

ORIGINAL ARTICLE



Resistive index and kidney biopsy: what correlation in chronic kidney disease?

Djahid BENDJEDDOU¹, Mahmoud BOUSAKHRIA¹, Nassim

MEGUELLATI¹, Taher RAYANE², Chaouki GUETTARI¹, Zoheir LAIB¹,

Nacereddine REGAIGUIA¹

1. HMRU Constantine, Algérie

2. CHU Nafissa HAMMOUD Ex Parnet, Alger, Algérie.

ABSTRACT

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) represents a global public health problem. Its progression to the end stage is based on the existence and severity of histological lesions, especially interstitial fibrosis and vascular lesions, and exposes a high risk of mortality and cardiovascular events. Renal biopsy remains the reference examination allowing an accurate evaluation of the importance of fibrosis and remains an invasive and risky examination. The assessment of the risk of progression of CKD by a non-invasive examination would be of capital interest to the nephrologist in order to reinforce nephroprotection measures to delay the progression of renal disease and reduce the risk of cardiovascular events, which represents the first cause of mortality in this population. The value of the resistive index (RI), measured by an echo-doppler, seems to be important. The primary objective of this work was to evaluate the correlation between the value of the RI and the severity of the histological lesions. Secondary objectives were to evaluate the correlation of RI with CKD progression, cardiovascular mortality, and to define a prognostic threshold for progression. **Material and method.** This is a prospective monocentric study including 104 patients hospitalized in the nephrology department of the regional military university hospital of Constantine during the period April 2014-January 2019, presenting with CKD and scheduled for a renal biopsy for diagnostic purposes. RI measurement was performed 24-48 hours before this procedure. **Results.** We showed that there is a positive and statistically significant correlation of RI with age ($r=0.38$, $p < 103$), the number of cardiovascular risk factors ($r=0.39$, $p < 103$), systolic blood pressure ($r=0.39$, $p < 103$) and pulse pressure ($r=0.51$, $p < 103$), percentage of glomerulosclerosis ($r=0.51$, $p < 103$), percentage of interstitial fibrosis ($r=0.43$, $p < 103$) and vascular damage ($p < 103$). While there is a negative correlation with initial eGFR ($r= -0.52$, $p < 103$) and to a lesser degree with the combined size of the two kidneys ($r= -0.26$, $p < 103$), no correlation was observed with diastolic blood pressure, proteinuria (proteinuria / creatinuria ratio) and the use of antiproteinuric treatment. Switching to renal replacement therapy (RRT) and cardiovascular mortality were associated with the highest RI. Beyond a threshold value of 0.65, histological lesions are more pronounced with a worse evolution of CKD. **Conclusion.** This study underlines that RI is a non-invasive marker of progression and the interest to propose it as a prognostic criterion in the management of chronic kidney disease.

ARTICLE HISTORY

Received 26 Apr 2023

Accepted 03 Aug 2023

KEYWORDS

Chronic kidney disease,
Resistive index,
Glomerulosclerosis, Interstitial
fibrosis, Arteriolosclerosis,
Progression.

CORRESPONDING AUTHOR

Djahid BENDJEDDOU
djahidnephro@gmail.com

1. INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) est définie depuis 2002 par la présence d'anomalies de structure ou de fonction du rein, pendant plus de trois mois [1]. Elle représente un problème mondial de santé publique et affecte plus de 600 millions de personnes dans le monde [2]. Sa prévalence est en constante augmentation, expliquée à la fois par le vieillissement de la population, l'allongement de la survie des patients et l'augmentation des facteurs de risque notamment les pathologies cardiovasculaires et métaboliques comme l'hypertension artérielle (HTA) le diabète et l'obésité [3,4], dont les conséquences sont néfastes sur le rein, la qualité de vie et le coût de la santé [5]. Préserver la fonction rénale, améliorer la transition de la maladie rénale chronique vers le stade terminal et distinguer les patients « progressseurs » des « non progressseurs » constituent un défi pour la néphrologie. L'évaluation des facteurs pronostiques de progression de la maladie rénale chronique, se fait par la ponction biopsie rénale (PBR) avec l'étude histologique de l'extension des lésions notamment la fibrose interstitielle et les lésions vasculaires [6]. Cependant, ce geste reste un examen invasif et risqué, malgré l'évolution des techniques de PBR échoguidée.

De nombreux marqueurs non-invasifs ont été mis au point pour évaluer cette fibrose, représentaient par des marqueurs biologiques, encore en état expérimental comme la lipocaline (NGAL) [7] le récepteur du collagène à domaine discoïdine (DDR1) [8], les produits de dégradation des protéines de la matrice extracellulaire comme l'extrémité pro-terminale de collagène de type III (PIIINP) ou (ratio PIIINP/créatinine urinaire) [9] et les mi ARN [10] et radiologiques comme l'élasto-MR et l'IRM de diffusion qui sont actuellement en cours de développement [11,12] et dont les résultats sont encourageants permettant dans certaines études d'identifier les patients avec une fibrose importante ($\geq 40\%$) avec une grande spécificité [13].

