

Patient diabétique insuffisant rénal Qui biopsier et qui ne pas biopsier ?

Aurélié SANNIER
Anatomie et cytologie pathologiques
Hôpital Bichat, Paris

Paris, 31 mars 2022

Pourquoi faire une biopsie rénale chez un patient diabétique ?

- **Pour le diagnostic**

- Diagnostic histologique = diagnostic de certitude
- Néphropathie diabétique vs maladie rénale non diabétique
- Prise en charge spécifique
- Risque lié au geste

————→ Sélection des patients

- **Pour le pronostic ?**

- Classification histologique de la néphropathie diabétique
- Intérêt par rapport aux données cliniques seules ?

Indications de la biopsie rénale chez le patient diabétique

Maladie rénale chronique et diabète : critères d'imputabilité

MRC attribuable au diabète si :

- Présence d'une **macroalbuminurie** (ACR > 300 mg/g), ou
- Présence d'une **microalbuminurie** (ACR entre 30 et 300 mg/g)
 - En présence d'une rétinopathie diabétique
 - Dans un diabète de type 1 évoluant depuis au moins 10 ans

D'autres causes de MRC que le diabète devraient être envisagées dans les situations suivantes :

- Absence de microangiopathie
 - Absence de rétinopathie diabétique
- Présentation atypique
 - DFG rapidement décroissant
 - Elévation rapide de la protéinurie ou syndrome néphrotique d'apparition brutale
 - Hématurie
 - Signe ou symptôme d'une maladie systémique

D'autres indications de biopsie rénale sont parfois identifiées...

Exemple de la durée d'évolution du diabète

Un diagnostic histologique n'est généralement pas nécessaire chez les patients atteints de diabète de type 2

- depuis au moins 10 ans
- qui ne présente pas de « caractéristique atypique »

Table 1. Clinical features distinguishing type 2 diabetic kidney disease (DKD) from Other Causes of Kidney Disease

Clinical Feature	Non-DKD	DKD
Onset of proteinuria	Rapid	Gradual
Progression of CKD	Rapid	Gradual
Duration of diabetes	<5 yr	>10 yr
Urinalysis	Active sediment (hematuria, pyuria, casts)	Bland sediment
Retinopathy	Absent	Present

Comment ces recommandations sont-elles utilisées en pratique ?

Critères d'indications de la biopsie rénale chez les patients diabétiques de type 2 protéinuriques : enquête auprès des néphrologues français

Chemouny et al. Néphrologie & Thérapeutique 2019

« Chez un patient diabétique de type 2, présentant une albuminurie supérieure à 500mg/24h (ou équivalent), lesquels parmi les éléments suivants vous semblent rendre nécessaire la réalisation d'une biopsie rénale pour exclure une maladie rénale non diabétique ? »

- Absence de rétinopathie diabétique
- Progression rapide de l'insuffisance rénale
- élévation rapide de la protéinurie
- Présence d'un syndrome néphrotique
- Présence d'une hématurie
- Découverte récente du diabète
- Signe ou symptôme d'une maladie systémique

FAN sans spécificité connue, Néoplasie connue, ANCA non anti-MPO ou PR3, Protéinurie pré-existante au diabète, Sérologies VIH/VHB/VHC, Gammopathie monoclonale, Anti-dsDNA sans manifestation clinique, Insuffisance rénale aiguë, Anti-MPO et anti-PR3 sans manifestation clinique, Un purpura vasculaire, Une ou des manifestations cliniques de maladie systémique, Maladie auto-immune

Comment ces recommandations sont-elles utilisées en pratique ?

Présence d'une hématurie



Condition : après élimination d'une cause urologique



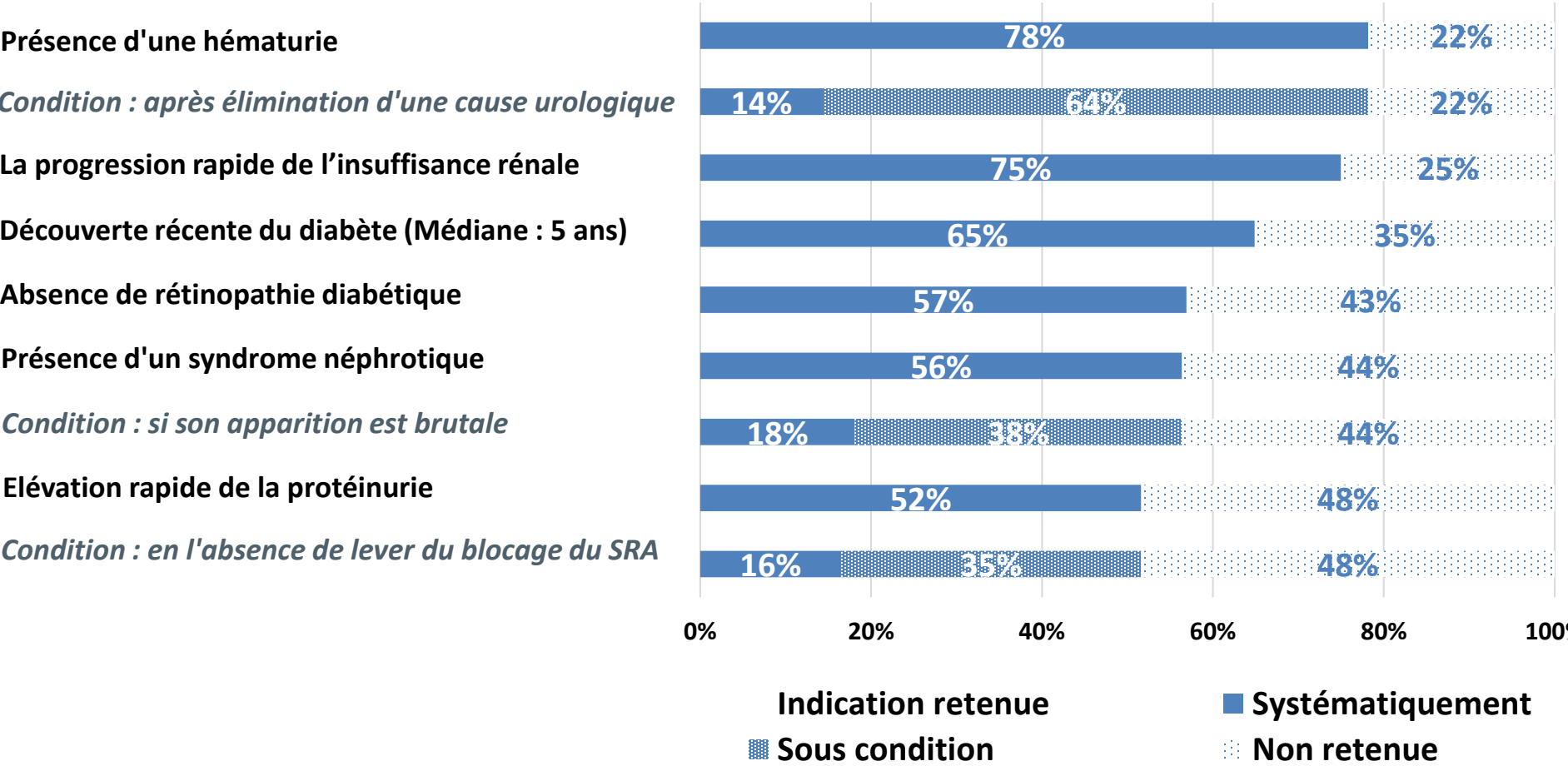
La progression rapide de l'insuffisance rénale



Découverte récente du diabète (Médiane : 5 ans)



Comment ces recommandations sont-elles utilisées en pratique ?

