0	9,1	0	54,6	36,4	1,000
Neuropathie	oui	0	4	16	56	24	
	non	6,9	20,7	10,3	24,1	37,9	0,0533
Mal perforant	oui	0	20	40	40	0	
	non	8,3	0	8,3	41,7	41,7	0,1120
Syndrome coronarien	oui	0	6,7	6,7	20	66,7	
	non	2,4	16,5	15,3	42,4	23,5	0,0225
Insuffisance cardiaque	oui	5,3	21,1	10,5	42,1	21,1	
	non	3,2	9,7	9,7	32,3	45,2	0,4873
DFG < 30 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	2,5	15	12,5	30	40	
	non	1,7	15	15	45	23,3	0,4341
DFG < 45 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	1,4	17,1	14,3	34,3	32,9	
	non	3,3	10	13,3	50	23,3	0,5456
HbA1C > 8 %	oui	4,2	0	12,5	54,2	29,2	
	non	1,5	19,7	15,2	34,9	28,8	0,1352
Protéinurie > 3g/j	oui	0	15,2	18,2	42,4	24,2	
	non	2	16,3	12,2	36,7	32,7	0,7714
Protéinurie < 1 g/j	oui	0	19,2	19,2	38,5	23,1	
	non	1,5	13	11,6	39,1	34,8	0,6458
Insuline	oui	2,1	8,3	10,4	52,1	27,1	
	non	1,9	21,2	17,3	26,9	32,7	0,0954
Bloqueur du système rénine angiotensine	oui	2,9	15,7	14,3	38,6	28,6	
	non	0	13,8	10,3	41,4	34,5	0,8445

## Annexe 2. Répartition des stades de FIAT selon les caractéristiques clinico-biologiques initiales

Stade de FIAT		0	1	2	3	Valeur de p
Diabète de type 1		11,1	55,6	33,3	0	
Diabète de type 2		5,3	12,8	41,5	40,4	0,0030
AGE > 70 ans	oui	2,4	11,9	38,1	47,6	
	non	7,8	20,3	42,2	29,7	0,1953
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	oui	2,9	5,9	44,1	47,1	
	non	9,8	17,7	33,3	39,2	0,2150
PAS > 160 mmHg	oui	2,2	15,6	40	42,2	
	non	8,3	16,7	41,7	33,3	0,5193
Durée du diabète > 10 ans	oui	6,1	16,3	40,8	36,7	
	non	6,5	15,2	41,3	37	0,9989
Rétinopathie diabétique	oui	0	21,4	50	28,6	
	non	7,3	9,1	40	43,6	0,1278
Rétinopathie diabétique traitée par laser	oui	0	16,7	58,3	25	
	non	0	36,4	36,4	27,3	0,4858
Neuropathie	oui	3,9	26,9	38,5	30,8	
	non	3,5	13,8	41,4	41,4	0,6501
Mal perforant	oui	0	40	60	0	
	non	8,3	8,3	50	33,3	0,3145
Syndrome coronarien	oui	0	6,3	25	68,8	
	non	6,7	18,9	43,3	31,1	0,0335
Insuffisance cardiaque	oui	0	10,5	26,3	63,2	
	non	6,1	9,1	42,4	42,4	0,3809
DFG < 30 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	0	14	30,2	55,8	
	non	9,5	19,1	47,6	23,8	0,0037
DFG < 45 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	1,4	14,9	32,4	51,4	
	non	15,6	21,9	59,4	3,1	0,0001
HbA1C > 8 %	oui	8	24	36	32	
	non	5,6	9,9	45,1	39,4	0,3176
Protéinurie > 3 g/j	oui	4,6	13,6	38,6	43,2	
	non	7,1	16,1	44,6	32,1	0,7061
Protéinurie < 1 g/j	oui	14,8	14,8	44,4	25,9	
	non	2,7	15,1	41,1	41,1	0,1083
Insuline	oui	4	22	34	40	
	non	7,1	12,5	46,4	33,9	0,3712
Bloqueur du système rénine angiotensine	oui	5,3	15,8	46,1	32,9	
	non	6,9	17,2	27,6	48,3	0,3603

### Annexe 3. Répartition des stades d'inflammation interstitielle selon les caractéristiques clinico-biologiques initiales

Stade d'inflammation interstitielle		0	1	2	Valeur de p
Diabète de type 1		77,8	22,2	0	
Diabète de type 2		48,9	45,7	5,3	0,2409
AGE > 70 ans	oui	45,2	52,4	2,4	
	non	56,3	37,5	6,3	0,2604
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	oui	58,8	38,2	2,9	
	non	52,9	41,2	5,8	0,7608
PAS > 160 mmHg	oui	53,3	44,4	2,2	
	non	51,7	41,7	6,7	0,0693
Durée du diabète > 10 ans	oui	53,1	38,8	8,2	
	non	56,5	43,5	0	0,1398
Rétinopathie diabétique	oui	46,4	50	3,6	
	non	58,2	34,6	7,3	0,3662
Rétinopathie diabétique traitée par laser	oui	33,3	58,3	8,3	
	non	54,6	45,5	0	0,4289
Neuropathie	oui	50	46,2	3,9	
	non	48,3	44,8	6,9	0,8836
Mal perforant	oui	40	40	20	
	non	58,3	41,7	0	0,2690
Syndrome coronarien	oui	50	50	0	
	non	52,2	42,2	5,6	0,5795
Insuffisance cardiaque	oui	47,4	42,1	10,5	
	non	48,5	45,5	6,1	0,8410
DFG < 30 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	41,9	48,8	9,3	
	non	58,7	39,7	1,6	0,0773
DFG < 45 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	41,9	51,4	6,7	
	non	75	25	0	0,0054
HbA1C > 8 %	oui	72	28	0	
	non	45,1	47,9	7	0,0486
Protéinurie > 3 g/j	oui	54,5	43,2	2,3	
	non	51,8	41,7	7,1	0,5405
Protéinurie < 1 g/j	oui	63	37	0	
	non	49,3	43,8	6,9	0,2517
Insuline	oui	60	36	4	
	non	44,6	50	5,4	0,2870
Bloqueur du système rénine angiotensine	oui	52,6	46,6	1,3	
	non	51,7	34,5	13,8	0,0233