L'appréciation de ce risque, mais aussi celui d'un évènement cardio-vasculaire par un examen non-invasif, peu coûteux et d'accès facile sera d'un intérêt capital pour le néphrologue afin de renforcer les mesures de néphroprotection, de cardioprotection et de sélectionner un sous-groupe de patients qui nécessitent une surveillance étroite et un traitement plus adapté. L'échographie rénale avec mesure de l'index de résistance (IR) semble être importante.

Les résultats des études publiées concernant la corrélation de l'IR aux différents facteurs de risque de progression des maladies rénales chroniques quels soit des facteurs cliniques, biologiques et histologiques soulignent l'intérêt pronostique de l'index de résistance dans leurs prises en charge.

2. MATERIELS ET METHODES

C'est une étude descriptive longitudinale prospective, de type cohorte incluant 104 patients hospitalisés au sein du service de néphrologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) durant la période avril 2014-janvier 2019, présentant une MRC et programmés pour une PBR. La mesure de l'index de résistance a été réalisée 24-48h avant ce geste.

La collecte des données était faite par nous-même à partir des dossiers des patients, on a étudié l'âge, le sexe, le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) avec estimation du risque cardiovasculaire global (RCVG), le traitement antihypertenseur (nombre, classes, présence ou non d'un traitement antiprotéinurique). Nos patients ont bénéficié d'un examen clinique complet avec mesure de la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) selon les recommandations de la société française d'hypertension artérielle (SFHTA) par un appareil électronique marque « Boso carat professionnel » avec un brassard adapté 22-32 cm sur un malade en position couchée après un repos de 10 mn avec au moins 3 mesures consécutives à une minute d'intervalle. La moyenne des 2 dernières mesures va déterminer le niveau de pression artérielle avec calcul de la pression pulsée (PAS – PAD).

Parmi les cas étudiés, étaient exclus toutes les situations particulières qui peuvent influencer l'IR, à savoir : un souffle lombaire ou para-ombilical (sténose de l'artère rénale), la présence de signes de décompensation ascitique avec une insuffisance hépatocellulaire, la présence de signes de décompensation cardiaque (dyspnée, orthopnée ...) et les antécédents de thérapie de remplacement rénal (dialyse ou greffe rénale).

Un bilan biologique réalisé avec dosage des paramètres suivants : urée, créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) selon la formule MDRD modifiée (Modification of Diet in Renal Disease), bilan phosphocalcique, bilan lipidique, albuminémie, protidémie, ferritinémie, PTH, protéinurie des 24 heures, ratio protéinurie/créatininurie (RPC). Les données biologiques ont été recueillies de façon prospective au moment de la PBR, avec un bilan de contrôle à six, douze et dix-huit mois (créatininémie, DFGe, RPC).

Dans notre étude, l'évaluation ultrasonographique initiale (mode B et doppler) et de contrôle (mode B) étaient réalisées grâce à une sonde 3 à 5MHz sur un appareil GE Healthcare par un médecin interniste référent en échodoppler sur un patient couché en décubitus dorsal pour déterminer les dimensions du rein droit, et en léger décubitus latéral droit puis procubitus pour le rein gauche avec mensurations de la hauteur bipolaire des deux reins en mm selon le plus grand axe et la taille combinée des deux reins représentait la somme de ces deux grands axes. Le spectre de vélocité artériel a été mesuré au niveau des artères

interlobaires des pôles supérieurs, moyen et inférieur du rein et l'index de résistance était calculé selon la formule de Pourcelot comme $[(\text{Pic de vitesse systolique} - \text{vitesse télé-diastolique}) / \text{Pic de vitesse systolique}]$. La valeur moyenne des IR calculée à partir des mesures réalisées aux trois pôles était considérée comme valeur de référence.

La PBR était réalisée sous guidage échographique, après un bilan d'hémostase et un bon contrôle tensionnel et un consentement éclairé du patient. L'étude histologique a été effectuée sur des échantillons de biopsie contenant au moins 10 glomérules par une néphropathologiste référente ayant plus de 20 ans d'expérience. Le pourcentage de glomérulosclérose était défini par le nombre de glomérules scléreux /nombre total de glomérules avec quatre scores (score 1 : 0 à 25 %, score 2 : 26 à 50 %, score 3 : 51 à 75 %, score > 75 %). Le pourcentage de fibrose interstitielle était estimé de façon semi-quantitative par paliers de 25 % après une coloration par HES et le trichome de Masson. L'artériolosclérose était définie par la présence de dépôts hyalins artériolaires alors que les lésions d'artérioscléroses étaient définies par la présence d'un épaississement intimal avec trois scores : score 0 : pas d'épaississement intima, score 1 (artériosclérose modérée) : épaississement intima < épaississement média, score 2 (artériosclérose sévère) : épaississement intima > épaississement média [14,15].

Compte tenu l'évolution, la progression de la MRC a été définie par diminution de 30 % du DFG initial estimé selon la formule du MDRD [16].

Les données ont été saisies sur un fichier Excel de Microsoft office 2016 et analysées par les logiciels SPSS statistics 25 et Epi info 7.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart-type. La fréquence et le pourcentage ont été calculés pour les paramètres qualitatifs. Les corrélations des facteurs cliniques et histologiques avec les indices échographiques ont été évaluées par le test de Pearson. L'aire sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur (ROC) a été utilisée pour déterminer la valeur seuil de l'IR pour la prédiction de la progression de la fonction rénale. L'analyse multivariée par régression logistique a été utilisée pour déterminer l'odds ratio ou risque relatif de la progression de la MRC. Des analyses de Kaplan-Meier et des tests de log-Rank ont été réalisés pour démontrer le risque cumulatif de la survie rénale. $P < 0,05$ était considéré comme indiquant une différence statistiquement significative.