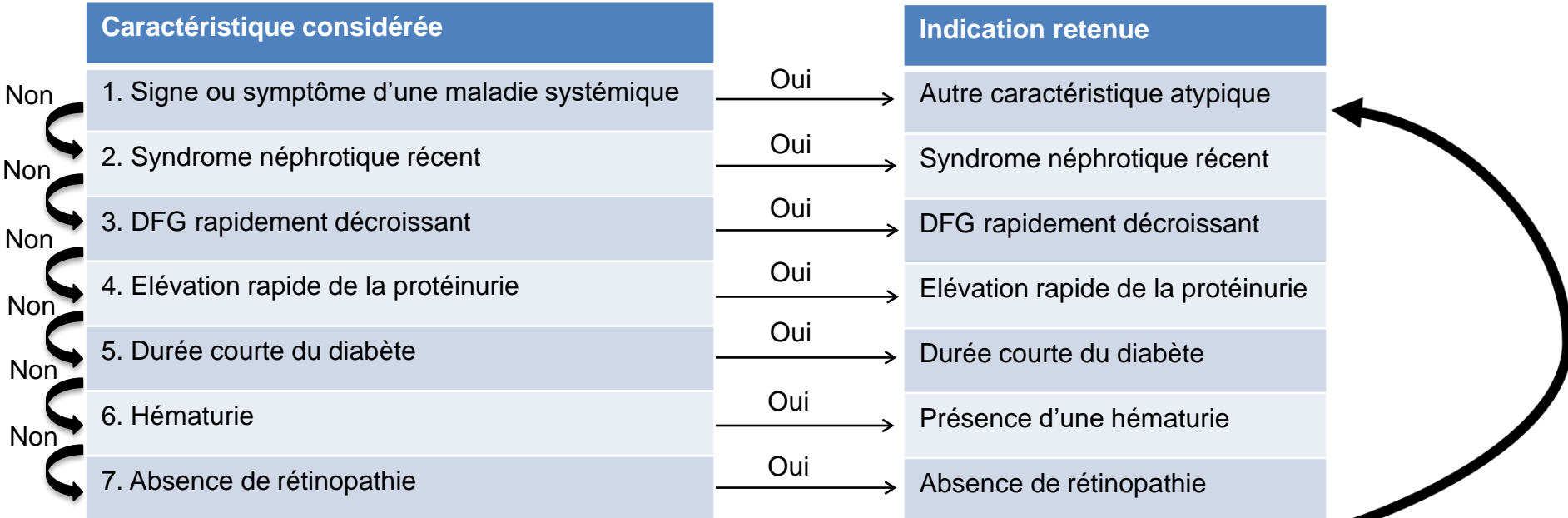


Kidney Biopsy in Type 2 Diabetes: A Multicenter Cross-Sectional Study

Chemouny et al. Am J Nephrol 2021

- Etude rétrospective **multicentrique** : 4 centres français (CHU Bichat, Rennes, Tours, Marseille)
- **463 patients** avec diabète de type 2 ayant eu une première biopsie rénale entre 2006 et 2015
- Objectifs
 - Analyser les **indications de biopsie** rénale chez les patients diabétiques et leur **association avec le diagnostic de maladie rénale non diabétique**
 - Analyser la **valeur prédictive des paramètres cliniques et biologiques** (potentiellement partagés par plusieurs indications) pour discriminer la maladie rénale non diabétique de la néphropathie diabétique

Comment étaient classées les indications de biopsie ?



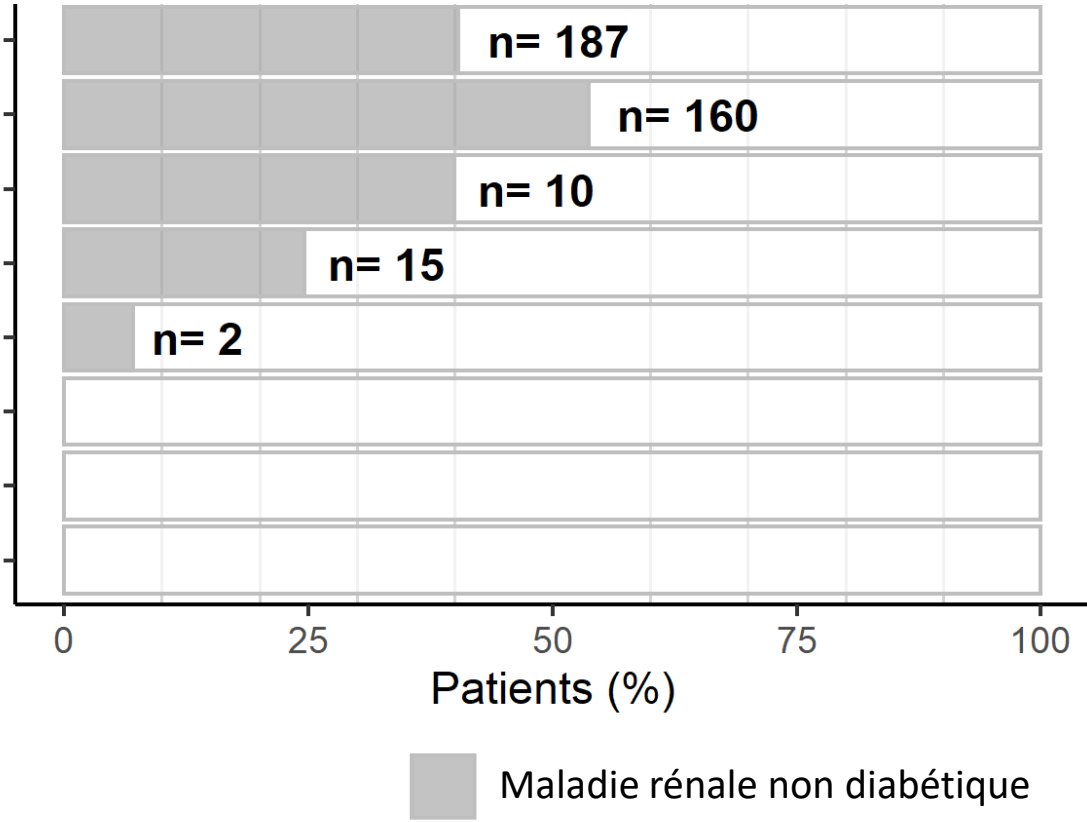
Exemple :

Autre caractéristique atypique non citée ci-dessus

- Patient présentant une hématurie sans aucune autre des caractéristiques
Indication retenue : présence d'une hématurie
- Patient présentant une hématurie dans un contexte de présence d'ANCA
Indication retenue : autre caractéristique atypique

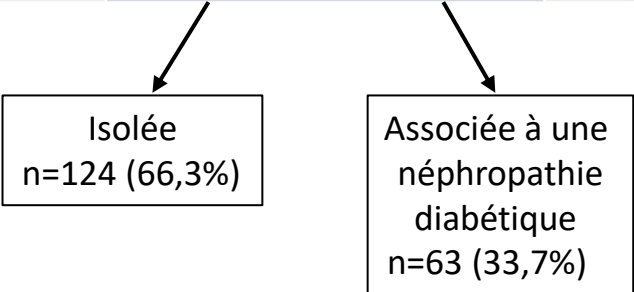
Association entre indications de la biopsie et diagnostic histologique

- Population totale
- Autre caractéristique atypique
- Syndrome néphrotique récent
- DFG rapidement décroissant
- Elévation rapide de la protéinurie
- Durée courte du diabète
- Présence d'une hématurie
- Absence de rétinopathie



Caractéristiques de la population en fonction du diagnostic histologique

	Population totale	Néphropathie diabétique +/- vasculaire	Maladie rénale non diabétique	p
n	463	276 (59.6)	187 (40.4)	



- Néphrite interstitielle aigue
- Néphropathie à IgA
- NTA
- Vascularite à ANCA
- HSF

Caractéristiques de la population en fonction du diagnostic histologique

	Population totale	Néphropathie diabétique +/- vasculaire	Maladie rénale non diabétique	p
n	463	276 (59.6)	187 (40.4)	
Age, médiane [IQR]	65 [58;72]	65 [57;71]	67 [60;73]	0.011
HTA, n (%)	400 (87.1)	252 (92)	148 (80)	0.001
DFG _{CKD-EPI} , médiane [IQR]	25 [13;43]	29 [17-46]	20 [10-35]	<0.001
uACR, médiane [IQR], g/mmol	0.29 [0.11;0.60]	0.37 [0.14;0.70]	0.2 [0.08;0.41]	<0.001
Hématurie, n (%)	208 (46.8)	100 (38.2)	108 (59.3)	0.001
Rétinopathie diabétique, n(%)	234 (50.5)	151 (54.7)	83 (44.4)	0.001
• Pas de rétinopathie	63 (13.6)	47 (17)	16 (8.6)	
• Rétinopathie non proliférante	37 (8)	32 (11.6)	5 (2.7)	
• Rétinopathie proliférante	129 (27.9)	46 (16.7)	83 (44.4)	
• Non connue				
HbA1c, médiane [IQR]	6.9 [6.2;8.1]	7.1 [6.3;8.4]	6.7 [6,7.53]	0.003
Durée du diabète, médiane [IQR], années	10 [4;16]	10 [5;17]	7 [2;15]	0.002