#### Annexe 4. Répartition des stades d'athérosclérose selon les caractéristiques clinico-biologiques initiales

Stade d'athérosclérose		0	1	2	Valeur de p
Diabète de type 1		22,2	77,8	0	
Diabète de type 2		11,2	55,1	33,7	0,1014
AGE > 70 ans	oui	7,5	47,5	45	
	non	14,8	63,9	21,3	0,0365
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	oui	12,5	53,1	34,4	
	non	10,2	61,2	28,6	0,7703
PAS > 160 mmHg	oui	9,8	58,5	31,7	
	non	13,6	55,9	30,5	0,8472
Durée du diabète > 10 ans	oui	16,3	53,1	30,6	
	non	9,5	59,5	31	0,6178
Rétinopathie diabétique	oui	14,8	51,9	33,3	
	non	7,6	67,3	25	0,3646
Rétinopathie diabétique traitée par laser	oui	9,1	45,5	45,5	
	non	18,2	54,6	27,3	0,6299
Neuropathie	oui	11,5	61,5	26,9	
	non	7,4	56,6	37	0,6897
Mal perforant	oui	0	80	20	
	non	0	72,7	27,3	0,7565
Syndrome coronarien	oui	12,5	31,3	56,3	
	non	11,8	62,4	25,9	0,0424
Insuffisance cardiaque	oui	27,8	66,7	5,6	
	non	9,4	43,8	46,9	0,0076
MDRD < 30 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	11,9	50	38,1	
	non	11,9	62,7	25,4	0,3727
MDRD < 45 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	11,3	52,1	36,6	
	non	13,3	70	16,7	0,1363
HBA1C > 8 %	oui	21,7	43,5	34,8	
	non	5,9	66,2	27,9	0,0472
Protéinurie > 3 g/j	oui	19,5	51,2	29,3	
	non	5,5	63	31,5	0,1047
Protéinurie < 1 g/j	oui	7,7	73,1	19,2	
	non	13	52,2	34,8	0,1837
Insuline	oui	16,3	53,1	30,6	
	non	7,7	61,5	30,8	0,3870
Bloqueur du système rénine angiotensine	oui	12,5	59,7	27,8	
	non	10,7	50	39,3	0,5355

**Annexe 5. Répartition des stades de hyalinose artériolaire selon les caractéristiques clinico-biologiques initiales**

Stade de hyalinose artériolaire		0	1	2	Valeur de p
Diabète de type 1		0	0	100	
Diabète de type 2		7,5	2,1	90,4	0,6237
AGE > 70 ans	oui	7,1	0	92,9	
	non	6,3	3,1	90,6	0,5074
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	oui	8,8	2,9	88,2	
	non	2	2	96,1	0,3230
PAS > 160 mmHg	oui	4,4	0	95,6	
	non	8,3	3,3	88,3	0,3279
Durée du diabète > 10 ans	oui	2	80	15,9	
	non	10,9	2,2	87	0,2082
Rétinopathie diabétique	oui	0	0	100	
	non	5,5	3,6	90,9	0,8581
Rétinopathie diabétique traitée par laser	oui	0	0	100	
	non	0	0	100	1,000
Neuropathie	oui	0	0	100	
	non	6,9	3,5	89,7	0,2411
Mal perforant	oui	0	0	100	
	non	0	8,3	91,7	0,5058
Syndrome coronarien	oui	6,3	0	93,8	
	non	6,7	2,2	91,1	0,8313
Insuffisance cardiaque	oui	15,8	0	84,2	
	non	3	6,1	90,9	0,1522
MDRD < 30 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	9,3	0	90,7	
	non	4,8	3,2	92,1	0,3382
MDRD < 45 ml/min/1.72m <sup>2</sup>	oui	5,4	2,7	91,9	
	non	9,4	0	90,6	0,4961
HBA1C > 8 %	oui	8	0	92	
	non	7	2,8	90,1	0,6926
Protéinurie > 3 g/j	oui	9,1	0	90,9	
	non	3,6	3,6	92,9	0,2426
Protéinurie < 1 g/j	oui	7,4	7,4	85,2	
	non	5,5	0	94,5	0,0574
Insuline	oui	4	0	96	
	non	8,9	3,6	87,5	0,2270
Bloqueur du système rénine angiotensine	oui	6,6	1,3	92,1	
	non	6,9	3,5	89,7	0,7718

## Annexe 6. Répartition des stades glomérulaires selon l'indication de biopsie rénale

Stade glomérulaire		1	2a	2b	3	4	Valeur de p
Protéinurie précoce ou d'apparition brutale	oui	0	16,7	16,7	33,3	33,3	0,7015
	non	3,1	14,1	12,5	42,2	28,1	
Syndrome néphrotique impur	oui	0	15,8	15,8	31,6	36,8	0,9738
	non	0	15,7	15,7	35,3	29,4	
Hématurie	oui	0	24,2	12,1	33	33,3	0,3354
	non	3,2	11,1	14,3	42,9	28,6	
Absence de rétinopathie diabétique	oui	4,3	12,8	12,8	36,2	34	0,3362
	non	0	3,9	11,5	57,7	26,9	
Déclin trop rapide de la fonction rénale	oui	2,8	11,1	16,7	25	44,4	0,3028
	non	1,9	16,7	13	42,6	25,9	
Signes cliniques suspects d'une autre néphropathie	oui	0	33,3	0	66,7	0	0,5478
	non	2,1	14,4	14,4	38,1	30,9	
Insuffisance rénale aiguë	oui	0	27,8	0	50	22,2	0,1022
	non	2,5	11,4	17,7	35,4	32,9	
Diabète contrôlé	oui	1,8	18,2	14,6	32,7	32,7	0,3793
	non	3,1	6,3	15,6	50	25	

## Annexe 7. Répartition des stades de FIAT selon l'indication de biopsie rénale

Stade de FIAT		0	1	2	3	Valeur de p
Protéinurie précoce ou d'apparition brutale	oui	5,4	16,2	43,2	35,1	0,9824
	non	5,8	17,4	39,1	37,7	
Syndrome néphrotique impur	oui	0	20	50	30	0,4978
	non	7	16,3	38,4	38,4	
Hématurie	oui	5,6	8,3	44,4	41,7	0,4750
	non	6,2	20	40	33,9	
Absence de rétinopathie diabétique	oui	8	4	40	48	0,0218
	non	3,7	22,2	51,9	22,2	
Déclin trop rapide de la fonction rénale	oui	0	10,5	31,6	57,9	0,0059
	non	6,9	19	50	24,1	
Signes cliniques suspects d'une autre néphropathie	oui	0	66,7	33,3	0	0,1789
	non	5,8	15,5	40,8	37,9	
Insuffisance rénale aiguë	oui	0	11,1	38,9	50	0,4750
	non	5,9	17,7	42,4	34,1	
Diabète contrôlé	oui	6,8	8,5	49,2	35,6	0,2542
	non	5,9	23,5	41,2	29,4	