Les règles d'éthique ont été respectées en ce qui concerne la compatibilité de l'intérêt des malades et les objectifs du travail de recherche.

3. RESULTATS

Notre population est jeune, l'âge moyen des patients était de 39 ans $\pm$ 14 avec 61 hommes et 43 femmes. Les comorbidités les plus fréquentes étaient 56 % hypertendus, 13 % diabétiques, l'obésité était présente dans 15 % des cas, une dyslipidémie dans 21 % des cas alors que seulement 12 % des patients étaient tabagiques.

L'évaluation de la fonction rénale initiale avait montré une créatininémie sérique de $181 \pm 143 \mu\text{mol/l}$, DFGe à $61 \pm 41 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$ et une excrétion urinaire de protéine exprimée par le rapport protéinurie/ créatininurie à $511 \pm 503 \text{ mg/mmol}$. La majorité des patients présentant une MRC stade 3 (29 %), stade 1 (27 %) et stade 4 (20 %). Alors que les pourcentages des patients classés dans les stades 2 et 5 étaient 15 % et 9 % respectivement. La valeur moyenne de l'IR était $0,60 \pm 0,06$. Le reste des caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1.

Les néphropathies glomérulaires ont représenté 91% des cas, dont 26 cas de hyalinose segmentaire et focale (HSF), 20 cas de glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM), 17 cas avec des lésions de vascularite, 12 cas avec une néphropathie à IgA, 10 cas avec une lésion glomérulaire minime (LGM), 06 cas d'amylose, 02 cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP), deux cas avec une néphropathie diabétique (Glomérulosclérose diabétique). Les néphropathies vasculaires et les néphropathies interstitielles chroniques ont représenté respectivement 5 et 4 %.

Selon la nouvelle classification KDIGO 2012 avec estimation du risque relatif de progression vers l'IRCT en fonction du DFG ($\text{ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine), notre population était répartie comme suit (tableau 2) : 49,50 % avait un risque très élevé (rouge), 35,94 % avait un risque élevé (orange), 13,59 % avait un risque modéré (jaune) et seulement 0,97 % de la population avait un risque faible de progression (vert).

L'analyse des paramètres associés à la valeur de l'IR, a permis de constater que les variables positivement corrélées à la valeur de l'IR étaient l'âge ($r=0,38$, $p < 10^{-3}$), le nombre de FDRCV ($r=0,39$, $p < 10^{-3}$), la pression artérielle systolique ($r=0,395$, $p < 10^{-3}$), la pression pulsée ($r=0,51$, $p < 10^{-3}$) et la sévérité de l'HTA ($r=0,35$, $p < 10^{-3}$) attestée par le nombre des antihypertenseurs utilisés. Tandis que celles corrélées négativement étaient le DFGe ($r = -0,52$, $p < 10^{-3}$) avec des valeurs plus élevées dans les stades avancés de la MRC et la taille combinée des deux reins ($r = -0,26$, $p < 10^{-3}$). Aucune corrélation n'a été observée avec les rapports protéinurie/créatininurie ($r = 0,16$, $p=0,16$), les taux de PTH ($r = 0,38$, $p = 0,29$) et les valeurs de l'Hb ($r = -0,29$, $p = 0,46$).

En revanche, il n'y a pas une différence statistiquement significative ($P=0,36$) entre le groupe de patients sous traitement IEC/ARAII ($0,62 \pm 0,069$) par rapport à ceux qui ne recevaient pas ce type de traitement ($0,59 \pm 0,064$). Les néphropathies glomérulaires étaient majoritaires dans notre série (91 %), représentaient essentiellement par la HSF et la GEM. La valeur moyenne de l'IR au cours de ces néphropathies était respectivement $0,61 \pm 0,07$ et $0,58 \pm 0,04$.

Au cours des vascularites, l'IR était plus élevé dans la maladie de Wegner et la maladie de Goodpasture : $0,69 \pm 0,05$ et $0,66 \pm 0,06$ respectivement contre une valeur estimée à $0,56 \pm 0,05$ dans la néphropathie lupique. Dans cette étude, on a pu démontrer l'existence d'une corrélation positive et statistiquement significative non seulement entre la valeur de l'IR et le pourcentage de glomérulosclérose ($r=0,51$, $p < 10^{-3}$), mais aussi avec le pourcentage de fibrose interstitielle ($r=0,43$, $p < 10^{-3}$).

L'IR était plus élevé chez les patients présentant des lésions vasculaires ($0,63$ vs $0,57$, $p < 10^{-3}$) avec la présence des dépôts hyalins (artériolosclérose) ($0,63$ vs $0,57$, $p < 10^{-3}$). Mais aussi avec la présence des lésions d'endartérite fibreuse (artériosclérose) ($0,63$ vs $0,58$, $p < 10^{-3}$) et dont l'importance de cette dernière était associée à la valeur de l'IR la plus élevée ($0,67$ vs $0,62$, $p < 10^{-3}$). Les corrélations de l'IR avec les paramètres cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques sont résumées dans le tableau 1.