Facteurs prédictifs de la maladie rénale non diabétique

	Modèle non ajusté			Modèle ajusté		
	Odds ratio	[95% CI]	p	Odds ratio	[95% CI]	p
Sexe masculin	0.95	[0.65-1.38]	0.78			
Age > 65 ans	1.55	[1.07-2.25]	0.022			
HTA	0.35	[0.20-0.61]	<0.001			
DFG _{CKD-EPI} >15mL/min	0.41	[0.27-0.61]	<0.001	0.26	[0.14-0.5]	<0.001
uACR > 0.3g/mmol	0.37	[0.25-0.56]	<0.001	0.25	[0.13-0.45]	<0.001
Hématurie	2.36	[1.61-3.49]	<0.001	2.77	[1.56-5.02]	<0.001
Rétinopathie diabétique			<0.001			<0.001
• Non proliférante	0.62	[0.32-1.14]	0.134	1.11	[0.49-2.44]	0.806
• Proliférante	0.28	[0.09-0.70]	0.012	0.27	[0.06-2.90]	0.053
• Inconnue	3.28	[2.11-5.17]	<0.001	3.31	[1.6-7.02]	0.001
HbA1c > 7%	0.49	[0.32-0.76]	0.001	0.52	[0.29-0.92]	0.025
Durée du diabète > 5 ans	0.44	[0.28-0.67]	<0.001	0.48	[0.26-0.87]	0.016

Principaux résultats de l'étude

Diagnostic de **maladie rénale non diabétique** chez **40%** des patients diabétiques biopsiés
27-76 % dans la littérature

Valeur prédictive des **caractéristiques cliniques et biologiques**

Hématurie

HbA1c < 7%

Durée diabète < 5 ans

DFG < 15 ml/min

uACR < 0,3 g/mmol

Absence de rétinopathie
diabétique proliférante

prédictifs de maladie rénale non
diabétique, quelle que soit
l'indication de la biopsie

Association entre **indication de biopsie** et diagnostic de **maladie rénale non diabétique**

Absence de maladie rénale non diabétique chez patients dont indication = hématurie isolée ou absence de rétinopathie diabétique

Maladie rénale non diabétique fréquente si :

signe ou symptôme d'une maladie systémique

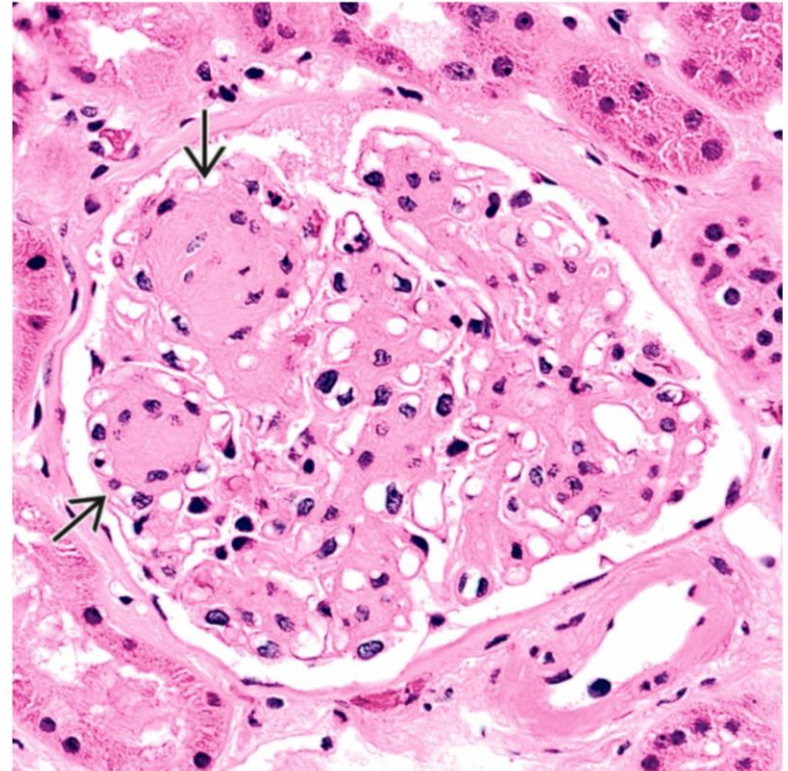
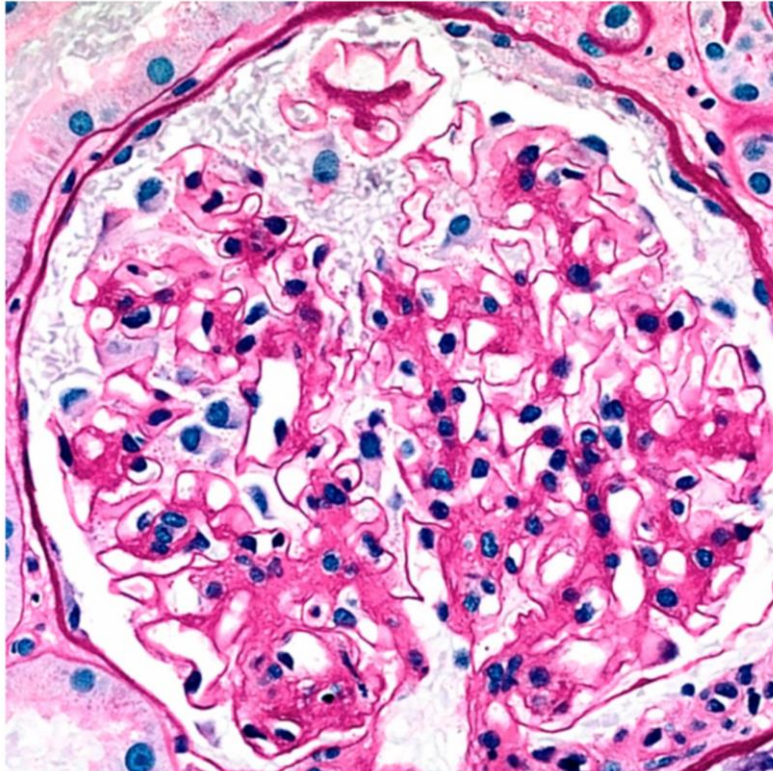
syndrome néphrotique récent

DFG rapidement décroissant

Aspects histopathologiques de la néphropathie diabétique

Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

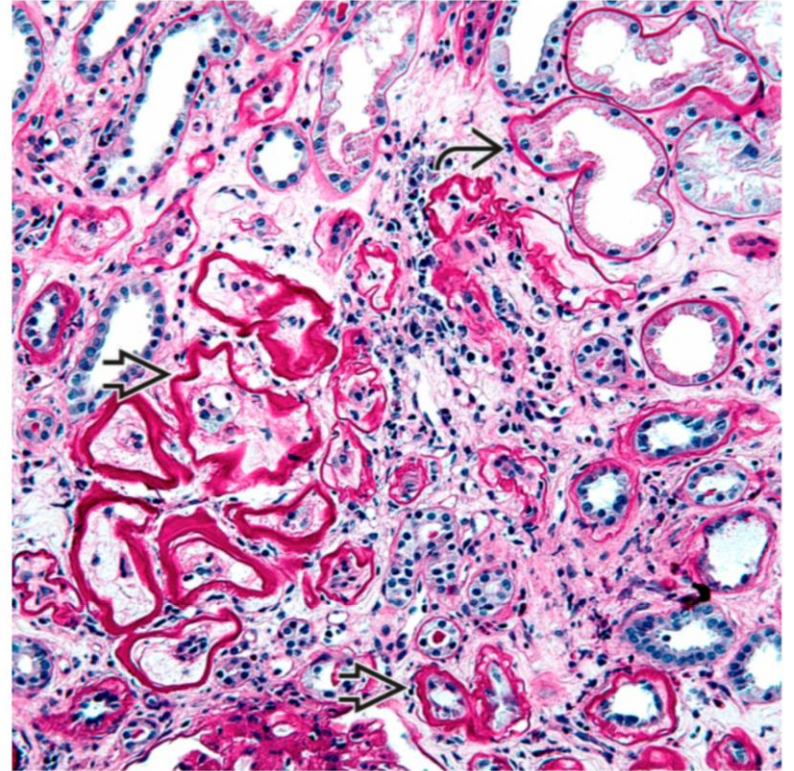
Expansion mésangiale diffuse avec ou sans nodules mésangiaux



Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Autres caractéristiques souvent observées :

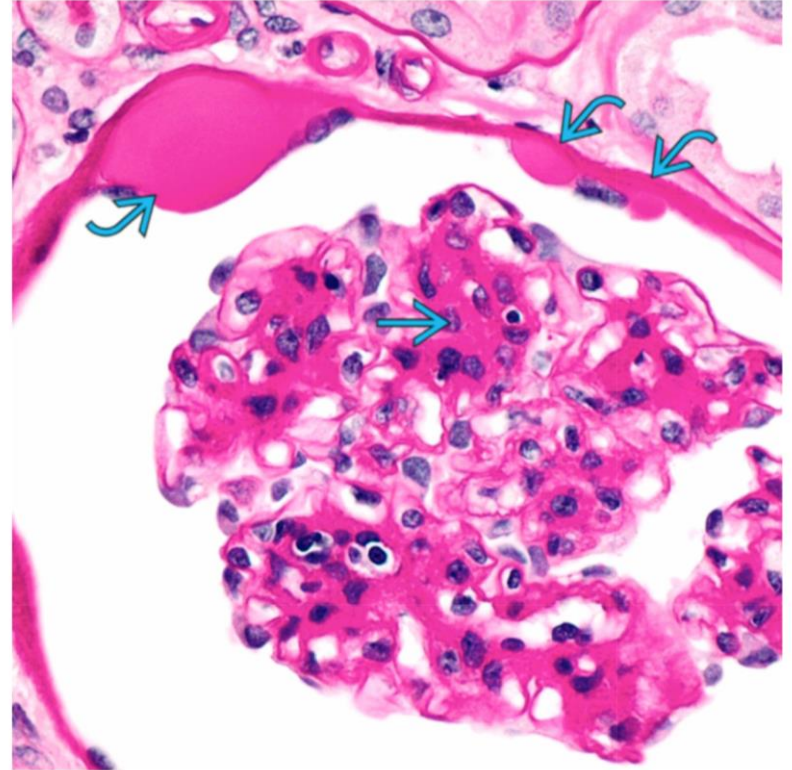
Épaississement des membranes basales tubulaires



Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Autres caractéristiques souvent observées :

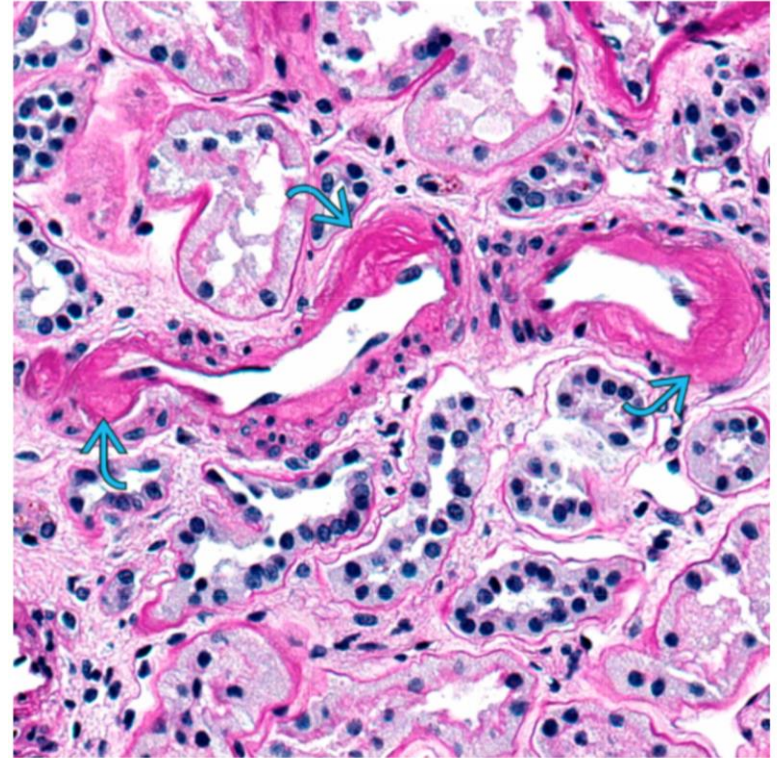
Dépôts hyalins glomérulaires :
fibrin caps / capsular drops
(lésions exsudatives)



Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Autres caractéristiques souvent observées :

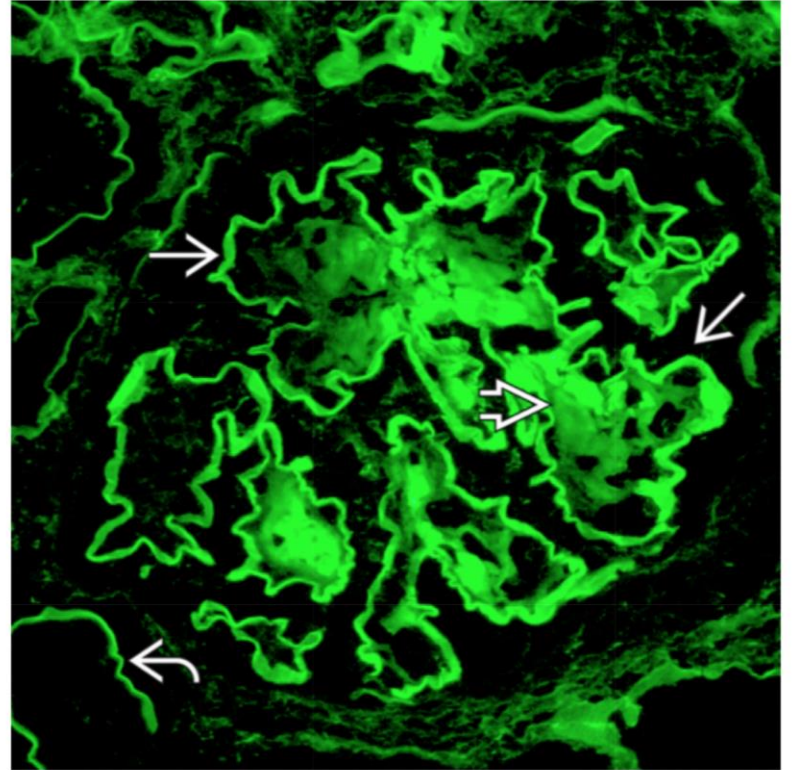
Hyalinose artériolaire



Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Autres caractéristiques souvent observées :

Marquage linéaire des membranes basales glomérulaires et tubulaires avec l'anticorps anti-IgG



Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

JASN, 2010

Class	Description
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening
IIa	Mild mesangial expansion
IIb	Severe mesangial expansion
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis

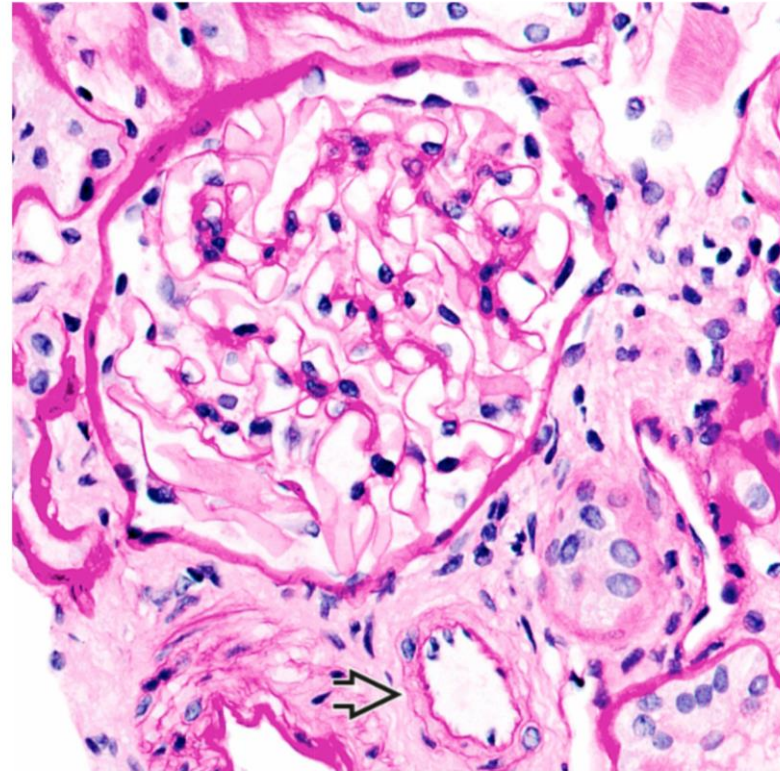


Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

JASN, 2010

Class	Description
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening
IIa	Mild mesangial expansion
IIb	Severe mesangial expansion
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis

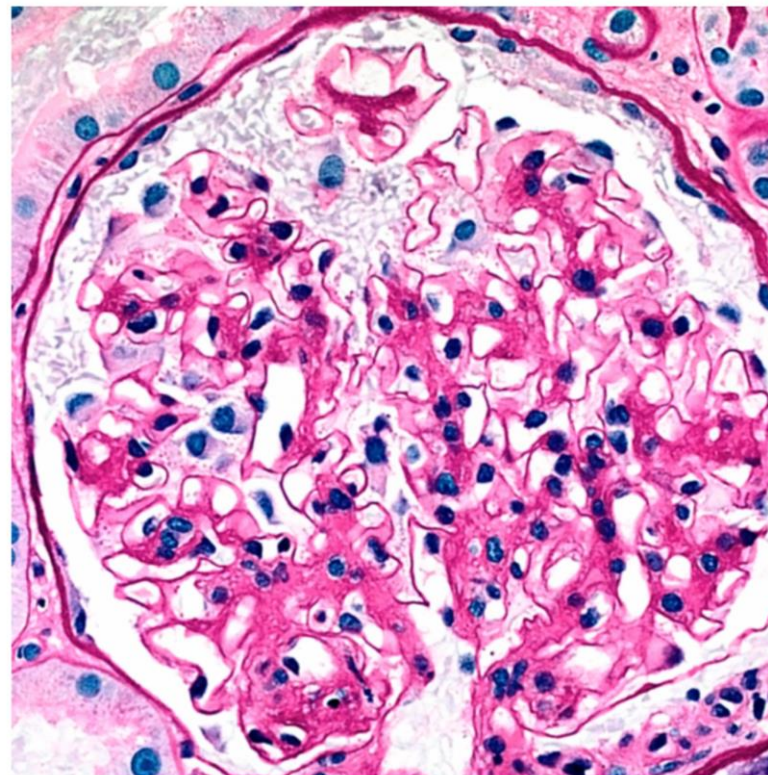


Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

JASN, 2010

Class	Description
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening
IIa	Mild mesangial expansion
IIb	Severe mesangial expansion
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis

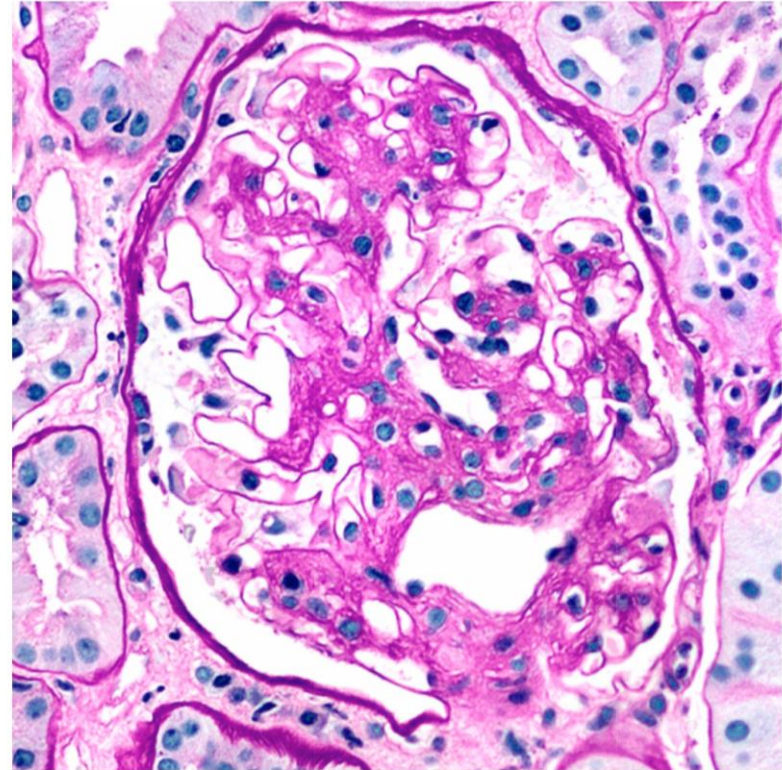


Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

JASN, 2010

Class	Description
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening
IIa	Mild mesangial expansion
IIb	Severe mesangial expansion
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis

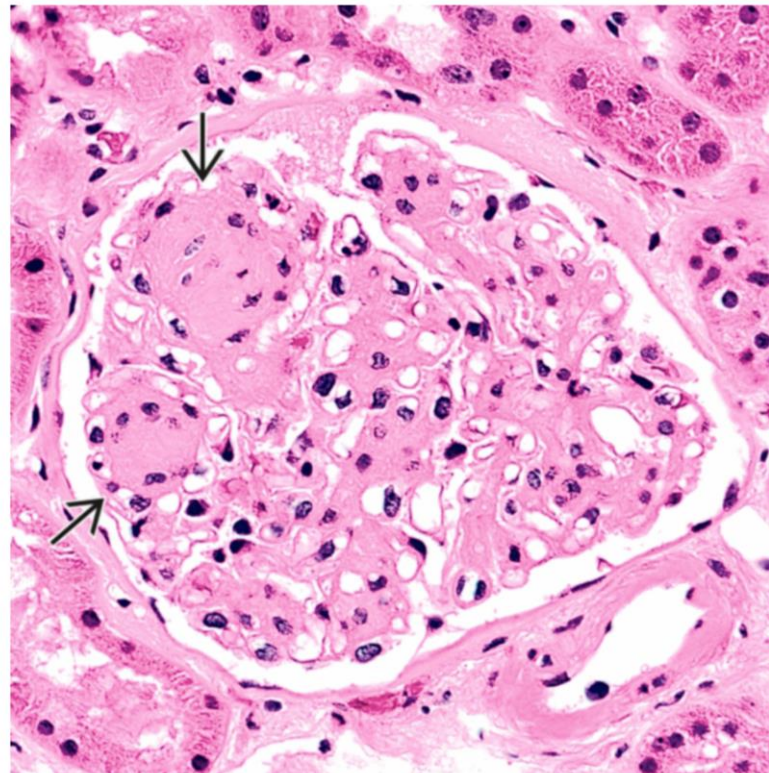


Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

JASN, 2010

Class	Description
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening
IIa	Mild mesangial expansion
IIb	Severe mesangial expansion
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesion)
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis

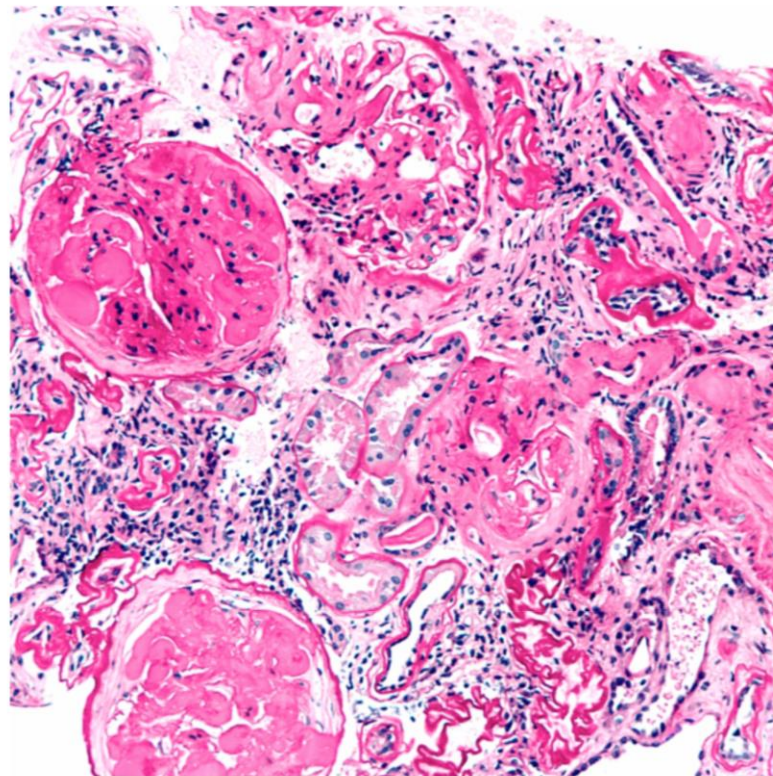


Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

JASN, 2010

Class	Description
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening
IIa	Mild mesangial expansion
IIb	Severe mesangial expansion
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis



Quelles sont les lésions histologiques observées dans la néphropathie diabétique ?

