



HAL
open science

Identification de la néphropathie ischémique comme potentiel outil diagnostique de la néphropathie associée au syndrome des antiphospholipides dans le lupus érythémateux systémique

Camille Rapoport

► **To cite this version:**

Camille Rapoport. Identification de la néphropathie ischémique comme potentiel outil diagnostique de la néphropathie associée au syndrome des antiphospholipides dans le lupus érythémateux systémique. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-04042723

HAL Id: hal-04042723

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042723v1>

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

par

Camille Rapoport

Le 25 septembre 2020 à Nancy

**Identification de la néphropathie ischémique comme potentiel outil
diagnostique de la néphropathie associée au syndrome des
antiphospholipides dans le lupus érythémateux systémique**

Membres du jury:

Monsieur le Professeur Gauchotte
Monsieur le Professeur Duong Van Huyen
Monsieur le Professeur Wahl
Monsieur le Professeur Frimat
Monsieur le Professeur Zuily

Président de thèse
Directeur de thèse
Juge
Juge
Directeur de thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT
Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1e sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1re sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Guillaume Gauchotte

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en anatomie et cytologie pathologiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Jean-Paul Duong Van Huyen

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en anatomie et cytologie pathologiques

Merci d'avoir repris la direction de cette thèse et de m'avoir guidée. Merci pour ton enseignement précieux, pour les moments partagés, toujours dans la bonne humeur, qui rendent le travail très agréable. Merci pour tes conseils et ta patience. J'espère être à la hauteur des tâches que tu me confies et continuer à travailler avec toi à l'avenir.

Puisses-tu trouver dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Denis Wahl

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Médecine Vasculaire

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres du jury de notre thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration, de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Luc Frimat

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Néphrologie

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Stéphane Zuily

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Médecine Vasculaire

Nous vous sommes reconnaissante d'être à l'initiative de ce travail passionnant. La qualité de votre travail, votre rigueur et l'étendue de vos connaissances sont pour nous autant de sources d'inspiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

Au Dr Bernadette Aymard pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas en néphrologie. A toute l'équipe du Centre de Pathologie de Metz.

Au Pr Duong Van Huyen, au Dr Rabant et à toute l'équipe médicale et paramédicale d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital Necker pour leur enseignement précieux et leur convivialité,

A toute l'équipe médicale et paramédicale d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Nancy pour leur enseignement et encadrement,

A toute l'équipe médicale et paramédicale d'anatomie et cytologie pathologiques du CHR de Metz pour leur enseignement, encadrement et accueil chaleureux,

A toute l'équipe médicale et paramédicale de néphrologie du CHR de Metz pour leur accueil chaleureux et m'avoir donné le goût de la spécialité,

A toute l'équipe médicale et paramédicale d'anatomie et cytologie pathologiques du centre de pathologie Emile Gallé pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'interne,

A toute l'équipe du CEMI de Vandoeuvre-lès-Nancy pour leur accueil et leur expérience,

Et enfin à toute l'équipe médicale et paramédicale d'anatomie et cytologie pathologiques de la Pitié-Salpêtrière pour m'avoir accompagnée dans mes derniers pas d'interne

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières	
REMERCIEMENTS	7
SERMENT	14
PREMIERE PARTIE: INTRODUCTION	18
I. Le syndrome des antiphospholipides	19
1. Historique	
2. Définitions	
3. Epidémiologie	
4. Physiopathologie	
5. Critères de classification	
5.1. Critères cliniques	
5.2. Critères biologiques	
6. Autres manifestations cliniques rencontrées au cours du SAPL	
7. Le SAPL associé au lupus érythémateux systémique	
8. Critères de classification du lupus érythémateux systémique	
II. La néphropathie associée au SAPL	27
1. Clinique	
2. Histopathologie	
3. L'APSN lors du SAPL primitif	
4. L'APSN lors du SAPL associé au lupus érythémateux systémique	
5. Association entre aPL et APSN	
6. Pourquoi s'intéresser à l'APSN ?	
6.1. Impact de l'APSN sur le pronostic des patients lupiques	
6.2. Impact thérapeutique de l'APSN	
DEUXIEME PARTIE: ARTICLE ORIGINAL	33
TROISIEME PARTIE: CONCLUSION ET PERSPECTIVES	61
LEXIQUE ET BIBLIOGRAPHIE	69

Identification de la néphropathie ischémique comme potentiel outil diagnostique de la néphropathie associée au SAPL dans le lupus érythémateux systémique

Liste des abréviations :

ACF : atrophie corticale focale

aCL : anticorps anticardiolipines

aPL : anticorps antiphospholipides

APSN : néphropathie associée au SAPL

β 2GPI : β 2 Glycoprotéine I

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse

GMT : thrombose des capillaires glomérulaires

GN : glomérulonéphrite lupique

HIF : hyperplasie intimale fibreuse

LA : anticoagulant circulant de type lupique

LES : lupus érythémateux systémique

MAT : microangiopathie thrombotique

SAPL : syndrome des anticorps antiphospholipides

**PREMIERE PARTIE:
INTRODUCTION GENERALE**

INTRODUCTION

I. Le syndrome des antiphospholipides

1. Historique

Soulier et Boffa découvrirent l'association entre avortements multiples, thromboses et anticoagulant circulant de type lupique « LA » en 1980. Harris et Hughes découvrirent en 1985 l'association entre lupus érythémateux systémique « LES », thromboses veineuses, avortements à répétition, trouble du système nerveux central et la présence d'anticorps anticardiolipines « aCL » (syndrome des anticardiolipines, ou syndrome de Hughes).

2. Définitions

Les phospholipides sont des lipides contenant un ou plusieurs radicaux phosphate (en particulier ceux dérivant du glycérol (phosphoglycérides voire glycérophospholipides) ou de la sphingosine (sphingolipides)). Ils sont polaires, organisés en double couche, et entrent en jeu dans la structure et les fonctions de la membrane cellulaire. Les anticorps antiphospholipides « aPL » sont dirigés contre les phospholipides, contre les protéines liant les phospholipides (cofacteurs) ou contre les deux. Il est admis que les aPL considérés comme pathogènes sont ceux dirigés contre des cofacteurs comme la β 2 glycoprotéine I « β 2GPI » ou la prothrombine.

Le syndrome des antiphospholipides « SAPL » est une maladie auto-immune systémique, caractérisée par des épisodes thrombotiques artériels ou veineux ou des complications obstétricales, en présence d'anticorps antiphospholipides « aPL » (LA, aCL et anti- β 2GPI), persistants dans le temps.

Il est dit primitif dans 47% des cas ou associé dans 53% des cas, s'il apparaît dans un contexte de maladie auto-immune sous-jacente, principalement le LES. Une

forme menaçante peut rarement apparaître, avec des thromboses multiorganes. C'est le syndrome catastrophique des antiphospholipides.

3. Epidémiologie

La prévalence des aPL chez les individus sains s'étend de 0 à 5%. Seule une minorité de ces individus développera un SAPL (1). L'incidence du SAPL est de 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an et la prévalence est de 40 à 50 cas pour 100 000 personnes (1). De ce fait, seul un faible pourcentage de patients présentant une thrombose veineuse ou artérielle a en réalité des aPL à un titre significatif et persistant. La prévalence des aPL (persistants) est de 20-30% au sein d'une population lupique. Un tiers de ces patients lupiques ayant des aPL positifs développera une thrombose durant leur suivi (2). Au sein de ce groupe, 70% des patients remplissent les critères de classification dits « majeurs ». Dans ce sous-groupe (LES + aPL + critères majeurs), entre 22 et 32% des patients auraient une néphropathie associée au SAPL « APSN » (3). Dans ces deux types de situations (LES + aPL et LES + aPL + thrombose), la fréquence des thromboses est plus élevée lorsque le test aPL positif est un LA.

Etant donné le manque de standardisation des techniques de laboratoire pour la détection des aPL, ainsi que l'influence de facteurs ajoutés, il est difficile d'estimer le risque thrombotique précis associé aux aPL. Une étude suggérait que parmi les patients ayant des aPL positifs mais par ailleurs sains (pas de lupus et pas d'autres facteurs de risque), le risque de développer une thrombose était inférieur à 1% par an. Ce pourcentage s'élevait à 10% par an chez les femmes ayant un antécédent de SAPL obstétrical, et à plus de 10% par an chez les patients avec antécédent de thrombose veineuse et ayant arrêté leur traitement anticoagulant dans les 6 mois précédents (4). Le Global APS Score (GAPSS) est un score qui prédirait mieux l'incidence de la thrombose que la présence d'aPL seule (5). Il prend en compte les données biologiques et cliniques (6).

Les recommandations EULAR pour la prise en charge du SAPL ont défini plusieurs profils de patients selon leur risque thrombotique et obstétrical :

- Un profil à haut risque définit par la persistance d'un LA, ou la combinaison de deux aPL, ou la triple positivité des aPL, ou la persistance d'un titre élevé d'aPL.
- Un profil à bas risque définit par un aCL ou β 2GPI isolé à titre faible ou modéré, particulièrement s'il est transitoire.
- Un profil à risque modéré définit par un isotype IgG et ou IgM d'aCL présent dans le sérum ou le plasma à des titres > 40 GPL ou > 40 MPL ou supérieur au 99e percentile, mesuré par ELISA standardisé ; ou un anticorps IgG et / ou IgM anti β 2GPI présent dans le sérum ou le plasma à un titre supérieur au 99e percentile, mesuré par ELISA standardisé (7).

En plus de ces caractéristiques, d'autres facteurs cliniques et biologiques entrent en compte dans le risque thrombotique. En effet, au moins 50% des patients ayant des aPL et ayant fait une thrombose avaient des facteurs de risque additionnels au moment de l'évènement, comme la présence d'un lupus sous-jacent, de phénotypes génétiques prothrombotiques, et de facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (8) (9) (10) (11). Des facteurs de risque transitoires ou acquis comme le tabac, l'immobilisation prolongée, la chirurgie, l'utilisation d'une pilule contraceptive ou d'une hormonothérapie substitutive augmenteraient aussi le risque, de même que certaines conditions médicales comme la grossesse, le syndrome néphrotique et l'inflammation chronique (9) (12).

Similairement, la véritable prévalence de l'atteinte rénale du SAPL est très dure à établir, principalement en raison d'un nombre limité de recherches histopathologiques, des contre-indications à la biopsie rénale, et de son association avec le lupus. En effet, une étude estimait l'incidence de biopsies rénales réalisées dans un contexte de SAPL primitif à 0,5% parmi toutes les biopsies réalisées en 22 ans (13). Des études rétrospectives mentionnaient une prévalence de 10%, mais dans les séries où l'APSN était étudiée intentionnellement, la prévalence se situait entre 10 et 40% (3) (14). Cependant, ces séries étaient rétrospectives et les pathologistes utilisaient des critères différents pour diagnostiquer l'APSN sur les biopsies rénales de patients lupiques (15).

4. Physiopathologie

Les aPL peuvent apparaître de manière transitoire dans la population : lors de certaines situations cliniques ou d'une erreur laboratoire et ne sont habituellement pas associés à des complications (16) (17).

Voici quelques exemples de situations cliniques pouvant induire la présence d'aPL :

- Certains traitements : b-bloquants, Interféron-a, phénytoïne
- Pathologies infectieuses : endocardites bactériennes, maladie de Lyme, syphilis, Parvovirus B19, VIH, EBV, hépatites virales
- Cancers solides ou hémopathies malignes (lymphomes)
- Apparentés de patients atteints de maladies auto-immunes

Le SAPL est médié par des aPL pathogènes qui sont dirigés contre des éléments phospholipidiques des membranes cellulaires et/ou des cofacteurs. Cependant, la présence de ces auto-anticorps, ne suffit pas à elle seule à déclencher la maladie et tous les aPL ne sont pas pathogènes. Ainsi, le schéma physiopathologique actuel est celui du « double hit ». Dans ce modèle, l'émergence de la maladie survient sur un environnement génétique prédisposé avec l'apparition des auto-anticorps dirigés contre les phospholipides/phospholipoprotéines membranaires (endothéliales en particulier). C'est le premier hit. Les facteurs de risque génétiques liés au SAPL sont nombreux (HLA par exemple) et ne suffisent pas à déclencher la maladie. A cela, vient s'ajouter un second évènement qui peut être infectieux, une exposition à des agents prothrombotiques tels que le tabac ou certains médicaments. Ce second hit pourrait aussi être génétique (autre thrombophilie, apparition d'une mutation somatique). Ce second évènement va déclencher les évènements thrombotiques grâce à l'interaction entre les aPL et la β 2GPI (18).

La β 2GPI est une protéine liant les phospholipides. La liaison des aPL à la β 2GPI sur les surfaces cellulaires active les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes, entraînant un phénotype pro-inflammatoire et pro-thrombotique ainsi qu'une activation du complément. Ce mécanisme engendre la thrombose et une

interférence potentielle avec le trophoblaste et les cellules déciduales. Des études récentes suggèrent également l'implication des polynucléaires neutrophiles avec l'expression du facteur tissulaire et le relargage de « pièges de polynucléaires neutrophiles extracellulaires » (NETosis), ainsi que l'augmentation de la régulation du complexe de mTOR sur les cellules endothéliales, ce qui pourrait contribuer à la l'APSN (19).