Pour étudier la valeur pronostique de l'IR, le suivi des patients à 6 mois, 12 mois et à 18 mois, avait montré que la progression de la MRC (IR moyen $0,65$ à 6 mois, $0,63$ à 12 mois et $0,62$ à 18 mois), le passage précoce à l'épuration extrarénale (IR moyen $0,68$ à 6 mois, $0,67$ à 12 mois et $0,65$ à 18 mois) et la mortalité ($0,69 \pm 0,019$ vs $0,60 \pm 0,068$) étaient associés à des valeurs les plus élevées de l'IR et que la cause du décès était une complication cardiovasculaire dans les deux-tiers des cas.

Nous avons analysé la performance diagnostique de la valeur de l'IR pour la prédiction de la dégradation de la fonction rénale durant la période de suivi. L'aire sous la courbe ROC concernant l'évolution à 12 mois était la plus élevée, estimée à $0,736$ (intervalle de confiance à 95 %, $0,632$ - $0,840$, $p < 10^{-3}$), avec une valeur seuil de $0,65$ (une sensibilité de 72,06 % et une spécificité de 65,94 %) (Figure 1).

Nous avons classé la population en deux groupes selon la valeur de l'IR (tableau 3) : les patients ayant un $IR \geq 0,65$ étaient plus âgés par rapport aux patients qui ont eu un $IR < 0,65$ (46 ± 16 vs 36 ± 12 ans, $p < 10^{-3}$), avaient un DFGe moyen initial plus bas (27 ± 17 vs 76 ± 40 ml/mn/ $1,73m^2$, $p < 10^{-3}$) et plus représentaient dans des stades avancés de la MRC avec une glomérulosclérose importante (41 ± 23 vs 12 ± 17 %), une fibrose interstitielle plus étendue (38 ± 28 vs 08 ± 14 %) et des lésions vasculaires fréquentes (78 vs 31 %), représentaient essentiellement par une

fréquence élevée d'artériolosclérose (40 vs 19 %), artériosclérose modérée (61 vs 23 %) et d'artériosclérose sévère (38 vs 00 %).

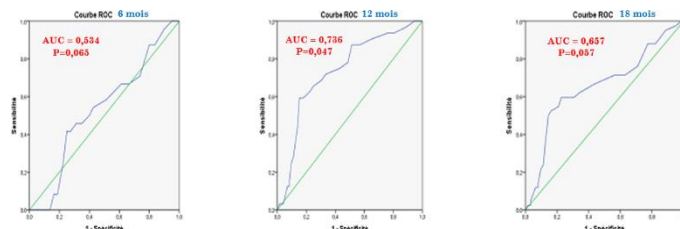


Figure 1. La courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC) pour la prédiction de la dégradation de la fonction rénale à 6,12 et 18 mois.

Nous avons analysé de survie rénale en fonction de la valeur de l'IR selon la méthode de Kaplan Mayer (figure 2), les courbes avaient montré une probabilité de survie rénale plus élevée chez les patients avec $IR < 0,65$ que ceux avec un $IR \geq 0,65$, ce dernier est considéré comme un facteur pronostique de progression de la MRC avec une différence statistiquement significative (Test de Log-Rank, $p < 10^{-3}$).

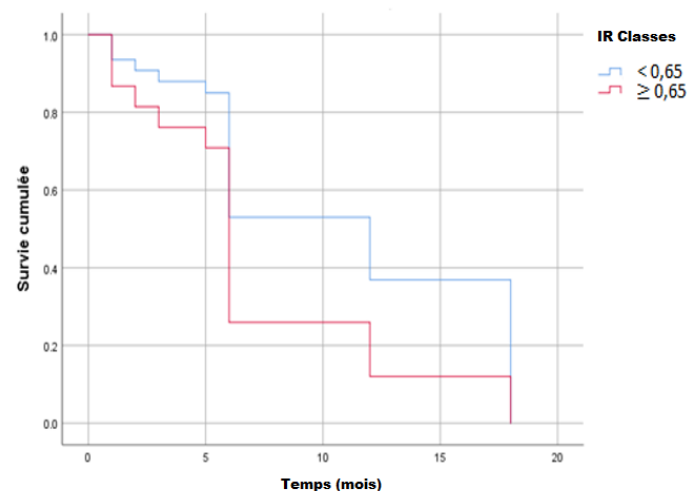


Figure 2. Courbes de survie de Kaplan-Meier de progression rénale.

L'analyse multivariée par régression logistique entre la valeur seuil de l'IR et la progression de la MRC à 6, 12 et 18 mois a permis de chercher le risque relatif de la progression de la MRC en fonction de la valeur seuil de l'IR. Après un ajustement à l'âge, au sexe et la présence ou non d'un traitement antiprotéïnurique, un $IR \geq 0,65$ représente un facteur indépendant de progression à 12 mois et à 18 mois ($p < 10^{-3}$) mais sans influence à 6 mois ou il

n'y a pas de différence statistiquement significative ($p=0,26$) (tableau 4).

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients selon les paramètres étudiés et leurs corrélation avec l'IR.

