



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

*Année : 2018*

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Pronostic des patients atteints de néphropathie  
du syndrome des antiphospholipides**

Présentée et soutenue publiquement le 30 mars 2018 à 18h  
au Pôle Formation

**Par Clémentine Rousselin**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Alexandre KARRAS**

**Monsieur le Professeur Marc LAMBERT**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Thomas QUEMENEUR**

---

## **Avertissement**

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

## Liste des Abréviations

ACC : anticoagulant circulant

aCL : anticorps anti-cardiolipine

anti- $\beta$ 2GP1 : anticorps anti- $\beta$ 2glycoprotéine1

aPL : anticorps antiphospholipides

AVK : antivitamines K

CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse

GL : glomérulonéphrite lupique

HSF : hyalinose segmentaire et focale

HTA : hypertension artérielle

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

KDIGO : *Kidney Disease : Improval Global Outcomes*

LES : lupus érythémateux systémique

MAT : microangiopathie thrombotique

MDRD : *modification of diet in renal disease*

mTOR : *mammalian target of rapamycin complex*

NSAPL : néphropathie du syndrome des antiphospholipides

SAPL : syndrome des antiphospholipides

# Table des Matières

Résumé	1
<b>I- Introduction Générale</b>	<b>3</b>
<b>II- Introduction</b>	<b>7</b>
<b>III- Patients et méthodes</b>	<b>10</b>
1. Patients.....	10
2. Données recueillies.....	11
3. Définition des évènements.....	12
4. Analyses statistiques.....	13
<b>IV- Résultats</b>	<b>14</b>
1. Données descriptives.....	14
1.1. Au diagnostic de la NSAPL.....	14
1.2. Au suivi.....	16
2. Pronostic rénal de la NSAPL.....	17
2.1. Survie sans IRCT, sans thrombose et globale.....	17
2.2. Variation du DFGe.....	18
2.3. Etude de l'impact de variables sur la variation du DFGe.....	19
<b>V- Discussion</b>	<b>21</b>
<b>VI- Conclusion</b>	<b>27</b>
Bibliographie	28
Annexes	32

## Résumé

**Introduction :** Au cours du syndrome des antiphospholipides (SAPL), plusieurs manifestations rénales peuvent survenir. La néphropathie du SAPL (NSAPL) en représente l'atteinte microvasculaire et son pronostic, en dehors de la glomérulonéphrite lupique, n'est pas connu. Le but de cette étude était de définir, à long terme, le pronostic rénal et global des patients avec une NSAPL isolée et d'identifier les facteurs de risque associés à une dégradation du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe).

**Patients et méthodes :** Etude rétrospective multicentrique de patients présentant une NSAPL isolée, confirmée histologiquement et associée à la présence d'anticorps antiphospholipides. Les patients ont été identifiés après appel à observations. La survie sans insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) a été étudiée ainsi que les paramètres influençant la variation du DFGe. Les survies sans récurrence thrombotique et globale ont également été analysées.

**Résultats :** Vingt-cinq patients ont été inclus. Au diagnostic de la NSAPL, 17 (68%) patients présentaient un SAPL selon les critères de classification de Sapporo, actualisés en 2006. Le DFGe médian était de 47,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (5,8-103) et la protéinurie médiane à 0,95 g/24h (0,14-5). Au plan histologique, les lésions de fibrose interstitielle étaient modérées à sévères ( $\geq 25\%$ ) chez 11 (44%) patients. Après un suivi médian de 4,4 ans (0,4-38,3), 5 (20%) patients présentaient une IRCT ou un déclin de plus de 30% du DFGe. La survie sans IRCT à 5 ans était de 82,3 % (IC95% 65,5%-100%). La fibrose interstitielle, lorsqu'elle était modérée à sévère ( $\geq 25\%$ ), semblait influencer la variation annuelle du DFGe ( $p=0,06$ ). La survie sans

thrombose était de 96% à 5 ans (IC95% 88,7%-100%), 74% à 10 ans (IC95% 51%-100%). Une patiente est décédée au cours du suivi. La survie globale était de 100% à 5 ans et de 90% à 10 ans (IC95% 73%-100%).

**Conclusion :** Le pronostic rénal de la NSAPL isolée est sévère dans cette population jeune, avec près de 20% des patients évoluant vers l'IRCT à 5 ans. Les lésions importantes de fibrose rénale au diagnostic évoquent un délai diagnostic important. Les nouvelles pistes thérapeutiques anti-prolifératives semblent prometteuses dans le traitement de ces patients.

## I- Introduction Générale

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) regroupe l'ensemble des manifestations cliniques secondaires à la présence d'anticorps dirigés contre les phospholipides et/ou leurs cofacteurs. Des critères internationaux de classification du SAPL ont été proposés en 1998 à Sapporo, et actualisés en 2006 lors du consensus international à Sidney (1, 2). Ces critères associent la survenue d'évènements thrombotiques artériel ou veineux et/ou d'évènements obstétricaux, à la présence durable d'anticorps antiphospholipides (aPL), que sont l'anticoagulant circulant (ACC), les anticorps anti-cardiolipine (aCL) et les anticorps anti-β2glycoprotéine1 (anti-β2GP1). Ce syndrome peut être primaire lorsqu'il survient en l'absence d'autres maladies auto-immunes, ou secondaire, associé principalement au lupus érythémateux systémique (LES). A l'heure actuelle, le traitement repose sur la prescription d'une anticoagulation curative au long cours, en prévention secondaire de la survenue d'un nouvel évènement thrombo-embolique ou obstétrical.

Ces critères diagnostiques ne permettent pas toujours de porter le diagnostic de SAPL à l'échelon individuel. En effet, certaines manifestations cliniques relatives aux aPL ne sont pas présentes dans les critères de classification actuels (3), notamment la thrombocytopénie, les valvulopathies cardiaques, ainsi que certaines manifestations cutanées, neurologiques et rénales.

L'atteinte rénale du SAPL survient dans 2,7 à 8,7% des SAPL selon les séries (4, 5). Cette prévalence est probablement sous-estimée par la difficulté de réalisation d'une biopsie rénale chez ces patients volontiers thrombopéniques et sous traitement anticoagulant prolongé. La prévalence de lésions de néphropathie du SAPL (NSAPL) chez les patients lupiques est comprise entre 9 et 44% selon les études, témoignant

de la systématisation des biopsies rénales à la recherche d'une glomérulonéphrite lupique (GL) (6-9).

Différentes atteintes rénales sont possibles (10). Tout d'abord, les sténoses et/ou thromboses des gros vaisseaux rénaux, artère ou veine peuvent se compliquer d'hypertension rénovasculaire, d'infarctus rénaux et/ou d'insuffisance rénale. Des atteintes glomérulaires ont également été décrites. Fakhouri *et al.* rapportent, chez 9 de leurs 29 patients avec un SAPL primaire et une atteinte rénale biopsiée, des lésions glomérulaires à type de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), de néphropathie à dépôts de C3, de hyalinose segmentaire et focale (HSF), de lésions glomérulaires minimales et de vascularite pauci-immune (11). Chez 160 patients avec un SAPL primaire, Sinico *et al.* retrouvent quatorze patients avec une atteinte rénale (5). Sur dix biopsies rénales, quatre révèlent une GEM, deux une glomérulonéphrite proliférative.

Enfin, est décrite la NSAPL. Au plan clinique, celle-ci se révèle par une hypertension artérielle (HTA) habituellement sévère, une hématurie souvent microscopique, une protéinurie souvent inférieure à 1,5 g/24h et une insuffisance rénale souvent modérée (5, 12). De rares cas de NSAPL avec syndrome néphrotique ont été rapportés, révélant une atteinte des gros vaisseaux rénaux ou une glomérulopathie auto-immune associées (11, 13). Les lésions de NSAPL peuvent survenir sur un mode aigu ou chronique. Ces différentes lésions, aiguës et chroniques, peuvent s'associer et se retrouver sur une même biopsie. La lésion aiguë est représentée par la microangiopathie thrombotique (MAT), caractérisée par la présence de thrombi de fibrine dans les capillaires glomérulaires ou dans les artérioles. Cette entité est la première lésion vasculaire intra-rénale en relation avec des aPL à avoir été décrite, avec ou sans lupus associé (14, 15). La MAT est

observée sur 31% des biopsies rénales de patients avec un SAPL primaire (12) et 62% des pièces autopsiques de patients victimes de syndromes catastrophiques des antiphospholipides (CAPS) (16). Les lésions chroniques ont été décrites chez 16 patients avec un SAPL primaire et une atteinte rénale associée (12). Sont associés 75% d'hyperplasie intimale fibreuse touchant les artères interlobulaires, 68% d'occlusion artérielle, artériolaire ou capillaire, 62% d'atrophie corticale focale souvent associée à un aspect de thyroïdisation tubulaire.

