

Mémoire de Maîtrise en médecine N°5561

Epidémiologie des glomérulonéphrites dans une partie de la région romande

(Epidemiology of glomerulonephritis in a part of western Switzerland)

Étudiant

Schutzbach Kevin

Tuteur

PD Dr Pruijm Menno, médecin adjoint
Département de médecine
Service de Néphrologie, CHUV

Co-tuteurs

PD Dr Rotman Samuel, médecin associé
Département des laboratoires
Service de Pathologie Clinique, CHUV

Dr Halfon Matthieu, praticien attaché
Service de Néphrologie
AP-HP Hôpital Bichat – Claude-Bernard

Expert

Pr Teta Daniel, chef de Service
Service de Néphrologie
Hôpital du Valais – Centre Hospitalier du Valais
Romand – Sion

Lausanne, le 14 janvier 2019

1 - RÉSUMÉ	3
2 - INTRODUCTION	5
2.1 - OBJECTIFS	7
3 - MATÉRIEL ET MÉTHODES	8
3.1 - POPULATION ÉTUDIÉE	8
3.2 - EXTRACTION DES DONNÉES	9
3.3 - CRITÈRES DE JUGEMENT	10
3.4 - ANALYSE STATISTIQUE	10
4 - RÉSULTATS	11
4.1 - LE NOMBRE TOTAL DE BIOPSIES ENTRE 2004-2016	11
4.2 - LES TAUX D'INCIDENCES	14
4.3 - L'ÉVOLUTION DES INCIDENCES DURANT L'ÉTUDE (TABLEAU B)	14
4.4 - LES DIFFÉRENTES VARIABLES, ET LEUR ÉVOLUTION DURANT L'ÉTUDE (TABLEAUX C ET D)	15
4.4.1 - LE NOMBRE DE PBR DANS NOTRE ÉTUDE	15
4.4.2 - LE SEXE	15
4.4.3 - L'ÂGE	15
4.4.4 - LE NOMBRE DE GLOMÉRULES	16
4.4.5 - LA SCLÉROSE GLOMÉRULAIRE	16
4.4.6 - LA FIBROSE INTERSTITIELLE	16
4.4.7 - LE NOMBRE DE CYLINDRES	16
4.4.8 - LA TAILLE DES CYLINDRES	16
4.4.9 - LE RAPPORT PROTÉINURIE/CRÉATININURIE	16
4.4.10 - LA CRÉATININÉMIE	16
4.4.11 - L'ACTIVITÉ DU SERVICE DE PATHOLOGIE DU CHUV	17
4.5 - LA QUALITÉ DES PBR	17
4.6 - CORRÉLATION DES DONNÉES BIOLOGIQUES À L'ÉTENDU DES LÉSIONS CHRONIQUES SUR LA PBR (TABLEAUX E ET F)	18
4.6.1 - LA FIBROSE INTERSTITIELLE	18
4.6.2 - LA SCLÉROSE GLOMÉRULAIRE	18
4.7 - AVANCEMENT DE LA MALADIE LORS DE LA PONCTION BIOPSIE RÉNALE	18
5 – DISCUSSION	19
5.1 - DISCUSSION DES RÉSULTATS	19
5.2 - LIMITES DE L'ÉTUDE	23
6 - CONCLUSION	24
7 - REMERCIEMENTS	25
8 - RÉFÉRENCES	26
9 - ANNEXES	27

1 - RÉSUMÉ

Contexte et objectifs : Les Glomérulonéphrites sont un groupe de maladie rares et hétérogènes touchant les glomérules rénaux. Les répercussions de ces maladies peuvent varier d'une simple hématurie asymptomatique, à une altération sévère de la fonction rénale pouvant nécessiter une dialyse. On reconnaît généralement deux syndromes principaux qui sont le syndrome néphrotique et le syndrome néphritique. Ces maladies peuvent faire suite à une infection (HCV, HBC, HIV), à un cancer, à des médicaments (AINS), ou à des maladies systémiques comme le lupus. Dans d'autres cas elles sont de cause idiopathique, nous faisant suspecter une dysrégulation du système immunitaire, avec ou sans production d'anticorps. D'un point de vue épidémiologique, il s'agit de maladies rares pour lesquelles les données de littérature en Suisse sont manquantes (ou insuffisantes). Dans ce contexte, l'objectif principal de l'étude était d'estimer l'incidence des GN dans une partie de la région romande. Avec l'aide du service de pathologie du CHUV, nous avons eu accès aux rapports des ponctions biopsies rénales (PBR) de 2004 à 2016 provenant de plusieurs centres romands.

Comme objectif secondaire, nous avons analysé la qualité des PBR, en regardant plusieurs critères (taille et nombre de cylindres prélevés lors d'une procédure de PBR, ainsi que le nombre de glomérules recensés sur la PBR). Ensuite, en se basant sur les données biologiques des patients (créatininurie, protéinurie et créatininémie), et sur les données histologiques des PBR (sclérose glomérulaire et fibrose interstitielle) nous avons comparé les données du début de la période étudiée avec celles retrouvées en fin d'étude afin de déterminer si les maladies sont plus fréquentes en fin d'étude et si le temps de latence de la prise en charge des patients augmente ou diminue au fil du temps.

Design, participants et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, qui porte sur des patients adultes, non transplantés, présentant une GN pour la première fois. Les rapports de pathologies ont été extraits via l'IPP (numéro spécifique pour chaque patient) depuis la base de données *ARCHIMED* du CHUV, et les données biologiques ont été trouvées sur la plateforme *SOARIAN* du CHUV.

Résultats de l'objectif primaire : 271 patients remplissent les critères d'inclusion. L'incidence moyenne de toutes les GN de 2004 à 2016 est d'environ d'1.5/100'000 personnes/année. La GN la plus diagnostiquée est la maladie de Berger (64), suivie de la néphrite lupique (63), puis de la HSF (51). L'évolution de l'incidence annuelle de la maladie de Berger sur la période observée n'étant pas significative ($p=0.1$) nous la considérons stable. L'incidence de la néphrite lupique est en légère diminution malgré l'augmentation de la population ($p=0.029$), de même que celle de la HSF ($p=0.013$). L'incidence totale de toutes les GN (les 11 incluses dans notre étude) est stable.

Résultats des objectifs secondaires : Le nombre de PBR analysées au CHUV est en nette augmentation chaque année (coef 4.63, $p=0.001$). Cependant, l'évolution du rapport PBR « de bonne qualité » sur PBR « qualité insuffisante » n'est pas significatif ($p=0.627$), nous considérons donc ce rapport comme stable. Enfin, le pourcentage de fibrose par PBR est en diminution ($p=0.039$). Cependant la créatininémie au moment du diagnostic est en nette augmentation chaque année (coef 14.8, $p=0$). Dans les deux cas les hommes sont plus touchés que les femmes de façon significative. Les hommes semblent être diagnostiqués avec un temps de latence plus long que les femmes.

Conclusion : L'incidence totale des GN est stable dans une partie de la région romande. Le nombre de PBR analysées est en nette augmentation, mais pas la qualité de celles-ci. Il nous est difficile de nous prononcer sur le temps de latence de la prise en charge des patients, mais les hommes semblent être pris en charge plus tardivement que les femmes, ayant une créatininémie moyenne plus haute, ainsi qu'une proportion de fibrose interstitielle plus grande.

Mots-Clés : Glomerulonéphritis epidemiology, glomerulonephritis incidence, kidney biopsy quality, IgA nephropathy

2 - INTRODUCTION

Les glomérulonéphrites sont un groupe de maladies rares et hétérogènes ayant pour particularité de toucher les glomérules rénaux, souvent par une inflammation entraînant une prolifération cellulaire et une fibrose aspécifique.

Pour rappel, le glomérule, situé dans le cortex rénal, fait partie du néphron qui est l'unité fonctionnelle du rein. C'est au niveau des glomérules qu'est filtré le sang. La chambre urinaire du glomérule est séparée des anses capillaires par la membrane basale glomérulaire. Cette dernière, lorsqu'elle n'est pas lésée, est imperméable aux protéines de haut poids moléculaire, ainsi qu'aux érythrocytes. Dans le cadre de certaines glomérulonéphrites, la membrane basale glomérulaire peut être touchée et peut devenir défectueuse. C'est pourquoi certains patients atteints de glomérulonéphrite peuvent présenter une protéinurie ou une hématurie.

Certaines de ces maladies peuvent rester localisées aux reins, mais d'autres peuvent avoir leur origine dans d'autres organes comme la moelle osseuse dans les maladies à dépôts de chaînes légères ou de chaînes lourdes d'immunoglobulines. Comme dit précédemment, les répercussions de ces maladies peuvent varier d'une simple hématurie asymptomatique, à une altération sévère de la fonction rénale en quelques jours nécessitant une dialyse.

L'expression clinique des glomérulonéphrites est très variable. On reconnaît généralement deux syndromes principaux qui sont le syndrome néphrotique (anasarque, œdèmes, hypoalbuminémie, protéinurie, dyslipidémie) et le syndrome néphritique (hypertension artérielle nouvelle ou difficilement contrôlable, péjoration rapide de la fonction rénale, hématurie glomérulaire, albuminurie). Leur clinique étant peu spécifique, le diagnostic final est posé via à une ponction biopsie du rein (PBR). Les glomérulonéphrites sont ensuite classées selon les caractéristiques de la ponction biopsie rénale, en association avec le profil sanguin immunologique du patient (présence ou absence d'anticorps, consommation ou non du complément) (cf Tableau 1).