Population d'étude		104 (100%)	Corrélation avec l'IR	
			p	r
Age moyen (ans)		39 ± 14	$p < 10^3$	0,38
Sexe	Homme (%)	59	$0,01$	
	Femme (%)	41		
Nombre de FDRCV (%)	0	32	$p < 10^3$	0,39
	1	35		
	2	21		
	≥ 3	12		
PAS moyenne (mm Hg)		133 ± 18	$p < 10^3$	0,39
PAS moyenne (mm Hg)		18		0,02
PP moyenne (mm Hg)		82 ± 11	$p < 10^3$	0,51
		50 ± 13		
	0	43		
	1	28		
	2	15		
Nombre des antihypertenseur (%)	≥ 3	14		
Traitement IEC/ARA II (%)		45,19	0,35	
Creatininémie (μmol/l)		181 ± 143		
DFG _e (ml/min/1,73m ²)		61 ± 41		
Stade MRC (%)	1	27	$p < 10^3$	-0,52
	2	15		
	3	29		
	4	20		
	5	9		
PTH (pg/ml)		76 ± 77	0,29	0,38
RPC (mg/mmol)		511 ± 503	0,16	0,16
Taille combinée des reins (mm)		210 ± 23	$p < 10^3$	-
IR moyen		0,60 ± 0,06		
Lésions histologique (%)	Glomérulosclérose	66,35	$p < 10^3$	0,51
	Fibrose interstitielle	53,85	$p < 10^3$	0,43
	Lésions vasculaires	48,04	$p < 10^3$	
	Artériolosclérose	38,24	$p < 10^3$	
	Artériosclérose	37,49	$p < 10^3$	
	Modérée	7,69	0,01	

Sévère 29,80
Un IR ≥ 0,65 constitue un risque de 2,57 d'avoir une progression de la MRC à 12 mois ; IC 95 % (0,61-10,70) et un risque de 7,25 d'avoir une progression à 18 mois ; IC 95 % (1,58-33,12).

Tableau 2. Répartition de la population selon la classification KDIGO 2012.

stade	< 30 mg/g	30-300mg/g	> 300mg/g	Total général
G1 ≥90		8,74%	18,45%	27,18%
G2 : 60-90	0,97%	4,85%	9,71%	15,53%
G3a : 45-59		6,80%	10,68%	17,48%
G3b :30-44	0,97%	4,85%	4,85%	10,68%
G4 :15-29		12,62%	9,71%	22,33%
G5 ≤15		4,85%	1,94%	6,80%
Total général	1,94%	42,72%	55,34%	100%

Risque de progression faible
 Risque de progression modéré
 Risque de progression élevé
 Risque de progression très élevé

4. DISCUSSION

La MRC est un problème majeur de santé publique, elle constitue un facteur de risque connu d'insuffisance rénale terminale et de maladies cardio-vasculaires. Le dépistage précoce et la prise de décisions thérapeutiques adéquates sont essentielles pour limiter sa progression, mais aussi diminuer la morbidité cardiovasculaire. Pour cela, il est d'une importance vitale de prédire le pronostic à temps afin de réduire ces complications.

La progression de la MRC commence tout d'abord par des modifications adaptatives de l'hémodynamique rénale et se traduit par l'augmentation de la résistance intrarénale avant même les stades avancés de la MRC, qui peut être évaluée par le calcul de l'IR par un écho doppler, qui est un paramètre fiable, reproductible [17-19], non-invasif et peu coûteux.

La plupart des études réalisées montrent que l'IR moyen est significativement plus élevé chez des patients présentant une MRC par rapport à celui mesuré chez des sujets sains [20] avec des valeurs moyennes comprises entre 0,63 et 0,70 [20-28]. Cependant seuls Ikee et al [25] et Peterson et al [29] ont rapporté des valeurs extrêmes basses et hautes, respectivement 0,55 ± 0,05 et 0,76 (0,64 à 0,87) probablement expliqué par la fréquence élevée des stades avancés de la MRC de la population d'étude.

En accord avec des études antérieures [30-35], nous avons mis en évidence que l'élévation de la valeur de l'IR était bien corrélée à l'âge ($r = 0,39$, $p < 10^3$), au niveau de la pression artérielle

systolique ($r = 0,39$, $p < 10^3$) et la pression pulsée ($r = 0,51$, $p < 10^3$) mais pas avec la pression artérielle diastolique ($r = 0,107$, $p = 0,021$). Cependant Bigé et al [36] ont montré que l'IR n'était associé ni à la pression artérielle systolique ($r = 0,08$, $p = 0,55$) ni à la pression artérielle diastolique ($r = -0,16$, $p = 0,21$) mais bien corrélé à la pression pulsée ($r = 0,30$, $p < 10^3$) et ils ont considéré que l'IR était le reflet du retentissement de l'hypertension artérielle que l'hypertension artérielle elle-même et que l'élévation de la pression pulsée peut être expliquée par la rigidité artérielle liée à l'âge et qui se traduit par une HTA systolique.

Tableau 3. Les caractéristiques cliniques initiales et évolutifs des patients en fonction de la valeur seuil de l'IR.