### Annexe 8. Répartition des stades d'inflammation interstitielle selon l'indication de biopsie rénale

Stade d'inflammation interstitielle		0	1	2	Valeur de p
Protéinurie précoce ou d'apparition brutale	oui	54,1	46	0	0,2444
	non	50,7	42	7,3	
Syndrome néphrotique impur	oui	50	50	0	0,4898
	non	52,3	41,9	5,8	
Hématurie	oui	50	36,1	13,9	0,0084
	non	55,4	44,6	0	
Absence de rétinopathie diabétique	oui	54	44	2	0,4658
	non	55,6	37	7,4	
Déclin trop rapide de la fonction rénale	oui	50	50	0	0,1280
	non	53,5	37,9	8,6	
Signes cliniques suspects d'une autre néphropathie	oui	0	66,7	33,3	0,0321
	non	53,4	42,7	3,9	
Insuffisance rénale aiguë	oui	33,3	44,4	22,2	0,0006
	non	55,3	43,5	1,2	
Diabète contrôlé	oui	52,5	42,4	5,1	0,9228
	non	55,9	38,2	5,9	

### Annexe 9. Répartition des stades d'athérosclérose selon l'indication de biopsie rénale

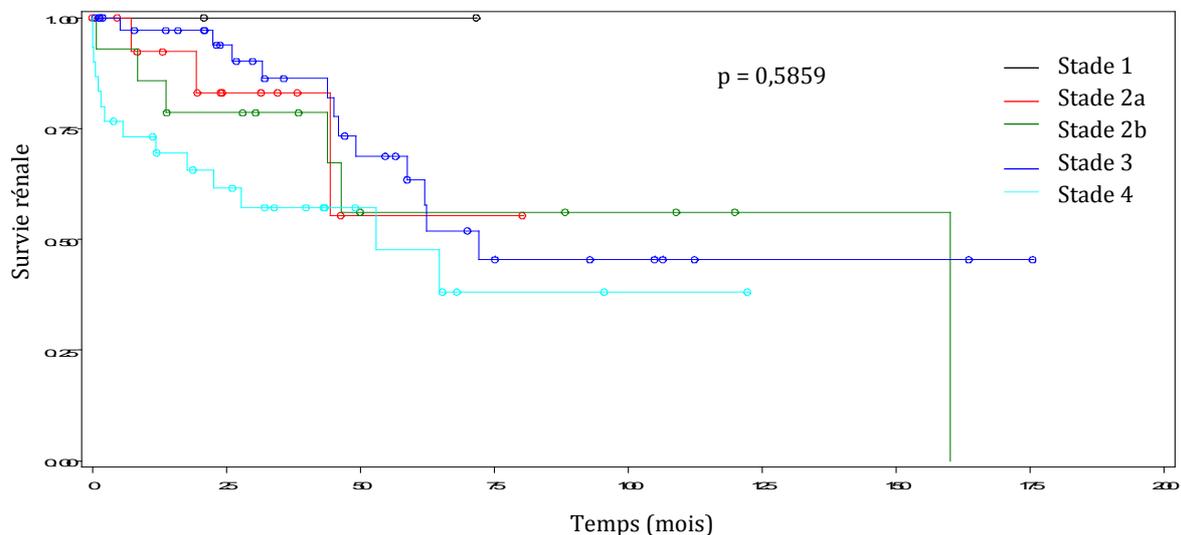
Stade d'athérosclérose		0	1	2	valeur de p
Protéinurie précoce ou d'apparition brutale	oui	12,1	66,7	21,2	0,3385
	non	11,8	52,9	35,3	
Syndrome néphrotique impur	oui	12,5	62,5	25	0,8641
	non	11,8	56,5	31,8	
Hématurie	oui	6,5	54,8	38,7	0,4489
	non	13,9	56,9	29,2	
Absence de rétinopathie diabétique	oui	8,5	61,7	29,8	0,9003
	non	11,5	57,7	30,8	
Déclin trop rapide de la fonction rénale	oui	13,5	48,7	37,8	0,5414
	non	9,1	60	30,9	
Signes cliniques suspects d'une autre néphropathie	oui	0	66,7	33,3	1,0000
	non	12,2	57,1	30,6	
Insuffisance rénale aiguë	oui	11,1	44,4	44,4	0,4063
	non	12,4	59,3	28,4	
Diabète contrôlé	oui	8,9	71,4	19,6	0,0308
	non	12,5	43,8	43,8	

**Annexe 10. Répartition des stades de hyalinose artériolaire selon l'indication de biopsie rénale**

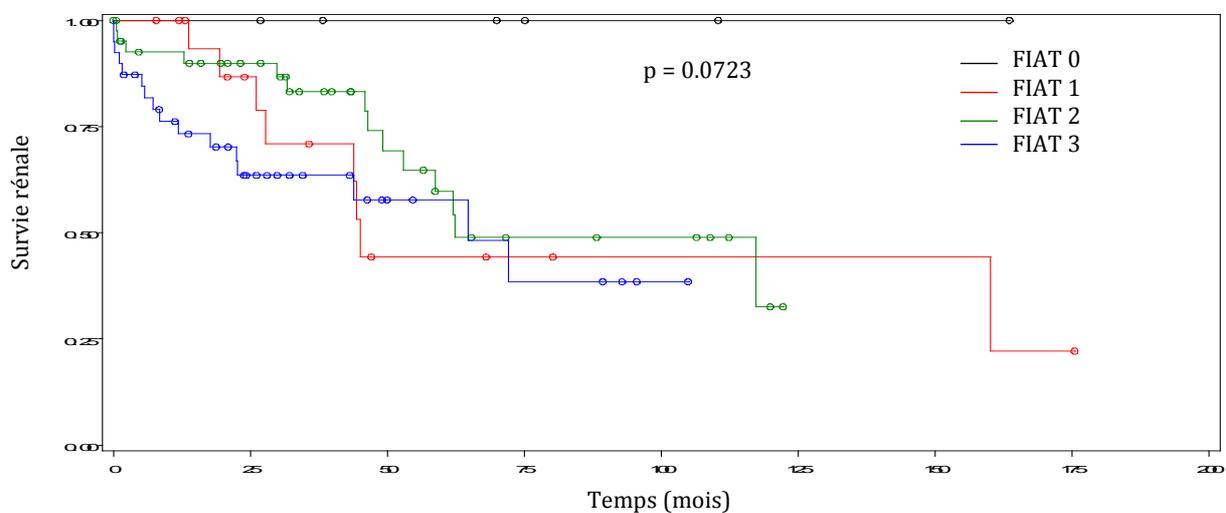
Stade de hyalinose artériolaire		0	1	2	Valeur de p
Protéinurie précoce ou d'apparition brutale	oui	8,1	0	91,9	0,5304
	non	5,8	2,9	91,3	
Syndrome néphrotique impur	oui	5	0	95	0,7431
	non	7	2,3	90,7	
Hématurie	oui	5,6	0	94,4	0,5144
	non	7,7	3,1	89,2	
Absence de rétinopathie diabétique	oui	8	2	90	0,2360
	non	0	0	100	
Déclin trop rapide de la fonction rénale	oui	5,3	0	94,7	0,4788
	non	6,9	3,5	89,7	
Signes cliniques suspects d'une autre néphropathie	oui	33,3	0	66,7	0,2357
	non	5,8	1,9	92,2	
Insuffisance rénale aiguë	oui	11,1	0	88,9	0,4733
	non	4,7	2,4	92,9	
Diabète contrôlé	oui	8,5	3,4	88,1	0,4891
	non	5,9	0	94,1	