Certaines de ces maladies sont secondaires à une infection (HCV, HBV, HIV), à un cancer, à des médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou à des maladies systémiques comme le lupus par exemple. Malgré cela, d'autres sont de cause idiopathique, c'est-à-dire qu'aucune cause précise ne leur est imputable. Dans ces cas on suspecte une dysrégulation du système immunitaire (maladie auto-immune), avec ou sans production d'anticorps.

D'un point de vue épidémiologique, il s'agit de maladies rares. Leur incidence dépend de la glomérulonéphrite considérée. Selon une la revue de littérature de McGrogan et al, l'incidence de la GN membrano-proliférative est de 0.2/100'000/année, de 0.6/100'000/année pour la GN à lésions

minimes, 0.8/100'000/année pour la glomérulosclérose segmentaire et focale et 2.5/100'000/année pour la néphropathie à IgA (ou maladie de Berger) (1).

La prévalence varie d'un pays à l'autre et dépend de l'ethnicité. Selon une étude d'Ali G. Gharavi et al. (*Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy*), la prévalence de la néphropathie à IgA était plus grande parmi les asiatiques (3.7%) que chez les européens (1.3%) ou les africains(2).

Malgré le fait qu'il s'agit de maladies relativement rares, elles ont une place non négligeable dans les différentes causes d'insuffisance rénale terminale. En effet, dans une étude anglaise publiée en 2016, les glomérulonéphrites étaient responsables de 14% des insuffisances rénales terminales (3), pouvant même monter à 29% (4). Ceci est lié au fait que 25 à 50% des patients atteints de GN chronique développent une insuffisance rénale terminale (1,5,6).

Malheureusement, à l'exception de la néphropathie lupique (7), il n'y a pas de données épidémiologiques disponibles sur l'incidence des GN en Suisse. Nous ne savons pas si l'incidence est à la hausse ou plutôt à la baisse, et il est donc difficile de prévoir si le nombre de patients ayant besoin de dialyse et/ou une transplantation croîtra dans l'avenir proche.

2.1 - OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude est donc d'établir l'incidence et les types de GN dans une partie de la région romande en tenant compte de l'âge et du sexe de 2004 à 2016.

Nous évaluerons également la qualité de la PBR en tenant compte du nombre de glomérules et la taille et le nombre de cylindres prélevés, ainsi que l'avancement de la maladie en comparant les données biologiques (créatininurie, protéinurie et créatininémie) et histologiques (sclérose glomérulaire et fibrose interstitielle) à la fin et au début de l'étude. Le but étant de déterminer si le temps de latence de la prise en charge des patients atteintes de GN augmente ou diminue.

Tableau 1 - Critères de classement des GN (8)

Nom	Caractéristiques PBR	Cause
Minimal Change Disease (MCD)	Aucune anomalie à l'examen microscopique, mais effacement des pieds podocytaires à l'examen par microscope électronique	Secondaire : AINS, lymphome Primaire
Hyalinose focal et segmentaire (FSGS)	Lésion de hyalinose des glomérules Synéchie glomérulaire	Primaire : idiopathique, génétique Secondaire : médicaments, obésité, tumeur, maladie rénale chronique.
Néphropathie à IgA	Prolifération mésengiale Dépôt d'IgA à l'immunofixation	Primaire Secondaire : hépatopathie
Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)	Épaississement de la membrane basale Dépôt d'IgG et de C3 à l'immunofixation. Dépôt sous épithéliaux en microscopie électronique	Primaire Secondaire : tumeur
Glomérulonéphrite membrano-proliférative	Prolifération endocapillaire Dépôt de C3, IgM à l'immunofixation Microscopie électronique : dépôt dense sous endothéliaux	Primaire Secondaire : défaut du complément, cryoglobulémie
Glomérulonéphrite rapidement progressive	Prolifération extra-capillaire (croissant cellulaire) Dépôt d'IgG	Primaire : vasculite à ANCA, syndrome de Goodpasture
Glomérulonéphrite lupique	Prolifération endocapillaire/extra-capillaire Dépôt d'anticorps de type « full House » : IgG, IgM, IgA, C3 4, C1q à l'immunofixation	Primaire

3 - MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude rétrospective est approuvée par la Commission cantonale (VD) d'Éthique de la Recherche sur l'être humain (CER-VD) et adhère à la déclaration d'Helsinki. Les données médicales des patients sont codées et archivées de manière anonyme.

3.1 - POPULATION ÉTUDIÉE

Critère d'inclusion d'analyse primaire :

Patient ayant une première PBR entre 2004 et 2016 avec un diagnostic de GN ci-dessous :

- Lésions minimales glomérulaires (Minimal Change Disease (MCD))
- Hyalinose focale et segmentaire (HSF) ou (FSGS)
- Néphropathie à IgA (maladie de Berger)
- Henoch-Schönlein
- Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)
- Glomérulonéphrite pauci-immune
- Glomérulonéphrite lupique
- Glomérulonéphrite à anti-GBM (syndrome de Goodpasture)
- Glomérulonéphrite fibrillaire-immunotactôïde
- Glomérulonéphrite membrano-proliférative
- Amyloïdose rénale
- Maladie des dépôts de chaînes légères ou de chaînes lourdes LCDD/HCDD (light chain deposition disease/heavy chain deposition disease)

Par ailleurs :

- Avoir 18 ans ou plus lors de la PBR
- Ne pas avoir été transplanté rénal avant la PBR et ne jamais avoir eu une PBR au préalable.

Critère d'inclusion d'analyse secondaire :

- Patient ayant une première PBR entre 2004 et 2016 sur lesquelles on retrouve l'âge et le sexe des patients avec ou sans :
 - o Le nombre de glomérules
 - o La sclérose glomérulaire
 - o La fibrose interstitielle
 - o Le nombre de cylindres
 - o La taille des cylindres
 - o La créatininurie

- La protéinurie
 - Le rapport protéinurie/créatininurie
 - La créatininémie
- Avoir 18 ans ou plus lors de la PBR

Critères d'exclusion pour les analyses primaires et secondaires :

- Les PBR post-mortem
- Le refus du patient

3.2 - EXTRACTION DES DONNÉES

Nous sélectionnons ces patients parmi toutes les biopsies analysées entre 2004 et 2016 au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Les biopsies analysées au CHUV viennent de plusieurs centres romands dont : Fribourg, Chablais, Vevey, Neuchâtel, Sion, Nyon, Yverdon, Payerne, Riaz et Morges. Chaque biopsie bénéficie d'un rapport ainsi que d'un rapport complémentaire. Les données des patients sont codées via l'IPP (numéro spécifique pour chaque patient). Une liste exhaustive contenant toutes les biopsies et leurs diagnostics a été créée dans un tableau Excel par l'informaticien du service de pathologie du CHUV.

Les caractéristiques des patients ont été collectionnées en utilisant les IPP et les plateformes *ARCHIMED* et *SOARIAN* du CHUV. Une fois les rapports acquis, nous pouvons reporter les données dans un « case report form » (CRF), un fichier Excel qui nous permet ensuite d'effectuer les analyses nécessaires.

Dans certains rapports le diagnostic n'est pas présent, ou incertain. Ces biopsies ne sont pas incluses dans l'analyse d'incidence par souci de précision.

Dans les cas où le diagnostic manque, seules les autres variables ont été analysées : les variables concernant les patients (l'âge, le sexe, la créatininurie, la protéinurie, la créatininémie et le rapport protéinurie/créatininurie) et les variables concernant les PBR (le nombre de glomérules, la sclérose glomérulaire, la fibrose interstitielle, la taille et le nombre de cylindres).

Concernant les valeurs de laboratoire, les valeurs obtenues le jour de la biopsie ont été cherchées. Pour tous les patients n'étant pas sur *ARCHIMED* ou *SOARIAN* il a été difficile voire impossible pour certains de trouver ces données. Pour d'autres, elles sont présentes, mais ne datent pas de la période de la biopsie. Pour ces analyses, les valeurs biologiques (créatininurie, protéinurie, créatininémie) obtenues dans le mois précédent ou suivant la biopsie ont été utilisées. Lorsque les données de laboratoires manquent, nous pouvons extrapoler le rapport protéinurie/créatininurie en multipliant la valeur de protéinurie par 100. Ceci est possible lorsque cette dernière est exprimée en g/24h, ce qui est fréquemment le cas sur les rapports de biopsies.

Pour les valeurs histologiques, comme le nombre de glomérules, nous additionnons les glomérules retrouvés sur le matériel fixé, le matériel congelé et les coupes semi-fines. La taille des cylindres est le résultat de l'addition de tous les cylindres prélevés lors d'une PBR.

3.3 - CRITÈRES DE JUGEMENT

Les critères de jugement utilisés sont les suivants :

Critère de jugement principal :

- Évaluer l'incidence et les types des glomérulonéphrites dans la région romande de 2004 à 2016 en tenant compte de l'âge et du sexe des personnes incluses.