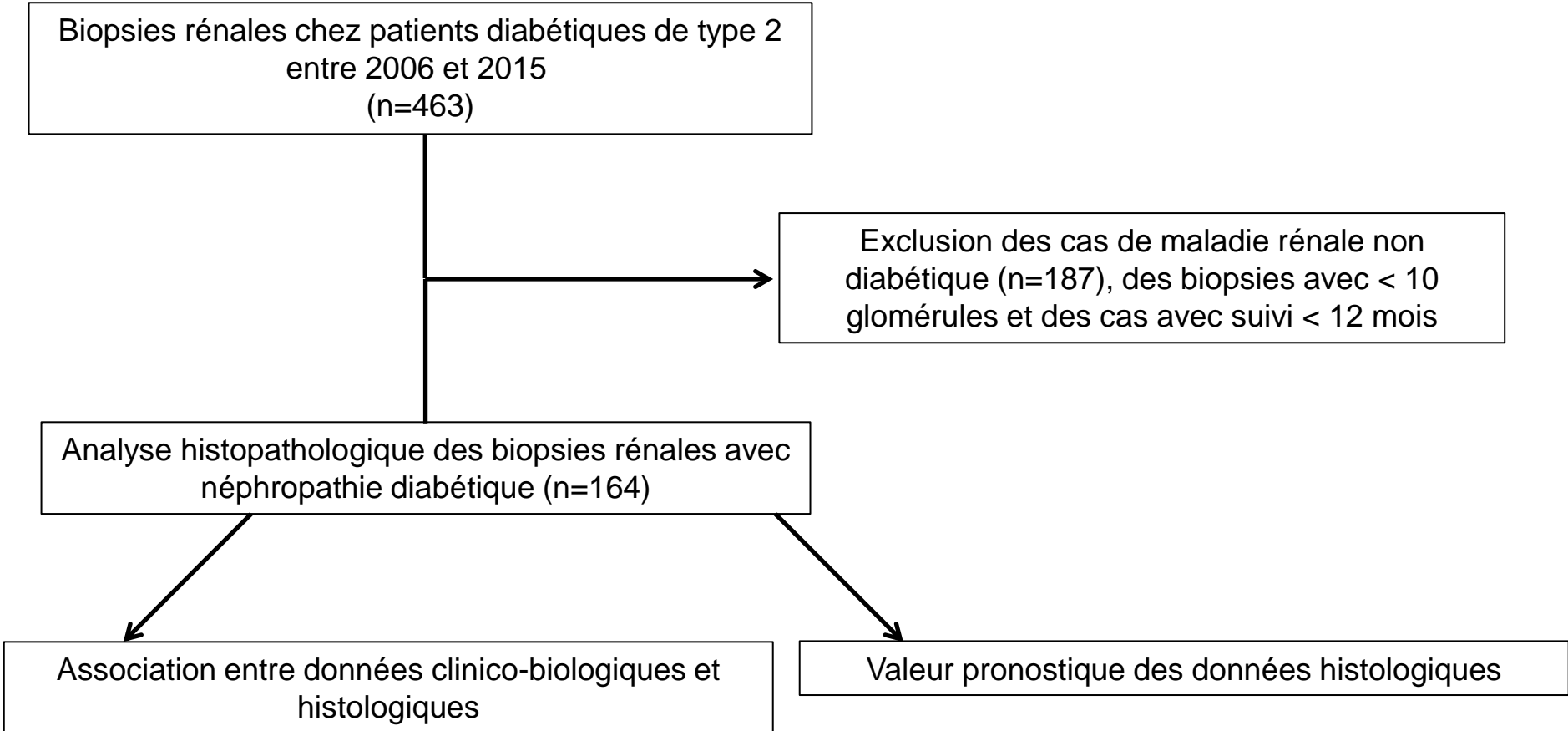
Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

JASN, 2010

Table 2. Interstitial and vascular lesions of DN

Lesion	Criteria	Score
Interstitial lesions		
IFTA	No IFTA	0
	<25%	1
	25% to 50%	2
	>50%	3
interstitial inflammation	Absent	0
	Infiltration only in relation to IFTA	1
	Infiltration in areas without IFTA	2
Vascular lesions		
arteriolar hyalinosis	Absent	0
	At least one area of arteriolar hyalinosis	1
	More than one area of arteriolar hyalinosis	2
presence of large vessels	–	Yes/no
arteriosclerosis (score worst artery)	No intimal thickening	0
	Intimal thickening less than thickness of media	1
	Intimal thickening greater than thickness of media	2

Etude histopathologique de la cohorte de patients diabétiques avec PBR



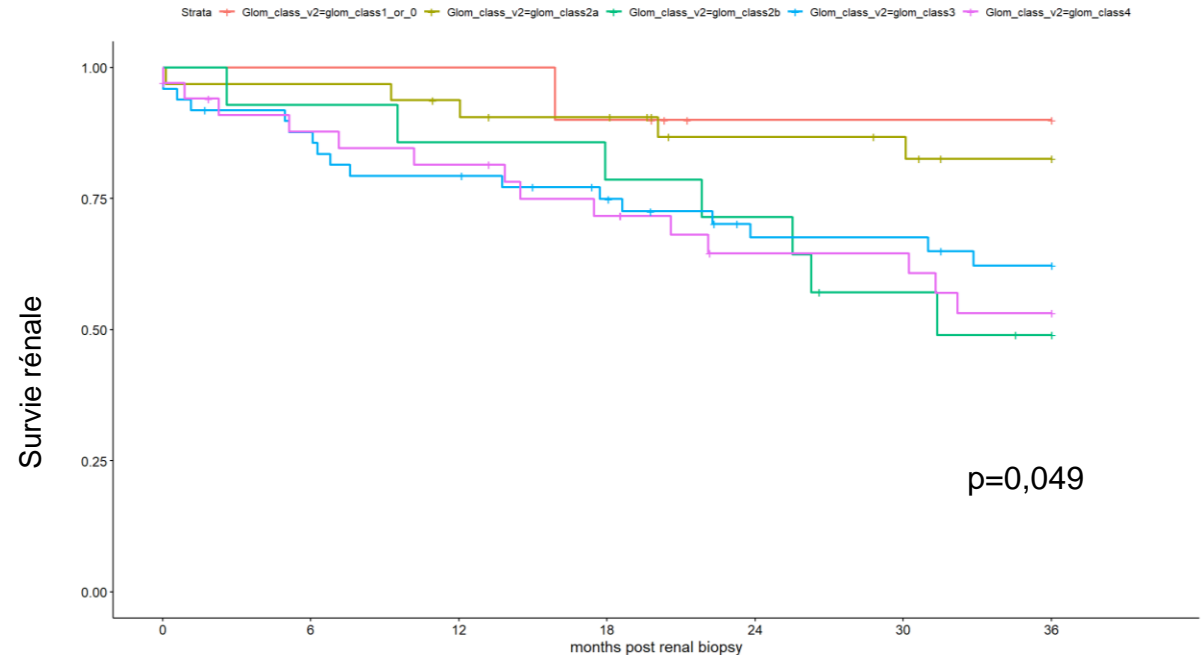
Association entre données clinico-biologiques et histologiques