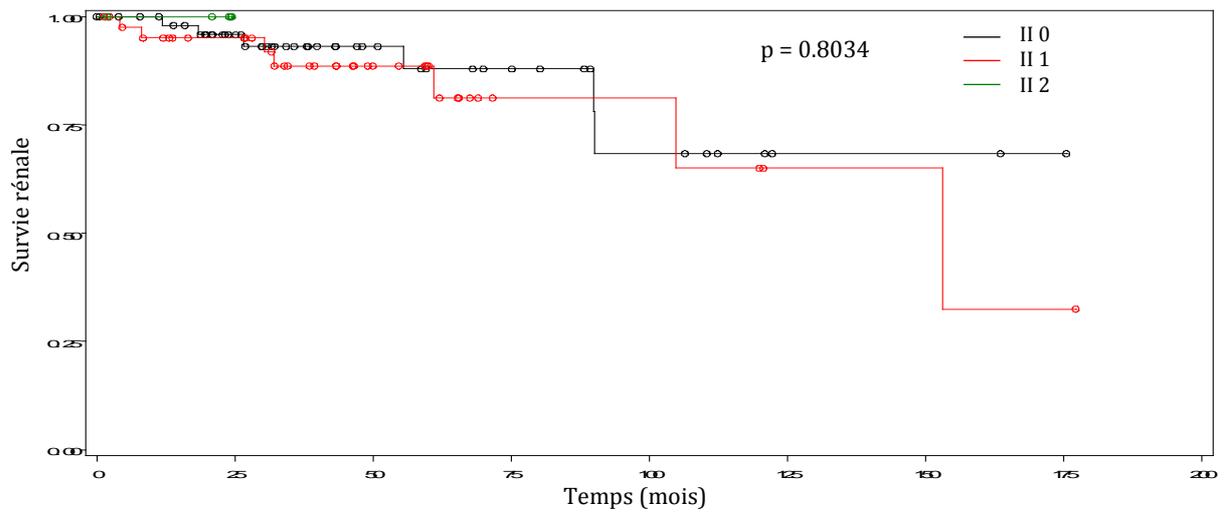
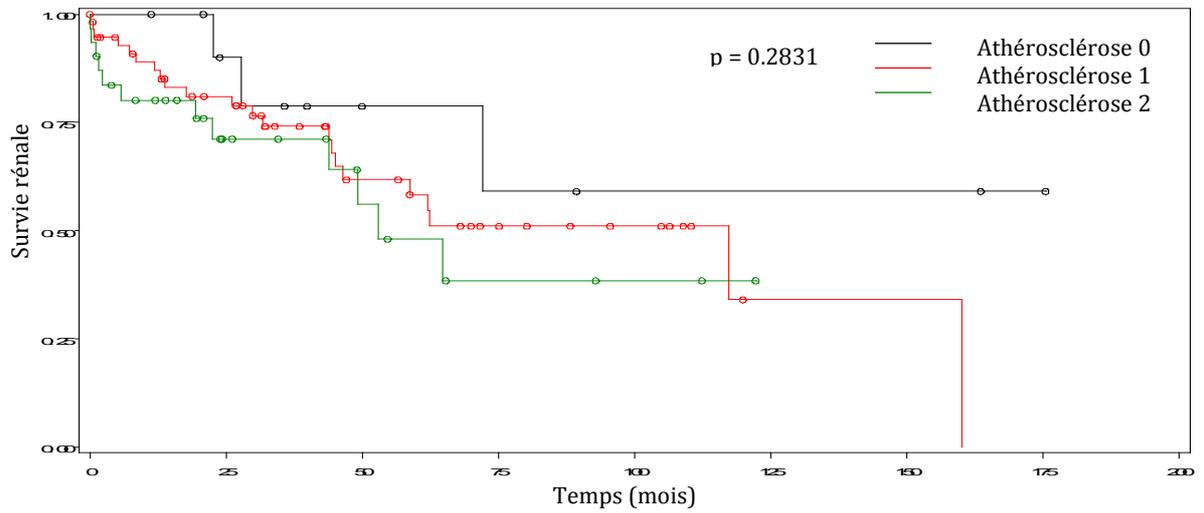
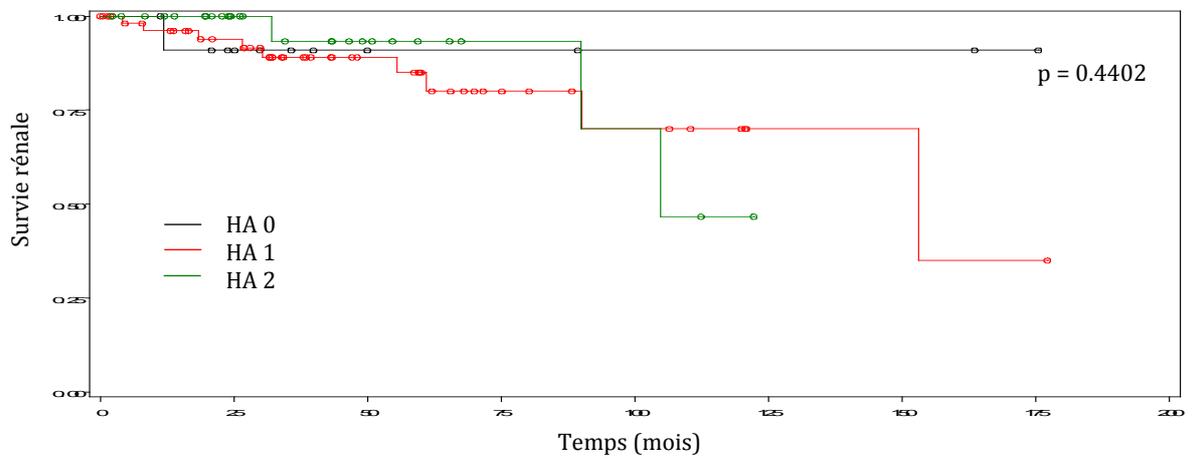
**Annexe 11. Survie rénale selon les différents items de la classification. A.** survie rénale selon le stade glomérulaire (G) **B.** survie rénale selon le stade de fibrose interstitielle FIAT **C.** survie rénale selon le stade d'inflammation interstitielle (II) **D.** survie rénale selon le stade d'artériosclérose **E.** survie rénale selon le stade de hyalinose artériolaire (HA)