Le rôle pronostique de la NSAPL a essentiellement été étudié au cours de la GL. Les manifestations du SAPL, en particulier les thromboses artérielles, se développeraieent plus fréquemment chez les patients lupiques avec une NSAPL (7). Le pronostic rénal est mauvais lorsque la NSAPL est associée à des lésions de GL (6, 17). En revanche, le pronostic rénal des NSAPL isolées est mal précisé. Le SAPL primaire se complique rarement d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (18-20), mais la NSAPL est très fréquemment responsable d'une insuffisance rénale chronique (87% des cas), parfois sévère (21). Au plan thérapeutique, le traitement de la NSAPL n'est pas codifié.

Récemment, il a été montré une hétérogénéité physiopathologique dans le développement des lésions rénales associées aux aPL, à l'aide d'études sur l'apparition ou la récurrence de NSAPL chez les patients greffés rénaux, et grâce aux rapports d'efficacité de l'eculizumab dans les MAT (22, 23). De plus, la découverte de l'implication de la voie d'activation de la cible de la rapamycine chez les mammifères (*mammalian target of rapamycin complex*) dans le développement de la NSAPL sur des greffons est une avancée prometteuse (24). Cette étude et d'autres portant sur les autres mécanismes des lésions microvasculaires du SAPL, pourraient inciter à proposer des traitements immunomodulateurs (inhibiteurs du

complément), ou protecteurs vasculaires (sirolimus) chez les patients atteints de NSAPL isolée.

Notre objectif principal était de définir, à long terme, le pronostic rénal des patients avec une NSAPL et d'essayer d'identifier les facteurs de risque associés à une dégradation du débit de filtration glomérulaire. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés au pronostic vasculaire et vital des patients avec une NSAPL.

## II- Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par la survenue d'évènements thrombo-emboliques artériels ou veineux ou de manifestations obstétricales et par la présence persistante d'au moins un anticorps antiphospholipides (aPL) circulants parmi l'anticoagulant circulant (ACC), les anticorps anti-cardiolipine (aCL) et les anticorps anti- $\beta$ 2glycoprotéine1 (anti- $\beta$ 2GP1) (1, 2). Ce syndrome peut être primaire ou secondaire, alors souvent associé au lupus érythémateux systémique (LES). Des aPL peuvent également être retrouvés isolés, plus volontiers chez des patients avec un LES ou une autre maladie auto-immune, sans critère de SAPL (25).

Certaines manifestations sont attribuées au SAPL sans appartenir aux critères de classification. C'est le cas de la néphropathie du SAPL (NSAPL). L'atteinte rénale survient dans 2,7 à 8,7% des SAPL (4, 5). Elle se manifeste par des atteintes macrovasculaires, des glomérulopathies associées aux aPL (glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), glomérulopathie à dépôts de C3, hyalinose segmentaire et focale (HSF), lésions glomérulaires minimes et vascularite pauci-immune) et des atteintes microvasculaires (5, 11). Ces dernières définissent la NSAPL. La prévalence de la NSAPL est probablement sous-estimée par la difficulté de réalisation d'une biopsie rénale chez ces patients volontiers thrombopéniques et sous traitement anticoagulant prolongé. On met néanmoins en évidence des lésions de NSAPL dans 9 à 44% des biopsies rénales de patients lupiques (6-9).

Les lésions de NSAPL peuvent survenir sur un mode aigu ou chronique. La lésion aiguë est représentée par la microangiopathie thrombotique (MAT), caractérisée par la survenue de thrombi de fibrine dans les glomérules ou dans les

artérioles (14, 15). La MAT est observée sur 31% des biopsies rénales de patients avec un SAPL primaire (12) et 62% des pièces autopsiques de patients victimes de syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) (16). Les lésions chroniques regroupent des lésions aspécifiques d'artériosclérose (75%), mais également des lésions plus spécifiques, rarement observées dans les autres néphropathies vasculaires : hyperplasie intimale fibreuse (75%), thromboses organisées des artérioles et des artères interlobulaires, occlusions artériolaires fibreuses (68%), atrophie corticale focale (62%) souvent associée à une atrophie tubulaire avec aspect de pseudo-thyroïdisation (75%) au sein d'une fibrose interstitielle parfois inflammatoire (12). Ces différentes lésions, aiguës et chroniques, peuvent coexister sur une même biopsie.

Plusieurs études ont mis en évidence la responsabilité de l'activation de la voie classique du complément dans la survenue des MAT du SAPL et de l'activation de la voie du *mammalian target of rapamycin complex* (mTOR) dans la survenue des lésions chroniques de NSAPL (24, 26). Ces données récentes plaident pour l'utilisation de traitements associés au traitement anticoagulant tels que les inhibiteurs du complément ou le sirolimus chez les patients atteints de NSAPL.

Le pronostic rénal de la NSAPL a été étudié au cours de la glomérulonéphrite lupique (GL) (6, 7). En revanche, le pronostic rénal des NSAPL isolées n'est pas décrit. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est un événement rare au cours du SAPL primaire (18-20). La NSAPL s'associerait cependant souvent à une insuffisance rénale chronique (87% des cas), parfois sévère (21).

Notre objectif principal était de définir, à long terme, le pronostic rénal des patients avec une NSAPL isolée. Nous avons également identifié les facteurs

associés à une dégradation du débit de filtration glomérulaire. Enfin, nous nous sommes intéressés au pronostic vasculaire et vital des patients avec une NSAPL.

### **III - PATIENTS ET METHODES**

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, nationale en France métropolitaine. Les cas ont été identifiés suite à un appel à observations relayé par des sociétés savantes (Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation), le Groupe Coopératif sur le Lupus Rénal, la Filière de santé des Maladies Autoimmunes et Autoinflammatoires Rares et le réseau Néphronord. Les informations ont été collectées selon le même plan et par le même investigateur, à partir des dossiers des patients, à l'aide d'une fiche de recueil standardisée.

#### **1. Patients**

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients de plus de 15 ans et 3 mois, présentant une NSAPL sur rein natif définie par l'association suivante : i- au moins une anomalie de l'histologie rénale évocatrice de NSAPL (MAT, atrophie corticale focale, hyperplasie intinale fibreuse et/ou thyroïdisation tubulaire) (12) ; ii- un dosage d'aPL (ACC, aCL, anti- $\beta$ 2GP1) positif à deux reprises à 12 semaines d'intervalle, quelque soit l'isotype. Un titre supérieur à 40 unités ou supérieur au 99ème percentile pour les aCL et un titre supérieur au 99ème percentile pour les anti- $\beta$ 2GP1 était considéré comme positif (2). La présence d'un SAPL répondant aux critères de classification n'était pas obligatoire.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : une atteinte des gros vaisseaux rénaux (thromboses ou sténoses des artères ou des veines rénales), un CAPS avant le diagnostic de la NSAPL ou au suivi, défini selon les critères de classification usuels (27, 28), une néphropathie non vasculaire associée aux aPL (GEM, HSF...)

ou une GL associée avant le diagnostic de la NSAPL ou au suivi. Le diagnostic de GL reposait soit sur une preuve histologique, soit sur des anomalies rénales attribuées à une GL et ayant amené à l'introduction ou à la modification d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosuppresseur.