5. Critères de classification

Le diagnostic de SAPL est posé selon les critères de Sapporo (1999, revus à Sidney en 2005). Il est porté si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents. Cette classification ne doit pas être utilisée si moins de 12 semaines ou plus de 5 ans séparent le test positif pour les antiphospholipides et la manifestation clinique (20).

5.1. Critères cliniques

Il s'agit d'une part des thromboses vasculaires : artérielle, veineuse ou microcirculatoire. Au moins un épisode clinique dans tout tissu ou organe est nécessaire, (les thromboses veineuses superficielles ne font pas partie des critères) confirmé par l'imagerie, le doppler ou l'histologie (sans inflammation pariétale significative).

D'autre part, la morbidité gravidique est également prise en compte. Au moins une mort fœtale (dès 10 semaines de gestation) inexpliquée par ailleurs est nécessaire, sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct, ou au moins 3 avortements (avant 10 semaines de gestation) spontanés consécutifs inexpliqués, non liés à une anomalie maternelle anatomique ou hormonale, ou chromosomique parentale ou au moins une naissance prématurée avant 34 semaines, d'un nouveau-né morphologiquement normal, liée à une insuffisance placentaire, une pré-éclampsie ou une éclampsie.

5.2. Critères biologiques

- Détection d'un LA

Il s'agit de la présence d'un LA dans le plasma, au moins deux fois à 12 semaines d'écart, détecté selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis :

- par un allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : réactifs PTTLA, dRVVT, SCT...
- par l'absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes
- par la correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides
- par l'exclusion d'autres coagulopathies, telles que l'héparinothérapie ou l'inhibiteur du facteur VIII.

- Détection des anticorps anticardiolipines

Il s'agit de la présence d'un isotype IgG et/ou IgM de l'anticorps aCL dans le sérum ou dans le plasma, à titre moyen ou élevé (par exemple supérieur à 40 UI, ou supérieur au 99e percentile), à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'écart, mesuré par ELISA standardisé pour la recherche d'anticorps aCL dépendants de la β 2GPI.

- Détection des anticorps anti- β 2GPI :

Il s'agit de la présence d'un isotype IgG et/ou IgM de l'anticorps anti- β 2 glycoprotéine-I dans le sérum ou le plasma (à un titre supérieur au 99e percentile), à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'écart, mesuré en ELISA standardisé, selon les procédures recommandées.

6. Autres manifestations cliniques rencontrées au cours du SAPL

Comme les aPL sont circulants, d'autres organes peuvent être touchés par des phénomènes thrombotiques mais aussi immunologiques ou vasculaires. Il existe des manifestations cliniques fréquentes qui ne sont pour l'instant pas considérées comme des critères de classification. En effet, la classification de Sapporo actuelle ne tient pas compte des manifestations cliniques non-thrombotiques qui sont pourtant fréquemment observées en association avec la présence d'aPL (21). Ces manifestations sont dites « non-critères ». Il s'agit de :

- manifestations cutanées : livedo reticularis (symétrique et réversible) ou racemosa (asymétrique et irréversible), ulcères cutanés, hémorragies sous-unguéales, hémorragies en flammèches péri-ombilicales
- manifestations hématologiques : thrombopénie de faible intensité (supérieure à 100 000 plaquettes/m³), anémie hémolytique auto-immune
- manifestations neurologiques : migraine, atteintes centrales non thrombotiques (chorée, hypersignaux Flair, démence, myélite transverse), épilepsie, troubles cognitifs
- manifestations surrénaliennes : insuffisance surrénalienne par nécrose hémorragique (22)
- manifestations valvulaires : végétations dans l'endocardite de Libman-Sacks, épaissement global ou focal, nodules irréguliers, dysfonction valvulaire
- manifestations pulmonaires : hémorragie intra-alvéolaire, hypertension artérielle pulmonaire (3) (23) (24)
- manifestations rénales : l'APSN fait partie de ces manifestations non-critères et non des critères majeurs de classification (21).

7. Le SAPL associé au lupus érythémateux systémique

Les patients ayant un SAPL associé à un lupus présentent un tableau clinique différent de celui des SAPL primitifs. Dans le projet "Euro-phospholipid", ces patients souffraient plus fréquemment d'arthralgies, d'arthrite, de leucopénie, d'anémie hémolytique auto-immune, d'épilepsie que les patients du groupe SAPL primitif (25).

Il a été estimé que le SAPL se développait chez 50 à 70% des patients lupiques ayant des aPL après 20 ans de suivi. Contrairement, peu de patients porteurs d'un SAPL primitif développent un lupus après un temps de suivi long (26).

8. Critères diagnostiques du lupus érythémateux systémique

Les patients sont étiquetés lupiques s'ils répondent aux critères EULAR/ACR 2019 pour la classification du LES (27).

Ces critères ne peuvent être appliqués que si la recherche d'ANA (anticorps anti-nucléaire) est $\geq 1/80$ e sur cellules HEp2 ou test équivalent. Pour affirmer le diagnostic de LES, la présence d'au moins un critère clinique et d'un score ≥ 10 sont nécessaires. Un score ≥ 10 permet d'affirmer l'existence d'un lupus systémique avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 93%. Les items sont : fièvre $> 38,3^{\circ}\text{C}$ (2 points), leucopénie (3 points), thrombopénie (4 points), hémolyse d'origine auto-immune (4 points), délire (2 points), psychose (3 points), convulsion (5 points), alopecie non cicatricielle (2 points), érosion buccale (2 points), lésions cutanées de lupus discoïde ou subaigu (4 points), lésions cutanées de lupus aigu (6 points), épanchement pleural ou péricardique (5 points), péricardite aiguë (6 points), atteinte articulaire (6 points), protéinurie $> 0,5$ g/24h (4 points), glomérulonéphrite lupique de classe II ou V (8 points), glomérulonéphrite de classe III ou IV (10 points), aCL ou anti- $\beta 2\text{GPI}$ ou LA (2 points), C3 ou C4 abaissé (3 points), C3 et C4 abaissés (4 points), anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm (6 points).

II. La néphropathie associée au SAPL

Le SAPL peut affecter n'importe quelle partie de la vascularisation rénale, comme les artères et veines rénales, les artères intrarénales, les artérioles, et enfin les capillaires glomérulaires. En plus des manifestations thrombotiques des gros vaisseaux rénaux qui font partie de la classification de Sapporo, des lésions microcirculatoires caractéristiques qui forment l'APSN font partie des manifestations « non-critères ».

L'APSN est rare : sa prévalence est de 9% chez les patients SAPL primitifs et de 32% chez les patients lupiques ayant un SAPL associé (28).

1. Clinique

La présentation clinique de l'APSN est celle d'une néphropathie vasculaire avec hypertension artérielle, légère insuffisance rénale aiguë ou chronique et protéinurie de faible débit (29). L'hématurie peut être présente dans un peu plus de la moitié des cas (30).

Dans une large série de biopsies rénales avec SAPL, Nochy et al. retrouvaient la présence d'une hypertension artérielle systémique chez 93% de leur patients, ce qui en faisait la manifestation clinique la plus commune de l'APSN. L'hypertension était sévère dans 31% des cas et maligne dans 12%. Elle est donc considérée comme le signe le plus important de l'activité rénale, surtout en cas d'hypertension nouvelle ou d'aggravation d'une hypertension précédemment documentée et contrôlée (30) (31).

2. Histopathologie

Le diagnostic histologique est difficile. Les patients sont fréquemment biopsiés par voie transjugulaire en raison de leur anticoagulation. Ainsi, les biopsies rénales sont profondes et de qualité médiocre. De plus, il n'est pas retrouvé de dépôts

significatifs en immunofluorescence ou en microscopie électronique (28). Les seuls dépôts observés peuvent être des dépôts de fibrine et parfois de C3 dans la hyalinose artériolaire (30).

3. L'APSN lors du SAPL primitif

L'APSN est définie par des lésions vaso-occlusives des vaisseaux intrarénaux, associées à des thromboses aiguës et des occlusions fibreuses anciennes, entraînant la fibrose, la thyroidisation tubulaire, l'atrophie corticale focale « ACF » et la sclérose glomérulaire.

Le diagnostic histologique de l'APSN a été défini pour la première fois en 1999 par Dominique Nochy. Après avoir examiné les biopsies rénales de 16 patients ayant un SAPL primitif, Nochy et al. suggéraient qu'au moins une des lésions suivantes devait être détectée pour établir le diagnostic d'APSN: lésions de microangiopathie thrombotique « MAT » (comprenant les thrombi de fibrine), hyperplasie intimale fibreuse « HIF » des artères interlobulaires, thromboses organisées et recanalisées artérielles et artériolaires, occlusions fibreuses artérielles et artériolaires et ACF (30). Pour Nochy, l'HIF, quand elle était extensive, pouvait entraîner les occlusions fibreuses artérielles et artériolaires puis les thromboses organisées et recanalisées. La forme aiguë était représentée par la MAT et la forme chronique par l'ACF, l'HIF, les thromboses organisées et recanalisées, et les occlusions fibreuses.

Cette néphropathie était associée à LA, aux thromboses artérielles et à la perte foetale, à un risque plus élevé d'hypertension artérielle, à des taux de créatinine plus élevés et à une fibrose interstitielle, tous facteurs prédictifs de mauvais pronostic rénal.

En plus de cette néphropathie vaso-occlusive, Fakhouri et al ont décrit des lésions glomérulaires associées au SAPL. Ils relurent 29 biopsies rénales dans un contexte de SAPL primitif: 20 biopsies montraient des lésions vasculaires caractéristiques du SAPL et 9 des lésions glomérulaires, en l'absence d'autre maladie auto-immune sous-jacente. Ils retrouvèrent 3 cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse « GEM », 3 cas de hyalinose segmentaire et focale, 2 cas de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux de C3 et 1 cas de vascularite pauci-immune. Dans 6 cas, des lésions vasculaires suggestives de l'APSN étaient associées: thrombi

intra capillaires glomérulaires dans 4 cas, thrombi artériolaires dans 2 cas, HIF dans 2 cas et ACF dans 1 cas. En immunofluorescence, des dépôts d'IgG et de C3 extra-membraneux étaient retrouvés dans les 3 cas de GEM ainsi que des dépôts pariétaux modérés de C1q dans 1 cas de GEM (13).

De même, Sinico et al. étudièrent 10 biopsies de patients SAPL primitifs. 4 patients présentaient une GEM, 2 patients une MAT, 2 patients une glomérulonéphrite proliférative, et 2 une néphropathie vasculaire chronique caractéristique du SAPL. L'étude en immunofluorescence des 4 cas de GEM retrouvaient des dépôts extra-membraneux d'IgG, IgM, C3 et C1q (32).

Des case reports additionnels ont décrit des lésions de glomérulonéphrite proliférative sur des biopsies de patients SAPL primitifs, sans lésions de MAT ou lésions vasculaires associées à l'APSN (33) (34).

4. L'APSN lors du SAPL associé au LES

Daugas observa en 2002 les mêmes lésions histologiques chez 114 patients lupiques ayant un SAPL associé, avec ou sans lésions de glomérulonéphrite lupique (GN). Il rapporta également que l'APSN était retrouvée dans 22% des cas sur des biopsies de patients n'ayant pas de critère clinique de classification du SAPL. Cela suggérait l'existence d'atteintes vasculaires rénales isolées liées aux aPL dans le cadre du LES.

Dans une cohorte Thaïlandaise, les lésions d'APSN étaient présentes chez 34% des 150 patients ayant eu une biopsie rénale montrant une néphrite lupique. L'APSN était corrélée aux indices d'activité et de chronicité du lupus, aux classes III et IV de la glomérulonéphrite lupique et à l'insuffisance rénale chronique terminale (35). Dans une étude Mexicaine, l'APSN était présente sur 10% des 162 biopsies montrant une néphrite lupique. Elle était associée à la glomérulonéphrite rapidement progressive et au décès durant le temps de suivi (36).

Cependant, les lésions de MAT ne sont pas pathognomoniques de l'APSN. Les autres causes de MAT doivent être éliminées avant de considérer les lésions de MAT comme spécifiques. Il s'agit du purpura thrombotique thrombocytopénique, du

syndrome hémolytique et urémique atypique, du HELLP syndrome, de l'hypertension artérielle maligne, de la sclérodermie systémique, de la pré-éclampsie ou de l'éclampsie, et de certains traitements (Ciclosporine et chimiothérapies comme la Mitomycine C et la Gemcitabine).

5. Association entre aPL et APSN

Plusieurs auteurs ont observé une corrélation significative entre la positivité des aPL et l'APSN (3) (37) (38).

Tektonidou et al. montrèrent que dans des biopsies de néphrites lupiques, les lésions de néphropathies associées au SAPL étaient plus fréquentes si les aPL étaient positifs (39.5%) que négatifs (4.3%) (3).

L'anticoagulant circulant de type lupique est considéré comme l'anticorps le plus associé à l'APSN mais une association forte avec l'aCL a aussi été observée (13) (29) (32) (36) (39). De plus, l'incidence de l'atteinte rénale est significativement plus élevée chez les patients ayant une double ou triple positivité aux aPL (14) (40). En effet, Silvarino et al. ont montré que les patients ayant un LA et un IgG aCL positifs avaient une prévalence plus élevée d'APSN tandis que Zheng et al. concluaient que les patients ayant un LA et un anticorps anti- β 2GPI positifs étaient plus susceptibles de développer des microthromboses glomérulaires (14) (40).