**A**



**B**

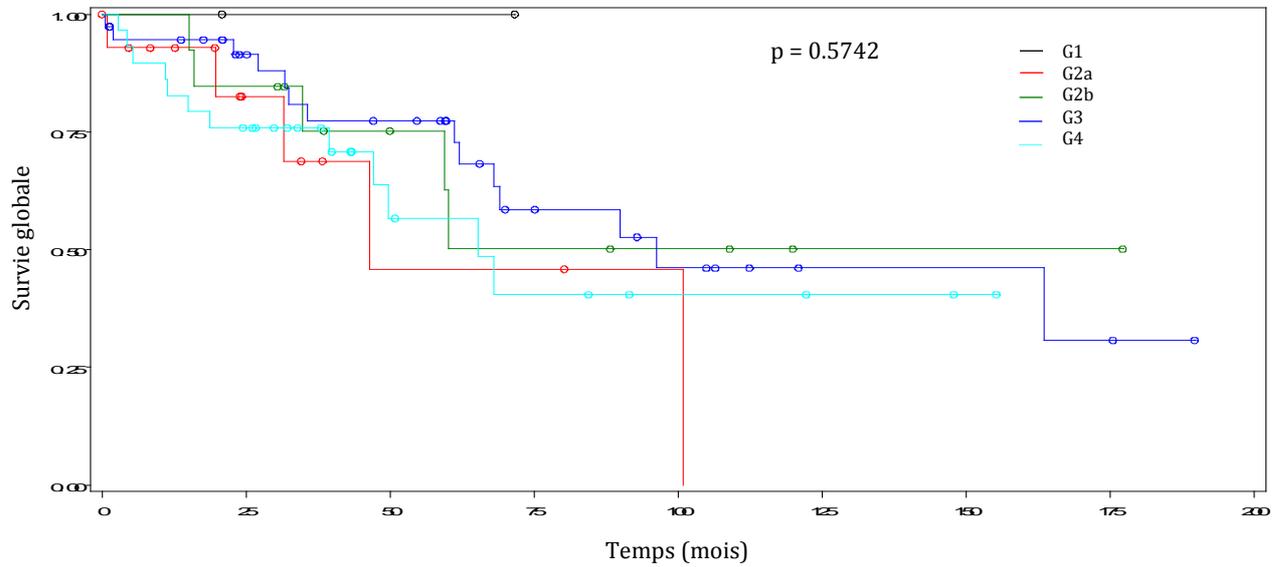


**C****D****E**

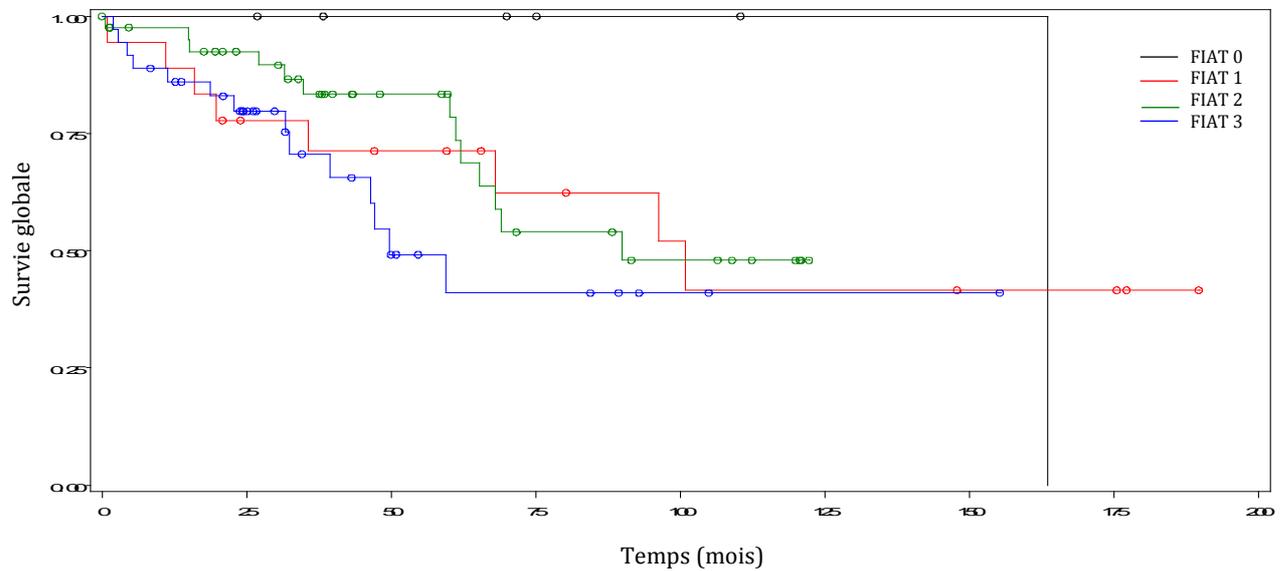
## Annexe 12. Survie globale selon les différents items de la classification