## 2. Données recueillies

Les données recueillies au diagnostic de la NSAPL étaient :

- données générales : sexe, date de naissance, facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle (HTA), tabagisme, dyslipidémie, diabète de type 1 ou 2, définis selon les recommandations européennes ESC/EAS (29-31), traitements reçus (anti-hypertenseurs dont les inhibiteurs du système rénine angiotensine, statines, anti-agrégants, anticoagulants).
- SAPL : diagnostic du SAPL (date du diagnostic, critères cliniques), aPL (type d'anticorps, taux et isotype), la présence d'une triple positivité définie comme l'association d'un ACC, d'un aCL et d'un anti-β2GP1 chez un même patient ; les événements thrombo-emboliques et obstétricaux permettant de poser un diagnostic de SAPL selon les critères de classification (2) ; la présence d'un lupus répondant aux critères de classification de l'*American College of Rheumatology* de 1997 (32), ainsi que l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur.
- NSAPL : date du diagnostic de NSAPL définie par la date de biopsie rénale prouvant la NSAPL, le délai entre le début des signes clinico-biologiques de NSAPL et le diagnostic de NSAPL, les caractéristiques cliniques (pression artérielle), biologiques (créatininémie, hématurie, protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie) et anatomopathologiques de la NSAPL. Les comptes-rendus des biopsies rénales ont été relus à l'aide

d'une grille de lecture établie selon les données anatomo-pathologiques décrites par Nochy *et al.* (12), par deux médecins (Mme Clémentine Rousselin et le Dr Philippe Vanhille). Les lésions histologiques recherchées étaient glomérulaires (nombre de glomérules présents sur la biopsie, nombre de glomérules sclérosés, ischémie glomérulaire, thrombi et MAT glomérulaire avec espaces clairs sous-endothéliaux et double-contour, fibrose segmentaire glomérulaire), interstitielles (fibrose interstitielle, atrophie tubulaire, atrophie corticale focale) et vasculaires (thrombi et MAT vasculaire, hyperplasie intimale fibreuse).

Lors de la dernière consultation de suivi, la durée du suivi (intervalle entre le diagnostic de la NSAPL et la dernière consultation de suivi) était calculée. Les caractéristiques cliniques et biologiques de la NSAPL, la survenue de manifestations thrombo-emboliques ou obstétricales, la persistance des aPL et les traitements reçus (anti-HTA, anticoagulants, immunosuppresseurs) étaient également recueillis. En cas de décès, la date de décès représentait la date de fin de suivi.

### 3. Evènements et paramètres étudiés

Le principal paramètre étudié était la survie sans IRCT. Elle était définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à moins de 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le recours à l'épuration extra-rénale ou la transplantation rénale. Le DFGe était calculé selon la méthode *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (33).

Le déclin de 30% du DFGe a également été étudié selon la médiane de suivi (34). Enfin, les paramètres influençant la variation du DFGe ont été explorés : âge, HTA, type de SAPL (thrombotique ou obstétrical), triple positivité, présence d'un LES associé, pourcentage de sclérose glomérulaire et degré de fibrose interstitielle.

Dans un second temps, la survie sans récurrence thrombotique et la survie globale ont été étudiées.

#### 4. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient de distribution non normale et ont été décrites par leurs médianes et étendues. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages. Les survies globale, sans IRCT et sans thrombose ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier pour données censurées. L'évolution du DFGe au cours du temps a été modélisée simplement au moyen de la variation annuelle estimée de celui-ci, calculée comme la différence du DFGe au terme du suivi et de celui observé au diagnostic, rapporté à la durée totale de suivi. L'impact des variables d'intérêt sur la variation annuelle du DFGe a été étudié au moyen du test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les prévalences des variables d'intérêt au sein des sous-groupes présentant une évolution positive ou négative du DFGe ont été comparées au moyen d'un test du Chi<sup>2</sup>. Un seuil de significativité de 5% a été retenu pour l'ensemble de ces analyses. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.2.2 pour Windows.

## IV- RESULTATS

Après appel à observations, 90 patients avec une suspicion de NSAPL ont été identifiés comme potentiellement éligibles à l'étude. Parmi ceux-ci, 25 patients, suivis dans seize centres français, ont pu être inclus (figure 1).

### 1. Données descriptives

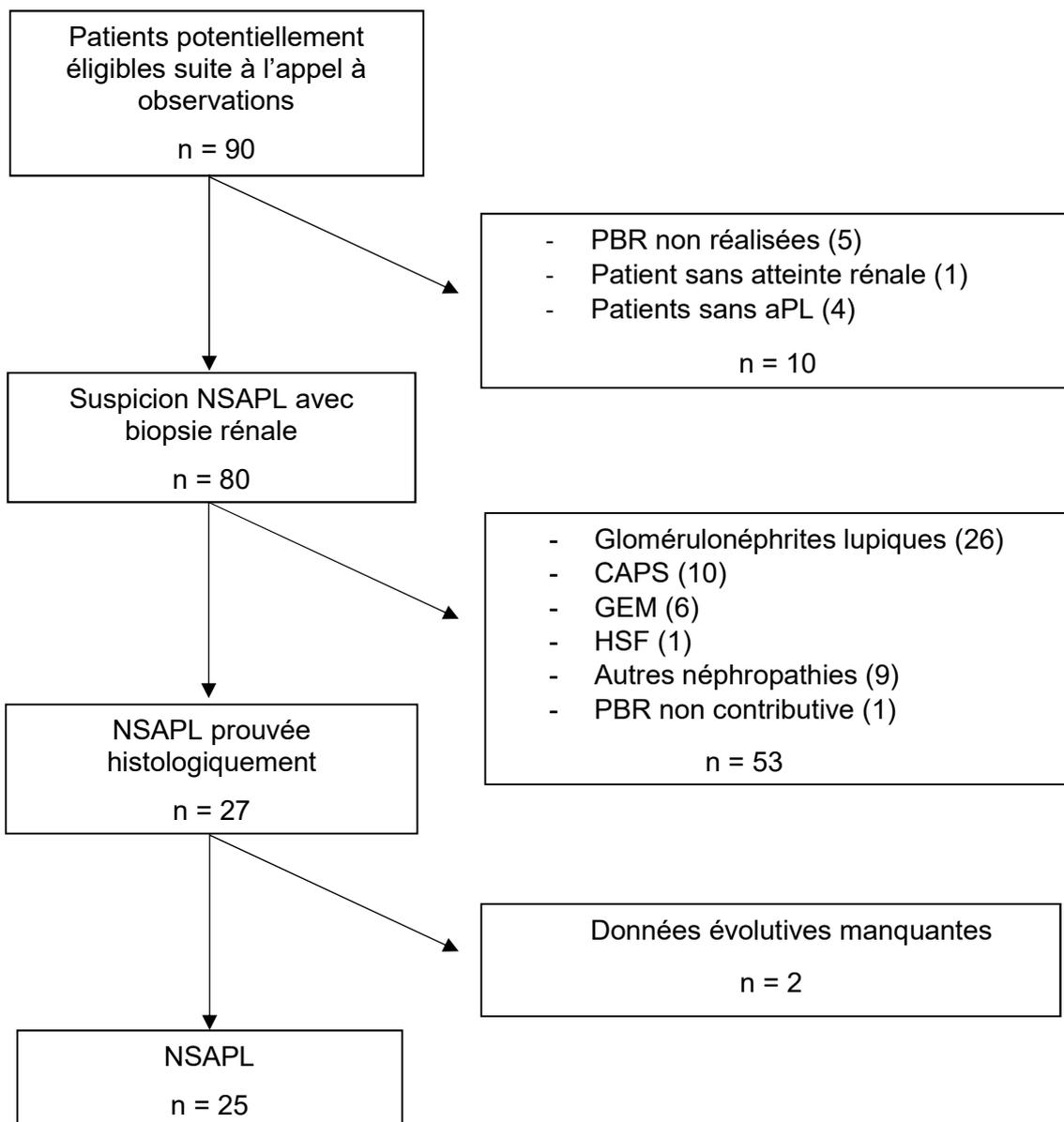
#### 1.1. Au diagnostic de la NSAPL (Tableaux 1 et 2)

Les patients étaient majoritairement des femmes (72%), d'âge médian 38,8 ans (24,6-68,7). L'HTA et le tabagisme étaient fréquents (respectivement 72% et 60%). Dix-sept patients (68%) répondaient aux critères de classification du SAPL (2) : 12 (48%) phénotypes thrombotiques (5 maladies thrombo-emboliques veineuses, 5 thromboses artérielles et 2 mixtes), 2 (8%) obstétricaux et 3 (12%) thrombotiques et obstétricaux. Huit patients (32%) ne répondaient pas aux critères de classification du SAPL. Parmi les 25 patients, l'ACC était présent chez 22 d'entre eux (88%), la triple positivité chez 14 (56%). Un LES était connu chez 9 (36%) patients. Douze patients (48%) recevaient une anticoagulation curative.