D'autres études ont montré que la présence d'aPL était un mauvais facteur pronostic de la néphrite lupique. Dans une étude de 111 patients lupiques avec un temps de suivi moyen de 14 ans, la présence d'aPL était identifiée comme un facteur pronostic indépendant de la détérioration chronique de la fonction rénale ($p=0,02$) (41). De plus, l'APSN était retrouvée dans les deux tiers des cas lorsque les critères de Sapporo étaient remplis chez les patients lupiques ayant des aPL positifs. Cependant, dans d'autres études sur les néphrites lupiques, la présence d'aPL n'était pas corrélée avec la fonction rénale à long terme, ou montrait même un effet protecteur contre les dommages rénaux (42).

6. Pourquoi s'intéresser à l'APSN?

6.1. Impact de l'APSN sur le pronostic des patients lupiques

L'impact de l'APSN sur le pronostic rénal des patients lupiques reste controversé. Tektonidou et al. ont étudié l'histoire naturelle de l'APSN en réalisant des biopsies rénales répétées. Ils montrèrent qu'il existait une forme progressive entre la thrombose capillaire aiguë, l'obstruction chronique et les lésions fibreuses. La MAT était suivie par des lésions chroniques, comme l'HIF, l'ACF et des lésions scléreuses. Toutes ces lésions chroniques altèrent le parenchyme rénal et confèrent un plus mauvais pronostic (3). Or, dans une autre étude, l'APSN était retrouvée dans un quart des biopsies de néphrite lupique, paraissait indépendante de la classe et de la sévérité de la maladie lupique, et ne semblait pas conférer un plus mauvais pronostic à la néphrite lupique (43).

Dans ce contexte, des descriptions supplémentaires de la prévalence et des corrélations cliniques de l'APSN dans le cadre du LES semblent justifiées pour clarifier les implications thérapeutiques et pronostiques.

6.2. Impact thérapeutique de l'APSN

Les traitements de la néphropathie au SAPL sont mal codifiés. Le rôle de l'anticoagulation dans le pronostic rénal n'est pas encore bien établi en raison du nombre limité de patients sous anticoagulation. Néanmoins, les patients qui présentent une APSN et qui remplissent les critères de Sapporo doivent recevoir le traitement anticoagulant standard du SAPL (antagonistes de la vitamine K avec un INR cible entre 2 et 3). Il n'est malheureusement pas établi s'il faut prescrire des anticoagulants aux patients présentant une histologie d'APSN sans critères de classification du SAPL. Comme les principaux symptômes sont l'hypertension artérielle et la protéinurie, le traitement standard inclut les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Chez les patients qui présentent de manière concomitante une néphrite lupique, il est

recommandé d'utiliser de l'hydroxychloroquine et des traitements immunosuppresseurs. Les porteurs d'aPL asymptomatiques et de profils à haut risque, doivent recevoir de l'aspirine à faible dose (7). Ceci inclus donc le cas des patients présentant une APSN en présence d'aPL seuls, selon la balance bénéfice/risque (44).

En réalité, les patients ayant un SAPL souffrent d'une mortalité et d'une morbidité plus élevées en dépit d'une gestion adéquate avec les outils thérapeutiques actuels. Il est donc important de déterminer des marqueurs pronostiques optimaux et d'évaluation du risque afin d'identifier les patients à risque de complications. Ceci permettrait de leur proposer un suivi plus rapproché et des traitements spécifiques et adaptés (21).

Le but de l'étude est donc de re tester les critères diagnostiques de l'APSN décrits par Nochy et al. dans une population lupique, ayant ou non aPL et ayant ou non des critères cliniques de classification du SAPL, afin de définir les facteurs influant sur la survenue de cette néphropathie, puis d'attribuer une valeur pronostique à ces critères, afin d'aider les néphrologistes à évoquer ce diagnostic.

**DEUXIEME PARTIE:
ETUDE ORIGINALE**

Title Page

Identification of Ischemic Nephropathy as a Potential Diagnostic Feature of Antiphospholipid Syndrome Nephropathy in Systemic Lupus Erythematosus

Authors: Camille Rapoport¹, Virginie Dufrost², Isabelle Clerc-Urmès³, Luc Frimat⁴, Guillaume Gauchotte⁵, Denis Wahl², Stéphane Zuily^{2*}, Jean-Paul Duong Van Huyen^{6*}

¹ CHRU de Nancy, Pathology Department, F-54000 Nancy, France

² Université de Lorraine, Inserm UMR_S 1116 DCAC, and CHRU de Nancy, Vascular Medicine Division And Regional Competence Centre For Rare Vascular And Systemic Autoimmune Diseases, F-54000 Nancy, France

³ CHRU de Nancy, Unité de Méthodologie, Data management et Statistique UMDS, F-54000 Nancy, France

⁴ Université de Lorraine, Inserm CIC-EC CIE6 EA 4360 Apemac, and CHRU de Nancy, Nephrology and Kidney Transplant Department, F-54000 Nancy, France

⁵ Université de Lorraine, Inserm UMR_S 1256 NGERE, and Pathology Department, F-54000 Nancy, France

⁶ Paris Descartes Médecine University, Inserm UMR_S 970, and Necker University Hospital, Pathology Department, F-75015 Paris, France

*Co-last authors

Affiliation:

Corresponding author:

Prof. Jean-Paul Duong Van Huyen

Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Necker-Enfants Malades

149, Rue de Sèvres 75015 Paris, France

Email: jean-paul.duong@aphp.fr

Key words: antiphospholipid syndrome nephropathy, antiphospholipid syndrome, ischemic nephropathy, systemic lupus erythematosus

Funding: None

Conflict of interest: None

Abstract

Background: Data about histopathology features of antiphospholipid syndrome (APS) related-nephropathy (APSN) and its association with APS in the course of systemic lupus erythematosus (SLE) are sparse.

Objective: To describe histological lesions found in kidney biopsies of SLE patients presenting with lupus nephritis (LN) with regards to the presence of antiphospholipid antibodies (aPL) and APS. Associations between histological lesions aPL/APS were determined. APSN was diagnosed using revised-Sapporo criteria. Kidney biopsies were analyzed by two investigators in a blinded fashion.

Results: One hundred and three renal biopsies from 68 SLE patients were analyzed. APSN was found in 15/103 (15.5%) of all lupus nephritis (LN) biopsies and in 13/27 (48.1%) of biopsies from SLE-associated APS patients. APSN appeared more frequent in the group with definite APS ($p < 0.0001$). World Health Organization class of LN and SLE disease severity indexes did not differ between APSN-SLE and SLE groups. Histological lesions associated with aPL-positivity/APS were fibrous arteriolar occlusions ($p = 0.044$), fibrous intimal hyperplasia ($p = 0.044$) and fibrin thrombi ($p = 0.044$). Interestingly, asymmetric arteriosclerosis ($p = 0.023$) and mucoid intimal thickening ($p = 0.023$) were significantly associated with APS. More importantly, a very specific lesion of APS was an ischemic vascular fibrosis, similar to focal cortical atrophy but not limited to the subcapsular area. This new description of an “ischemic nephropathy” was only found in the presence of aPL and SLE-associated APS ($p = 0.002$).

Conclusion: APSN was demonstrated in 15% of kidney biopsies from SLE patients with LN and in half of SLE-associated APS. A new entity, the “ischemic nephropathy” was

found to be the most specific feature of APSN in SLE patients and should be confirmed in future studies.

Introduction

The antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic auto-immune disease, characterized by arterial/venous/small vessel thrombosis and recurrent pregnancy morbidity in association with persistently positive antiphospholipid antibodies (aPL), mainly lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL) and anti- β 2glycoprotein-I antibodies (anti- β 2GP1) (1). APS can be either primary or associated to some underlying autoimmune disorder, mainly systemic lupus erythematosus (2). The macrovascular thrombotic disorders are part of the revised Sapporo criteria, but other clinical manifestations associated with APS are not included in this classification. They are currently regarded as non-criteria APS manifestations (7). The APS-related-nephropathy (APSN) is one of them and corresponds to an APS-related renal disease characterized by a renal small-vessel vasculopathy (8). APS may affect any part of kidney vasculature, such as renal arteries and veins, intrarenal arteries, arterioles, and glomerular capillaries (6). APSN is clinically defined by a vascular nephropathy syndrome, associating systemic hypertension, acute and/or chronic renal insufficiency, low-grade proteinuria, and microscopic hematuria (2) (9). It was first defined as a distinct histological entity in 1999 and characterized by acute thrombosis and/or chronic arterial and arteriolar lesions. Nochy et al. suggested that at least one of the following lesions should be detected for the diagnosis of APSN: thrombotic microangiopathy (TMA), interlobular fibrous intimal hyperplasia (FIH), arterial and arteriolar recanalizing thrombi, fibrous arterial and arteriolar occlusion, and focal cortical atrophy (FCA) (8).

The prevalence of APS in SLE is estimated between 12 and 22% while aPL are encountered in SLE in 25-72% of the cases (2) (3) (4) (5). The real prevalence of renal

involvement in APS in SLE is difficult to establish, mainly due to the limitation of histopathology research, biopsy contraindications, and its association with SLE. The estimated prevalence is 9% for primary APS and 32% for SLE-associated APS (2). In lupus nephritis (LN), renal lesions related to APSN may be overshadowed by those related to the LN itself (10). Further controversy is whether APSN exerts an adverse impact on the course of LN. Some evidence seems to indicate a poorer prognosis for LN with associated APSN (2) (5) (11). It has been shown that in LN biopsy samples, APSN lesions were much more frequent in aPL-positive patients (39.5% versus only 4.3% of those with negative aPL) (4). In this setting, further descriptions of histological aspects of APSN in LN, their frequencies and clinical associations are necessary to clarify the histological diagnosis leading to therapeutic and prognostic implications.

Thus, the aims of our study were a) to describe the histological spectrum of vascular lesions found in kidney biopsies of SLE patients presenting with LN, b) to determine their frequency, c) to identify which lesions are associated with the presence of aPL and the presence of definite APS and d) to define which of these lesions are the most suggestive of APSN. This will help nephropathologists to make a more accurate diagnosis.

Material and methods

Patients

Renal biopsy specimens and clinical records from 68 patients diagnosed with SLE admitted to a tertiary care center (Nancy Academic Hospital, Vandœuvre-lès-Nancy, France) were retrospectively reviewed. Patients were recruited between November

1997 and April 2019 in dedicated cohorts for APS patients (TACT-TACIT and APLART programs) and were prospectively followed-up in the context of their usual care.

Inclusion and non-inclusion criteria

Patients with SLE according to the 1997 Updated American College of Rheumatology SLE criteria who had a kidney biopsy analyzed in the Pathology department at Nancy Academic Hospital were included in the study (12). Data from their clinical history, biology and aPL profile were obtained from clinical charts (Nephrology, Vascular and Internal Medicine departments.) Patients were classified as having APS if they fulfilled the revised Sapporo classification criteria for definite APS (13).

Exclusion Criteria

Patients with diabetes or other well identified glomerulopathies such as IgA mesangial glomerulonephritis or transplant recipients were excluded. Patients who had vascular lesions possibly due to other causes than APS, such as systemic sclerosis, hemolytic uremic syndrome, systemic vasculitis, malignant hypertension, and patients who received cyclosporine were also excluded, as well as patients having an histologically inadequate biopsy (14). Patients were not included if SLE was probable but not confirmed if aPL serology was unavailable, and if the immunofluorescence staining was not done. Only biopsies with more than ten glomeruli and two arteries were considered adequate for analysis.

Data collection

Following demographic, clinical, and serologic data were recorded: gender, age, history of clinical criteria for definite APS and non-criteria manifestations ; initial histological diagnosis; history of a systemic hypertension, hematuria, levels of serum creatinine, 24h proteinuria ; aPL profile (LA, aCL, anti- β 2GP1 antibodies).

Determination of aPL status

The presence of aPL was defined as positivity for LA and/or aCL and/or anti- β 2GPI determined by enzyme linked immunosorbent assays (ELISA). LA was assessed according to the three-steps guidelines of the Subcommittee on LA of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) using Partial Thromboplastin Time – Lupus Anticoagulant (PTT-LA) and dilute Russel's Viper VenomTime (dRVVT) reagents. In all patients, LA positivity was confirmed in absence of anticoagulants. aCL and anti- β 2GPI were tested with an ELISA. As recommended, the cut-off was defined as the 99th percentile of values of more than 100 healthy controls.

Kidney Biopsy and Renal Histopathology

Kidney biopsies were performed in SLE patients who had either proteinuria (≥ 0.3 g/day), abnormal urinary sediment, or an elevated serum creatinine level. They were performed transcutaneously in the absence of contraindications.

Light microscopic specimens were fixed in alcoholic Bouin solution, paraffin-embedded, and stained with hematoxylin eosin and safran, periodic acid-Schiff, Masson trichrome, Congo Red and silver stains. Immunofluorescence (IF) specimens

were studied with anti-heavy chain antibodies to IgG, IgA, and IgM, anti-light chain antibodies (Kappa and Lambda), antibodies to complement factors (C1q, C4, and C3), anti-albumin and anti-fibrinogen (all from DAKO, Denmark). Light microscopy sections were reviewed by two renal pathologists (CR and JPDVH) who had no knowledge of the clinical and laboratory features of the SLE patients with LN. IF results were obtained from the pathology reports.