	DFG			ACR		
	< 30 ml/min	> 30 ml/min	p	< 0,2 g/mmol	> 0,2 g/mmol	p
% de glomérules scléreux	42 [23-60]	22 [14-33]	0,0002	24 [10-34]	34,5 [20-57]	0,0003
Glomérulosclérose nodulaire			1			0,0095
Non	41 (48,2%)	39 (49,4%)		31 (66%)	41 (41%)	
Oui	44 (51,8%)	40 (50,6%)		16 (34%)	59 (59%)	
Hyalinose segmentaire et focale			0,371			0,002
Non	38 (44,7%)	42 (53,2%)		30 (63,8%)	35 (35%)	
Oui	47 (55,3%)	37 (46,8%)		17 (36,2%)	65 (65%)	
Capsular drop			1			0,256
Non	59 (69,4%)	55 (69,6%)		36 (76,6%)	66 (66%)	
Oui	26 (30,6%)	24 (30,4%)		11 (23,4%)	34 (34%)	
Classification glomérulaire			0,0695			0,0005
1	5 (5,9%)	7 (8,9%)		7 (14,9%)	3 (3%)	
2a	16 (18,8%)	19 (24,1%)		18 (38,3%)	15 (15%)	
2b	12 (14,1%)	7 (8,9%)		5 (10,6%)	11 (11%)	
3	26 (30,6%)	35 (44,3%)		13(27,7%)	41 (41%)	
4	26 (30,6%)	11 (13,9%)		4 (8,5%)	30 (30%)	
IF/TA			0,0005			0,0005
< 25% (0 ou 1)	15 (17,6%)	30 (38%)		25 (53,2%)	17 (17%)	
25 à 50% (2)	23 (27,1%)	32 (40,5%)		12 (25,5%)	36 (36%)	
> 50% (3)	47 (55,3%)	17 (21,5%)		10 (21,3%)	47 (47%)	
Artériosclérose			0,005			0,545
Épaississement intimal < épaisseur média	40 (47,1%)	53 (67,1%)		29 (61,7%)	53 (53%)	
Épaississement intimal > épaisseur média	45 (52,9%)	26 (32,9%)		18 (38,3%)	47 (47%)	

Association entre données clinico-biologiques et histologiques

	Rétinopathie diabétique				Durée du diabète		
	Absence	Non proliférante	Proliférante	p	< 10 ans	> 10 ans	p
Glomérulosclérose nodulaire				0,0005			0,0415
Non	57 (63,3%)	8 (24,2%)	6 (28,6%)		43 (57,3%)	29 (40,3%)	
Oui	33 (36,7%)	25 (75,8%)	15 (71,4%)		32 (42,7%)	43 (59,7%)	
Capsular drop				0,032			0,292
Non	70 (77,8%)	20 (60,6%)	11 (52,4%)		56 (74,7%)	47 (65,3%)	
Oui	20 (22,2%)	13 (39,4%)	10 (47,6%)		19 (25,3%)	25 (34,7%)	
Classification glomérulaire				0,024			0,103
1	8 (8,9%)	1 (3%)	0 (0%)		9 (12%)	2 (2,8%)	
2a	27 (30%)	2 (6,1%)	2 (9,5%)		20 (26,7%)	13 (18,1%)	
2b	12 (13,3%)	3 (9,1%)	3 (14,3%)		9 (12%)	8 (11,1%)	
3	26 (28,9%)	16 (48,5%)	11 (52,4%)		22 (29,3%)	32 (44,4%)	
4	17 (18,9%)	11 (33,3%)	5 (23,8%)		15 (20%)	17 (23,6%)	
IF/TA				0,103			0,941
< 25% (0 ou 1)	30 (33,3%)	4 (12,1%)	4 (19%)		20 (26,7%)	20 (27,8%)	
25 à 50% (2)	29 (32,2%)	11 (33,3%)	9 (42,9%)		25 (33,3%)	22 (30,6%)	
> 50% (3)	31 (34,4%)	18 (54,5%)	8 (38,1%)		30 (40%)	30 (41,7%)	
Artériosclérose				0,919			0,515
Épaississement intimal < épaisseur média	53 (58,9%)	20 (60,6%)	13 (61,9%)		45 (60%)	40 (55,6%)	
Épaississement intimal > épaisseur média	37 (41,1%)	13 (39,4%)	8 (38,1%)		30 (40%)	32 (44,4%)	
Hyalinose artériolaire				0,005			0,0365
Absence ou au moins un secteur (0-1)	34 (37,8%)	5 (15,2%)	2 (9,5%)		29 (38,7%)	16 (22,2%)	
Plus d'un secteur (2)	56 (62,2%)	28 (84,8%)	19 (90,5%)		46 (61,3%)	56 (77,8%)	

Valeur pronostique des données histologiques



- Classe I
- Classe IIa
- Classe IIb
- Classe III
- Classe IV

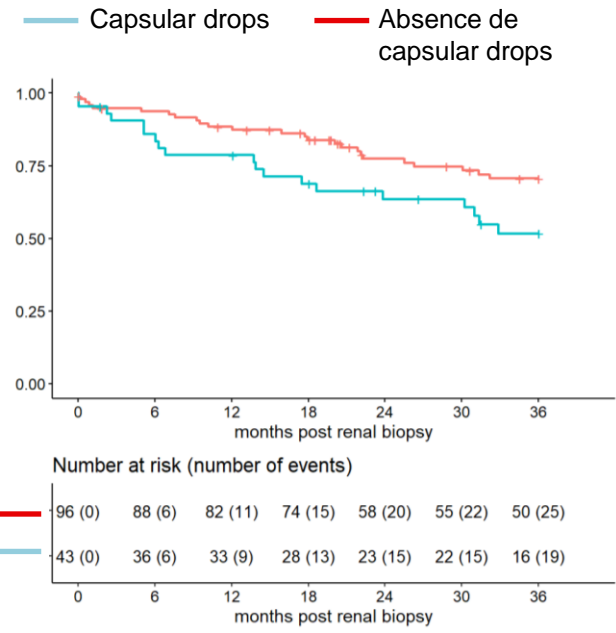
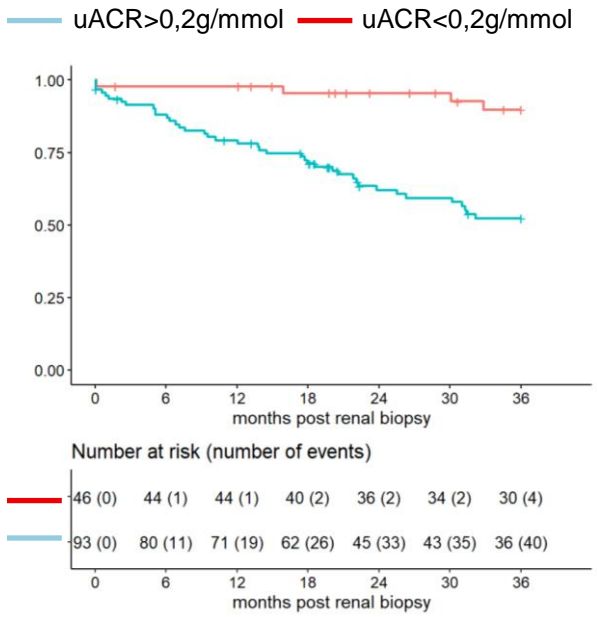
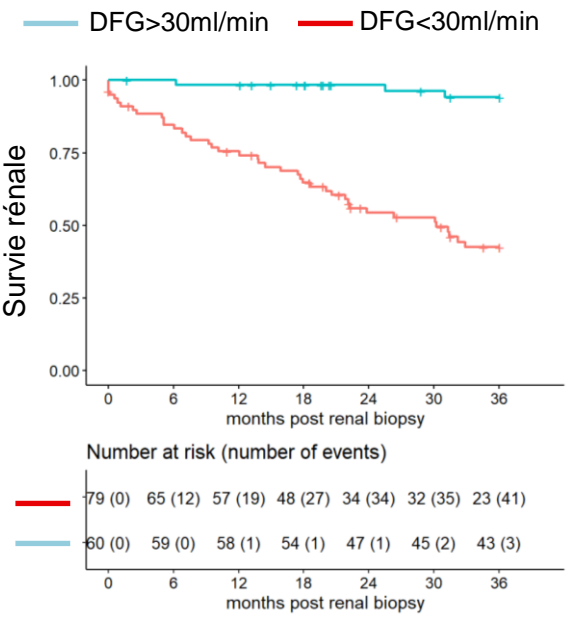
Number at risk (number or events)

	0	6	12	18	24	30	36
Glom_class_v2=glom_class1_or_0	10 (0)	10 (0)	10 (0)	9 (1)	6 (1)	6 (1)	6 (1)
Glom_class_v2=glom_class2a	32 (0)	31 (1)	29 (2)	27 (3)	22 (4)	21 (4)	18 (5)
Glom_class_v2=glom_class2b	14 (0)	13 (1)	12 (2)	11 (3)	10 (4)	7 (6)	5 (7)
Glom_class_v2=glom_class3	49 (0)	42 (6)	38 (10)	33 (12)	26 (15)	26 (15)	23 (17)
Glom_class_v2=glom_class4	34 (0)	28 (4)	26 (6)	22 (9)	17 (11)	17 (11)	14 (14)