Critères de jugement secondaires :

- Évaluer annuellement le pourcentage de PBR qualitativement suffisant (>10 glomérules par PBR et une biopsie d'au moins 1.5cm) avec comme critère de qualité plus de 90% du total des PBR effectuées.
- Établir les corrélations entre les données biologiques (valeurs de la créatininémie, créatininurie, protéinurie) et les lésions histologiques sur la PBR (sclérose glomérulaire, fibrose).
- Établir le moment de la PBR par rapport à l'avancement de la maladie, dans le but de se prononcer quant à l'efficacité clinique dans la détection des GN. Pour ce faire, nous évaluerons si les données biologiques (créatininémie, créatininurie et protéinurie) et histologiques (sclérose glomérulaire et fibrose) des patients biopsiés sont en augmentation ou en diminution de 2004 à 2016.

3.4 - ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses statistiques sont effectuées en utilisant *STATA 12.0* (*Stata Corp, College Station, Texas ; USA*). Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type, ou en médiane, selon le cas. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre d'observations et en pourcentage. Le t-test de Student est utilisé pour comparer les résultats linéaires des patients et pour évaluer les différences entre groupe, notamment entre les femmes et les hommes. Le test d'ANOVA est utilisé afin de connaître s'il existe un lien significatif entre deux variables. Nous utilisons aussi la régression OLS (Ordinary Least Squares) ou régression linéaire afin de corrélérer les données biologiques des patients aux lésions chroniques présentes sur la biopsie. Elle est également utilisée pour déterminer

si l'incidence des GN est en augmentation ou en diminution, ainsi que pour déterminer l'évolution de la qualité des PBR durant notre étude. Les p values sont considérées comme significatives si inférieures à 0.05, et marginalement significatives si inférieures à 0.1.

Concernant les incidences, nous les corrélons au nombre d'habitants afin de déterminer si elles sont en augmentation ou en diminution. Les variables sont corrélées avec la population et le nombre de PBR sur lesquelles elles sont chacune répertoriées. Nous calculons si les cinq maladies les plus fréquentes sont en augmentation ou non avec un test d'ANOVA et un calcul de régression linéaire (les autres maladies étant trop peu répertoriées afin d'obtenir des résultats significatifs). Pour les calculs d'ANOVA nous avons corrélé les différentes incidences à la population.

Pour les différentes variables nous reproduisons les mêmes procédés que pour les incidences. De plus chaque variable est corrélée avec le nombre de PBR sur lesquelles elles sont répertoriées.

Concernant les corrélations des données biologiques et histologiques, nous procédons en deux étapes. La première consiste à corréler la fibrose avec le rapport protéinurie/créatininurie et la créatininémie, puis de croiser les variables biologiques afin de déterminer un éventuel lien sous-jacent. Nous reproduisons les mêmes analyses avec la sclérose.

Certaines analyses (comme le calcul d'incidence) sont sur 271 patients remplissant les critères d'inclusion pour l'analyse primaire (cf paragraphe 3.1 « Population étudiée »), et d'autres (comme les calculs de l'évolution des variables) sont sur 403 patients remplissant les critères d'inclusion de l'analyse secondaire. Notre étude regroupe donc 403 patients au total, dont 271 atteints de GN.

4 - RÉSULTATS

4.1 - LE NOMBRE TOTAL DE BIOPSIES ENTRE 2004-2016

Nous avons collecté les rapports de 403 patients. Parmi ces rapports de 2004 à 2016, 271 remplissent les critères de diagnostic de GN ainsi que les critères d'inclusions cités précédemment (correspondant à 21.92 cas/année).

Pour d'autres biopsies il existe un second diagnostic. Au total 114 patients présentent un deuxième diagnostic.

Dans 95.6% de ces cas, ces lésions secondaires sont des lésions de type HSF.

Les 4.4% sont répartis entre des lésions de néphropathie à IgA, de GEM, de GN lupique, d'amyloïdose et de LCDD/HCDD.

La fréquence des différentes GN diagnostiquées sur les 12 années analysées est montrée dans le Tableau 2.

La néphropathie à IgA (maladie de Berger) est la plus fréquente avec 64 cas. Viennent ensuite la GN lupique avec 63 cas et la HSF avec 37 cas. Le reste figure dans le Tableau 2.

Si nous prenons en compte le second diagnostic, la HSF arrive première avec un total de 146 cas.

Tableau 2 - Nombre total des différentes GN et leur répartition (femmes-hommes)

Diagnostic	Fréquence	Pourcent	Femmes	Hommes
MCD	2	0.74	1	1
HSF	37	13.65	16	21
Néphropathie à IgA	64	23.62	18	46
GEM	14	5.16	7	7
GN pauci-immune	26	9.59	9	17
GN lupique	63	23.25	49	14
GN à anti-GBM	6	2.21	2	4
GN fibrillaire-immunotactoïde	2	0.74	0	2
GNMP	19	7.01	6	13
Amyloïdose	30	11.07	16	14
LCDD/HCDD	8	2.96	3	5

Tableau 3 – Nombre total des différentes GN en deuxième diagnostic et leur répartition (femmes-hommes)

Diagnostic	Fréquence	Pourcent	Femmes	Hommes
HSF	109	95.6	37	72
Néphropathie à IgA	1	0.88	1	0
GEM	1	0.88	1	0
GN lupique	1	0.88	1	0
Amyloïdose	1	0.88	1	0
LCDD/HCDD	1	0.88	0	1

Nous constatons qu'en 2006 qu'il y a eu le plus grand nombre de nouveaux cas diagnostiqués avec un total de 35. À l'inverse, c'est en 2005 qu'il y a le moins de diagnostics posés avec un nombre de 7 (cf Figure 1). Les détails année par année sont montrés dans le Tableau 4.

Figure 1 - Incidences des GN entre 2004 et 2016

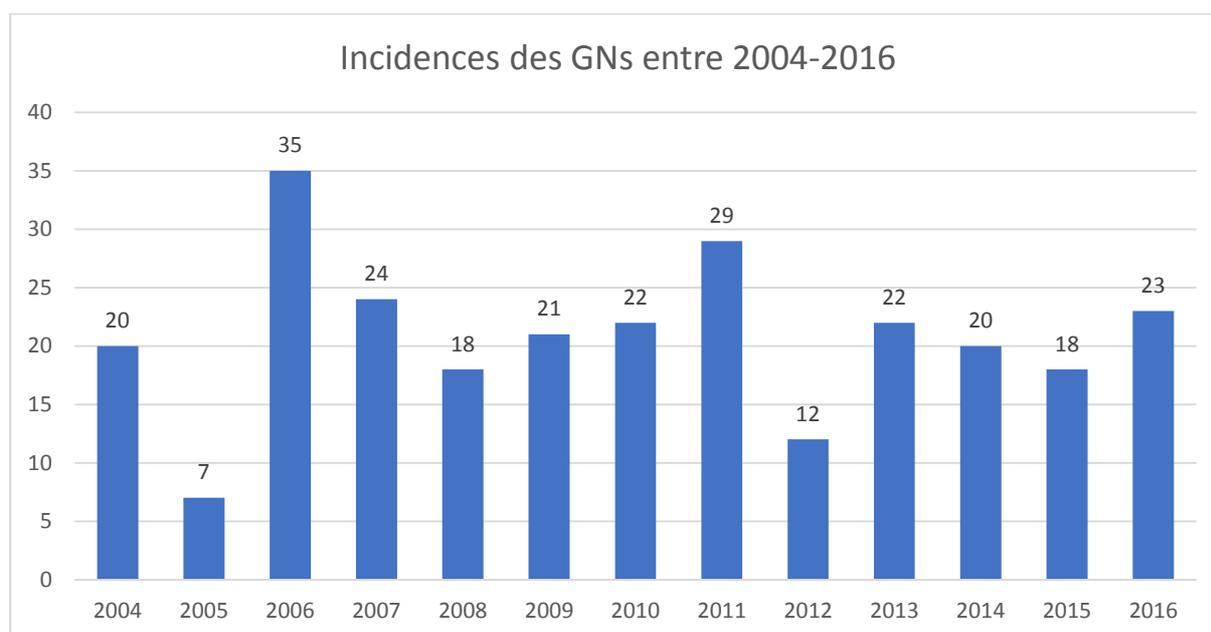


Tableau 4 - Détail des différentes GN diagnostiquées entre 2004 et 2016

Incidences	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre total de GN	20	7	35	24	18	21	22	29	12	22	20	18	23
MCD	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
HSF	8	3	14	6	1	1	1	1	0	0	0	2	0
Néphropathie à IgA	1	0	5	4	9	6	4	5	3	7	10	3	7
GEM	0	1	2	0	1	2	1	3	1	0	1	1	1
GN pauci-immune	1	0	5	4	1	1	2	5	0	3	0	1	3
GN lupique	2	1	3	5	6	7	5	10	7	6	3	5	3
GN à anti-GBM	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2
GN fibrillaire-immunotacoïde	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GNMP	4	0	3	1	0	0	3	0	0	2	2	2	2
Amyloïdose	3	1	1	2	0	2	5	5	0	3	3	2	3
LCDD/HCDD	0	0	1	1	0	2	1	0	0	0	1	0	2
Femmes (%)	50	42.85	37.14	41.66	38.88	47.61	54.54	55.17	50	63.63	45	66.66	21.73
Hommes (%)	50	57.15	62.86	58.34	61.12	52.39	45.46	44.83	50	36.37	55	33.34	78.27

4.2 - LES TAUX D'INCIDENCES

Pour les taux d'incidence nous définissons la population sur laquelle nous effectuons nos analyses en fonction de la provenance des PBR c'est-à-dire sur la population des cantons de Vaud, Fribourg, Valais et Neuchâtel. Les résultats qui seront présentés, le seront en fonction des différentes maladies diagnostiquées chaque année. Le tableau 5 représente les taux de notre précédent tableau.