For each renal biopsy the following elementary lesions were systematically evaluated: 1) glomeruli: number of glomeruli and number of globally sclerotic glomeruli and of ischemic glomeruli, presence of glomerular cell proliferation, glomerular deposits, capillaries thrombotic lesions, mesangiolytic, and glomerular membrane abnormalities on silver stain; 2) tubule and interstitium: inflammation and fibrosis, acute tubular necrosis (ATN), patterns and extent of tubular atrophy, FCA ; 3) vessels: a) in arterioles: arteriolar hyalinosis, arteriolar thrombosis and occlusion; b) in small arteries: arteriosclerosis, FIH, « onion-skin » intimal arrangement, mucoid intimal hyperplasia, neo-internal elastic lamina, medial smooth muscle cell hyperplasia, fibrinoid parietal necrosis and thrombosis. These pathological features are described in details in the **Supplementary** section and illustrated in **Figure 1**.

Lupus glomerulonephritis was diagnosed and classified according to the last International society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) recommendations, including the modified National Health Institute (NIH) activity and chronicity index scoring system (15). In addition, the occurrence of various glomerular disorders previously found associated with APS (membranous nephropathy, mesangial C3 nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, pauci-immune crescentic glomerulonephritis) was assessed. The diagnosis of APSN was proposed according to Sydney criteria when at least one of the lesions listed above was detected:

TMA (with fibrin thrombi in arterioles and glomeruli, organized arteriolar thrombi with or without recanalization and fibrous thrombi), FIH, organized interlobular thrombi with or without recanalization, and FCA. A composite item named « ischemic nephropathy » was created to regroup lesions related to vascular ischemia: ≥ 1 ischemic glomerulus, a striped fibrosis $\geq 25\%$, a tubular atrophy in the form of tubular thyroidization and/or endocrine tubules.

Analysis of histopathological data

The first analysis consisted of the definition of individual histopathological lesions associated with aPL and APS. For this analysis, the first kidney biopsy of each patient was analyzed (n=68). In a second analysis, lesions from all biopsies (n=103) were compared between four groups: 1) SLE patients without aPL, with no thrombotic history, 2) SLE patients without aPL but with a thrombotic history (that fulfills only clinical criteria of the revised Sapporo classification criteria), 3) SLE patients with aPL but with no thrombotic history, 4) SLE patients with associated-APS.

Statistical Analysis

Characteristics of samples were described by percentage for categorical variables and mean, standard deviation, median, quartiles and min/max values for continued variables. Pearson's Chi-square (or Fisher's Exact test as appropriate) and Wilcoxon test were applied to compare qualitative variables and quantitative variables respectively. Logistic regression models were used to determine associations between variables. Alpha risk was fixed to 5% for all analyses. All analyses were performed using SAS software 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Ethical Policies

The study is approved by the institutional regional review board (CPP III Est); written informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results

Baseline characteristics associated with aPL positivity in 68 SLE patients

After the exclusion of two patients (inadequate biopsy), 68 consecutive SLE patients were included and corresponded to a majority of women (80.9%) with a median age of 34 years (range from 16 to 73 years) at the time of biopsy. LA, aCL and anti- β 2GP1 were tested in 63, 61 and 56 patients respectively and were present in 32 patients (47.1%). Baseline characteristics of 68 included SLE patients are described in **Table 1**. To summarize, besides aPL criteria and most of the clinical criteria for definite APS, heart valve disease was more frequently seen in aPL-positive SLE patients than in aPL-negative SLE patients ($p=0.044$). Systemic hypertension, hematuria, serum creatinine levels or proteinuria did not differ between aPL-positive and aPL-negative SLE patients.

Associations between kidney pathology lesions and aPL-positivity / APS in 68 SLE patients

The results of pathological analysis of the first kidney biopsy of the 68 SLE patients are given in **Table 2**.

Number of glomeruli per biopsy was statistically associated with APS ($p=0.032$). Besides LN specific lesions, most frequent histopathological lesions were ischemic glomeruli (41.2%), interstitial fibrosis (42.6%), tubular atrophy (38.2%), fibrin arteriolar thrombi or fibrous occlusions (5.9%), and arteriosclerosis of variable severity. APSN specific lesions were present in various frequencies: glomerular capillary thrombi (2.9%) or fibrin arteriolar thrombi (5.9%), FCA (2.9%), and FIH (5.9%). Fibrin arteriolar thrombi, fibrous arteriolar occlusions and FIH were more frequent in aPL-positive than in aPL-negative patients. Similarly, membranous nephropathy was more frequently found in aPL-positive SLE patients than in aPL-negative patients without reaching statistical significance ($p=0.062$).

In the same way, lesions associated with APS were fibrin arteriolar thrombi, mucoid intimal thickening, and asymmetric arteriosclerosis.

The lupus nephritis ISN/RPS classes that were the most seen were class 3 (47.7%) and 4 (22%), but without any association with aPL and APS. The ISN/RPS activity percentage, ISN/RPS chronicity percentage, the NIH activity and chronicity index did not differ between aPL/APS positive and negative groups.

Associations between APSN lesions, ischemic nephropathy and aPL-positivity / APS in 103 kidney biopsies from 68 SLE patients

Among the whole series of 103 kidney biopsies (**Table 3**), FCA was only found in SLE-associated APS biopsies: 3 (11.1%) ($p=0.045$). Organizing interlobular thrombi with recanalization were found only in 2 biopsies from SLE-associated APS patients (7.4%), but its association with APS did not reach statistical significance. TMA was found in 11 (10.7%) biopsies: 2 (4.5%) with clinical classification criteria of APS only, 1 (6.3%) with

positive aPL only and 8 (29.6%) with SLE-associated APS. TMA was also seen in 2 (4.5%) biopsies from SLE patients without aPL, clinical classification criteria or APS. FIH was found in 5 (4.9%) biopsies, always in the presence of aPL or APS ($p=0.023$): 1 (6.3%) with aPL only and 4 (14.8%) with SLE-associated APS.

In total, 16 (15.5%) biopsies showed suggestive signs of APSN. APSN was more frequent in SLE-associated APS biopsies ($p<0.0001$). Two (4.5%) biopsies belonged to the group with clinical classification criteria only and 13 (48.1%) to the group of SLE-associated APS. One may note that signs of APSN were found in 1 (6.3%) biopsy from the group with positive aPL without clinical classification criteria of APS. Finally, APSN was found in 2 (4.5%) biopsies from SLE patients without aPL or clinical classification criteria of APS. TMA was the only sign found on these 2 biopsies. Thus, it is still possible to encounter TMA on SLE patient biopsies, probably unrelated to APS. Two (7.4%) of 13 biopsies from the group of SLE-associated APS patients showed 5 suggestive signs of APSN. Two (1.5%) biopsies showed 3 suggestive signs of APS: 1 (6.3%) from the group with positive aPL only and 1 (3.7%) from the group SLE-associated APS.

Ischemic nephropathy (**Figure 2**) was found in 7 (6.8%) biopsies, always in the presence of aPL ($n=1$) or APS ($n=6$) ($p=0.002$).

Discussion

The present work evaluates the renal histopathology of a single center series of consecutive SLE patients who were systematically evaluated for APS including a full

determination of aPL profile using LA, aCL together with anti- β 2GPI antibodies according to current guidelines and confirmed clinical classification criteria.

Our main finding was the presence of a highly specific lesion named “ischemic nephropathy”. Indeed, in addition to classical APSN lesions such as FCA, here we found that a combination of striped fibrosis, ischemic glomeruli and tubular thyroidization and/or endocrine tubular atrophy was significantly associated with aPL and APS. This “ischemic fibrosis” could be considered as a pathological equivalent to FCA, but more diffuse as not restricted to the subcapsular area.

Blinded histopathological analysis was conducted from scratch with the evaluation of the association of elementary histopathological lesions with aPL positivity and with definite APS. This allowed a comprehensive evaluation of all biopsies. Indeed, systematic analysis of renal biopsies allowed us to confirm the histopathological lesions associated with aPL and APS, including vascular damage in the microcirculation such as arteriolar thrombosis, occlusion and mucoid damage, or in the small vessels (interlobular or arcuate arteries) such as FIH, but also asymmetric arteriosclerosis. Asymmetric arteriosclerosis may be considered as a late acellular stage of FIH.

The prevalence of APSN in our overall SLE population with lupus nephritis was 15.5%, much lower than what Daugas et al. described (2). However, our study included only percutaneous biopsies, whereas in Daugas’ study, several surgical biopsies that are more prone to detect FCA were included. The prevalence of APSN in aPL-positive SLE patients was 31.3%, which was slightly lower than what was described by Tektonidou et al. (39.5%) (4). APSN was also demonstrated in 2/60 (3.3%) biopsies of LN aPL negative patients. This frequency is much lower than what was reported by Erre et al.

(16%) (10) and Cervera et al (16%) (16), but they did not test anti- β 2GP1 antibodies suggesting that some aPL-positive patients may have been missed in these studies. The prevalence of APSN was the highest in the APS group with 48.1%, which is in the low range of what has been described (42-67%) (2) (4) (10) (17). This supports the hypothesis that APSN may be a frequent, although silent, feature of APS. Interestingly, we found that one patient had APSN with aPL positivity but no APS according to the current criteria. This patient had a dual positivity for aPL (aCL + anti- β 2GP1) and 3 cardinal signs of APSN: TMA + ischemic nephropathy + FIH, which is highly suggestive of APS renal involvement. At the time of the biopsy, he also had thrombocytopenia, which is considered as a non-criteria manifestation, but this was not associated with aPL. Therefore, APSN can develop in patients who have not been – yet – diagnosed with current classification criteria for definite APS. This support that the occurrence of APSN could sometimes precede the occurrence of macrovascular thrombosis. Hence, APSN could be included in the APS clinical classification criteria. This was also suggested in a recent task force report of the non-criteria manifestations, in which APSN has been evaluated to be included in a future APS classification (19).

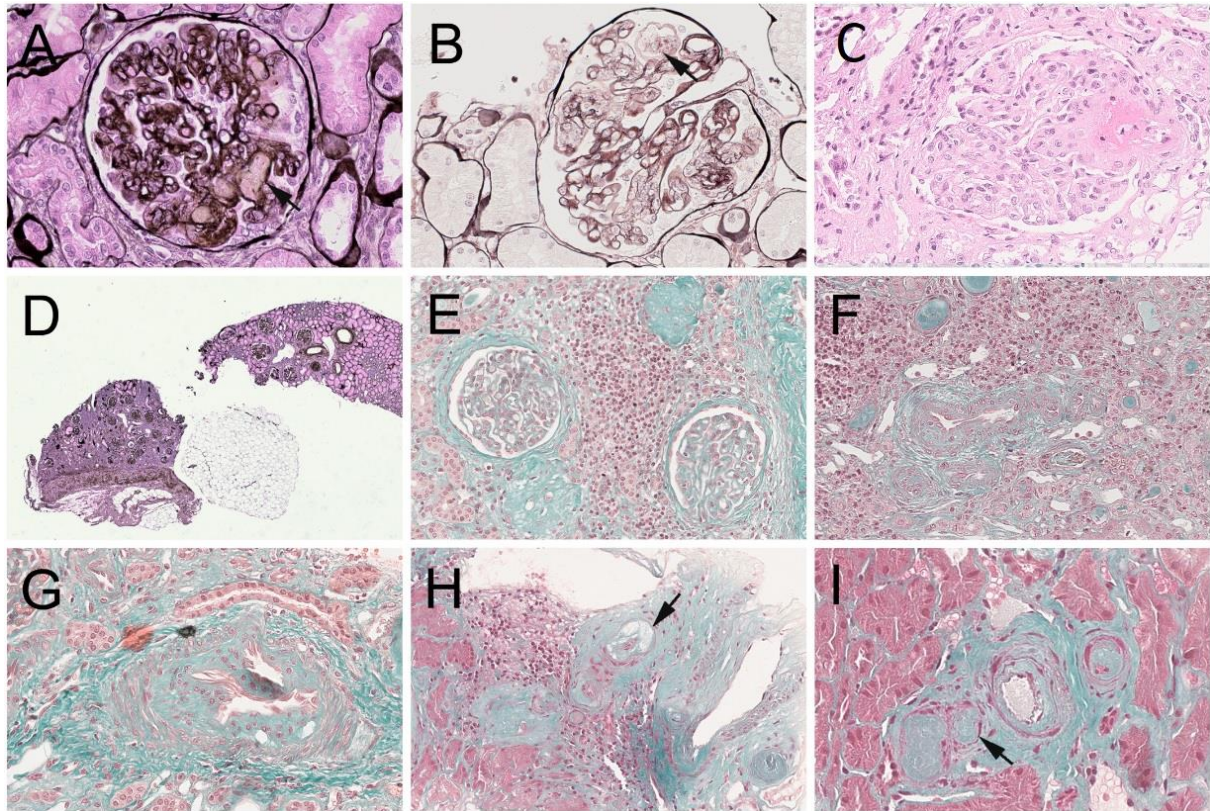
Like others, we did not find any association between aPL/APS status and the type of lupus nephritis, its activity and chronicity. In 50% of cases (8/16), APSN was found concomitantly with lupus nephritis class IV, and in 75% of cases with proliferative class III or IV, which is lower than what Cheunsuchon et al. found (86,3%) (17). A large study on 161 LN biopsies failed to demonstrate a negative prognostic role of renal vascular lesions on renal outcome and overall mortality (18). However, it is still controversial whether the occurrence of APSN should be regarded as a negative prognostic factor for poorer outcome of LN, some authors reporting poorer outcome for APSN kidneys, while others not (4) (5) (20) (21) (22). This issue is one of the limitations of our study.