		IR $\geq 0,65$	IR $< 0,65$	p
N		32	72	
Age		46 $\pm$ 16	36 $\pm$ 12	$p < 10^3$
HTA		25	34	
PAS		144 $\pm$ 22	128 $\pm$ 14	$p < 10^3$
PP		60 $\pm$ 15	46 $\pm$ 9	$p < 10^3$
DFGe	initial	27 $\pm$ 17	76 $\pm$ 40	$p < 10^3$
	06 mois	29 $\pm$ 19	83 $\pm$ 43	$p < 10^3$
	12 mois	35 $\pm$ 18	83 $\pm$ 42	$p < 10^3$
	18 mois	36 $\pm$ 21	78 $\pm$ 36	$p < 10^3$
Stade de	1	00/28	28/28	
MRC	2	2/16	14/16	
	3	9/29	20/29	
	4	12/21	09/21	
	5	09/10	01/10	
Glomérulosclérose (%)		41 $\pm$ 23	12,58 $\pm$ 17,07	0,03
Fibrose interstitielle (%)		38 $\pm$ 28	08 $\pm$ 14	$p < 10^3$
Lésions vasculaires		25/32 (78 %)	23/72 (31 %)	
artériolosclérose		13/32 (40 %)	14/72 (19 %)	
Artériosclérose modérée		13/21 (61 %)	5/21 (23 %)	
Artériosclérose sévère		08/21 (38 %)	00/18 (00 %)	

Dans notre étude, il existe une relation significative entre l'IR et la présence ou non de l'HTA d'une part, d'autre part cette relation avec cette dernière était plus prononcée avec le nombre de traitement nécessaire pour un bon équilibre tensionnel suggérant ainsi que la valeur de l'IR est d'autant plus élevée avec le grade de l'HTA. Cette constatation n'a jamais été évaluée dans les études antérieures.

En accord avec les données de la littératures [32], nous avons montré une association entre la valeur de l'IR et le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaires (diabète, HTA, tabac,

dyslipidémie...), générant un terrain d'athérosclérose pour nos patients favorisant le déclin plus rapide de la fonction rénale et le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires fatales (3,84 % dans notre série). L'équipe de Radermacher et Romano avaient montré que l'élévation de l'IR était un facteur de risque indépendant de progression de la MRC et de mortalité [37,38], Doi et al ont constaté aussi qu'un IR élevé est associé à la survenue des complications cardio-vasculaires avec un risque majoré de mortalité [39]. Notre étude avait montré que la mortalité de nos patients était estimée à 5,76 % dont 4,80 % des décès étaient classés dans la zone rouge à risque très élevé de progression et que la valeur de l'IR était plus élevée $0,69 \pm 0,01$ ($p < 10^3$), ce qui concorde avec l'étude de Toledo qui avait montré qu'un IR $\geq 0,70$ était associé à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues avec une légère augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant un IR plus élevé [40].

Tableau 4. Analyse multivariée par régression logistique entre la valeur seuil de l'IR et les variables qualitatives.

	Risque relatif	95 %	C.I.	Coefficient	P
Age	1,06	1,01	1,10	0,06	$p < 10^3$
Sexe (M /F)	0,27	0,08	0,89	-1,28	0,03
TRT anti-protéïnurique (Oui/Non)	2,68	0,90	7,92	0,98	0,07
Progression 6mois (Oui/Non)	0,59	0,13	2,65	-0,52	0,26
Progression 12mois (Oui/Non)	2,57	0,61	10,70	0,94	0,01
Progression 18mois (Oui/Non)	7,25	1,58	33,12	1,98	0,01

L'élévation de l'IR était corrélée négativement au DFG ($r = -0,52$, $p < 10^3$). Ces résultats sont concordants avec celles de Peterson et al ($r = -0,50$, $p = 0,02$) [41], de Bigé et al ($r = -0,40$, $p < 10^3$) [36] et celles de Chen et al ($r = -0,31$, $p < 10^3$), suggérant ainsi que l'hypo perfusion glomérulaire était le mécanisme principal de l'augmentation de l'IR. Cependant, selon la littérature le mécanisme exact reste un sujet de débat entre des facteurs hémodynamiques systémiques adaptatifs et des anomalies structurales intrarénales [42].

Concernant la corrélation entre le stade de la MRC et l'atrophie rénale, la plupart des études avaient montré que la taille des reins est souvent affectée par la taille du corps d'un patient [43] et que de multiples affections, y compris la néphropathie diabétique, la néphropathie amyloïde peuvent également provoquer une hypertrophie rénale [26], alors que la taille des

reins est conservée dans les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP). Par conséquent, la taille des reins était considérée comme un mauvais indicateur du stade de la MRC. Cependant nos résultats ont montré une corrélation négative et statistiquement significative ($r = -0,31$, $p < 10^{-3}$) entre la taille combinée des reins et le stade évolutif de la MRC. Ces résultats peuvent être expliqués par la faible représentation de la néphropathie diabétique et amyloïde, ainsi que la faible fréquence des GNRP.

Compte tenu l'association de l'IR et les scores de différentes lésions histopathologiques, la présente étude avait montré une corrélation entre la valeur de l'IR et le pourcentage de glomérules scléreux ($r = 0,51$, $p < 10^{-3}$) mais les résultats des autres études étaient discordants entre une faible et absence de corrélation [21,25-27] alors que la présence et l'étendue de la fibrose interstitielle ($r=0,43$, $p < 10^{-3}$) était toujours corrélés avec l'élévation de l'IR et la progression de la MRC conformément avec d'autres études [25,26,36], et cela, indépendamment de leur utilisation d'un traitement néphroprotecteur (IEC,ARAII) qui paraît être utilisé à des stades avancés de la MRC ce qui est concordant avec l'étude de Kim [44].