Au plan rénal, le DFGe médian était de 47,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (5,8-103). La protéinurie médiane était de 0,95 g/24h (0,14-5) et supérieur à 3 g/24h chez 5 (20%) patients. La durée médiane entre les premiers signes clinico-biologiques de NSAPL et la biopsie rénale (données disponibles chez 11 patients) était de 4 mois (0-36). Les 18 patients hypertendus (72%) recevaient un traitement anti-hypertenseur au diagnostic, de type bloqueur du système rénine-angiotensine dans 61% des cas.

Au plan histologique (tableau 2 et tableau supplémentaire 1), la proportion médiane de glomérules globalement scléreux était de 27,5% (0-89). Une fibrose interstitielle associée à une atrophie tubulaire était retrouvée sur les 25 biopsies et

était modérée à sévère ( $\geq 25\%$ ) chez 11 (44%) patients et sévère ( $\geq 50\%$ ) chez 3 (12%) patients. Les lésions de MAT glomérulaires et vasculaires étaient présentes chez 13 (52%) et 9 (36 %) des patients respectivement. Une hyperplasie intimaie fibreuse était présente sur 17 (68%) biopsies. Les lésions d'atrophie corticale focale étaient décrites chez 3 (12%) patients.



**Figure 1 : Diagramme de flux des patients**

NSAPL : néphropathie du syndrome des antiphospholipides ; PBR : ponction biopsie rénale ; aPL : anticorps antiphospholipides ; CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; HSF : hyalinose segmentaire et focale.

## 1.2. Au suivi

Le suivi médian était de 4,4 ans (0,4-38,3) (suivi moyen de 7 ans). Sur cette période, 3 IRCT, 3 évènements thrombo-emboliques et un décès ont été observés.

**Tableau 1 : Caractéristiques des 25 patients au diagnostic de NSAPL**

Variable	n
Homme	7 (28%)
Age (ans) *	38,8 (24,6-68,7)
Facteurs de risque cardiovasculaire	
Hypertension artérielle	18 (72%)
Dyslipidémie	6 (24%)
Diabète	0
Tabac	15 (60%)
Traitements à visée cardio-vasculaires	
Anti-hypertenseurs	18 (72%)
Bloqueurs du SRAA	11 (44%)
Statines	5 (20%)
Anti-agrégant	5 (20%)
Anticoagulant	12 (48%)
AVK / AOD / Héparine	9 (36%) / 2 (8%) / 1 (4%)
SAPL selon les critères de Sydney	17 (68%)
Phénotype thrombotique	12 (48%)
Phénotype obstétrical	2 (8%)
Phénotype mixte	3 (12%)
Anticorps anti-phospholipides	
ACC / aCL / anti-β2GP1	22 (88%) / 20 (80%) / 15 (60%)
Triple positivité	14 (56%)
LES connu	9 (36%)

NSAPL : néphropathie du syndrome des antiphospholipides ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; AVK : antivitamines K ; AOD : anticoagulants oraux directs ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; ACC : anticoagulant circulant ; aCL : anticorps anti-cardiolipine ; Anti-β2GP1 : anticorps anti-β2glycoprotéine1 ; LES : lupus érythémateux systémique.

\*exprimé en médiane (étendue).

**Tableau 2 : Caractéristiques de la NSAPL au diagnostic**

Variable	N
PAS/PAD (mmHg) *	132 (110-214) / 79,5 (60-124)
Hypertension artérielle	18 (72%)
Traitement anti-hypertenseur	18 (72%)
Créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) *	124 (60-740)
DFGe – MDRD ( $\text{mL/min/1,73m}^2$ ) *	47,8 (5,8-103)
Hématurie	7 (28%)
Protéinurie (g/24h) *	0,95 (0,14-5)
PAC (%) *	27,5 (0-89)
Lésions glomérulaires	
Ischémie glomérulaire	19 (76%)
Thrombi glomérulaires	7 (28%)
MAT glomérulaire	13 (52%)
Lésions fibreuses segmentaires glomérulaires	10 (40%)
Lésions interstitielles	
Fibrose interstitielle	25 (100%)
Fibrose interstitielle modérée ou importante	11 (44%)
Atrophie tubulaire	22 (88%)
Atrophie corticale focale	3 (12%)
Lésions vasculaires	
Thrombi vasculaires	6 (24%)
MAT artériolaire	9 (36%)
HIF	17 (68%)

NSAPL : néphropathie du syndrome des antiphospholipides ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; MDRD : *modification of diet in renal disease* ; PAC : pain à cacheter ; MAT : micro-angiopathie thrombotique ; HIF : hyperplasie intimale fibreuse.

\*exprimé en médiane (étendue).

## 2. Pronostic rénal de la NSAPL

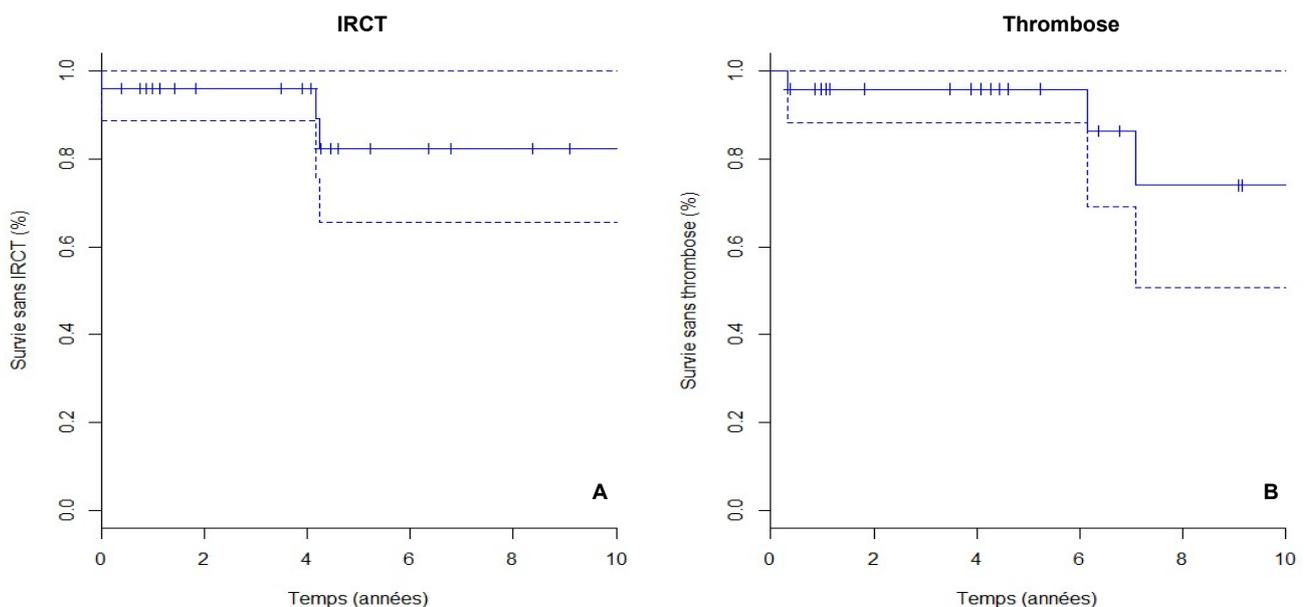
### 2.1. Survie sans IRCT, sans thrombose et globale

La survie sans IRCT à 5 ans était de 82,3 % (IC95% 65,5%-100%) (figure 2A). La médiane de survie sans IRCT n'a pas été atteinte. Quatre patients présentaient un déclin de 30% du DFGe (dont deux atteignaient l'IRCT). Les caractéristiques de

ces 5 patients sont présentées dans le tableau supplémentaire 2.