Because of the small sample size, this study could not have had power enough to detect potentially important differences in histological, clinical, laboratory features between APSN and lupus nephritis alone.

In conclusion, our study confirms previous works on the histopathology of APSN in the context of SLE. We also identify a new suggestive sign of APSN, the “ischemic nephropathy”, which can be found in the presence of aPL and APS, and which is easy to diagnose on biopsies core samples, even if the capsule is not represented. It should alert the nephropathologist of the possibility of an underlying APSN on SLE patient biopsies, even if no other well-known sign of APSN is present. Further studies are needed to confirm our results.

Figures

Figure 1: Histopathology: Lesions evaluated in biopsies from SLE patients with aPL/APS



A. Fibrin thrombi occluding glomerular capillaries (arrow). Silver stain. Magnification, x400

B. Mesangiolar lesions (arrow). Silver stain. Magnification, x400

C. Fibrin thrombus occludes an afferent glomerular arteriole (TMA). Hematoxylin eosin stain. Magnification, x400

D. Focal cortical atrophy involves the superficial cortex under the renal capsule. There is a dense inflammatory interstitial fibrosis with some sclerotic glomeruli and tubular atrophy. The border between atrophic cortex and normal cortex is visible. Silver stain. Magnification x25.

E. Focal cortical atrophy with inflammatory interstitial fibrosis, sclerotic glomeruli and endocrine tubules. Masson's trichrome stain. Magnification, x200

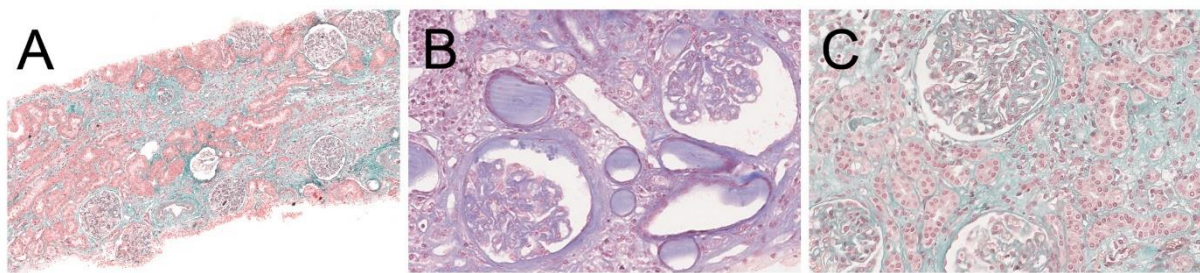
F. Fibrous intimal hyperplasia of interlobular arteries showing a plexiform vascular pattern with tortuous thickened vessels. Masson's trichrome stain. Magnification, x400

G. Fibrous intimal hyperplasia: Interlobular artery showing cellular and fibroelastic intimal thickening with a fibrous intimal projection or cushion bulging into the lumen. Masson's trichrome stain. Magnification, x400

H. Fibrous intimal hyperplasia in a mucoid form (arrow). Masson's trichrome stain. Magnification, x400

I. Fibrous arteriolar occlusion (arrow). Masson's trichrome stain. Magnification, x400

Figure 2: Ischemic nephropathy in kidney biopsy from SLE patients with aPL/APS



A. Ischemic nephropathy with moderate striped fibrosis, 1 ischemic glomerulus in the center and tubular atrophy in the form of endocrine tubules. Masson's trichrome stain. Magnification x100.

B. Ischemic nephropathy with 2 ischemic glomeruli showing a retracted flocculus, and tubular atrophy in the form of tubular thyroidization and endocrine tubules. Inflammatory interstitial fibrosis is seen in the background. Masson's trichrome stain. Magnification x200.

C. Ischemic nephropathy with interstitial fibrosis and tubular atrophy in the form of endocrine tubules. Masson's trichrome stain. Magnification x200.

Table 1: Demographic, clinical, and laboratory associations with aPL in patients with SLE

	Total n = 68	aPL – n = 36 (52.9%)	aPL + n = 32 (47.1%)	p
<i>Patients characteristics</i>				
Mean age, yr, mean±SD	34±16	36.2±16.2	31.5±15.6	0.210
Female sex, n(%)	55 (80.9)	32 (88.9)	23 (71.9)	0.075
Systemic hypertension, n(%), n = 47	29 (61.7)	14 (56)	15 (68.2)	0.391
Hematuria, n(%), n = 49	25 (51)	11 (40.7)	14 (63.6)	0.111
Serum creatinine, mg/l, mean±SD, n = 54	9.4±6.1	9.6±6.4	9.3±5.8	0.972
Proteinuria, g/day, mean±SD, n = 54	2.7±2.4	3.1±2.5	2.2±2.2	0.102
<i>Antiphospholipid antibodies, n(%)</i>	32 (47)	0 (0)	32 (100)	< 0.0001
Lupus anticoagulant, n(%)	26 (41.3)	0 (0)	26 (83.9)	< 0.0001
Anticardiolipin antibodies, n(%)	18 (29.5)	0 (0)	18 (62.1)	< 0.0001
Anti-β2-Glycoprotein I Antibodies, n(%)	8 (14.3)	0 (0)	8 (32)	0.0007
Triple positivity, n(%)	4 (6)	0 (0)	4 (12.9)	0.041
<i>Clinical criteria for APS, n(%)</i>	28 (41.2)	8 (22.2)	20 (62.5)	0.001
Arterial thrombosis, n(%)	16 (23.5)	4 (11.1)	12 (37.5)	0.01
Venous thrombosis, n(%)	15 (22.1)	5 (13.9)	10 (31.3)	0,085
Small vessel thrombosis, n(%)	7 (10.3)	1 (2.8)	6 (18.8)	0,030
Obstetrical morbidity, n(%)	3 (4.4)	1 (2.8)	2 (6.3)	0,598
<i>Non-criteria manifestation of APS, n(%)</i>	16 (23.5)	4 (11.1)	12 (37.5)	0.01
Transient ischemic attack n(%)	4 (5.9)	1 (2.8)	3 (9.4)	0.336
Livedo, n(%)	5 (7.4)	1 (2.8)	4 (12.5)	0.18
Valvular Heart Disease, n(%)	4 (5.9)	0 (0)	4 (12.5)	0.044
Pulmonary hypertension, n(%)	1 (1.5)	1 (2.8)	0 (0)	1
Adrenal insufficiency n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Thrombocytopenia n(%)	8 (25)	2 (12.5)	6 (37.5)	0.22
Cases classified as APS, n(%)	20 (29.4)	0 (0)	20 (62.5)	<0.0001

Table 2: Frequency of renal histopathological lesions in kidney biopsies from SLE patients with or without aPL/APS

	Total n = 68	aPL- n = 36 (52.9%)	aPL+ n = 32 (47.1%)	p	APS- n=48 (70.6%)	APS+ n=20 (29.4%)	p
Glomeruli							
Number of glomeruli, mean \pm SD	26.9 \pm 15.5	29.7 \pm 16.4	23.7 \pm 14	0.062	29.4 \pm 16.3	20.8 \pm 11.7	0.032
Sclerotic glomeruli, mean \pm SD	2.3 \pm 6.1	3.3 \pm 8.1	1.2 \pm 1.8	0.289	2.6 \pm 7.1	1.5 \pm 2	0.750
Ischemic glomeruli, n(%)	28 (41.2)	12 (33.3)	16 (50)	0.163	18 (37.5)	10 (50)	0.34
Glomerular capillary thrombi, n(%)	2 (2.9)	0 (0)	2 (6.3)	0.218	1 (2.1)	1 (5)	0.505
Mesangiolytic, n(%)	3 (4.4)	0 (0)	3 (9.4)	0.099	1 (2.1)	2 (10)	0.205
Double contours, n(%)	7 (10.3)	2 (5.6)	5 (15.6)	0.241	3 (6.3)	4 (20)	0.182
Proliferative lupus glomerulonephritis, n(%)	52 (76)	28 (78)	24 (75)	1	37 (77)	15 (75)	1
Membranous nephropathy, n(%)	11 (16.2)	3 (8.3)	8 (25)	0.062	6 (12.5)	5 (25)	0.279
Mesangial C3 nephropathy, n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Focal segmental glomerulosclerosis, n(%)	2 (2.9)	0 (0)	2 (6.3)	0.218	0 (0)	2 (10)	0.083
Pauci-immune crescentic glomerulonephritis, n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Interstitialium							
Focal cortical atrophy, n(%)	2 (2.9)	0 (0)	2 (6.3)	0.218	0 (0)	2 (10)	0.083
Interstitial fibrosis, n(%)	29 (42.6)	15 (41.7)	14 (43.8)	0.862	19 (39.6)	10 (50)	0.429
Fibrosis degree, n(%)				0.054			0.051
<5%	49 (72.1)	27 (75)	22 (68.8)		37 (77.1)	12 (60)	
5 to 24%	13 (19.1)	8 (22.2)	5 (15.6)		9 (18.8)	4 (20)	
25 to 49%	5 (7.4)	0 (0)	5 (15.6)		1 (2.1)	4 (20)	
> 50%	1 (1.5)	1 (2.8)	0 (0)		1 (2.1)	0 (0)	
Striped fibrosis, n(%)	8 (11.8)	3 (8.3)	5 (15.6)	0.352	4 (8.3)	4 (20)	0.221
Interstitial inflammation, n(%)	41 (60.3)	18 (50)	23 (71.9)	0.066	26 (54.2)	15 (75)	0.11
Inflammation, mean \pm SD	7 \pm 11	6.4 \pm 12.8	7.6 \pm 8.8	0.168	5.9 \pm 11.2	9.6 \pm 10.4	0.1
Tubules							
Tubular atrophy, n(%)	26 (38.2)	12 (33.3)	14 (43.8)	0.378	16 (33.3)	10 (50)	0.198
Acute tubular necrosis, n(%)	14 (20.6)	9 (25)	5 (15.6)	0.34	10 (20.8)	4 (20)	0.938
Tubular thyroidization, n(%)	11 (16.2)	5 (13.9)	6 (18.8)	0.587	5 (10.4)	6 (30)	0.069
Endocrine tubules, n(%)	3 (4.4)	0 (0)	3 (9.4)	0.099	1 (2.1)	2 (10)	0.205
Arterioles							
Fibrin arteriolar thrombi, n(%)	4 (5.9)	0 (0)	4 (12.5)	0.044	0 (0)	4 (20)	0.006

Fibrous arteriolar occlusions, n(%)	4 (5.9)	0 (0)	4 (12.5)	0.044	1 (2.1)	3 (15)	0.073
Mucoid intimal thickening, n(%)	3 (4.4)	0 (0)	3 (9.4)	0.099	0 (0)	3 (15)	0.023
Arteriolar hyalinosis, n(%)				0.27			0.247
Low	8 (11.8)	6 (16.7)	2 (6.3)		7 (14.6)	1 (5)	
Mild	2 (2.9)	1 (2.8)	1 (3.1)		1 (2.1)	1 (5)	
Severe	5 (7.4)	1 (2.8)	4 (12.5)		2 (4.2)	3 (15)	
Small arteries							
Fibrinoid necrosis in vessels wall, n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Organizing interlobular thrombi with recanalization, n(%)	1 (1.5)	0 (0)	1 (3.1)	0.471	0 (0)	1 (5)	0.294
Onion skin arrangement, n(%)	2 (2.9)	0 (0)	2 (6.3)	0.218	1 (2.1)	1 (5)	0.505
Fibrous intimal hyperplasia, n(%)	4 (5.9)	0 (0)	4 (12.5)	0.044	1 (2.1)	3 (15)	0.073
Arteriosclerosis, n(%)				0.163			0.367
Low	22 (32.4)	13 (36.1)	9 (28.1)		17 (35.4)	5 (25)	
Mild	7 (10.3)	1 (2.8)	6 (18.8)		3 (6.3)	4 (20)	
Severe	4 (5.9)	3 (8.3)	1 (3.1)		3 (6.3)	1 (5)	
Asymmetric arteriosclerosis, n(%)	3 (4.4)	0 (0)	3 (9.4)	0.099	0 (0)	3 (15)	0.023
Neo internal elastic lamina, n(%)	4 (5.9)	1 (2.8)	3 (9.4)	0.336	2 (4.2)	2 (10)	0.575
Medial hyperplasia, n(%)	6 (8.8)	2 (5.6)	4 (12.5)	0.41	3 (6.3)	3 (15)	0.349
Lupus Nephritis							
ISN / RPS class, n(%)				0.84			1
1	4 (6.2)	2 (5.7)	2 (6.7)		3 (6.4)	1 (5.6)	
2	6 (9.2)	3 (8.6)	3 (10)		4 (8.4)	2 (11.1)	
3	31 (47.7)	19 (54.3)	12 (40)		22 (46.8)	9 (50)	
4	22 (33.8)	10 (28.6)	12 (40)		16 (34)	6 (33.3)	
Segmental	11 (50)	6 (60)	5 (41.7)		9 (56.3)	2 (33.3)	
Global	11 (50)	4 (40)	7 (58.3)		7 (43.8)	4 (66.7)	
5	16 (24.6)	6 (17.2)	10 (33.3)		10 (21.3)	6 (33.3)	
ISN/RPS activity, mean±SD	32.4±32.5	30.7±29.8	34.5±35.8	0.952	32.9±30.9	30.9±37.4	0.606
ISN/RPS chronicity, mean±SD	6.1±9	5.9±7.9	6.4±10.3	0.789	5.9±8.5	6.9±10.7	0.909
NIH activity index, mean±SD	5±3.9	5.2±3.7	4.8±4.1	0.501	5±3.6	4.9±4.8	0.627
NIH chronicity index, mean±SD	1.9±2	2±2.1	1.7±1.9	0.494	1.9±2	1.9±2.2	0.994