La constatation de l'existence d'une corrélation entre l'élévation de l'IR et la sévérité des lésions vasculaires chroniques d'artériolosclérose et d'artériosclérose observées dans notre étude étaient similaire avec d'autres études [21,25,27], suggérant ainsi qu'un IR élevé est associé à des lésions vasculaires plus sévères dont elles conditionnent le pronostic rénal.

À l'aire de ces résultats, l'élévation de l'index de résistance au cours des MRC est liée à l'importance des lésions histologiques de fibrose interstitielle qui exerce une hyper pression sur les vaisseaux péri tubulaires, des lésions de glomérulosclérose et de néphroangiosclérose induisant une vasoconstriction de la circulation intrarénale secondaire à l'hypoxie et la rigidité artérielle liée à l'âge.

Les résultats de la présente étude ont permis de confirmer l'intérêt pronostique de l'IR dans la prise en charge de la MRC et de sélectionner un sous-groupe de patients à haut risque cardiovasculaire afin de leur renforcer les mesures de néphroprotection et de cardioprotection.

Cette étude n'a suggéré aucun paramètre capable de remplacer la biopsie rénale qui reste un examen de référence pour le diagnostic et le pronostic de la MRC. Elle a cherché à étudier des corrélations entre l'IR et certains paramètres cliniques, biologiques, radiologiques et surtout histopathologiques, dont il est proposé comme un indicateur pronostique dans la prise en charge des MRC.

Notre travail permet de renforcer encore cette corrélation et que l'élévation de la valeur de l'index de résistance chez les patients

avec maladie rénale chronique est associée à la présence des lésions histologiques étendues avec un pronostic défavorable et de définir aussi un seuil pronostique de progression de cette pathologie.

5. CONCLUSION

La MRC représente un véritable problème mondial de santé publique. Sa progression est liée surtout à l'importance des lésions histologiques soulignant l'importance et la valeur pronostique de la PBR. La présente étude souligne l'intérêt pronostique de l'IR dans la progression des MRC et permettant de le proposer comme un paramètre complémentaire aux résultats de la PBR dans leurs prises en charge. Baisser la valeur de l'IR à un niveau acceptable pourra retarder la progression de la MRC et diminuer l'incidence d'événements cardio-vasculaires d'où l'intérêt d'introduire précocement les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone pour améliorer le pronostic cardio-rénal chez les patients atteints de MRC.

DECLARATION D'INTERETS

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêt en rapport avec cet article.

REFERENCES

- 1- Decreased G. Definition and classification of CKD. Kidney International. 2013;3:19-62. Doi: 10.1038/kisup.2012.64.
- 2- Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Åsberg A, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(8):2275-84. Doi:10.1681/ASN.2005121273.
- 3- Duranton F, Brunet P, Laville M, Landais P, et al. Prévention de la maladie rénale chronique en France : intérêt, faisabilité et difficultés. Néphrologie & thérapeutique. 2014;10(7):492-9. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2014.06.007>.
- 4- James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. Lancet. 2010;375(9722):1296-309. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)62004-3.
- 5- Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Journal of the American Society of Nephrology. 2003;14(12):3270-7. Doi: 10.1097/01.asn.0000100127.54107.57.
- 6- Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. American Journal of Kidney Diseases. 1992;20(1):1-17. Doi: 10.1016/s0272-6386(12)80312-x.
- 7- Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, et al. Lipocalin 2 is essential