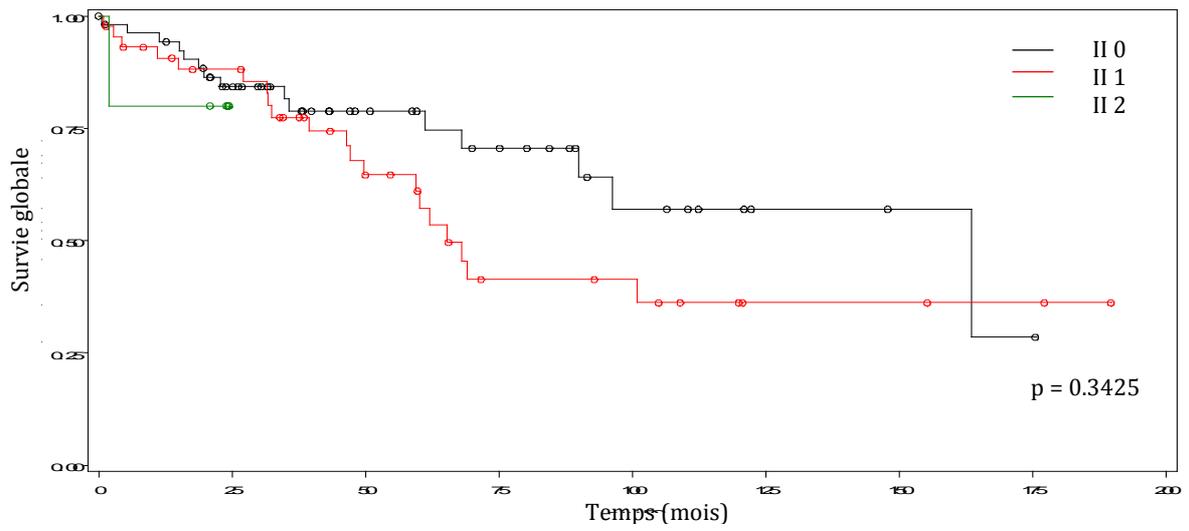
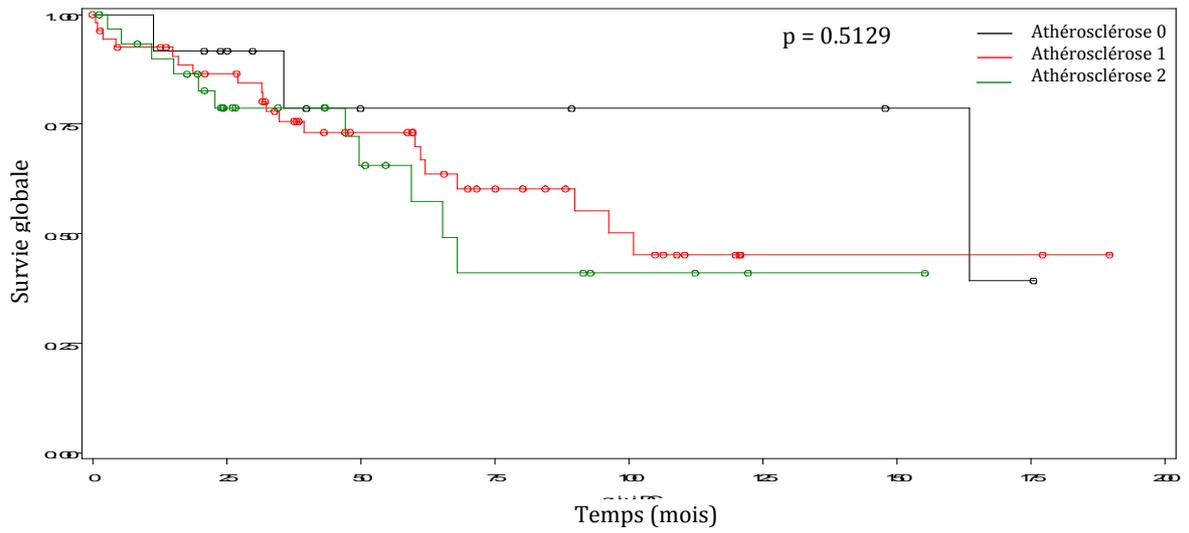
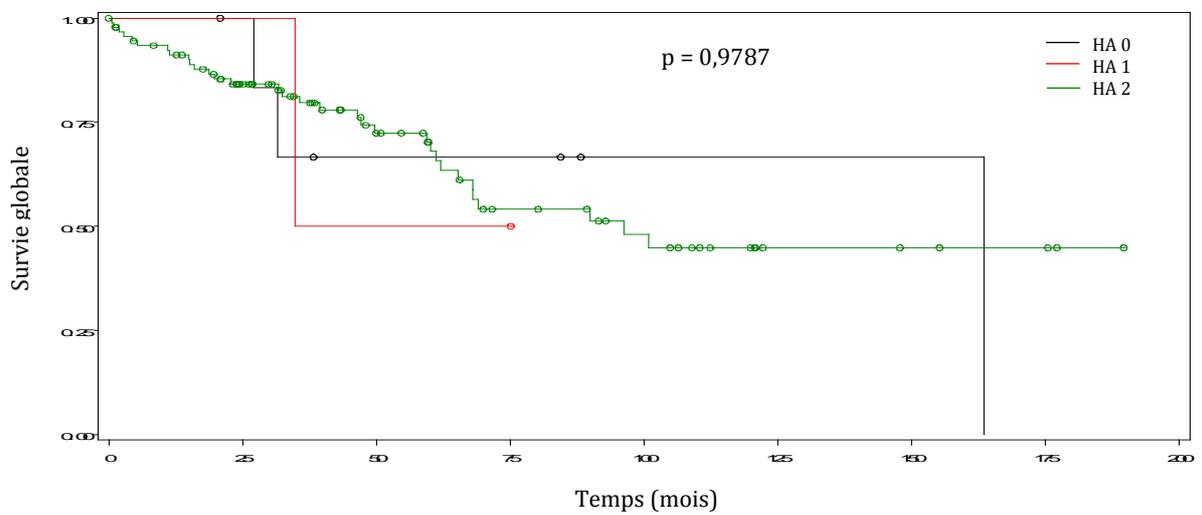
**A.** survie globale selon le stade glomérulaire (G) **B.** survie globale selon le stade de FIAT **C.** survie globale selon le stade d'inflammation interstitielle (II) **D.** survie globale selon le stade d'artériosclérose **E.** survie globale selon le stade de hyalinose artériolaire (HA)