La survie sans thrombose était de 96% à 5 ans (IC95% 88,7%-100%), 74% à 10 ans (IC95% 51%-100%) (figure 2B). Trois patients ont présenté un évènement thrombo-embolique au cours de leurs suivis : un CAPS pour une patiente à 6 mois du diagnostic de NSAPL et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques pour les deux autres patients à 7 et 25 ans du diagnostic de NSAPL. Ces patients étaient différents de ceux avec un diagnostic d'IRCT.

La survie globale était de 100% à 5 ans et de 90% à 10 ans (IC95% 73%-100%). Une patiente est décédée d'une tamponnade à l'âge de 52 ans, six ans après le diagnostic de NSAPL et deux ans après celui d'IRCT.



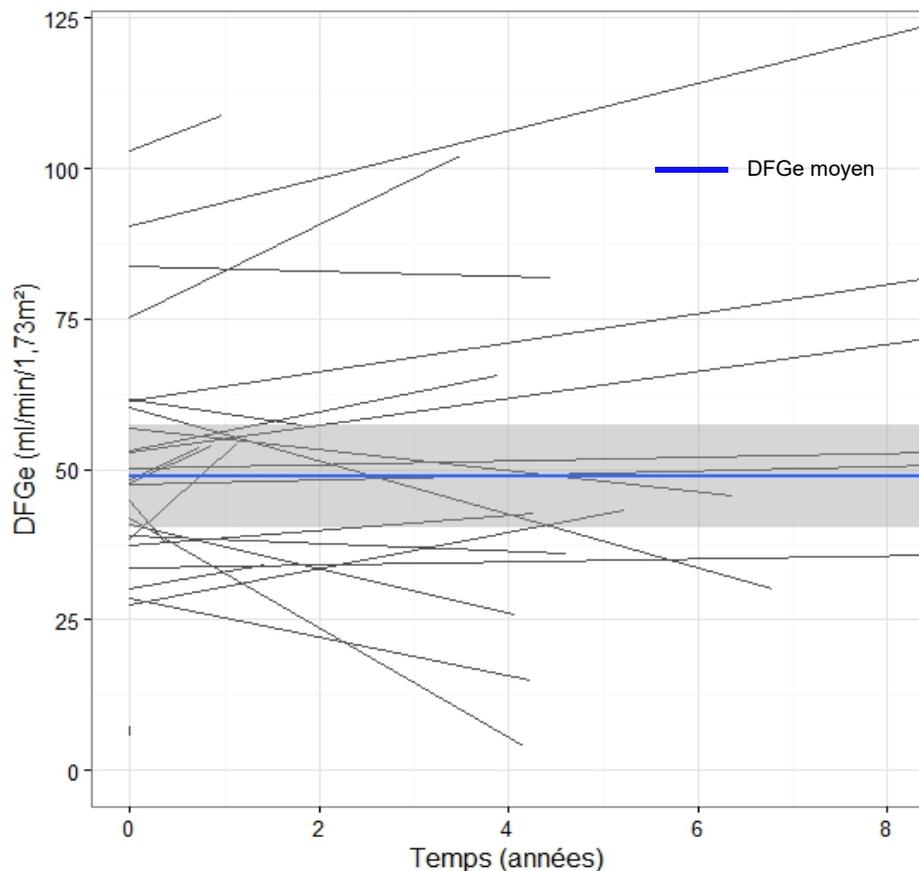
**Figure 2 : Courbes de survie, sans IRCT (A) et sans thrombose (B).**

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale.

## 2.2. Variation du DFGe

La variation annuelle médiane du DFGe de la population d'étude, au cours du temps, était de + 0,83 mL/min/1,73m<sup>2</sup> par an (-18,2-14) (figure 3), avec une forte

variabilité inter-individuelle des profils évolutifs du DFGe.



**Figure 3 : Variation du DFGe au cours du temps.**

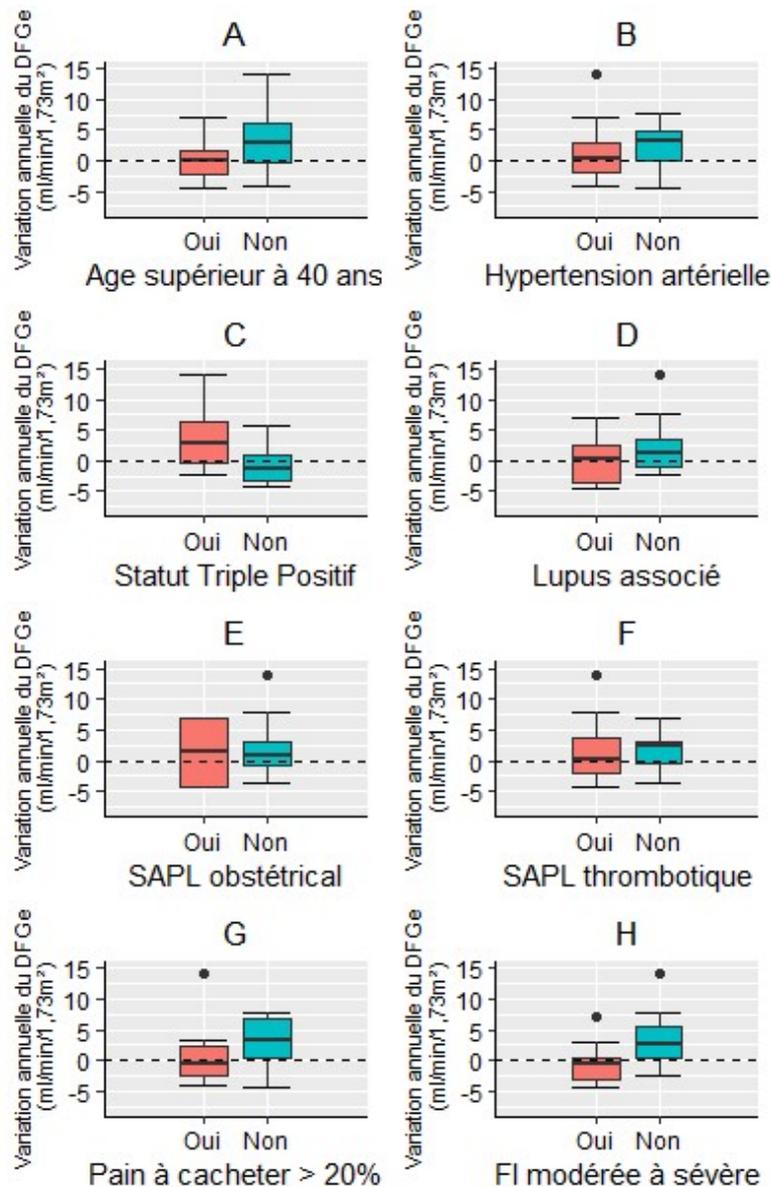
DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

Neuf patients (38%) ont présenté une diminution du DFGe au suivi. Les caractéristiques cliniques et biologiques des groupes « amélioration » (n=15) et « détérioration » (n=9) du DFGe sont présentées dans le tableau supplémentaire 3. Nous avons exclu de cette analyse le patient dont l'IRCT était diagnostiquée dans le même temps que la NSAPL. Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes selon les paramètres étudiés.

### 2.3. Etude de l'impact de variables sur la variation du DFGe

La variation annuelle du DFGe a été comparée selon la présence ou l'absence de facteurs de risque usuels (âge, HTA), du type de SAPL (thrombotique ou

obstétrical), du profil immunologique (triple positif), d'un LES associé et de l'histologie (pourcentage de pain à cacheter, degré de fibrose interstitielle) (figure 4). La fibrose interstitielle, lorsqu'elle était modérée à sévère ( $\geq 25\%$ ), avait tendance à influencer l'évolution du DFGe ( $p=0,06$ ).