Table 3: Association between APSN histological lesions, lupus nephritis characteristics and aPL/APS clinical criteria in 103 kidney biopsies from 68 SLE patients

	Total	Kidney biopsy for Lupus nephritis (n = 103)				p
aPL		no	no	yes	yes	
APS clinical classification criteria		no	yes	no	yes	
	n = 103	n = 44	n = 16	n = 16	n = 27	
<i>SLE disease's index</i>						
NIH activity index	99 (4.9)	43 (5.6)	16 (3.6)	16 (4.1)	24 (5.2)	0.256
NIH chronicity index	99 (2.6)	43 (2.8)	16 (3.1)	16 (1.5)	24 (2.8)	0.294
ISN / RPS lupus nephritis class						0.661
1	4 (4)	2 (4.7)	0 (0)	1 (6.3)	1 (4)	
2	7 (7)	3 (7)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (8)	
3	47 (47)	22 (51.2)	9 (56.3)	5 (31.3)	11 (44)	
4	37 (37)	15 (34.9)	4 (25)	7 (43.8)	11 (44)	
Segmental	19 (51.4)	7 (46.7)	3 (75)	4 (57.1)	5 (45.5)	
Global	18 (48.6)	8 (53.3)	1 (25)	3 (42.9)	6 (54.5)	
5	26 ()	6 ()	6 ()	6 (12.5)	8 (0)	
ISN/RPS activity, mean±SD	33.8±33.5	33.1±29.7	23.1±28.6	34.8±33.1	41.7±42.1	0.515
ISN/RPS chronicity, mean±SD	11.1±15.1	10.1±13.2	15.3±20.7	5.4±9.1	14.1±16.5	0.237
<i>APSN histopathology</i>						
Focal cortical atrophy, n(%)	3 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	0.045
Organizing interlobular thrombi with recanalization, n(%)	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0.161
TMA, n(%)	11 (10.7)	2 (4.5)	0 (0)	1 (6.3)	8 (29.6)	0.005
Fibrous intimal hyperplasia, n(%)	5 (4.9)	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	4 (14.8)	0.023
Ischemic nephropathy, n(%)	7 (6.8)	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	6 (22.2)	0.002
Number of APSN signs, n(%)						<0.0001
1	12 (11.7)	2 (4.5)	0 (0)	0 (0)	10 (37)	
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	1 (3.7)	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
5	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	
APSN, n(%)	16 (15.5)	2 (4.5)	0 (0)	1 (6.3)	13 (48.1)	<0.0001

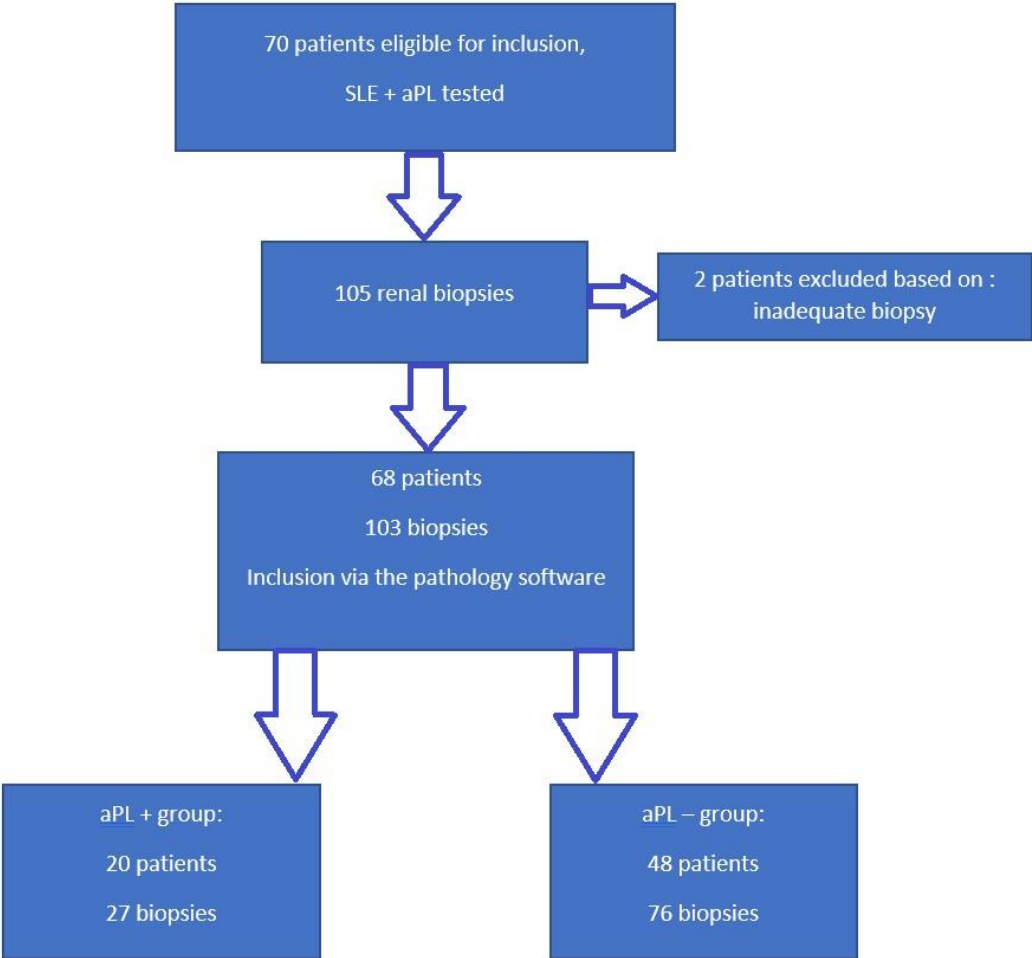
References

- (1) Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet*. 1993;342(8867):341-344.
- (2) Daugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* (2002) 13(1):42-52.
- (3) Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, Padyukov L, Svenungsson E, Gunnarsson I. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):109.
- (4) Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* (2004) 50(8):2569–79.
- (5) Miranda JM, Jara LJ, Calleja C, Saavedra MA, Bustamante RM, Angeles U. Clinical significance of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Reumatol Clin* (2009) 5:209–13.
- (6) Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36(2-3):131-140.
- (7) Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin in Arthritis Rheum*. 2018; 48(1):117-120.
- (8) Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grünfeld JP, Piette JC, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* (1999) 10(3):507–18.
- (9) Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol*. 2018;9:1181.
- (10) Erre GL, Bosincu L, Faedda R, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int* (2014) 34:535–541.
- (11) Moss KE, Isenberg DA. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:863–867.
- (12) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi:10.1002/art.1780400928.
- (13) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- (14) Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van-Groningen M, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation* 2018;102(11):1795-1814.

- (15) Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789-796.
- (16) Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G et al (2011) Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 20:165–173.
- (17) Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasuntorapoj R, Pattaragarn A, Parichatikanond P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology (Carlton)* (2007) 12(5):474–80.
- (18) Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E et al (2012) Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:757–764.
- (19) Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo M-C, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th international congress on antiphospholipid antibodies technical task force report on antiphospholipid syndrome clinical features. *Autoimmun Rev.* 2015;14:401–14.
- (20) Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, et al. Renal vascular lesions as a marker for poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:240–8.
- (21) Bridoux F, Vrtovsnik F, Noel C, Saunier P, Mougenot B, Lemaitre V, et al. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:298–304.
- (22) Silvariño R, Sant F, Espinosa G et al (2011) Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 20:721–729.

Supplementary material

Flow chart of the study:



Definition of histopathological lesions:

Glomerular sclerosis: it is linked to the accumulation of matrix material, in particular collagen I and II, associated with a rarefaction of mesangial cells. At most, there is a global, uniform and homogeneous sclerosis of the entire glomerulus. Global glomerular sclerosis marks the terminal evolution of all glomerulopathies, and of all renal diseases.

Ischemic glomeruli: retraction of the flocculus on its hilum, with enlargement of the urinary chamber, giving a wrinkled appearance of the glomerular basement membrane and a false aspect of mesangial enlargement.

Glomerular cell proliferation: increase in the number of mesangial cells beyond 3 (moderate hypercellularity) to 5 (frank hypercellularity) per mesangial stem.

Membranous nephropathy: immune deposits present on the outer side of the glomerular basement membrane, associated with more or less extensive remodelling of the capillary walls, with characteristic granular and subepithelial IgG binding on all glomeruli in immunofluorescence.

Capillaries thrombotic lesions: intracapillary deposition of fibrinocruoric material. Thrombosis of a glomerular capillary can induce necrosis with rupture of the basement membrane.

Mesangiolysis: clarified or flaky appearance of the mesangium with at most detachment of the glomerular basement membrane, disappearance of the mesangial cells and destruction of the mesangial axes.

Double contours: Enlargement of the capillary walls with formation of a neo glomerular basement membrane (clearly visible on silver stain), by interposition of abnormal material between glomerular basement membrane and the endothelial cell.

Acute tubular necrosis: tubes of preserved size with a thinned epithelium, giving a gaping appearance to the tubular lumens. The brush border of the proximal countoured tubules is lost, nuclei are condensed, epithelial cells desquamate in the lumen and tubular basement membranes are exposed. Intraluminal cells debris are also visible.

Tubular atrophy: small or enlarged tubules having a flattened epithelium and a thickened hyaline basement membrane, typically flaky and wrinkled at PAS and silver stains.

Tubular thyroidization: large areas of tubular atrophy, containing intraluminal eosinophilic material, mimicking the appearance of thyroid vesicles. These areas are rather visible in the deep cortex or medullary.

Endocrine tubules: marked tubular atrophy with small tubes resembling the glands of endocrine organs.

Focal cortical atrophy: atrophy of the sub-capsular cortical area with marked interstitial fibrosis, tubular atrophy and sometimes tubular thyroidization. Fibrinous or fibrous arteriolar occlusions are frequently seen in these areas. There is a clear delineation between the area of cortical atrophy and the unaffected renal parenchyma. Glomeruli are either small and ischemic with a retracted flocculus at the vascular pole, without proliferation or visible deposits, or large and pseudocystic, or grouped in groups of 5 to 6 sclerotic glomeruli.

Arteriolar hyalinosis: Intimal thickening of arterioles and capillaries due to the accumulation of a vitreous PAS positive substance made of plasma proteins including vitronectin.

Arteriolar thrombosis: arterioles occluded by fibrin microthrombi and fragmented red cells. Over time, all thromboses can collagenize, and evolve into mucoid and then

complete fibrous obstruction of the vascular lumen. Sometimes, these obstructed vessels become partially permeable.

Arteriosclerosis: fibrous intimal hyperplasia with lumen reduction, affecting interlobular and arcuate arteries.

Fibrous intimal hyperplasia: myofibroblastic proliferation and thickening of the intima with reduction of the lumen of interlobular arteries, giving them a tortuous appearance. Intimal projections of fibrous tissue may be visible bulging in the lumen.

« Onion-skin » intimal arrangement: it is due to a significant thickening of the artery walls with marked concentric hyperplasia of the smooth muscle cells (often seen in malignant hypertension).

Mucoid intimal hyperplasia: oedematous intimal thickening rich in glycoprotein.

Medial smooth muscle cell hyperplasia: proliferative and thickened media with hypertrophic myocytes.

Fibrinoid parietal necrosis: Homogeneous bright red appearance under the endothelium or in the thickness of the wall with often focal disappearance of smooth muscle cells (marker of malignant hypertension).

**TROISIEME PARTIE:
CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

CONCLUSION

Notre étude a évalué l'histopathologie rénale d'une série monocentrique et consécutive de patients lupiques dont le statut sérologique pour les aPL était systématiquement déterminé. Elle a confirmé les données de la littérature en retrouvant une prévalence d'aPL dans la population lupique de 47,1%. La prévalence du SAPL dans notre population était de 29,4%, et la prévalence de l'APSN de 15,5%.

Nous avons étudié de manière très précise l'histopathologie rénale, en partant de zéro, afin d'évaluer l'association des lésions histopathologiques élémentaires avec la positivité des aPL et le diagnostic de SAPL. En effet, les études antérieures portant sur l'APSN dans le cadre du SLE ont étudié l'histologie de manière très hétérogène (cf tableau 1). La plupart des études analysaient l'APSN sous sa forme aiguë et sa forme chronique. C'est le cas des études de Cheunsuchon et al., Gerhardsson et al. et Tektonidou et al. (3) (35) (45) (46). Chez Daugas et al., les cas d'ACF seules étaient classés dans un troisième groupe histologique et non dans la forme chronique (29). Les occlusions artérielles fibreuses étaient classées dans la forme chronique mais les occlusions artériolaires fibreuses n'étaient pas mentionnées. Chez Erre et al., les thromboses organisées et recanalisées n'étaient pas classées dans la forme chronique de la maladie, mais dans la MAT (forme aiguë) (43). Les occlusions artériolaires fibreuses n'étaient pas mentionnées. De plus, de manière générale, la topographie artérielle ou artériolaire des thromboses organisées et recanalisées n'était pas précisée.