**A**



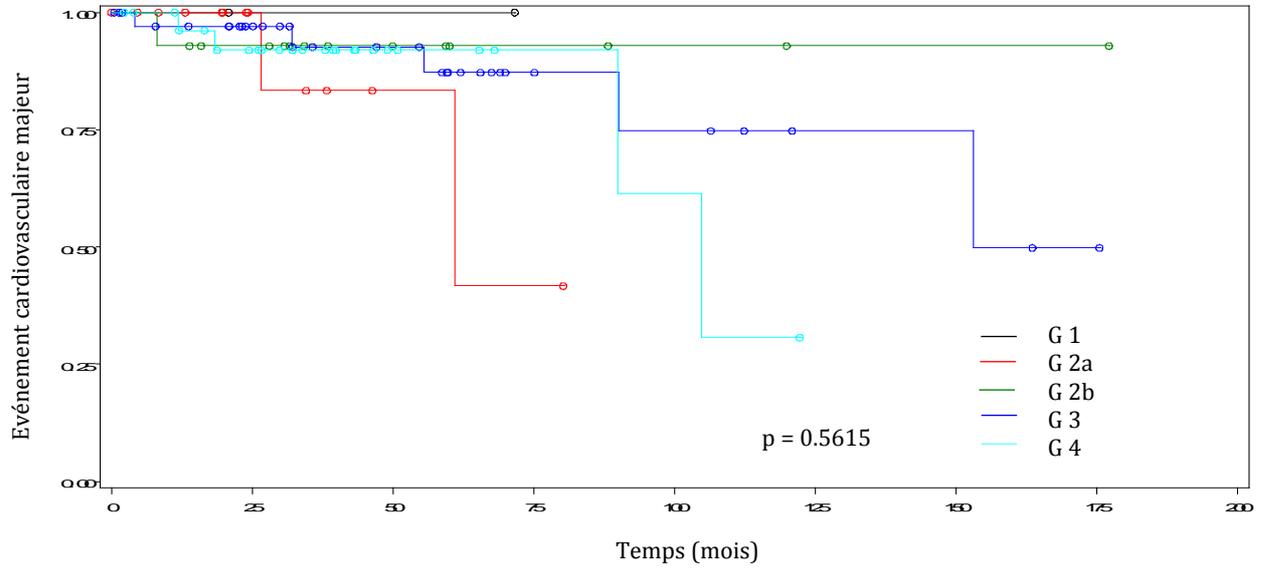
**B**



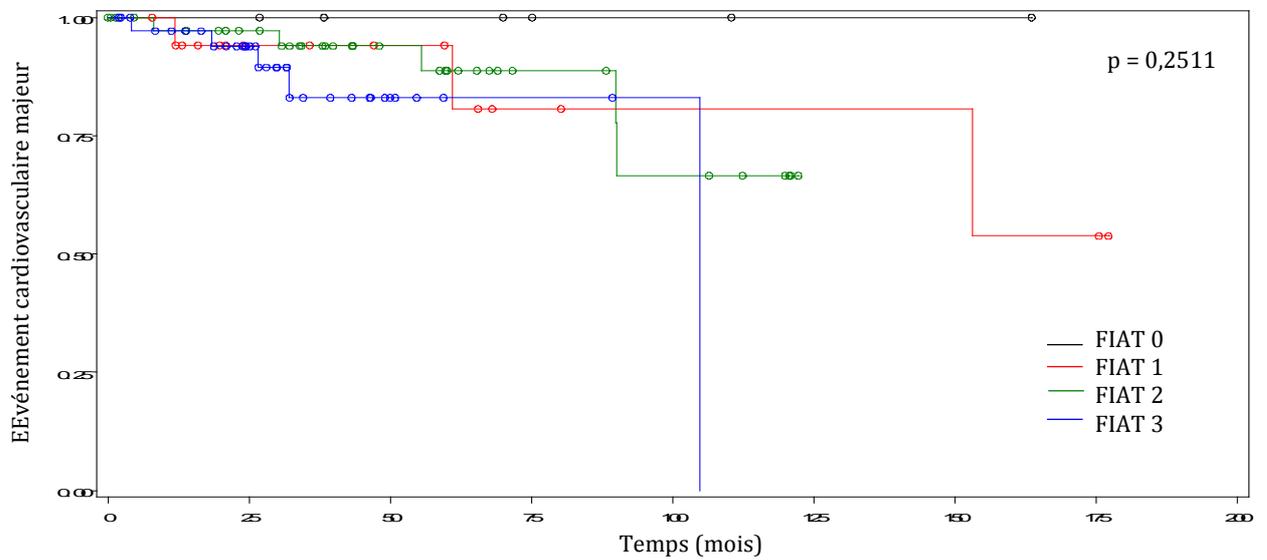
**C****D****E**

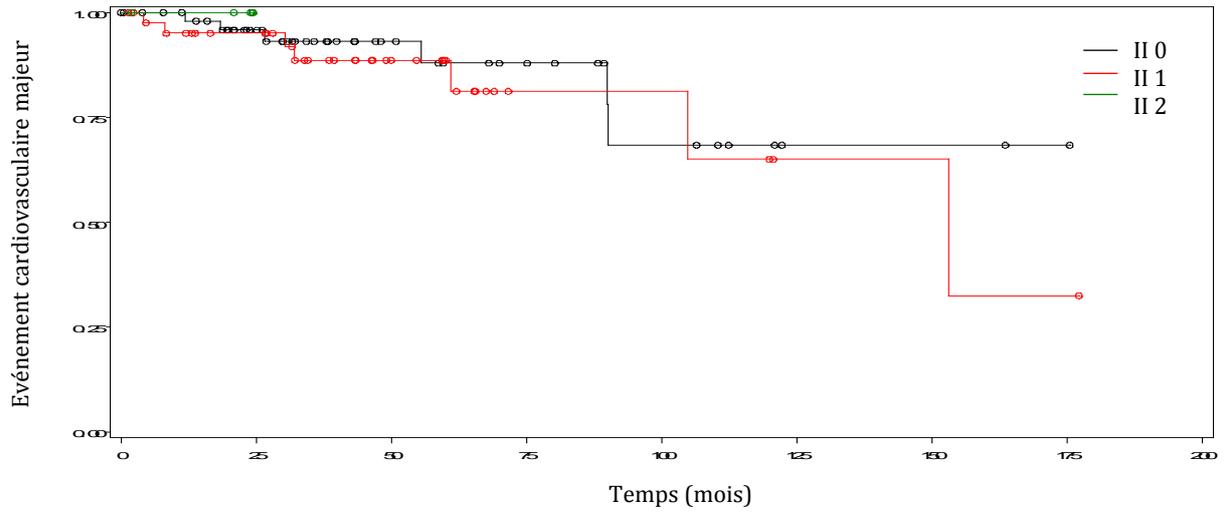
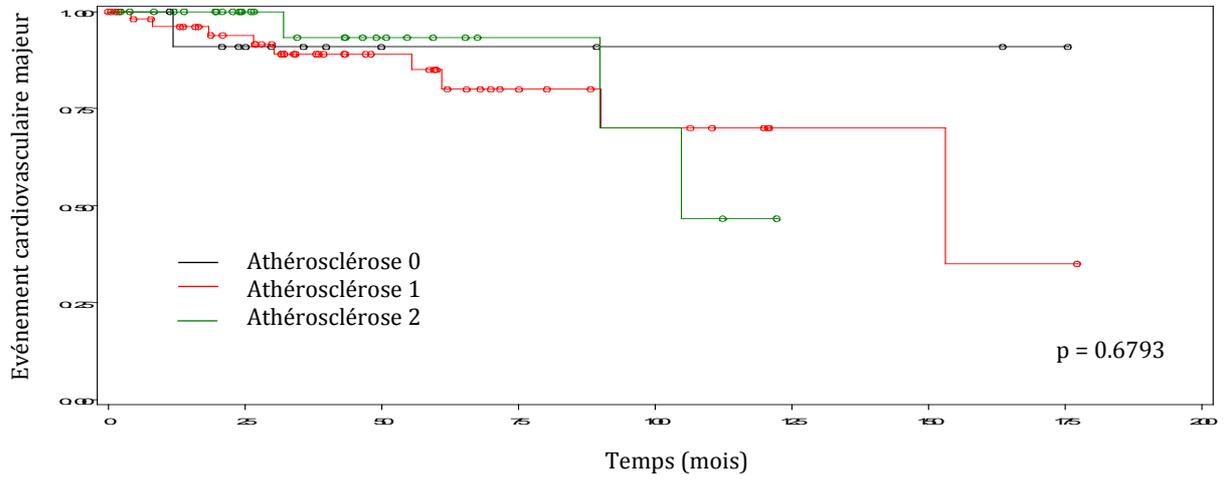
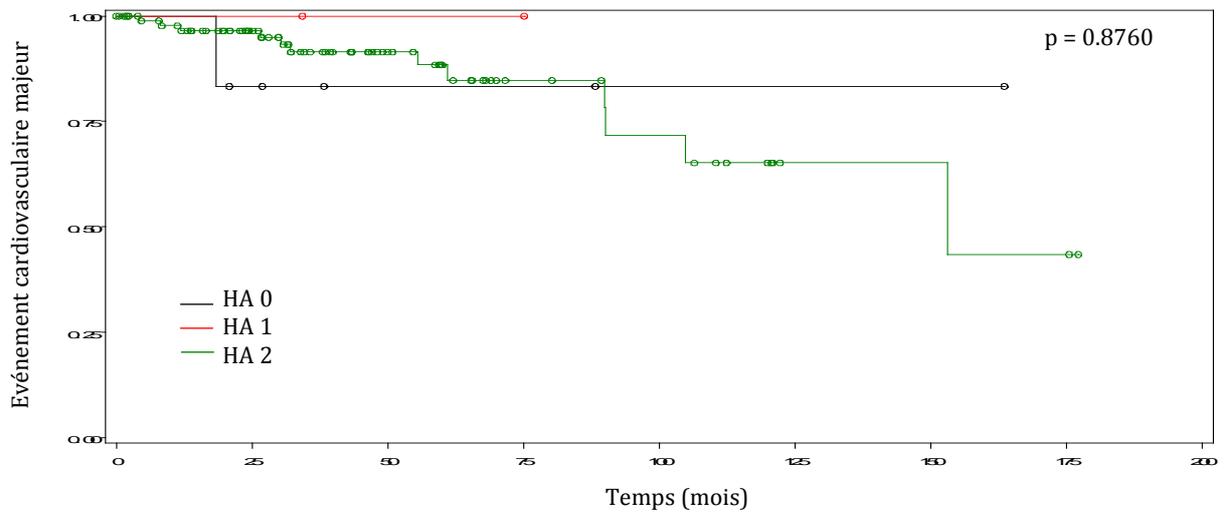
**Annexe 13. Survie sans événement cardiovasculaire majeur selon les différents items de la classification. A. Selon le stade glomérulaire (G) B. Selon le stade de FIAT C. Selon le stade d'inflammation interstitielle (II) D. Selon le stade d'artériosclérose E. Selon le stade de hyalinose artériolaire (HA)**

**A**



**B**



**C****D****E**

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de TOURS**

## Faculté de Médecine de TOURS

*Ebel Alexandre*

67 pages – 18 tableaux – 11 figures

### **Résumé :**

**Introduction:** une classification internationale de la néphropathie diabétique a été publiée en 2010. Notre objectif était d'étudier l'association entre les données histologiques, et les indications de biopsie, le profil clinique des patients ainsi que sa valeur pronostique.

**Méthodes:** 106 patients ayant une néphropathie diabétique ont été inclus de 2000 à 2013.

**Résultats:** une atteinte glomérulaire avancée était associée une durée de diabète >10 ans (OR: 3,96, p = 0,0041). Une FIAT sévère était associée aux antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA) (OR: 5,61, p = 0,0172), à un DFG <45ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR: 34, p = 0,0010), à l'absence de rétinopathie (OR: 3,17, p = 0,0464) et à un déclin trop rapide de la fonction rénale (OR: 4,5, p = 0,0048). L'inflammation interstitielle était associée à DFG < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR: 