**Figure 4 : Variation du DFGe au cours du temps, selon l'âge supérieur à 40 ans (A), la présence d'une HTA (B), le statut triple positif du SAPL (C), la présence d'un LES associé (D), le phénotype obstétrical (E), le phénotype thrombotique (F), le pourcentage de PAG > 20% (G) et la présence d'une FI modérée à sévère (H). Les points noirs représentent les étendues.**

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; LES : lupus érythémateux systémique ; FI : fibrose interstitielle ; HTA : hypertension artérielle ; PAC : pain à cacheter.

## V- DISCUSSION

Le pronostic rénal et vasculaire de la NSAPL isolée n'est pas décrit à ce jour. Nous rapportons une série rétrospective de 25 patients atteints de NSAPL isolée. Les données de notre étude suggèrent que le pronostic rénal de la NSAPL est péjoratif. La survie sans IRCT était de 82,3%, avec un suivi de 5 ans et dans une population jeune. La variation médiane annuelle du DFGe de notre population, au cours du temps, était peu importante, mais nous mettions en évidence une forte variabilité inter-individuelle de l'évolution du DFGe. Neuf patients (38%) présentaient une détérioration de leur DFGe. Au cours du suivi, nous retrouvions peu de récurrence thrombotique, avec une survie sans thrombose de 74% à 10 ans. Un seul décès était constaté, soit une survie globale de 90% à 10 ans.

L'IRCT survenait chez 3 patients, au diagnostic pour l'un et 4 ans après la biopsie rénale pour les deux autres. Deux patients présentaient également une perte de DFGe de plus de 30% au suivi. A notre connaissance, le pronostic de la NSAPL isolée n'a jamais été décrit antérieurement. Au cours du SAPL primaire, la survenue d'une IRCT est rarement rapportée : aucun des 20 patients de l'étude de Moss *et al.* au cours d'un suivi de 4 ans, et un patient sur les 39 de l'étude de Erkan *et al.* (liée à un CAPS) à 10 ans de suivi (19, 20). Parmi les 1000 patients atteints de SAPL de l'*Europhospholipid project*, sur un suivi de 10 ans, une « thrombose glomérulaire » était retrouvée chez un patient avec un SAPL primaire (0,2%) et chez 4 patients avec un SAPL associé à un LES (3%) et deux de ces 5 patients (2,5%) décédaient d'IRCT (35). Au diagnostic de NSAPL, 1 patient sur 16 et 2 patients sur 20 se présentaient au stade d'IRCT (12, 18). Le suivi de la NSAPL n'est rapporté que chez les 2 patients

de Sinico *et al.* (5). Aucun de ces 2 patients ne développaient d'IRCT à 5 ans de suivi. Les principales informations sur le retentissement fonctionnel de la NSAPL sont issues des études sur la GL. Sa fréquence varie de 32 à 39,5% dans les séries de patients lupiques biopsiés (6, 7). Au terme d'un suivi de 22 mois et de 7 ans, il n'y avait pas plus d'IRCT lorsque la NSAPL était associée à la GL. En revanche, au moment de la biopsie rénale, lorsque la NSAPL était présente, la créatinine était significativement plus élevée et les lésions de fibrose interstitielle significativement plus importantes (6). Chez 11 patients, de nouvelles biopsies rénales étaient effectuées au cours du suivi et retrouvaient l'apparition de lésions chroniques de NSAPL, ainsi qu'une aggravation de la fibrose interstitielle (7). La NSAPL pourrait donc aggraver le pronostic rénal des patients lupiques. Dans notre étude sur la NSAPL isolée, la survenue d'IRCT restait importante (près de 20%). Nos patients étaient jeunes et le recours à l'épuration extra-rénale était nécessaire chez 3 patients (12%) en moins de 5 ans. De plus l'hétérogénéité d'évolution de la fonction rénale suggère l'existence de facteurs pronostics encore à identifier.

Différentes voies thérapeutiques méritent donc d'être explorées. L'anticoagulation curative reste un traitement privilégié dans le SAPL mais son bénéfice n'est pas montré dans la NSAPL. L'impact de ce traitement sur le pronostic rénal n'a pas pu être étudié dans notre étude : nos patients étaient pour la plupart sous anticoagulant (46% au diagnostic de NSAPL et 79% au suivi) et la constance de l'exposition au cours du suivi n'était pas connue. Huit patients recevaient ce traitement après le diagnostic de NSAPL, en l'absence d'évènement thrombo-embolique associé au moment du diagnostic de NSAPL. L'arrêt du traitement anticoagulant au cours du SAPL est un facteur déclenchant majeur de CAPS, et donc de MAT (36). Ces données incitent de poursuivre, voire d'introduire, une

anticoagulation curative au long cours chez ces patients. Au plan immunologique, plusieurs études rapportaient l'utilité des traitements immunosuppresseurs, notamment du rituximab, dans le SAPL. Deux patients avec une NSAPL étaient inclus dans un essai de phase II testant le rituximab dans les manifestations du SAPL ne figurant pas dans les critères de classification. Le premier patient était exclu suite à une réaction à la perfusion, l'autre obtenait une réponse rénale partielle sous rituximab (37). L'activation de la voie classique du complément est également incriminée dans la survenue de lésions de MAT au cours du SAPL. Les inhibiteurs du complément tels que l'eculizumab préviendraient la récurrence de la NSAPL après transplantation rénale (22, 24). Dans notre étude, l'influence des traitements immunosuppresseurs n'avait pas pu être étudiée car seulement 6 patients en avaient bénéficié au cours du suivi et dans la moitié des cas, l'indication n'était pas rénale (hémorragie intra-alvéolaire, hépatite auto-immune et thrombopénie rapportée au LES).

Les stratégies de protection vasculaire, bien décrites à l'heure actuelle dans le traitement des néphropathies vasculaires, paraissent améliorer le pronostic rénal (38). Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, en plus de leurs actions anti-hypertensive et anti-protéinurique, atténuent la vasoconstriction induite par l'angiotensine II et interfèrent avec la dégradation de bradykinine, entraînant une vasodilatation des vaisseaux rénaux (39). Ceci permet une amélioration de la circulation au sein des artérioles et capillaires, sièges de sténoses ou d'occlusions par prolifération endothéliale. Un blocage du système rénine-angiotensine dans les 3 mois après le diagnostic de NSAPL diminuait le risque de dégradation de la fonction rénale à 12 et 80 mois de suivi chez des patients lupiques avec une NSAPL (40). L'importance de la prolifération endothéliale est maintenant connue dans le SAPL.

Elle est plus volontiers incriminée dans certaines manifestations : cérébrales, pulmonaires, cutanées et également obstétricales (41, 42). De récentes études proposaient des traitements avec une action vasculaire antiproliférative. Dans notre étude, le profil immunologique ou le type de SAPL ne semblait pas jouer un rôle dans l'évolution de la maladie rénale de nos patients. Canaud *et al.* avaient mis en évidence l'implication de la voie de mTOR dans l'hyperplasie des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires, participant ainsi au développement des lésions chroniques vasculaires de NSAPL (24). Le pronostic rénal (DFGe et survie du greffon) après transplantation rénale de patients porteurs d'aPL était meilleur sous inhibiteurs de mTOR. Enfin, dans notre étude, les lésions de fibrose interstitielle associée à de l'atrophie tubulaire étaient présentes de façon modérée à sévère dans 44% des cas. Cette intensité de fibrose au diagnostic de la NSAPL paraissait influencer sur le pronostic rénal ( $p=0,06$ ). La fibrose interstitielle participe au processus de réparation suite à une agression du parenchyme fonctionnel rénal (43). Ce phénomène peut parfois aboutir à un remodelage du parenchyme par du tissu conjonctif, constituant un facteur pronostic péjoratif avec la survenue d'une possible insuffisance rénale. Il s'agit du seul paramètre semblant influencer l'évolution du DFGe de nos patients, témoignant de patients probablement d'emblée sévères au diagnostic car biopsiés tardivement dans l'évolution de leur maladie rénale.

La présentation rénale de la NSAPL (créatinine et protéinurie modérées) et le risque hémorragique retardent certainement le diagnostic. Ceci pourrait justifier d'explorations rénales non invasives pour un sous-groupe de patients atteints de SAPL à déterminer.