Tableau 5 - Taux des incidences (/100'000 habitants) dans la population des cantons de Vaud, Fribourg, Neuchâtel et Valais

Taux des incidences (/100'000)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Taux total	1.48	0.51	2.53	1.71	1.26	1.44	1.49	1.93	0.79	1.42	1.27	1.13	1.43
Population (en million)	1,350	1,364	1,380	1,400	1,427	1,450	1,471	1,496	1,517	1,544	1,567	1,588	1,607
MCD	0	0	0.07	0	0	0	0	0	0.06	0	0	0	0
HSF	0.59	0.22	1.01	0.42	0.07	0.06	0.06	0.06	0	0	0	0.12	0
Néphropathie à IgA	0.07	0	0.36	0.28	0.63	0.41	0.27	0.33	0.19	0.45	0.63	0.18	0.43
GEM	0	0.07	0.14	0	0.07	0.13	0.06	0.2	0.06	0	0.06	0.06	0.06
GN pauci-immune	0.07	0	0.36	0.28	0.07	0.06	0.13	0.33	0	0.19	0	0.06	0.18
GN lupique	0.14	0.07	0.21	0.35	0.42	0.48	0.33	0.66	0.46	0.38	0.19	0.31	0.18
GN à anti-GBM	0	0.07	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0	0.12	0.12
GN fibrillaire-immunotacoïde	0.07	0	0	0.07	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GNMP	0.29	0	0.21	0.07	0	0	0.2	0	0	0.12	0.12	0.12	0.12
Amyloïdose	0.22	0.07	0.07	0.14	0	0.13	0.33	0.33	0	0.19	0.19	0.12	0.18
LCDD/HCCD	0	0	0.07	0.07	0	0.13	0.06	0	0	0	0.06	0	0.12

Le Tableau A (cf annexes) représente le taux des différentes maladies lorsque nous tenons compte de tous les seconds diagnostics.

4.3 - L'ÉVOLUTION DES INCIDENCES DURANT L'ÉTUDE (Tableau B)

Le Tableau B (cf annexes) regroupe les résultats des tests ANOVA et OLS effectués.

Les incidences de la HSF et de la maladie de Berger sont stables.

La GEM possède 14 cas avec des minimas de 0 cas sur une année (2004, 2007 et 2013) et des maximas à 3 cas en 2011.

Concernant la GN pauci-immune, l'incidence est en augmentation chaque année (coef. 4.33, $p=0.037$).

La GN lupique est également en augmentation chaque année (coef.4.59, $p=0.024$).

Il n'existe pas de lien entre la population et l'amyloïdose rénale, tout comme la population n'est pas un prédicateur de son incidence.

Lorsque nous regroupons toutes les incidences des diverses GN, l'incidence diminue (coef -1.8) de manière significative ($p=0.003$).

4.4 - LES DIFFÉRENTES VARIABLES, ET LEUR ÉVOLUTION DURANT L'ÉTUDE (Tableaux C et D)

Nous avons 271 biopsies incluses dans l'analyse uni variée.

Les données suivantes de chaque variable (le nombre d'observations, la moyenne, la déviation standard, les minimas et les maximas) sont répertoriées par année dans le Tableau C. Dans le Tableau D, pour chaque variable ces données sont rapportées au sexe des patients. Dans le Tableau E les tests d'ANOVA et les OLS y sont résumés pour chaque variable. Seuls les résultats significatifs seront mentionnés.

4.4.1 - LE NOMBRE DE PBR DANS NOTRE ÉTUDE

Entre 2004 et 2016, nous avons 403 rapports de biopsie (seuls 271 étaient associés à une GN de façon certaine). Nous avons, en moyenne, 31 rapports de PBR chaque année.

4.4.2 - LE SEXE

Les hommes représentent 54.09%, les femmes 45.91% de nos 403 patients. Ces pourcentages sont similaires à ceux observés lors du décompte des incidences. Le nombre de femmes diagnostiquées par année varie passablement, mais en finalité en 2004 nous en comptons presque le même nombre qu'en 2016. Le nombre d'hommes est globalement en augmentation sur ces trois voire quatre dernières années. En moyenne 14.2 femmes et 16.7 hommes sont diagnostiqués d'une maladie rénale dans notre population sélectionnée, pour un total de 185 femmes et 218 hommes.

4.4.3 - L'ÂGE

En moyenne, les patients ont 55.35 ans. Nous avons également documenté l'âge en fonction du sexe. La moyenne d'âge des hommes est plus haute que celle des femmes avec 57.08 ans contre 53.32 ans ($p=0.0304$).

Concernant l'évolution de la moyenne d'âge durant l'étude, il y a un lien significatif avec la population selon le test d'ANOVA ($p=0.05$). Mais entre le nombre de PBR et l'âge il n'y a pas de lien significatif ($p=0.4$). C'est-à-dire que malgré le fait que le nombre de ponction ait augmenté durant notre période d'observation, ce n'est pas en lien avec une augmentation ou une diminution de la moyenne d'âge des patients. Lors des calculs de régression linéaire, nous constatons que chaque

année la population est plus jeune au moment du diagnostic (coef. -11.82) malgré l'augmentation de la population et ce de manière très significative ($p=0.0001$).

4.4.4 - LE NOMBRE DE GLOMÉRULES

Les calculs de régression linéaire nous montrent que lorsque nous contrôlons pour la population, le nombre de glomérules est en augmentation chaque année (coef. 8.79, $p=0.083$).

4.4.5 - LA SCLÉROSE GLOMÉRULAIRE

En moyenne 22.03% des glomérules sont sclérosés lors de la biopsie.

4.4.6 - LA FIBROSE INTERSTITIELLE

En moyenne on retrouve 25.97% de fibrose sur les PBR. La moyenne entre les deux sexes est plus élevée chez les hommes (29.97%) que chez les femmes (21.01%). Les différences sont significatives entre les deux groupes ($p=0.0002$).

Lors des calculs de régression linéaire, nous pouvons dire qu'en contrôlant pour l'augmentation de la population, le pourcentage de fibrose diminue chaque année (coef. -16.34, $p=0.04$).

4.4.7 - LE NOMBRE DE CYLINDRES

Cette variable est présente sur 363 rapports (90.07%). En moyenne 2.25 cylindres sont ponctionnés. Lors des calculs de régression linéaire, nous constatons que le nombre de cylindre tend à diminuer chaque année (coef. -0.37 et $p=0.014$) et ce malgré l'augmentation du nombre de biopsies.

4.4.8 - LA TAILLE DES CYLINDRES

La taille des cylindres est indiquée sur moins de rapports que le nombre de cylindres (345 soit 85.6%). En moyenne la taille des cylindres est de 2.94 cm.

Lorsque nous effectuons une régression linéaire en contrôlant le nombre de biopsie sur lesquelles la variable est recensée, nous constatons que chaque année la taille des cylindres diminue (coef. -0.57, $p=0.091$).

4.4.9 - LE RAPPORT PROTÉINURIE/CRÉATININURIE

La moyenne est de 490 g/mol. Lors des calculs de régression linéaire, si nous contrôlons pour la population la variable est en diminution chaque année (coef. -289 $p=0.022$).

4.4.10 - LA CRÉATININÉMIE

La créatininémie moyenne est de 247 $\mu\text{mol/L}$. En moyenne les hommes ont une créatinine sanguine bien plus élevée avec 304 $\mu\text{mol/L}$ contre 177 $\mu\text{mol/L}$ chez les femmes. Les différences entre les femmes et les hommes ont une valeur statistique très significative ($p=0.0001$).

En effectuant un test d'ANOVA entre la population et la créatininémie nous constatons qu'il y a un lien statistique entre les deux ($p=0.01$). Lors du calcul de régression linéaire entre la créatininémie et

les années de notre étude, nous constatons que la créatinine sanguine est en augmentation de manière significative (coef. 14.8 et $p=0.0001$) chaque année.

4.4.11 - L'ACTIVITÉ DU SERVICE DE PATHOLOGIE DU CHUV

Nous recensons 995 rapports de biopsies rénales entre 2004 et 2016. Lorsque nous effectuons un calcul de régression linéaire entre le nombre total de PBR chaque année et les années, nous constatons que l'activité du service de pathologie du CHUV est en augmentation (coef 4.63) de manière significative ($p=0.001$).

4.5 - LA QUALITÉ DES PBR

Concernant la qualité des PBR, l'objectif de base est d'avoir plus de 90% de ponction avec ≥ 10 glomérules et des cylindres de taille \geq à 1.5cm. Nous avons donc trié les ponctions selon ces critères. Un autre point important est que sur les 403 ponctions comptabilisées, il manque un des paramètres de qualité sur 50 d'entre elles, (PBR(i)(TbNb) dans le tableau ci-dessous).