Histologie

Nous avons identifié que les occlusions artériolaires fibreuses et l'HIF étaient associées à la présence d'aPL ($p=0,0442$ et $p=0,044$), que les thrombi de fibrine artériolaires étaient associés à la présence d'aPL et du SAPL ($p=0,0442$ et $p=0,006$ respectivement) alors que l'ACF était uniquement associée à la présence d'un SAPL ($p=0,045$). Nous avons également décrit pour la première fois une association entre l'artériosclérose asymétrique et le SAPL ($p=0,023$), ainsi que l'épaississement intimal mucoïde et le SAPL ($p=0,023$). L'artériosclérose asymétrique pourrait être considérée comme un stade tardif et acellulaire de l'HIF. L'épaississement intimal mucoïde était

retrouvé sur 5/103 biopsies (4,9%) et pourrait être classiquement reliée à la MAT (2 cas) ou à une HIF sous la forme de matrice extracellulaire mucoïde (3 cas). Les autres lésions élémentaires rénales n'étaient pas associées à la présence d'aPL ou du SAPL mais on notait une tendance pour les patients porteurs d'aPL à développer une GEM ($p=0,062$). Il est décrit que des aPL peuvent être retrouvés chez les patients présentant une GEM primitive mais aucune association n'est décrite (47). Une tendance à développer une fibrose interstitielle modérée était également mise en évidence chez les patients présentant des aPL et un SAPL ($p=0,054$ et $p=0,051$ respectivement), ainsi qu'une tendance à développer une pseudo-thyroïdisation tubulaire chez les patients ayant un SAPL ($p=0,069$).

Nous pourrions également avoir mis en évidence un nouveau signe diagnostique de l'APSN, sous la forme d'une fibrose d'origine vasculaire (de type ischémique), ressemblant à l'ACF mais non limitée à la zone sous-capsulaire. Il s'agirait de la « néphropathie ischémique », un facteur composite formé de plusieurs items : une fibrose interstitielle en bandes $\geq 25\%$, ≥ 1 glomérule ischémique, une atrophie tubulaire pseudo-thyroïdienne et/ou pseudo-endocrinienne. Cette néphropathie ischémique est significativement plus retrouvée en présence d'aPL et du SAPL associé au lupus ($p=0,0018$).

Le tableau suivant nous permet de comparer nos résultats par rapport à ceux de la littérature.

Tableau 1 : récapitulatif des données biologiques et histologiques analysées dans les études antérieures sur l'APSN dans le cadre du SLE

Auteur	N	Sérologie aPL	Prév. aPL (%)	Prév. SAPL (%)	MAT Glom 1	MAT AA 2	MAT AC 3	HIF (%)	ACF (%)	Thr vasc Org (%) 4	Prév. APSN chez LES (%)	Prév. APSN chez aPL+ (%)	Prév. APSN chez SAPL (%)
Miranda (1994)	108	aCL	25%	NP	30%	non	non	non	non	non	non	non	non
Bhandari (1998)	55	aCL	NP	NP	51%	non	non	non	non	non	non	non	non
Daugas (2002)	114	aCL / LA	72**/30	22	oui	oui	non	oui	oui, 15%	oui	33	22	63
Tektonidou (2004)	151	aCL, LA	54	12	oui	oui	oui	oui	oui	oui	23	39,5	67
Cheunsuchon (2007)	150	aCL, LA	23,3/9,3	16	oui	oui	oui	oui, 18,7	oui, 0	oui, 0,7	34	NP	42
Tektonidou* (2008)	23	aCL, LA, β2GPI	95,6/52,2/26,1	NA	oui	oui	oui	oui, 65,2	oui, 52,2	oui, 17,4	NA	NA	NP
Zheng (2009)	124	aCL, LA, β2GPI	NP	NP	oui	non	non	non	non	non	20,2	NP	NP
Erre (2014)	48	aCL, LA	45,8/22,9	15	oui	oui	oui	oui	oui	oui	25	25	51,7
Gerhardsson (2015) ***	112	aCL, LA	52/25/21	12	oui	oui	oui	oui	oui	oui	8,5	NP	NP

*La population de base comprend des patients ayant un SAPL associé au lupus, ** sur 90 patients des 114 patients inclus dans l'étude, *** (45), 1 : MAT Glom = MAT glomérulaire : elle comprend les thrombi de fibrine dans les capillaires glomérulaires, 2 : MAT AA = MAT artériolaire aigue : elle comprend les thrombi de fibrine artériolaires, 3 : MAT AC = MAT artériolaire chronique : elle comprend les thromboses organisées et recanalisées artériolaires ainsi que les occlusions artériolaires fibreuses, 4 : thrombose vasculaire organisée = thrombose interlobulaire organisée +/- recanalisée

Fréquence des aPL, du SAPL et de l'APSN dans la population lupique globale

La prévalence des aPL dans notre population lupique est dans la fourchette haute de prévalence des aPL décrite dans une population lupique (de 25 à 72%). Cela peut s'expliquer par le fait que les 3 types d'anticorps antiphospholipides étaient recherchés de manière systématique chez nos patients, alors que seuls les aCL étaient recherchés dans les études anciennes, de manière non systématique, suivi par

LA, puis récemment par l'anticorps anti- β 2GPI. Ainsi, dans notre cohorte, un patient présentait une positivité seule de la β 2GPI.

De même, la prévalence du SAPL dans notre population est plus élevée que celle décrite dans la littérature (de 12 à 22%). La prévalence de l'APSN dans notre population lupique est plutôt basse (pour une fourchette entre 8,5 et 34%), et bien plus faible que celle décrite par Daugas et al. (29). Cependant, notre étude n'incluait que des biopsies rénales percutanées alors que chez Daugas, quelques biopsies chirurgicales étaient incluses. Cela permettait de voir la capsule de manière certaine sur les biopsies et de pouvoir diagnostiquer une ACF, un des signes cardinaux de l'APSN.

Fréquence de l'APSN chez les patients lupiques ayant des aPL et un SAPL

La prévalence de l'APSN chez les patients lupiques ayant des aPL positifs est de 31,3%, soit une prévalence légèrement plus faible que celle décrite par Tektonidou et al. (39,5%) (3). 7 patients présentaient de la MAT, 4 patients une HIF, 2 patients une ACF et 1 patient une thrombose recanalisée sur artère interlobulaire, qui sont des signes classiquement décrits dans l'APSN. 21,9% des patients ne présentaient qu'un signe suggestif d'APSN. Chez Tektonidou et al., la lésion suggestive d'APSN la plus retrouvée n'était pas la MAT mais l'HIF (3). La prévalence de l'APSN est la plus élevée dans le groupe SAPL avec 48,1%, soit une prévalence dans la fourchette basse de ce qui a été décrit (42 à 67%). Cela soutient l'hypothèse que l'APSN est une manifestation fréquente du SAPL bien que souvent silencieuse. La prévalence de l'HIF est de 5,9% dans notre population lupique, soit bien plus basse que ce qui a été décrit par Cheunsuchon (18,7%) (35), mais leur effectif de base était bien plus élevé que le nôtre.

On constate également qu'un patient sur 16 appartenant au groupe lupus + aPL (sans SAPL) présentait une APSN. Ce patient avait une double positivité aux aPL (aCL + β 2GPI) et montrait 3 signes cardinaux de l'APSN : MAT + néphropathie ischémique + HIF, soit une atteinte rénale du SAPL fortement confirmée. Il présentait également une manifestation non-critère au moment de la biopsie, la thrombopénie, mais celle-ci n'était pas associée aux aPL. Chez Tektonidou et al., 31,7% des patients lupiques avec aPL mais sans SAPL présentaient une APSN (3). Cela peut s'expliquer par l'évolution de la classification du SAPL depuis 2004 et par un effectif plus élevé.

Une APSN était également mise en évidence sur 2/60 (3,3%) biopsies de patients lupiques sans aPL. Cette prévalence est presque identique à ce qui a été rapporté par Tektonidou et al. (4,3%), mais bien plus basse que ce qui a été rapporté par Erre et al. (16%) et Cervera et al. (16%) (3) (48) (49). Cependant, dans leurs études, l'anticorps anti- β 2GPI n'était pas testé, ce qui sous-estimait probablement le nombre de SAPL dans leur population.

Impact des aPL et du SAPL sur la sévérité du SLE

Comme dans d'autres études, nous n'avons pas retrouvé d'association entre le statut aPL et SAPL et la classe de la glomérulonéphrite lupique, son activité et sa chronicité (3). Dans 50% des cas (8/16), l'APSN était retrouvée de manière concomitante à une classe IV de glomérulonéphrite lupique, et dans 75% des cas à une classe proliférative III ou IV. Ce chiffre de 50% est plus bas que ce qu'avait retrouvé Cheunsuchon et al. (86,3%) mais leur population avec APSN portait sur 51 patients (35). Une large étude comprenant 161 biopsies de glomérulonéphrites lupiques n'a pas réussi à démontrer le rôle pronostic négatif des lésions vasculaires rénales sur la survie rénale et la survie globale (21). Cependant, le rôle de l'APSN comme facteur pronostic négatif sur l'évolution des glomérulonéphrites lupiques est toujours controversé. Certains auteurs rapportent une moins bonne survie pour les reins avec APSN, alors que d'autres non (5) (22) (49) (50).

PERSPECTIVES

L'APSN peut donc se développer chez des patients lupiques avec présence d'aPL, chez qui le diagnostic de SAPL n'a pas été ou n'a pas encore été posé. La survenue d'une APSN pourrait parfois précéder la survenue d'une thrombose macrovasculaire. De plus, il s'agit d'une manifestation fréquemment retrouvée en cas de SAPL (près de 50% des cas dans notre série). De ce fait, l'APSN pourrait être incluse dans les critères cliniques de classification du SAPL. Ceci a également été suggéré par dans le rapport du groupe de travail sur les manifestations non-critères, où l'APSN a obtenu une qualité globale des preuves modérée (51).

La néphropathie ischémique, reflet de la dégradation du parenchyme rénal d'origine vasculaire, qui peut être retrouvée en présence d'aPL et de SAPL, pourrait être un critère diagnostique sensible et facile à diagnostiquer sur les biopsies rénales, même si la zone sous-capsulaire n'est pas représentée. Une telle atteinte sur une biopsie de patient lupique, dépourvue d'anomalies vasculaires par ailleurs, devrait alerter le néphrologue sur la possibilité d'un SAPL sous-jacent, surtout si aucune atteinte thrombotique n'est présente sur la carotte biopsique prélevée. Notre effectif étant assez faible, il serait intéressant d'étudier dans une autre population si la néphropathie ischémique (distincte de l'ACF) est bien associée aux aPL et si elle est spécifique du SAPL, afin de valider notre hypothèse.

La connaissance de l'APSN ainsi que sa reconnaissance sur les biopsies rénales de patients lupiques est primordiale pour les néphrologues et néphrologues. Au-delà de son association avec de mauvais facteurs pronostics de survie rénale (comme la néphropathie ischémique citée ci-dessus), l'APSN pourrait prédire l'apparition d'autres complications graves liées au SAPL comme la thrombose artérielle (3). Dans notre étude, la survenue d'une thrombose artérielle et d'une thrombose microcirculatoire (comme la MAT) étaient significativement associées à la présence d'aPL.

Néanmoins, les patients présentant une APSN en présence d'aPL pourraient être éligibles à un traitement anticoagulant au long cours.

En effet, dans une étude multicentrique récente, 60% des patients atteints de néphrite lupique et de MAT ayant obtenu une réponse complète à un an avaient reçu un traitement par AVK ou une héparinothérapie en plus de l'immunosuppression standard pour la néphrite lupique. Cependant, la courte période de suivi, l'absence de protocole de traitement préétabli, et le mode d'administration non randomisé de l'anticoagulation doivent être pris en compte (52). L'efficacité d'autres thérapies sur les manifestations non-critères, comme les thérapies ciblées anti-cellules B, la plasmaphérèse et le Sirolimus (un immunosuppresseur inhibiteur de mTOR) nécessiteraient d'être approfondies dans le cadre de grandes études prospectives randomisées.

Notre étude possède certaines limites. En raison du faible effectif de la population, notre étude n'a pas eu assez de puissance pour détecter de potentielles

différences dans les caractéristiques histologiques, cliniques, biologiques et de survie (rénale et globale) entre l'APSN et la glomérulonéphrite lupique seule. De ce fait, il serait nécessaire d'entreprendre de larges études prospectives afin de définir l'impact de l'APSN, incluant la « néphropathie ischémique » sur l'évolution de la glomérulonéphrite lupique et sur l'utilité du traitement anticoagulant dans l'APSN.

LEXIQUE

Biologie :

- Hématurie macroscopique : hématurie visible à l'œil nu
- Hématurie microscopique : $\geq 5-10$ hématies/mm³
- Protéinurie : $> 0,3$ g/j
- Thrombopénie : diminution du nombre des plaquettes < 150 G/L
- Microangiopathie thrombotique biologique : association d'une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin avec test de Coombs négatif) et d'une thrombopénie périphérique

Clinique :

- Hypertension artérielle : tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg, sur deux mesures consécutives, ou prise d'antihypertenseurs au long cours.