Un nouvel évènement thrombo-embolique survenait chez 3 de nos patients

(12%) au cours du suivi : une récurrence chez un des 12 patients sous anticoagulants avant le diagnostic de la NSAPL et au suivi, un évènement chez un patient sur 8 mis sous anticoagulants au diagnostic de la NSAPL et un évènement chez un patient sur 5 sans anticoagulants. Il s'agissait d'un accident vasculaire cérébral ischémique pour deux patients et un CAPS pour une patiente. Tektonidou *et al.* retrouvaient une plus forte proportion de thrombose au cours du suivi, chez les patients avec une NSAPL en comparaison aux patients sans NSAPL (7) : 7 patients (35%) dont 4 accidents vasculaires ischémiques cérébraux. Parmi ces 7 patients, 4 patients recevaient de l'aspirine, aucun patient n'était sous anticoagulant. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques paraissent majoritaires et doivent amener au contrôle strict des facteurs de risque cardio-vasculaires. Par ailleurs, 60% de nos patients avaient présenté un ou plusieurs évènements thrombo-emboliques au diagnostic de la NSAPL. Un ACC était retrouvé dans 88% des cas et une triple positivité dans 56%. Ce profil clinique et biologique incite à proposer un traitement anticoagulant à dose curative chez ces patients à haut risque thrombotique (44).

Cette étude a plusieurs limites. Il existe un biais de sélection des patients : la réalisation d'une biopsie rénale est ici sujette à l'appréciation du clinicien et implique donc des patients plus sévères au plan rénal, entraînant une surestimation de la gravité. De plus, les biopsies rénales, chez ce type de patients sous anticoagulants sont souvent réalisées par voie trans-veineuse. Ce type de biopsies rénales rend difficile l'étude de la corticale rénale, diminuant la probabilité de distinguer des lésions d'atrophie corticale focale. Par ailleurs, plusieurs patients présentaient un SAPL associé à un LES. L'histologie rénale et le suivi rendait cependant peu probable l'association de la NSAPL à une GL. Il faut également souligner que le suivi

de notre étude était probablement insuffisant pour évaluer les risques d'IRCT au cours d'une néphropathie chronique. Enfin, le caractère rétrospectif de notre étude diminue sa puissance.

Notre étude reste, à notre connaissance, la seule série s'intéressant au pronostic rénal et vasculaire des patients atteints de NSAPL isolée, avec un effectif de patients aussi important : 16 patients dans la cohorte de Nochy *et al.*, 2 dans celle de Sinico *et al.*, 5 dans celle d'Amigo *et al.* (5, 12, 18). Les caractéristiques démographiques de notre population sont assez proches de celles de la littérature. L'âge médian de notre cohorte était de 37,8 ans (24-60) dans la série de Nochy *et al.* et de 39 et 40 ans pour les deux patients avec une NSAPL de Sinico *et al.* (5, 12). Les manifestations clinico-biologiques de nos patients (hématurie, protéinurie et insuffisance rénale) étaient comparables avec les autres séries (5, 6, 12). Cinq patients présentaient une protéinurie d'allure néphrotique, comme parfois décrit (5). L'ACC était retrouvé chez 23 de nos patients (88%). C'est également l'anticorps le plus retrouvé dans les séries (5, 12). Par ailleurs, notre étude était conduite grâce à un appel à observations, ayant permis une cohorte multicentrique et diminuant ainsi l'effet centre. Enfin, notre relecture centralisée des comptes-rendus de biopsies rénales sera appuyée prochainement par une relecture centralisée des lames d'histologie de nos patients. Ceci permettra de confirmer nos résultats et de vérifier les critères de sévérité histologiques.

## VI- CONCLUSION

Au cours de la NSAPL isolée, l'IRCT survient chez une proportion non négligeable de patients, compte-tenu d'un suivi peu important et d'une population jeune. Les lésions histologiques telles que la fibrose interstitielle  $\geq 25\%$  paraissent influencer sur l'évolution du DFGe au cours du temps. Les survies sans thrombose et globale sont faibles. Un diagnostic tardif de la NSAPL pourrait expliquer la sévérité de certains patients. Diagnostiquer la NSAPL plus précocement pourrait participer à améliorer le pronostic de la NSAPL.

Ces résultats demandent à être confirmés par des études prospectives et sur un échantillon plus important. Une relecture centralisée de nos biopsies rénales permettrait également de confirmer la sévérité des lésions histologiques. Etudier l'étude de marqueurs de la voie classique du complément ou de mTOR pourrait confirmer l'importance de ces voies thérapeutiques. Ces résultats associés aux récentes études physiopathologiques plaideraient pour l'utilisation de traitements anti-prolifératifs vasculaires chez nos patients atteints de NSAPL isolée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
3. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, 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(5):401-14.
4. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Silvarino R, Sant F, Espinosa G, Pons-Estel G, Sole M, Cervera R, et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(7):721-9.
9. 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;17:109.
10. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3147-54.
11. Fakhouri F, Noel LH, Zuber J, Beaufils 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.

12. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grunfeld JP, Piette JC, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(3):507-18.

13. Peleg H, Bursztyn M, Hiller N, Hershovici T. Renal artery stenosis with significant proteinuria may be reversed after nephrectomy or revascularization in patients with the antiphospholipid antibody syndrome: a case series and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):85-90.

14. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med.* 1988;68(258):795-815.

15. Kleinknecht D, Bobrie G, Meyer O, Noel LH, Callard P, Ramdane M. Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(10):854-8.

16. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):72-5.

17. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* 2013;83(4):715-23.

18. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(8):1181-5.

19. Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2817-21.

20. 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(8):863-7.

21. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol.* 2008;35(10):1983-8.

22. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2523-7.

23. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, Esposito L, Rabant M, Noel LH, et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant.* 2013;13(8):2179-85.

24. Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noel LH, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-12.
25. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)*. 1999;78(3):167-75.
26. Erkan D, Salmon JE. The Role of Complement Inhibition in Thrombotic Angiopathies and Antiphospholipid Syndrome. *Turk J Haematol*. 2016;33(1):1-7.
27. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4.
28. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev*. 2010;10(2):74-9.
29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
30. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
31. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88-136.
32. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
33. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
34. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2014;311(24):2518-31.
35. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-

year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-8.

36. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):240-5.

37. Erkan D, Vega J, Ramon G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):464-71.

38. Hamidou MA, Moreau A, Jegou P, Testa A, Banisadr F, Buzelin F, et al. Captopril and aspirin in treatment of renal microangiopathy in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(3):486-8.

39. Brunner HR. ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int.* 1992;42(2):463-79.

40. Yue C, Li G, Wen Y, Li X, Gao R. Early Renin-angiotensin System Blockade Improved Short-term and Longterm Renal Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Antiphospholipid-associated Nephropathy. *J Rheumatol.* 2018.

41. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):446-71.

42. Siddique S, Risse J, Canaud G, Zuily S. Vascular Manifestations in Antiphospholipid Syndrome (APS): Is APS a Thrombophilia or a Vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(10):64.

43. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest.* 2007;117(3):524-9.

44. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005;93(6):1147-52.