Tableau 6 - Nombre de PBR respectant ou non les critères de qualité entre 2004 et 2016

Qualité	N	%	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
PBR(TbNb)*	270	66.9	12	3	30	16	19	22	23	26	16	22	31	24	26
PBR(TbNm)*	51	12.6	4	1	3	2	2	4	5	3	4	6	4	5	8
PBR(TmNb)*	24	5.9	1	1	2	4	0	2	1	2	4	0	1	2	4
PBR(TmNm)*	8	1.9	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3	0	1	1
PBR (Nb tot)*	294	72.8	13	4	32	20	19	24	24	28	20	22	32	26	30
PBR(i)*	50	12.4	7	6	10	8	5	2	5	3	1	0	0	0	3
PBR(i)(TbNb)	320	79.4	19	9	40	24	24	24	28	29	17	22	31	24	29
Total*	403	100	24	12	46	31	26	30	34	34	25	31	36	32	42

Remarque : Tb signifie que la taille de la PBR est bonne (≥ 1.5 cm), Nb signifie que le nombre de glomérules sur la biopsie est bon (≥ 10 glomérules), Tm signifie que la taille est < 1.5 cm, Nm que le nombre de glomérules est < 10 , PBR (Nb tot) représente toutes les PBR ayant ≥ 10 glomérules (sans tenir compte de la taille), PBR(i) représente les PBR pour lesquelles au moins une des deux valeurs était inconnue.

Les ponctions remplissant les critères sur les deux paramètres s'élèvent à 270, soit 66.99% (PBR(TbNb)).

Sur les 403 PBR analysées, nous en comptons 8 soit 1.98% qui ne remplissent aucun des 2 critères de qualité (< 10 glomérules et une taille totale des cylindres < 1.5 cm (PBR(TmNm)) sur le Tableau 6).

Pour les PBR remplissant à moitié les critères, celles ayant plus de 10 glomérules mais une taille insuffisante (PBR(TmNb)), nous en comptons 24, soit 5.95%. À l'inverse, celles ayant une taille

suffisante, mais un nombre de glomérules trop faible représentent 12.65% du total. Les PBR ne remplissant les critères qu'à moitié représentent 18.61% du total.

Les PBR ayant plus de 10 glomérules (quelle que soit la taille de la PBR) représentent 72.8% du total, soit 294 PBR. En admettant que les PBR inconnues aient toutes au moins 10 glomérules, nous obtenons 344 PBR avec au moins 10 glomérules (294+50), soit 85.2% du total.

Il reste 50 rapports sur lesquels il manque une donnée au moins soit 12.4% (PBR(i)). En supposant que toutes ces données manquantes remplissent nos critères de qualité, nous arrivons au mieux à 320 ponctions et donc 79.4% de PBR « de qualité ».

Nous avons, comme pour le calcul de l'incidence des GN, effectué un calcul de régression linéaire pour savoir si la qualité s'améliore avec les années, ou si elle se péjore. Nous observons que les PBR de qualité semble en augmentation (coefficient de 1.14 avec $p=0.036$), mais que le ratio annuel des PBR de bonne qualité sur le total des PBR dont nous connaissons les données semble augmenter (coefficient de 0.4) de manière non significative ($p=0.627$).

4.6 - CORRÉLATION DES DONNÉES BIOLOGIQUES À L'ÉTENDU DES LÉSIONS CHRONIQUES SUR LA PBR (*Tableaux E et F*)

4.6.1 - LA FIBROSE INTERSTITIELLE

Le pourcentage de fibrose corrèle positivement avec l'âge et la créatininémie. Il corrèle négativement avec le sexe féminin par rapport au sexe masculin d'un facteur 7.5. Il ne corrèle pas au rapport protéinurie/créatininurie.

4.6.2 - LA SCLÉROSE GLOMÉRULAIRE

Le pourcentage de sclérose glomérulaire corrèle positivement avec le taux de créatinine, mais pas à l'âge, le sexe ou le rapport protéinurie/créatininurie.

4.7 - AVANCEMENT DE LA MALADIE LORS DE LA PONCTION BIOPSIE RÉNALE

Seules la fibrose et la créatininémie subissent une évolution significative de 2004 à 2016. La fibrose, lorsque nous contrôlons la population, est en diminution (coef. -16.34, $p=0.04$). La créatininémie est chaque année en augmentation (coef. 14.8, $p=0.0001$).

5 – DISCUSSION

5.1 - DISCUSSION DES RÉSULTATS

Concernant notre objectif principal, nous observons que le taux des GN est stable à environ 1.5/100'000 personnes.

Dans l'introduction nous avons mentionné que la maladie de Berger est la GN avec le taux d'incidence le plus élevé. Dans notre étude, la maladie de Berger est aussi la plus diagnostiquée. Cependant, nous constatons que nous recensons moins de néphropathie à IgA en Suisse Romande, allant jusqu'à un facteur 10 plus bas. En effet selon l'étude de Schena FP et al., l'incidence de la maladie au Japon est de 4.5/100'000 habitants. Il est bien connu que la maladie touche plus la population asiatique donc ce constat ne nous étonne pas, mais dans la même étude, l'incidence en France est de 3.1/100'000 habitants (9).

Dans une étude de Wirta O. et al., ils reprennent l'incidence de la maladie de Berger dans plusieurs registres nationaux (Danemark, Italie, France, Roumanie, République Tchèque, Espagne et Australie). Nous constatons que dans les pays européens cités, l'incidence de la maladie varie entre 0.8-3.1/100'000 habitants. L'incidence la plus haute est à nouveau en France (2.5-3.1/100'000). Pour les pays autres que la France les taux varient entre 0.8 et 1.5/100'000. Ces registres ont tous été créés entre les années 70 et le début des années 2000. Seule l'Australie a une incidence nettement plus haute que les autres pays, avec comme résultat un taux de 10.5/100'000 (10). Nous constatons que dans notre étude nous retrouvons des résultats légèrement inférieurs à certains pays d'Europe, et bien plus bas qu'en Australie et Japon.

Concernant la néphropathie lupique, il est estimé que l'incidence du lupus dans les pays d'Europe de l'ouest varie entre 2.2 et 5/100'000 habitants d'après D'Cruz DP et al. (11). Lorsque nous comparons la répartition entre les hommes et les femmes avec l'étude de Ribic C et al., nous obtenons des résultats similaires. Dans leur étude concernant le lupus ils comptabilisent 210 femmes pour 45 hommes, soit respectivement 82 et 18%. Dans notre étude, nous recensons 49 femmes pour 14 hommes atteints de néphropathie lupique, soit respectivement 78 et 22%. Une méta analyse faite aux États-Unis incluant 23.9 millions de personnes estime que l'incidence du lupus érythémateux systémique est de 23.2/10⁵/année, et que l'incidence de la néphropathie lupique est de 6.9/10⁵/année (12). Il est estimé que 60% des adultes atteints d'un lupus développeront une néphropathie lupique lors du suivi (13). Le tableau 8 résume le contenu principal des différentes études mentionnées.

Tableau 7 - Résumé des différentes études (7,9–11,13–16)

Schena F.P. et al.	Taux de la maladie de Berger : 4.5 au Japon et 3.1 en France
Wirta O. et al.	Taux de la maladie de Berger : 2.5-3.1 en France, 0.8-1.5 (DK, IT, RO, CZ, ES) et 10.5 dans l'état de Victoria (AU)
Stratta P. et al.	Taux de la maladie de Berger : 1.47, taux de la GNMP : 0.13 et taux total. 4.68 dans le N-O. de l'Italie. La répartition H :F est de >2 :1
Ali A.A. et al.	La répartition des GN répertoriées au Kurdistan est : HSF 22%, MCD 13%, GNMP 11%, néphropathie lupique 8% et la maladie de Berger 5%. 84% des patients atteints de néphropathie lupique sont des femmes, et 61% des patients atteints de la maladie de Berger sont des hommes.
Zaza G. et al,	Taux de la maladie de Berger : 1.22, taux de la GNMP 1.01, taux d'HSF 0.62 dans le N.-E. de l'Italie. La répartition H :F est de 1.97±0.25 :1.
D'Cruz D.P. et al.	Taux du lupus : 2.2-5 en Europe de l'ouest.
Ribi C. et al.	82% des personnes atteintes d'un lupus en Suisse sont des femmes.
Klippel JH	Lors du suivi des patients atteints de lupus, 60% développeront une néphropathie lupique.

Remarque : les taux sont toujours exprimés en /100'000 personnes/année

Pour expliquer les différences des incidences entre la France et les pays asiatiques et nous, on peut d'abord penser que le screening urinaire est plus actif chez les asiatiques, ou que les patients sont plus vite référés aux néphrologues. Il est également possible que nous ayons surestimé la population sélectionnée pour les calculs. Prenons un exemple simple, une personne atteinte de la maladie de Berger habitant proche du canton de Genève ira peut-être aux HUG et non au CHUV se faire soigner et sera donc dans le registre de Genève. Cette personne nous aurait donc échappée. Un autre point qui fait que nous sous-estimons peut-être l'incidence de la maladie est le fait que certains diagnostics étaient incertains et donc nous ne les avons pas comptés, c'est le cas pour 55 rapports soit 13.6% des rapports. Certains rapports n'avaient pas non plus de diagnostic du tout. C'est le cas pour 27 rapports, soit 6.7%.