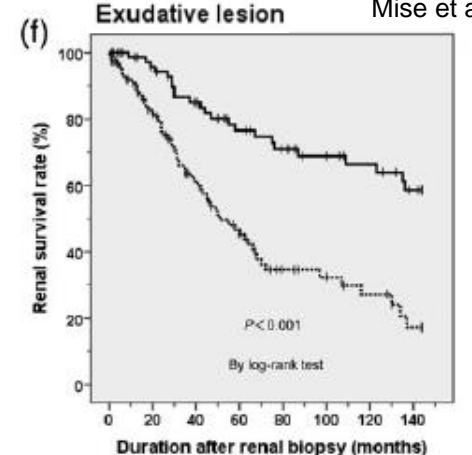
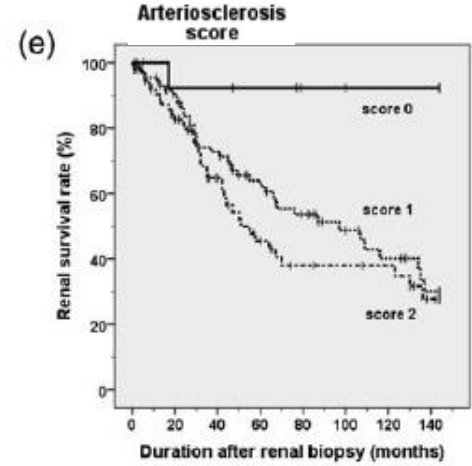
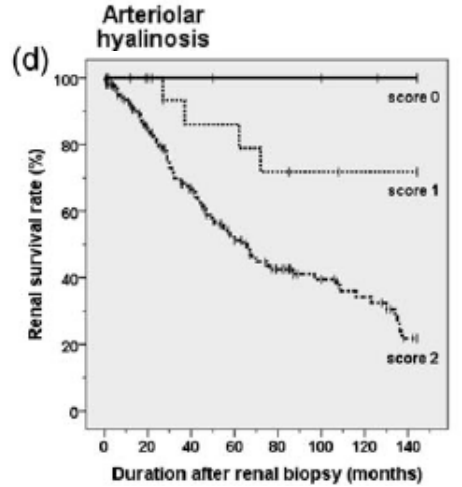
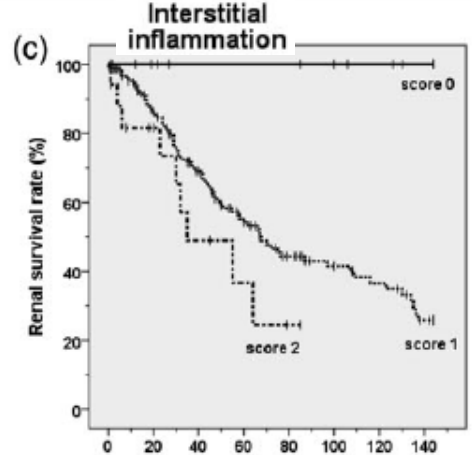
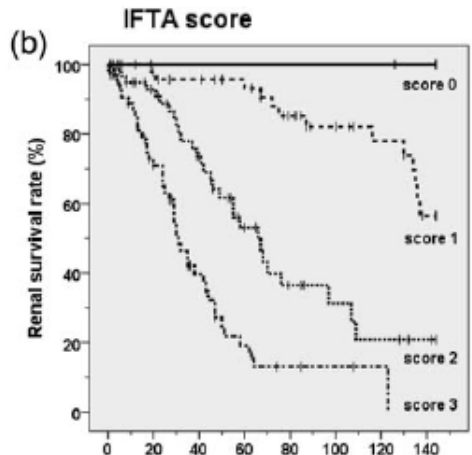
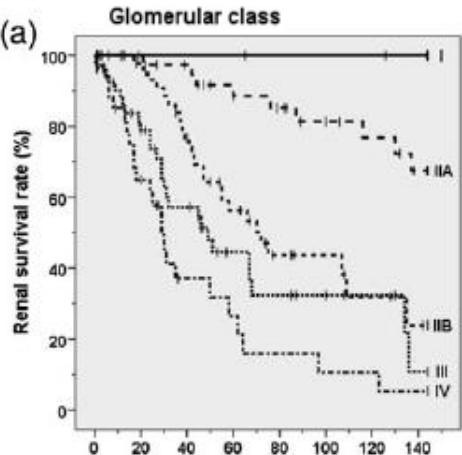
months post renal biopsy

Valeur pronostique des données histologiques

	Multivariate Cox regression		
	HR	95% CI	p-value
DFG(CKD-EPI) > 30 ml/min/1.73m ²			<0.001
Oui	0,06	[0.02-0.2]	<0.001
uACR > 0.2g/mmol			<0.001
Oui	6,3	[2.24-17.72]	<0.001
Capsular drop			0,026
Oui	2,01	[1.1-3.68]	0,023

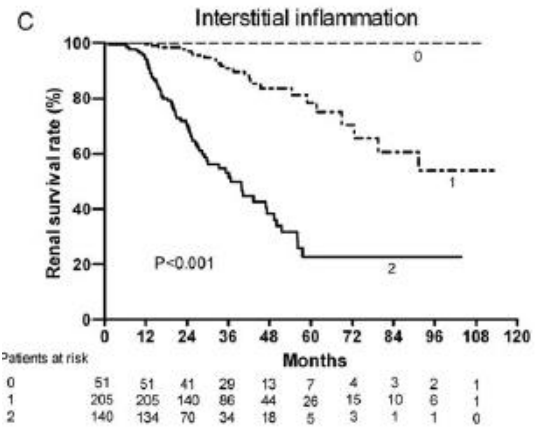
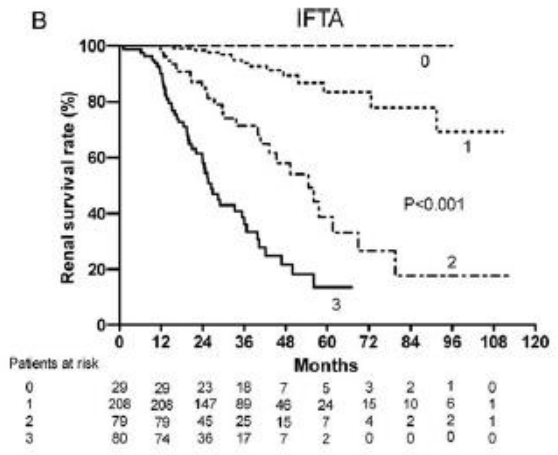
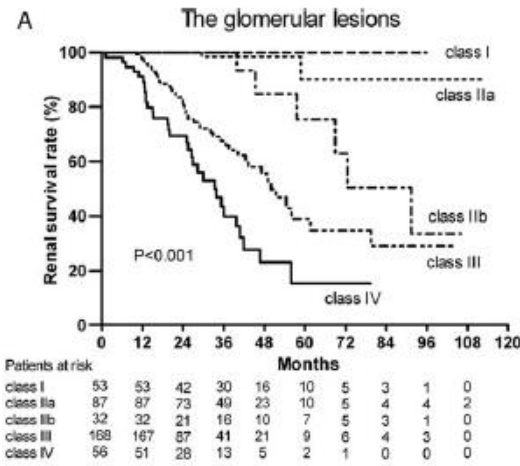


Valeur pronostique des données histologiques : autres études



Mise et al, NDT 2014

Valeur pronostique des données histologiques : autres études



Conclusion : indications de la biopsie rénale

- Distinction maladie rénale non diabétique / néphropathie diabétique parfois **difficile** chez un patient diabétique sur la base des arguments cliniques et biologiques
- Diagnostic fréquent de maladie rénale non diabétique quand présence d'un signe ou symptôme de maladie systémique, syndrome néphrotique récent ou DFG rapidement décroissant
- Pas de diagnostic de maladie rénale non diabétique dans notre série si hématurie isolée ou absence de rétinopathie diabétique isolée
- Apport de la biopsie en cas de doute
 - Impact sur la **prise en charge thérapeutique** ++

Conclusion : aspects histopathologiques

Classification de la Renal Pathology Society

- Impact pronostique identifié dans quelques études
 - Lésions caractéristiques du diabète
 - Stades glomérulaires
 - Lésions exsudatives
 - Autres lésions
 - Fibrose interstitielle / atrophie tubulaire, inflammation interstitielle
 - Lésions vasculaires