## ANNEXES

**Tableau supplémentaire 1 : description histologique des 25 biopsies rénales de NSAPL**

Patient	Glomérules								Interstitium			Vaisseaux			GL	Voie d'abord
	n	PAC	% PAC	Ischémie glomérulaire *	Thrombi glomérulaire	MAT glomérulaire	FSG	EC/DC	FI *	AT	ACF	Thrombi vasculaire	MAT artérielle	HIF		
1	27	7	26	+	-	-	+	-	++	+	-	-	-	+	-	
2	7	2	29	++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	TJ
3	4	0	0	++	-	+	+	-	++	+	-	-	-	+	-	TP
4	34	18	53	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	TJ
5	14	1	7	+++	-	-	-	-	+	+		-	+	+	-	
6	10	1	10	+++	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	TP
7	13	7	54	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	
8	19	1	5	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	TJ
9	10	4	40	+	+	+	-	+	++	+	-	+	+	+	-	TJ
10	10	5	50	++	+	+	-	-	++	+	-	-	-	+	-	
11	8	3	38	+	+	+	-	+	++	+	-	-	-	+	-	TP
12	13	0	0	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	TP
13	15	8	53	++	-	+	+	+	+++	+	-	+	+	+	-	TP
14	26	17	65	-	-	-	+	+	++	+	-	-	-	+	-	TP
15	12	1	8	+++	-	-	-	-	+++	+	+	-	-	+	-	TJ
16	13	3	23	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	
17	9	1	11	+	-	+	-	+	+++	+	-	-	-	+	-	TP
18	28-37			+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	TP
19	45	40	89	+	-	-	+	-	++	+	+	+	+	+	-	TJ
20	35	3	9	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	TP
21	12	6	50	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	TJ
22	7	2	29	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	
23	40	2	5	++	-	-	-	+	++	+	-	-	-	-	-	
24	21	7	33	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	
25	30	0	0	++	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	

NSAPL : néphropathie du syndrome des antiphospholipides ; PAC : pain à cacheter ; MAT : micro-angiopathie thrombotique ; FSG : fibrose segmentaire glomérulaire ; EC/DC : espaces clairs sous-endothéliaux / double contour ; FI : fibrose interstitielle ; AT : atrophie tubulaire ; ACF : atrophie corticale focale ; HIF : hyperplasie intima fibreuse ; GL : glomérulonéphrite lupique ; + : présence de la lésion ; - : absence de la lésion.

\* + : lésion focale (<25%) ; ++ : lésion focale (25-50%) ; +++ : lésion diffuse (>50%).

**Tableau supplémentaire 2 : Caractéristiques des 5 patients avec une IRCT ou un déclin de 30% du DFGe**

	IRCT n°1	IRCT n°2 - Déclin 30% n°1	IRCT n°3 - Déclin 30% n°2	Déclin 30% n°3	Déclin 30% n°4
Age au diagnostic (ans)	35	46	33	68	54
Sexe	F	F	F	F	F
Créatinine initiale ( $\mu\text{mol/L}$ )	740	177	134	121	90
Délai NSAPL-IRCT (ans)	0	4	4	-	-
Phénotype SAPL	O	AI/HIA	A/V/O	-	A/O
ACC	+	+	+	-	+
Triple positivité	-	-	-	-	-
MAI associée(s)	-	-	LES	LES, HAI	LES
AC au diagnostic/au suivi	-/+	+/+	-/+	-/-	+/+
Traitement IS au suivi	-	CT, AZA	-	CT, AZA	-
Néphrotoxiques	-	-	-	ARV	-
PAC (%)	89%	54%	26%	65%	0
Fibrose interstitielle	+	+	++	++	++
Atrophie tubulaire	+	+	+	+	+

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; F : femme ; NSAPL : néphropathie du syndrome des antiphospholipides ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; ACC : anticoagulant circulant ; MAI : maladie auto-immune ; AC : anticoagulant ; LES : lupus érythémateux systémique ; HAI : hépatite auto-immune ; IS : immunosuppresseur ; CT : corticothérapie ; AZA : azathioprine ; ARV : traitement antirétroviral ; PAC : pain à cacheter ; + : focale ; ++ : diffuse.

**Tableau supplémentaire 3 : Caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic de NSAPL selon la pente de DFGe**

	Détérioration du DFGe (n=9)	Amélioration du DFGe (n=15)	<i>p</i>
Age (ans) *	42,7 (33,6-68,7)	38,6 (24,7-52,5)	0,11
Homme	2 (22%)	5 (33%)	
HTA	7 (78%)	10 (67%)	
PAS/PAD (mmHg) *	133 (110-210) / 79,5 (70-115)	130 (110-214) / 78 (60-124)	
Créatinine initiale (µmol/L)	124 (71-177)	124 (60-186)	
DFGe initial (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	44,9 (28,5-83,7)	48,4 (27,6-103)	1
ACC	8 (89%)	13 (87%)	0,85
Triple positif	4 (44%)	10 (67%)	0,27
SAPL thrombotique	6 (67%)	9 (60%)	
SAPL obstétrical	2 (22%)	2 (13%)	1
LES	4 (44%)	5 (33%)	0,91
Traitement bloqueur du SRAA au diagnostic	6 (67%)	5 (33%)	
Traitement bloqueur du SRAA au suivi	8 (89%)	11 (73%)	
Traitement AC au diagnostic	5 (56%)	7 (47%)	
Traitement AC au suivi	8 (89%)	11 (73%)	
Traitement IS au suivi	2 (22%)	4 (27%)	
PAC (%) *	29 (0-65)	9,5 (0-53)	0,19
FI modérée à sévère	6 (67%)	4 (27%)	0,13
Variation annuelle de DFGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) *	-2,43 (-18,23 ; -0,39)	3 (0,24 ; 14,1)	

NSAPL : néphropathie du syndrome des antiphospholipides ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; ACC : anticoagulant circulant ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; LES : lupus érythémateux systémique ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; AC : anticoagulant, IS : immunosuppresseur ; PAC : pain à cacheter ; FI : fibrose interstitielle.

\*exprimé en médiane (étendue).

**AUTEUR : Nom : ROUSSELIN**

**Prénom : Clémentine**

**Date de Soutenance : 30 mars 2018**

**Titre de la Thèse :** Pronostic des patients atteints de néphropathie du syndrome des antiphospholipides

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** Médecine

**DES + spécialité :** Médecine Interne

**Mots-clés :** Syndrome des antiphospholipides, néphropathie du syndrome des antiphospholipides, survie rénale

**Résumé :**

**Introduction :** Au cours du syndrome des antiphospholipides (SAPL), plusieurs manifestations rénales peuvent survenir. La néphropathie du SAPL (NSAPL) en représente l'atteinte microvasculaire et son pronostic, en dehors de la glomérulonéphrite lupique, n'est pas connu. Le but de cette étude était de définir, à long terme, le pronostic rénal et global des patients avec une NSAPL isolée et d'identifier les facteurs de risque associés à une dégradation du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe).

**Patients et méthodes :** Etude rétrospective multicentrique de patients présentant une NSAPL isolée, confirmée histologiquement et associée à la présence d'anticorps antiphospholipides. Les patients ont été identifiés après appel à observations. La survie sans insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) a été étudiée ainsi que les paramètres influençant la variation du DFGe. Les survies sans récurrence thrombotique et globale ont également été analysées.

**Résultats :** Vingt-cinq patients ont été inclus. Au diagnostic de la NSAPL, 17 (68%) patients présentaient un SAPL selon les critères de classification de Sapporo, actualisés en 2006. Le DFGe médian était de 47,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (5,8-103) et la protéinurie médiane à 0,95 g/24h (0,14-5). Au plan histologique, les lésions de fibrose interstitielle étaient modérées à sévères ( $\geq 25\%$ ) chez 11 (44%) patients. Après un suivi médian de 4,4 ans (0,4-38,3), 5 (20%) patients présentaient une IRCT ou un déclin de plus de 30% du DFGe. La survie sans IRCT à 5 ans était de 82,3 % (IC95% 65,5%-100%). La fibrose interstitielle, lorsqu'elle était modérée à sévère ( $\geq 25\%$ ), semblait influencer la variation annuelle du DFGe ( $p=0,06$ ). La survie sans thrombose était de 96% à 5 ans (IC95% 88,7%-100%), 74% à 10 ans (IC95% 51%-100%). Une patiente est décédée au cours du suivi. La survie globale était de 100% à 5 ans et de 90% à 10 ans (IC95% 73%-100%).

**Conclusion :** Le pronostic rénal de la NSAPL isolée est sévère dans cette population jeune, avec près de 20% des patients évoluant vers l'IRCT à 5 ans. Les lésions importantes de fibrose rénale au diagnostic évoquent un délai diagnostique important. Les nouvelles pistes thérapeutiques anti-prolifératives semblent prometteuses dans le traitement de ces patients.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Alexandre KARRAS, Monsieur le Professeur Marc LAMBERT, Monsieur le Docteur Thomas QUEMENEUR (Directeur de thèse)