Par contre, lorsque nous comparons nos données à celles d'autres pays européens comme l'Italie par exemple, nous constatons que nos résultats sont relativement similaires. Il se peut que les pays comme la France ou les pays asiatiques soient intrinsèquement plus sensibles aux GN, avec une part génétique non négligeable que nous ne connaissons pas encore parfaitement.

Concernant les deuxièmes diagnostics, 95.6% sont des HSF. Mais ce sont, pour une grande partie, des HSF secondaires. C'est donc certainement le reflet d'une chronicité de la GN sous-jacente.

Nous remarquons aussi que l'activité du service de pathologie du CHUV a considérablement augmenté. En effet nous sommes passés de 42 biopsies analysées en 2004 à 109 en 2016. Cette hausse est disproportionnée par rapport à la hausse de la population, plutôt modeste. Il se peut que

les néphrologues effectuent plus rapidement une biopsie qu'il y a dix ans, mais ceci est difficile à prouver.

La qualité des PBR est nettement en dessous de ce qui était espéré. En effet, nous attendions à plus de 90% de PBR de qualité suffisante, quand nous en retrouvons 67%. Le nombre de PBR augmente, mais le ratio des bonne/mauvaise semble stable. En somme la qualité ne semble pas s'améliorer. Parmi les biopsies ne respectant qu'un des deux critères de qualité, ce sont surtout celles ayant un nombre de glomérules insuffisant qui prédominent (51). Nous en comptant la moitié (24) dont la taille des cylindres est insuffisante. Et nous recensons 294 biopsies avec plus de 10 glomérules quelle que soit la taille des cylindres. Le nombre de glomérule ne semble être que légèrement en augmentation. Cependant la taille des cylindres biopsiés semble être en diminution de manière marginalement significative, mais le nombre de cylindres tend à diminuer de façon significative.

Le critère de qualité le plus important est le nombre de glomérules. Il y a deux fois plus de biopsie où le nombre de glomérules est insuffisant que de biopsies où la taille des cylindres insuffisante. Malgré ça il est rassurant d'observer une augmentation du nombre de glomérules par PBR de 2004 à 2016. Cependant, la taille et le nombre de cylindres sont en diminution. Il serait donc intéressant de corréliser la taille des cylindres avec le nombre de glomérules.

Afin d'améliorer la qualité de nos biopsies, il est possible qu'il faille revoir le protocole de biopsie. Une des possibilités d'amélioration serait de changer de calibre d'aiguille (15-17 gauge au CHUV) ou de prélever un cylindre de plus lors de la procédure, à condition que le patient puisse supporter un geste de plus.

Une étude s'est intéressée à la comparaison de la taille des aiguilles pour les PBR. Dans l'étude de Jun Mai et al., ils ont comparé des ponctions faites avec des aiguilles de 16G et d'autres de 18G. Ils ont observé que la médiane du nombre de glomérules était plus haute avec les aiguilles de 16G (19 glomérules) comparé à celles de 18G (12 avec une p value < 0.001. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les complications (3.7% pour le groupe 16G et 2.2% pour le groupe 18G, $p=0.49$) (17). Il semble donc que les ponctions faites avec des aiguilles 16G soient de meilleure qualité que les ponctions faites avec des 18G.

Une étude en Inde de Komal Arora et al., s'est intéressée à comparer à nouveau des aiguilles 16G et 18G, mais aussi à la douleur des 50 patients sélectionnés lors de la procédure. Ils ont observé que le nombre moyen de glomérules répertoriés avec une aiguille de 16G était de 9.42 +/- 5.5 glomérules, et de 7.72 +/- 4.4 glomérules avec une aiguille 18G. Il existait une différence statistiquement significative dans le nombre total de glomérules relevés par chaque aiguille. En effet, il y avait ≥ 5 glomérules pour 86% des 50 biopsies faites avec une aiguille 16G, contre 72% des biopsies effectuées

avec une aiguille 18G avec une p value < 0.05 (chaque patient étant biopsié deux fois). Cependant, la douleur était plus importante dans le groupe 16G que le groupe 18G (P=0.00014) (18).

Dans une dernière étude, de Svetha Chunduri et al., ils concluent que le nombre de glomérules, les complications et le taux d'embolisation n'étaient pas significativement différents. Cependant, lors du contrôle US de routine une heure après la PBR, un hématome était retrouvé plus souvent lors des PBR faites avec des aiguilles 14G que celles faites avec des aiguilles 16G de manière significative (P=0.04) (19).

La taille de l'aiguille n'est donc pas toujours importante par rapport au nombre de glomérules prélevés. Par contre une taille d'aiguille plus grosse induit plus de douleur aux patients. Donc il semble que peu importe la taille de l'aiguille habituellement utilisée, nous pouvons penser que pour améliorer la qualité de nos biopsies au CHUV il faudrait que nous prélevions plus de cylindres afin d'augmenter les chances d'avoir plus de glomérules et possiblement aussi augmenter la taille totale des cylindres prélevés.

Cependant, sur les 403 PBR, seules 27 n'ont pas de diagnostic, soit 6.7%. De plus, lorsque nous additionnons les PBR respectant les deux critères de qualité avec les PBR respectant au moins le nombre de glomérules nous obtenons 294 PBR « de qualité », soit 72.95% du total.

Concernant la corrélation des données biologiques avec les lésions histologiques, la créatininémie semble être corrélée avec la fibrose et la sclérose. Comme nous pouvions nous y attendre, plus la créatinine sanguine est haute, plus la fibrose et la sclérose sont étendues sur les fragments rénaux. Par contre le rapport protéinurie/créatininurie ne corrèle avec aucune des deux variables histologiques.

La glomérulosclérose et la fibrose interstitielle sont des lésions histologiques qui sont retrouvées en cas d'une maladie rénale de longue durée. Le pourcentage de glomérulosclérose et/ou de fibrose interstitielle peut donc être utilisé comme « marqueur » de la rapidité avec laquelle le patient a été pris en charge. Dans notre étude aucune des analyses n'est significative concernant la sclérose glomérulaire. Il est donc difficile d'évaluer le temps de latence de prise en charge des patients avec cette variable. En revanche, nous constatons que lorsque nous contrôlons la population la fibrose est en diminution. Cela peut être en lien avec une prise en charge plus rapide du patient en 2016 qu'en 2004. Nous constatons que les hommes ont en moyenne leurs reins plus touchés par la fibrose que les femmes (29.97 vs 21.01%). Par contre, lorsque nous analysons les valeurs de créatininémie, les maladies semblent être plus avancées lors du diagnostic en 2016 qu'en 2004 étant donné que la créatininémie est en augmentation durant notre étude. Nous observons aussi que les hommes ont leur créatininémie significativement plus élevée que les femmes (309 vs 177 $\mu\text{mol/L}$). Cette

différence nous semble trop large pour être expliquée par une différence de masse musculaire. Il est donc possible que les hommes soient diagnostiqués plus tardivement que les femmes par exemple parce que les médecins minimisent plus les plaintes des hommes que celles des femmes. Alternativement, il se peut que les GN se comportent plus agressivement chez les hommes. Comme dit précédemment, en occident il semblerait que les médecins généralistes minimisent plus les hématuries et les protéinuries minimales. Devrions-nous nous montrer plus prudent et référer plus vite certains patients aux néphrologues ?

Il faut cependant faire attention à un point. La créatininémie élevée ne veut pas forcément dire que la maladie est forcément avancée. Il se peut aussi que ce soit le reflet d'une atteinte aiguë sévère, et dans ce cas-là une créatininémie haute est le reflet de la prise en charge rapide au moment de la phase aiguë de la GN. La créatininémie au moment du diagnostic est donc un marqueur peu fiable de l'évolution rénale à long terme peu fiable. Il aurait fallu analyser aussi les créatininémies à trois mois de la PBR (voire 6 mois, 1 an) pour mieux évaluer la latence diagnostique.

Le reflet d'une prise en charge plus lente pourrait être le fait de retrouver sur les PBR des lésions chroniques. C'est le cas pour les 114 patients ayant une HSF en deuxième diagnostic (une grande majorité d'entre eux sont des HSF secondaires). Il serait intéressant d'analyser quels sont les diagnostics principaux de ces personnes, ainsi que d'analyser leurs valeurs biologiques comme la créatininémie.

5.2 - LIMITES DE L'ÉTUDE

Le calcul de l'incidence est basé sur une population que nous avons nous-mêmes défini basée sur la provenance des PBR. Mais il est possible que des personnes habitant dans cette partie de la région romande aille se faire soigner dans un hôpital n'envoyant pas ses PBR au CHUV. Cela peut modifier notre calcul d'incidence.

Il est possible que certains rapports n'avaient pas de diagnostic ou un diagnostic incertain, mais lors d'une PBR suivante le diagnostic soit posé. Mais nous avons inclus les personnes ayant eu une PBR au préalable. Nos taux d'incidences sont peut-être légèrement sous-estimés.

Concernant la qualité des PBR, nous avons réuni dans notre étude 403 des 995 PBR de 2004 à 2016. Il est possible que nous ayons involontairement sélectionné les PBR de « moins bonne » qualité. Effectivement, les biopsies non-incluses ont essentiellement été effectuées dans des reins transplantés. Techniquement, le geste est plus simple en cas de reins transplantés.

Pour une meilleure analyse du temps de latence de la prise en charge, nous avons seulement des marqueurs indirects, et il est donc difficile de tirer des conclusions définitives.

6 - CONCLUSION

Cette étude a montré que l'incidence des GN dans une partie de la région romande est stable, et ce malgré le vieillissement de la population. En étudiant les différentes variables sélectionnées durant notre étude, nous remarquons que la qualité des PBR est stable, mais le nombre et en augmentation, et donc l'activité du service de pathologie du CHUV l'est également. Le nombre et la taille des cylindres sont des paramètres sur lesquels il est possible de s'améliorer afin de garantir une meilleure qualité d'analyse par les pathologues. Pour terminer, lorsque nous analysons certains critères biologiques et histologiques, il est difficile de se prononcer fermement par rapport au temps de latence de la prise en charge des patients. La fibrose suggère une amélioration alors que la créatininémie nous fait penser le contraire. Il serait intéressant d'analyser plus de variables afin de mieux déterminer si le temps de latence de la prise en charge des patients atteints de GN diminue ou augmente durant les années. Il semble que les hommes soient diagnostiqués plus tardivement que les femmes, et des études plus spécifiques sont nécessaire pour confirmer ce résultat et pour identifier les causes.

7 - REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier particulièrement les personnes suivantes :

- Le Dr. Menno Pruijm, tuteur principal, à l'origine de cette étude, pour m'avoir accordé la chance d'y participer, pour ses idées, son apport et son soutien durant le travail.
- Les Drs Matthieu Halfon et Samuel Rotman, co-tuteurs de ce travail. Le premier pour sa disponibilité, son enthousiasme et son aide tout au long du travail. Le second pour avoir accepté de mettre à disposition le travail d'une belle partie de sa carrière et sa promptitude à répondre à mes questions. Grâce à eux j'ai pu améliorer ma compréhension des GN et ma façon de développer une étude.
- Mr Jean-Daniel Roman, informaticien du service de pathologie du CHUV qui a extrait toutes les données nécessaires afin que je puisse récolter les rapports de pathologie sur les plateformes du CHUV.

8 - RÉFÉRENCES

1. McGrogan A, Franssen CFM, Vries D, S C. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 1 févr 2011;26(2):414-30.
2. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, et al. Genome-wide Association Study Identifies Susceptibility Loci for IgA Nephropathy. *Nat Genet*. 13 mars 2011;43(4):321-7.
3. Gilg J, Caskey F, Fogarty D. UK Renal Registry 18th Annual Report: Chapter 1 UK Renal Replacement Therapy Incidence in 2014: National and Centre-specific Analyses. *Nephron*. 2016;132(1):9-40.
4. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *American Journal of Kidney Diseases*. janv 2014;63(1):A7.
5. Haider DG, Masghati S, Goliash G, Mouhieddine M, Wolzt M, Fuhrmann V, et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *European Journal of Clinical Investigation*. 1 juin 2014;44(6):578-86.
6. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: Results from an international comparative study. *American Journal of Kidney Diseases*. janv 2000;35(1):157-65.
7. Ribi C, Trendelenburg M, Gayet-Ageron A, Cohen C, Dayer E, Eisenberger U, et al. The Swiss Systemic lupus erythematosus Cohort Study (SSCS) – cross-sectional analysis of clinical characteristics and treatments across different medical disciplines in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* [Internet]. 7 août 2014 [cité 18 sept 2018];144(3132). Disponible sur: <https://smw.ch/en/article/doi/smw.2014.13990/>
8. Halfon M, Rotman S, Pruijm M. Glomérulonéphrites. *Forum Médical Suisse*. 28 mars 2017;17(13):298-305.
9. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in Nephrology*. 1 sept 2018;38(5):435-42.
10. Wirta O, Mustonen J, Helin H, Pasternack A. Incidence of biopsy-proven glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 17 août 2007;23(1):193-200.
11. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 17 févr 2007;369(9561):587-96.
12. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and Sociodemographics of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis among U.S. Adults with Medicaid Coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum*. mars 2013;65(3):753-63.
13. Klippel JH. Systemic lupus erythematosus: demographics, prognosis, and outcome. *J Rheumatol Suppl*. mai 1997;48:67-71.
14. Stratta P, Segoloni GP, Canavese C, Sandri L, Mazzucco G, Roccatello D, et al. Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian Province. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 mai 1996;27(5):631-9.
15. Ali AA, Sharif DA, Almkhatar SE, Abd KH, Saleem ZSM, Hughson MD. Incidence of glomerulonephritis and non-diabetic end-stage renal disease in a developing middle-east region near armed conflict. *BMC Nephrology*. 11 oct 2018;19(1):257.
16. Zaza G, Bernich P, Lupo A. Incidence of primary glomerulonephritis in a large North-Eastern Italian area: a 13-year renal biopsy study. *Nephrol Dial Transplant*. 1 févr 2013;28(2):367-72.
17. Mai J, Yong J, Dixson H, Makris A, Aravindan A, Suranyi MG, et al. Is bigger better? A retrospective analysis of native renal biopsies with 16 Gauge versus 18 Gauge automatic needles. *Nephrology*. 1 juill 2013;18(7):525-30.
18. Arora K, Punia RS, D’Cruz S. Comparison of diagnostic quality of kidney biopsy obtained using 16g and 18g needles in patients with diffuse renal disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 1 janv 2012;23(1):88.
19. Chunduri S, Whittier WL, Korbet SM. Adequacy and complication rates with 14- vs. 16-

gauge automated needles in percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Semin Dial.* avr 2015;28(2):E11-14.

9 - ANNEXES

Tableau A - Taux des incidences (/100'000 habitants) dans la population des cantons de Vaud, Fribourg, Neuchâtel et Valais lorsque nous tenons compte de tous les seconds diagnostics

Taux des incidences (/100'000)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Population (en million)	1,350	1,364	1,380	1,400	1,427	1,450	1,471	1,496	1,517	1,544	1,567	1,588	1,607
MCD	0	0	0.07	0	0	0	0	0	0.06	0	0	0	0
HSF	0.66	0.51	1.15	0.92	0.98	0.62	0.47	1.06	0.06	0.77	0.51	0.56	1.18
Néphropathie à IgA	0.07	0	0.36	0.28	0.63	0.41	0.27	0.33	0.19	0.51	0.63	0.18	0.43
GEM	0	0.07	0.14	0	0.07	0.2	0.06	0.2	0.06	0	0.06	0.06	0.06
GN pauci-immune	0.07	0	0.36	0.28	0.07	0.06	0.13	0.33	0	0.19	0	0.06	0.18
GN lupique	0.22	0.07	0.21	0.35	0.42	0.48	0.33	0.66	0.46	0.38	0.19	0.31	0.18
GN à anti-GBM	0	0.07	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0	0.12	0.12
GN fibrillaire-immunotacoïde	0.07	0	0	0.07	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GNMP	0.29	0	0.21	0.07	0	0	0.2	0	0	0.12	0.12	0.12	0.12
Amyloïdose	0.22	0.07	0.14	0.14	0	0.13	0.33	0.33	0	0.19	0.19	0.12	0.18
LCDD/HCCD	0	0	0.14	0.07	0	0.13	0.06	0	0	0	0.06	0	0.12

Tableau B - Analyse de l'évolution des incidences des principales GN

Maladies	ANOVA (p value)	Maladies	OLS (Coef)	OLS (p value)
Maladie de Berger		Maladie de Berger		
Population	0.094	Année	3.36	0.216
Néphropathie lupique		Population	-0.00013	0.285
Population	0.011	Néphropathie lupique		
HSF		Année	4.59	0.024
Population	0.0039	Population	-0.00019	0.029
Amyloïdose rénale		HSF		
Population	0.7	Année	1.23	0.79
GN pauci-immune		Population	-0.00087	0.69
Population	0.83	Amyloïdose rénale		
Total de GN		Année	-1.42	0.36
Population	0.96	Population	0.00006	0.32
Nbr PBR	0.11	GN pauci-immune		
		Année	4.33	0.037
		Population	-0.00019	0.037
		Total de GN		
		Année	13.5	0.134
		Population	-0.0006	0.13
		Total de GN		
		Année	-1.8	0.003
		Nbr PBR	0.38	0.003

Remarque : Le total des GN regroupe toutes les GN mentionnées (cf. 3.1). Le total des GN, en plus d'avoir été analysé en contrôlant la population, a aussi été analysé en le contrôlant par rapport à l'évolution du nombre total de biopsies (995) de 2004 à 2016.