- for chronic kidney disease progression in mice and humans. The Journal of clinical investigation. 2010;120(11):4065-76. Doi: 10.1172/JCI42004.
- 8- Guerrot D, Kerroch M, Placier S, Vandermeersch S, et al. Discoidin domain receptor 1 is a major mediator of inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy. The American journal of pathology. 2011;179(1):83-91. Doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.023.
- 9- El Ghoul B, Squalli T, Servais A, Elie C, et al. Urinary procollagen III aminoterminal propeptide (PIIINP): a fibrotest for the nephrologist. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010; CJN. 06610909. Doi: 10.2215/CJN.06610909.
- 10- Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, et al. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2011;717(1):85-90. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.004.
- 11- Togao O, Doi S, Kuro-o M, Masaki T, et al. Assessment of renal fibrosis with diffusion-weighted MR imaging: study with murine model of unilateral ureteral obstruction. Radiology. 2010;255(3):772-80. Doi: 10.1148/radiol.10091735.
- 12- Boor P, Perkuhn M, Weibrecht M, Zok S, et al. Diffusion-weighted MRI does not reflect kidney fibrosis in a rat model of fibrosis. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2015;42(4):990-8. Doi: 10.1002/jmri.24853.
- 13- Berchtold L, Friedli I, Crowe L, Martinez C, et al. Développement d'un score combinant l'IRM de diffusion à des marqueurs sanguins pour quantifier la fibrose rénale. Néphrologie & Thérapeutique. 2018;14(5):264. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.07.037>.
- 14- Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, Uesugi N, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation. Clinical nephrology. 1998;49(1):1-8.
- 15- Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, Fogo AB, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. Kidney international. 2017;91(4):787-9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.002>.
- 16- Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. American Journal of Kidney Diseases. 2009;54(2):270-7. Doi: 10.1053/j.ajkd.2009.02.014.
- 17- Schnell D, Darmon M. Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. Intensive care medicine. 2012;38(11):1751-60. Doi: 10.1007/s00134-012-2692-z.
- 18- Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. Critical ultrasound journal. 2015;7(1):1-4. Doi: 10.1186/s13089-015-0024-6.
- 19- Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, et al. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. Intensive care medicine. 2006;32(10):1553-9. Doi: 10.1007/s00134-006-0360-x.
- 20- Galešić K, Sabljarić Matovinović M, Tomić M, Brkljačić B. Renal vascular resistance in glomerular diseases—correlation of resistance index with biopsy findings. Collegium antropologicum. 2004;28(2):667-74.
- 21- Mostbeck G, Kain R, Mallek R, Derfler K, et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. Journal of ultrasound in medicine. 1991;10(4):189-94. Doi: 10.7863/jum.1991.10.4.189.
- 22- Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. AJR American journal of roentgenology. 1990;154(6):1223-7. Doi: 10.2214/ajr.154.6.2110732.
- 23- Sari A, Dinc H, Zibandeh A, Telatar M, et al. Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. Investigative radiology. 1999;34(11):718. Doi: 10.1097/00004424-199911000-00008.
- 24- Sugiura T WA. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009;24(9):2780-5. Doi: 10.1093/ndt/gfp121.
- 25- Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. American journal of kidney diseases. 2005;46(4):603-9. Doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.006.
- 26- Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, et al. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. International journal of nephrology. 2012;2012. Doi: 10.1155/2012/139565.
- 27- Gigante A, Barbano B, Di Mario F, Rosato E, et al. Renal parenchymal resistance in patients with biopsy proven glomerulonephritis: Correlation with histological findings. International journal of immunopathology and pharmacology. 2016;29(3):469-74. Doi: 10.1177/0394632016645590.
- 28- Gulek B, Soker G, Erken E, Adam FU, et al. The Usefulness of Renal Doppler Parameters in Chronic Kidney Disease: Is There a Cut-Off Value to Estimate End Stage Kidney Disease? Open Journal of Radiology. 2016;6(01):18. Doi: 10.4236/ojrad.2016.61003.
- 29- Petersen L, Petersen J, Talleruphuus U, Ladefoged S, et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. 1997;12(7):1376-80. Doi: 10.1093/ndt/12.7.1376.
- 30- Keogan MT, Kliewer MA, Hertzberg BS, DeLong DM, et al. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. Radiology. 1996;199(1):165-9. Doi: 10.1148/radiology.199.1.8633141.
- 31- Rivolta R, Cardinale L, Lovaria A, Di FP. Variability of renal echo-Doppler measurements in healthy adults. Journal of nephrology. 2000;13(2):110-5.
- 32- Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, et al. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;22(1):163-70. Doi: 10.1093/ndt/gfl484.
- 33- Tedesco M, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, et al. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of

- hypertensive patients. *Journal of human hypertension*. 2007;21(4):291. Doi: 10.1038/sj.jhh.1002145.
- 34- Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1999;14(2):360-5. Doi : 10.1093/ndt/14.2.360.
 - 35- Boutamine S . Évaluation de la relation entre l'index de résistance rénale et le retentissement viscéral chez les patients hypertendus. Thèse. 2013(1415).
 - 36- Bigé N, Lévy PP, Callard P, Faintuch J-M, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC nephrology*. 2012;13(1):139.
 - 37- Radermacher Jr, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*. 2002;39(2):699-703. Doi: 10.1161/hy0202.103782.
 - 38- Romano G, Mioni R, Danieli N, Bertoni M, et al. Elevated Intrarenal Resistive Index Predicted Faster Renal Function Decline and Long-Term Mortality in Non-Proteinuric Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(11):2995. <https://doi.org/10.3390/jcm11112995>.
 - 39- Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):770-7. Doi: 10.1161/HYPERTENSION.AHA.112.196717.
 - 40- Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, et al. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2015;66(2):382-8. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536.
 - 41- Petersen L, Petersen J, Ladefoged S, Mehlsen J, et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(11):2060-4.
 - 42- Ștefan G, Florescu C, Sabo A-A, Stancu S, et al. Intrarenal resistive index conundrum: systemic atherosclerosis versus renal arteriolosclerosis. *Renal Failure*. 2019;41(1):930-6. Doi: 10.1080/0886022X.2019.1674159.
 - 43- Miletić D, Fučkar Ž, Šustić A, Mozetič V, et al. Sonographic measurement of absolute and relative renal length in adults. *Journal of clinical ultrasound*. 1998;26(4):185-9. Doi: 10.1002/(sici)1097-0096(199805)26:4<185::aid-jcu1>3.0.co;2-9.
 - 44- Kim JH, Lee SM, Son YK, Kim SE, et al. Resistive index as a predictor of renal progression in patients with moderate renal dysfunction regardless of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor antagonist medication. *Kidney research and clinical practice*. 2017;36(1):58. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.1.58.