3,56, p = 0,0050) et une HbA1c > 8% (OR: 0,34, p = 0,0343). Une artériosclérose sévère était associée à un âge > 70 ans (OR: 2,52, p = 0,0050), un antécédent de SCA (OR: 3,19, p = 0,0463) et un diabète bien contrôlé (OR: 0,31, p = 0,0182). Aucune association n'était notée pour la hyalinose artériolaire. Aucune association entre l'histologie et protéinurie, PA élevée, blocage du système rénine n'a été notée. La FIAT sévère était associée au pronostic en univarié mais pas en multivarié.

Au cours du suivi (médiane: 38,3 mois), seule la FIAT sévère était associée au risque d'IRCT en univarié (HR: 1.89, p = 0.0603), décès (HR: 1.97, p = 0.0551) et d'événement cardiovasculaire (HR: 2.85, p = 0.0991), mais pas en multivarié. La protéinurie et le DFG étaient des FDR d'IRCT et de décès. L'hématurie microscopique était la seule indication de biopsie associée au risque d'IRCT (HR: 2.51, p = 0.0366) en analyse multivariée.

**Conclusion :** il existe quelques associations entre histologie et indications de biopsie, mais aucune avec les caractéristiques cliniques de la néphropathie diabétique. La FIAT sévère est associée au pronostic en univarié mais pas en multivarié. L'intérêt pronostique de cette classification est faible individuellement. Elle reste à déterminer dans des études ultérieures.

**Mots clés :** - Néphropathie diabétique - Histologie- pronostic

### **Jury :**

Président : Monsieur le Professeur Matthias Büchler  
Membres : Monsieur le Professeur Jean-Michel Halimi  
Monsieur le Professeur François Maillot  
Madame le Docteur Marie-Christine Machet

**Date de la soutenance :** 16 septembre 2016