Tableau C - Évolution des différentes variables durant l'étude (2004-2016)

	Total	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de PBR (N)	403	24	12	46	31	26	30	34	34	25	31	36	32	42
Sexe (N)														
Femmes	185	13	5	19	11	11	15	18	18	10	20	15	15	15
Hommes	218	11	7	27	20	15	15	16	16	15	11	21	17	27
Age (années)														
Nombre d'observations	403	24	12	46	31	26	30	34	34	25	31	36	32	42
Moyenne	55.35	58.87	57.67	53.45	50.93	51.53	51.9	55.76	54.08	50.32	54.41	61.05	57.53	60.71
Déviation standard	17.38	17.46	14.72	16.18	18.83	19.92	17.55	17.02	16.29	16.67	18.01	15.41	20.13	15.69
Minimum	18	22	27	21	20	20	19	27	22	18	20	27	19	20
Maximum	89	86	81	79	77	84	77	81	89	86	82	83	85	79
Fibrose (%)														
Nombre d'observations	361	18	6	36	26	23	28	30	32	24	30	36	30	42
Moyenne	25.87	31.25	39.16	22.5	26.15	26.95	16.96	22.83	20.78	21.67	29.16	33.68	25	29.82
Déviation standard	23.015	22.78	25.77	27.55	22.46	17.94	18.77	19.23	20.2	25.86	26.16	26.49	20.71	21.02
Minimum	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	90	80	80	90	80	70	80	75	70	90	90	90	85	80
Nombre de glomérules (N)														
Nombre d'observations	384	21	8	42	28	23	29	33	34	25	31	36	32	42
Moyenne	22.47	21.42	14	22.16	24.42	24.6	26.17	26.81	26.64	22.32	19.32	19.63	20.34	19.61
Déviation standard	12.67	12.9	5.68	12.37	13.07	9.15	15.82	18.17	14.84	12.5	10.11	7.86	11.17	9.94
Minimum	2	2	7	5	6	6	4	3	5	6	4	6	5	3
Maximum	87	44	21	55	58	40	61	87	57	53	45	35	53	37

Sclérose glomérulaire (%)														
Nombre d'observations	375	20	7	40	27	23	29	32	34	25	30	36	30	42
Moyenne	22.03	16.87	30.85	21.55	15.89	22.08	15.84	24.9	21.5	26.92	25.76	24.36	18.56	24.76
Déviatiion standard	23.53	18.34	32.28	26.77	17.39	17.17	17.64	29.66	18.26	29.57	27.88	24.49	19.59	24.24
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	100	54	70	100	75	67	75	100	75	87.5	95	100	73	87.5
Nombre de cylindres (N)														
Nombre d'observations	363	19	6	37	23	22	29	30	34	25	31	36	32	39
Moyenne	2.25	2.36	2	2.13	2.17	2.04	2.24	2.36	2.38	2.16	2.25	2.41	2.37	2.17
Déviatiion standard	0.69	0.76	0.63	0.58	0.49	0.37	0.87	0.8	0.73	0.8	0.72	0.6	0.79	0.64
Minimum	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
Maximum	6	5	3	3	3	3	6	6	5	4	4	4	5	4
Taille des cylindres (cm)														
Nombre d'observations	345	17	6	35	23	21	28	27	30	24	30	36	32	36
Moyenne	2.94	3.07	1.96	2.68	2.68	3.18	3.23	3.22	2.9	2.58	2.99	3.37	2.81	2.8
Déviatiion standard	1.08	1.15	1.02	1.01	1.14	0.81	1.06	1.26	0.85	0.97	1.12	1.17	1.02	1.12
Minimum	0.5	1.4	0.9	0.8	0.7	1.7	0.8	0.5	1.4	1	0.9	0.9	0.9	0.9
Maximum	6.3	5.2	3.2	5.1	5	5.2	5.5	6.3	4.7	4.6	5.7	5.9	5.2	5.8
Créatininurie (µmol/L)														
Nombre d'observations	194	13	5	27	10	11	13	15	18	15	13	15	16	23
Moyenne	7180	7206	4875	7703	8111	8371	8376	6279	7176	7658	7508	4873	4290	9010
Déviatiion standard	5176	4626	3101	5603	5201	5124	4220	4433	5470	4023	5801	3022	2068	7829
Minimum	403	2232	2537	403	3144	3840	2891	1048	2009	1221	1820	746	1707	1132
Maximum	37956	19253	10273	23015	18701	18021	17000	16241	24138	16029	21730	10847	8236	37956

Protéinurie (g/L)														
Nombre d'observations	195	16	5	27	11	11	13	15	18	15	13	13	15	23
Moyenne	3.12	3.21	2.23	2.11	2.93	2.8	3.24	3.09	3.17	4.78	3.86	3.77	2.15	3.34
Déviati on standard	3.6	3.82	1.17	2.35	3.46	3.52	6.39	3.62	2.87	4.98	4.29	2.44	2.61	3.42
Minimum	0.1	0.1	0.46	0.1	0.06	0.19	0.07	0.1	0.67	0.24	0.18	0.48	0.12	0.11
Maximum	24.15	13.7	3.18	8.5	10	11.7	24.15	12.91	13	18	13.98	7.41	10.13	13.16
Protéinurie/Créatininurie (g/mol)														
Nombre d'observations	301	16	5	35	18	20	25	23	29	19	25	26	29	31
Moyenne	490	474	514	350	327	387	352	535	578	440	479	779	503	590
Déviati on standard	601	389	283	421	450	498	546	817	549	366	506	1128	428	608
Minimum	3	8	132	4	3	26	8	18	82	30	47	46	30	9
Maximum	5442	1200	802	1965	2039	1796	2838	4032	2657	1250	1885	5442	1809	2511
Créatininémie (µmol/L)														
Nombre d'observations	320	19	4	34	15	21	25	28	33	20	26	30	28	37
Moyenne	247	159	188	193	199	162	173	218	223	332	347	309	257	335
Déviati on standard	276	95	104	149	140	89	127	226	217	372	413	358	278	393
Minimum	45	55	95	46	70	46	59	46	54	49	65	45	49	59
Maximum	2000	417	280	700	626	415	540	1000	1000	1515	2000	2000	1100	2000
Activité totale du CHUV (N)	995	42	32	87	73	75	67	65	77	88	85	92	102	109

Tableau D - Différentes données des variables selon le sexe entre 2004 et 2016

	Femmes	Hommes		Femmes	Hommes
Age (p=0.0304)			Taille des cylindres (p=0.57)		
Nombre d'observations	185	218	Nombre d'observations	158	187
Moyenne	53.32	57.08	Moyenne	2.98	2.91
Déviati on standard	18.86	15.86	Déviati on standard	1.1	1.07
Erreur standard	1.38	1.07	Erreur standard	0.88	0.78
Minimum	18	20	Minimum	0.8	0.5
Maximum	86	89	Maximum	5.8	6.3
Nombre de glomérules (p=0.877)			Créatininurie (p=0.26)		
Nombre d'observations	179	205	Nombre d'observations	97	97
Moyenne	22.58	22.38	Moyenne	6767	7593
Déviati on standard	12.54	12.82	Déviati on standard	4791	5528
Erreur standard	0.93	0.89	Erreur standard	486	561
Minimum	3	2	Minimum	403	746
Maximum	57	87	Maximum	23015	37956
Sclérose glomérulaire (p=0.37)			Protéinurie (p=0.56)		
Nombre d'observations	173	202	Nombre d'observations	97	98
Moyenne	20.85	23.03	Moyenne	3.27	2.97
Déviati on standard	23.56	23.51	Déviati on standard	3.83	3.37
Erreur standard	1.79	1.65	Erreur standard	0.38	0.34
Minimum	0	0	Minimum	0	0
Maximum	100	100	Maximum	24.15	18
Fibrose (p=0.0002)			Protéinurie/Créatininurie (p=0.24)		
Nombre d'observations	165	196	Nombre d'observations	142	159
Moyenne	21.01	29.97	Moyenne	533	451
Déviati on standard	20.88	23.96	Déviati on standard	621	581
Erreur standard	1.62	1.71	Erreur standard	52	46
Minimum	0	0	Minimum	4	3
Maximum	80	90	Maximum	4032	5442
Nombre de cylindres (p=0.79)			Créatininémie (p=0.0001)		
Nombre d'observations	167	196	Nombre d'observations	144	176
Moyenne	2.26	2.25	Moyenne	177	304
Déviati on standard	0.74	0.65	Déviati on standard	168	329
Erreur standard	0.05	0.04	Erreur standard	14	24
Minimum	1	1	Minimum	45	55
Maximum	6	6	Maximum	1000	2000

Remarque : Les p value exprimées représentent la significativité statistique des différences entre les femmes et les hommes

Tableau E - Corrélations entre la fibrose et les paramètres biologiques

	Fibrose	Fibrose	Fibrose	Fibrose	Fibrose
Âge	0.294***	0.271***	0.265***	0.232**	0.23**
Sexe féminin	-7.646**	-3.52	-7.579**	-3.851	-3.855
Créatininémie		0.0277***		0.0319***	0.0328***
Prot_u/Créat_u			0.00278	0.00191	0.00235
Creat_sXProt_u/Créat_u					-0.00000125
Constant	13.09**	6.678	13.01**	6.668	6.519
Observations	361	305	288	258	258

Remarque : « Prot_u » signifie protéinurie ; « Créat_u » signifie créatininurie ; « Créat_s » signifie créatininémie

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Tableau F - Corrélations entre la sclérose et les paramètres biologiques

	Sclérose	Sclérose	Sclérose	Sclérose	Sclérose
Âge	0.0142	-0.0234	0.113	0.0793	0.0667
Sexe féminin	-2.131	-0.285	-3.159	-1.416	-1.443
Créatininémie		0.02**		0.0205*	0.0268**
Prot_u/Créat_u			-0.00129	-0.002	0.00125
Creat_sXProt_u/Créat_u					-0.000009
Constant	22.23***	18.86***	16.26**	12.97**	11.86*
Observations	375	314	296	266	266

Remarque : « Prot_u » signifie protéinurie ; « Créat_u » signifie créatininurie ; « Créat_s » signifie créatininémie

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001