Histologie :

* *Secteur glomérulaire :*

- Ischémie glomérulaire : rétraction du floculus sur son hile, avec élargissement de la chambre urinaire, donnant un aspect plissé de la membrane basale glomérulaire et un pseudo-élargissement du mésangium.
- Doubles contours : élargissement de la paroi capillaire avec formation d'une néo-membrane basale glomérulaire (bien visible à la coloration argentique de Jones), par interposition de matériel anormal entre la membrane basale glomérulaire et la cellule endothéliale.
- Mésangiolyse : aspect clarifié floconneux ou fibrillaire du mésangium, avec au maximum détachement de la membrane basale paramésangiale, disparition des cellules mésangiales et destruction des axes mésangiaux.
- Thrombose des capillaires glomérulaires : dépôts intracapillaires d'un matériel fibrinocruorique. La thrombose de capillaires glomérulaires peut entraîner une nécrose avec rupture de la membrane basale glomérulaire.

- Néphropathie mésangiale à C3 : prolifération mésangiale définie par une augmentation du nombre de cellules mésangiales au-delà de 5 par tige mésangiale, avec uniquement des dépôts de C3 mésangiaux en immunofluorescence.
- Glomérulonéphrite extra-membraneuse : dépôts immuns présents sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire, associés à des remaniements plus ou moins importants de la paroi capillaire, avec une fixation d'IgG caractéristique granuleuse et extra-membraneuse sur tous les glomérules en immunofluorescence.
- Glomérulonéphrite à croissants pauci-immune : glomérule dont plus d'un tiers de la chambre urinaire est occupé par un croissant, composé de plus de deux couches de cellules épithéliales pariétales, sans dépôts d'immunoglobulines superposables en immunofluorescence.
- Glomérulosclérose segmentaire non lupique : accumulation d'un matériel matriciel et notamment de collagène I et III dans une partie du glomérule, associée à une raréfaction des cellules mésangiales, en l'absence de dépôts d'immunoglobulines en immunofluorescence.

* *Secteur interstitiel* :

- Fibrose interstitielle : zone corticale composée de tissu fibreux
- Inflammation interstitielle : infiltration leucocytaire interstitielle.
- Atrophie corticale focale : atrophie de la zone corticale sous capsulaire avec fibrose interstitielle marquée, atrophie tubulaire et parfois pseudo-thyroïdisation tubulaire. Des occlusions artériolaires fibrineuses ou fibreuses sont fréquemment visibles dans ces territoires. La délimitation est nette entre la zone d'atrophie corticale et le parenchyme rénale non touché. Les glomérules sont soit petits et ischémiques avec un flocculus rétracté au pôle vasculaire, sans prolifération ou dépôts visibles, soit gros et pseudo-kystiques, soit regroupés en groupe de 5 à 6 glomérules scléreux.

* *Secteur tubulaire* :

- Nécrose tubulaire aiguë : tubes de taille conservée avec un épithélium aminci donnant un aspect de béance des lumières tubulaires. La bordure en brosse des tubes contournés proximaux est perdue, les noyaux sont condensés, les cellules épithéliales desquament dans la lumière et les membranes basales tubulaires sont mises à nu. Des débris cellulaires intraluminaux sont également visibles.
- Pseudo-thyroïdisation tubulaire : larges zones d'atrophie tubulaire, contenant un matériel éosinophile intraluminal, mimant un aspect de vésicules thyroïdiennes. Ces zones sont plutôt visibles dans le cortex profond ou la médullaire.
- Tubes pseudo-endocriniens : atrophie tubulaire marquée avec des tubes ressemblant aux glandes des organes endocrines.
- Atrophie tubulaire : tube de petite taille ou au contraire dilaté, ayant un épithélium aplati et une membrane basale épaissie hyaline, typiquement feuilletée et plissée aux colorations PAS et Jones.

* *Secteur vasculaire* :

- Artères : vaisseaux comprenant au moins 2 couches de cellules musculaires lisses dans la média
- Artérioles : vaisseaux comprenant moins de 2 couches de cellules musculaires lisses dans la média
- Hyperplasie intimale fibreuse : prolifération myofibroblastique et épaississement de l'intima avec réduction de la lumière des artères interlobulaires, leur donnant un aspect tortueux. Des projections intimales de tissu fibreux peuvent être visibles bombant dans la lumière.
- Artériosclérose : épaississement intimal fibreux avec réduction de la lumière, touchant les artères interlobulaires et arquées.
- Artériosclérose asymétrique : épaississement intimal fibreux avec réduction de la lumière non symétrique, touchant les artères interlobulaires et arquées.

- Hyalinose artériolaire : épaissement intimal des artérioles et des capillaires due à l'accumulation d'une substance vitreuse faite de protéines plasmatiques dont la vitronectine, PAS positive.
- Aspect en bulbe d'oignon : il est due à un épaissement important de la paroi des artères avec hyperplasie concentrique marquée des cellules musculaires lisses (souvent vu dans l'hypertension artérielle maligne).
- Nécrose fibrinoïde pariétale : aspect rouge vif homogène sous-endothélial ou dans l'épaisseur de la paroi avec souvent disparition focale des cellules musculaires lisses (marqueur de l'hypertension artérielle maligne).
- Epaissement intimal mucoïde : épaissement œdémateux de l'intima riche en glycoprotéine.
- Microangiopathie thrombotique (histologique) : occlusion non inflammatoire des artérioles ou des capillaires glomérulaires par des thrombi de fibrine (matériel éosinophile), associés à des hématies et des lymphocytes, et due à un œdème des cellules endothéliales. Les glomérules peuvent montrer des zones de mésangiolyse et une interposition mésangiale diffuse avec formation de doubles contours de la membrane basale glomérulaire. En immunofluorescence, la fibrine peut marquer les thrombi de fibrine, mais sans dépôts d'immunoglobulines.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* (2017) Mar;151 Suppl 1:S43–7
- (2) Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol*. 2018;9:1181.
- (3) Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* (2004) 50(8):2569–79.
- (4) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW (2006) Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 295:1050–1057.
- (5) Sciascia S, Sanna G, Murru V, Rocatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPPS : the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-1403.
- (6) Zuily S, Wahl D. Pulmonary hypertension in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jan;17(1):478.
- (7) Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296–1304.
- (8) Erkan D, Yazici Y, Perterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectionnal study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):924-929.
- (9) Erkan D, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*.2006;18(3):242-248.
- (10) Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinations of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1195-1199.
- (11) Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatology*. 2004;31(8):1560-1567.
- (12) Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):927-930.

- (13) Fakhouri F, Noël LH, Zuber J, Beaufile H, Martinez F, Lebon P, et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* (2003) 41(6):1205–11.
- (14) Silvariño R, Sant F, Espinosa G, Pons-Estel G, Solé M, Cervera R, Arrizabalaga P (2011) Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 20:721–729.
- (15) Perez Velasquez CE, Isenberg D, Croca S. Secondary Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Lupus Nephritis: A Case-Control Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72:A270.
- (16) Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009;61:29–36.
- (17) Martinez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, et al. Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(10):810-816.
- (18) Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M (2014) Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther* 16:209.
- (19) Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:2010–21.
- (20) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- (21) Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin in Arthritis Rheum*. 2018;48(1):117-120.
- (22) Godfrey RL, Clark J, Field B. Bilateral adrenal haemorrhagic infarction in a patient with antiphospholipid syndrome. *BMJ Case Reports*. 2014 ;2014:bcr2014207050.
- (23) Stoots SA, Lief L, Erkan D. Clinical Insights into Diffuse Alveolar Hemorrhage in Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports* 2019;(10):21-56.

- (24) Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, et al. V. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2017;(6):576–86.
- (25) Cervera R, Piette JC, Font J et al (2002) Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1, 000 patients. *Arthr Rheum* 46:1019–1027.
- (26) Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2214-2221.
- (27) Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2019;(71):1400-1412.
- (28) Nobata H, Katsuno T, Kachi A, Kinashi H, Banno S, Ito Y. Diversity of Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome by Nephropathy Based on Pathological Findings and Treatment Responses. *J Clin Rheumatol*. 2019;10.1097.
- (29) Daugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* (2002) 13(1):42-52.
- (30) Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grünfeld JP, Piette JC, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* (1999) 10(3):507–18.
- (31) Asherson RA, Bagueley E, Pal C, Hughes GRV: The antiphospholipid syndrome: 5 years followup. *Ann Rheum Dis* 50: 805– 810, 1991.
- (32) Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M, Vianelli M, Napodano P, Scaini P, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* (2010) 5(7):1211–7.
- (33) Abdalla AH, Kfoury HK, Al-Suleiman M, Al-Khader AA. Proliferative glomerulonephritis and primary antiphospholipid syndrome. *Saudi Med J* (2006) 27(7):1063–5.
- (34) Bhowmik D, Dadhwal V, Dinda AK, Handa R, Dash SC. Steroid-responsive focal segmental glomerulosclerosis in primary antiphospholipid syndrome with successful pregnancy outcome. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20(8): 1726–8.

- (35) Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasuntorapoj R, Pattaragarn A, Parichatikanond P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology (Carlton)* (2007) 12(5):474–80.
- (36) Miranda JM, Jara LJ, Calleja C, Saavedra MA, Bustamante RM, Angeles U. Clinical significance of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Reumatol Clin* (2009) 5:209–13.
- (37) Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* (2011) 20(2):165–73.
- (38) Moss KE, Isenberg DA. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:863–867.
- (39) Frampton G, Hicks J, Cameron JS. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 1991;39(6):1225-1231.
- (40) Zheng H, Chen Y, Ao W, et al. Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R93.
- (41) Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1):28-36.
- (42) Mehrani T, Petri M. IgM anti-beta2 glycoprotein I is protective against lupus nephritis and renal damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* (2011) 38(3):450–3.
- (43) Erre GL, Bosincu L, Faedda R, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int* (2014) 34:535–541.
- (44) Xourgia E, Tektonidou MG. Management of Non-Criteria Manifestation in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(9):51.
- (45) Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, Padyukov L, Svenungsson E, Gunnarsson I. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):109.

- (46) Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1983-1988.
- (47) Ardiles L, Blackburn E, Alruiz P, Flores C, Mezzano S. Anticuerpos antifosfolípidos en nefropatía membranosa idiopática [Antiphospholipid antibodies in idiopathic membranous nephropathy]. *Rev Med Chil*. 2005;133(3):287-293.
- (48) Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G et al (2011) Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 20:165–173.
- (49) Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, et al. Renal vascular lesions as a marker for poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:240–8.
- (50) Bridoux F, Vrtovsnik F, Noel C, Saunier P, Mougenot B, Lemaitre V, et al. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:298–304.
- (51) Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo M-C, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th international congress on antiphospholipid antibodies technical task force report on antiphospholipid syndrome clinical features. *Autoimmun Rev*. 2015;14:401–14.
- (52) Sciascia S, Yazdany J, Dall’Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1004–6.

VU

NANCY, le 30 août 2020

Le Président de Thèse

NANCY, le 31 août 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 11314C

NANCY, le 08 septembre 2020

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE:

Objectifs: Décrire le spectre de lésions histologiques de la néphropathie associée au SAPL (APSN) dans le lupus érythémateux systémique (LES), en fonction de la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) et du syndrome des antiphospholipides (SAPL), ainsi que leur prévalence. Déterminer quelles lésions histologiques sont associées aux aPL et au SAPL.

Méthodes: Les biopsies rénales de patients lupiques ayant une sérologie aPL disponible, analysées au CHU de Nancy entre 1997 et 2019, ont été relues rétrospectivement, à l'aveugle par deux néphrologues.

Résultats: 103 biopsies rénales provenant de 68 patients ont été analysées. L'APSN était retrouvée sur 15/103 (15,5 %) biopsies de glomérulonéphrite lupique (GN) et sur 13/27 (48,1%) biopsies de patients ayant un SAPL. L'APSN semblait plus fréquente dans le groupe SAPL ($p < 0,0001$). Il n'existait pas d'association entre le statut aPL et SAPL, les groupes APSN-LES et LES seul et la classe de glomérulonéphrite lupique, son activité et sa chronicité. Les occlusions artériolaires fibreuses étaient associées aux aPL ($p = 0,0442$), de même que l'hyperplasie intimale fibreuse ($p = 0,044$). Les thrombi de fibrine étaient associés aux aPL ($p = 0,0442$) et au SAPL ($p = 0,006$). Nous avons décrit pour la première fois une association entre le SAPL et l'artériosclérose asymétrique ($p = 0,023$) et l'épaississement intimal mucoïde ($p = 0,023$). Nous pourrions également avoir identifié un nouveau signe suggestif d'APSN, sous la forme d'une fibrose d'origine vasculaire, de type ischémique, ressemblant à l'atrophie corticale focale, mais non limitée à la zone sous-capsulaire. Cette « néphropathie ischémique » était seulement retrouvée en présence d'aPL et de SAPL associé au lupus ($p = 0,0018$).

Conclusion: L'APSN était retrouvée dans 15% des biopsies rénales de patients lupiques et dans la moitié des biopsies de SAPL associé au lupus. Une nouvelle entité, la « néphropathie ischémique » semble être le signe le plus spécifique de l'APSN chez les patients lupiques, et nécessite d'être confirmée dans de futures études.

Identification of Ischemic Nephropathy as a Potential Diagnostic Feature of Antiphospholipid Syndrome
Nephropathy in Systemic Lupus Erythematosus

THESE: Médecine Spécialité Année 2020

MOTS CLES: antiphospholipid syndrome nephropathy, antiphospholipid syndrome, ischemic nephropathy, systemic lupus erythematosus

INTITULE ET ADRESSE:

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX