HAL
open science

Impact des anticorps antiphospholipides sur l'hypertension artérielle et le devenir rénal dans la néphropathie lupique classe III/IV

Pauline Pagès

To cite this version:

Pauline Pagès. Impact des anticorps antiphospholipides sur l'hypertension artérielle et le devenir rénal dans la néphropathie lupique classe III/IV. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02091004

HAL Id: dumas-02091004

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02091004v1

Submitted on 5 Apr 2019

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 Thèse n° 3115

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Néphrologie

Présentée et soutenue publiquement
Le 09/10/2018
Par **Pauline Pagès**
Née Bur, le 03/12/1989 à Essey-lès-Nancy (54)

IMPACT DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES SUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET LE DEVENIR RENAL DANS LA NEPHROPATHIE LUPIQUE CLASSE III/IV

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Lionel Couzi

Rapporteur : Monsieur le Docteur Emmanuel Ribeiro

Président du jury : Monsieur le Professeur Pierre Merville

Membres du jury :

Madame le Professeur Estibaliz Lazaro

Monsieur le Professeur Christian Combe

Monsieur le Professeur Pierre Duffau

Remerciements

Au **Professeur Pierre Merville**, merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci de vos enseignements, de m'avoir accordé votre confiance pour l'année à venir, et ainsi de me donner l'opportunité de parfaire ma formation à vos côtés. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

Au **Professeur Lionel Couzi**, merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Merci pour tout ce que j'ai appris à tes côtés en transplantation, pour ta disponibilité, ta confiance, ton implication dans ce travail et tes encouragements plus que précieux.

Au **Professeur Christian Combe**, je suis honorée que vous ayez accepté de juger cette thèse. Merci pour votre implication dans l'enseignement, qui aura enrichie mes années de formation à cette passionnante spécialité qu'est la néphrologie. J'espère garder autant que vous la passion et la curiosité pour ce métier.

Au **Professeur Estibaliz Lazaro**, je vous suis extrêmement reconnaissante que vous ayez accepté de compter parmi les membres du jury de cette thèse. Merci d'apporter votre expérience et vos connaissances à la critique de ce travail.

Au **Professeur Pierre Duffau**, merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci de tes conseils éclairés, et d'apporter tes compétences à l'évaluation de mon travail. Je garde un excellent souvenir de ce semestre à tes côtés.

Au **Docteur Emmanuel Ribeiro**, merci de l'intérêt que tu as porté à mon travail en acceptant la fonction de rapporteur. Merci de tes critiques plus que pertinentes, ton soutien, et d'avoir contribué à l'enrichissement de mes connaissances médicales.

Au **Pr Blanco** et au **Pr Richez** pour leur aide et leurs conseils avisés pour la réalisation de ce travail.

A **Thomas Barnetch**, merci d'avoir contribué amplement à ce travail, d'avoir eu autant de disponibilité et d'avoir fait des statistiques un (presque) jeu d'enfant.

A **la team des Manons**, sans qui cette thèse aurait été du domaine de l'utopie.

Au **Dr Claire Rigothier**, merci de ton enseignement, tes conseils, ta disponibilité, ton implication auprès des internes. Merci également de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche durant un an, tu m'as transmis de ta patience et de ta détermination.

A tous les médecins que j'ai eu la chance de rencontrer durant ces années, qui m'ont appris et apportés tant de choses : Dr Baulier, Dr Boueilh, Dr Camou, Dr Contis, Dr Chauveau, Dr De-Precigout, Dr Delafaille, Dr De-Guillebon, Dr Demant, Dr Delmas, Dr Duneau, Dr Dumas-de-la-Roque, Dr Guisset, Dr Geneviève, Dr Kaminski, Dr Lacraz, Dr Lasseur, Dr Moreau, Dr Mourissoux, Dr Mucha, Dr Nodimar, Dr Prezelin-Reydit, Dr Rubin, Dr Rosier, Dr Taton.

A **mes parents**. Merci d'avoir toujours été derrière moi, envers et contre tout, indéfectibles. Merci de vous être tant investi pour moi. Ces quelques lignes ne suffiraient pas à exprimer tout ce en quoi je vous suis redevable.

A **Nicolas**, mon frère. Bravo pour tout ce que tu as accompli, tu auras au moins le droit d'ainesse sur le fait d'avoir fini tes études avant moi. Je suis tellement fière de toi, tu aspires à de grandes choses.

A **mes grands-parents**. Merci de tout ce que vous avez construit, fait, donné, transmis à vos petit-enfants.

A **ma famille** : Aurélie, Emilie, Julien, Pascale, Franck, à tous les Rosslers & Co.

A **ma belle-famille** : Marc, Hélène, Paul, Pr Arnaud Constantin, Nathalie, Angie, Jean-Paul. Merci de m'avoir accueilli avec tant de bienveillance.

A **Lucie**, merci pour tous ces bons moments, ceux à venir et ton soutien perpétuel.

A **Iulia, Lucas**, et bien sûr **Aubin**, pour leurs incroyables leçons de courage et de détermination.

A **Nana**, amie indéfectible, même dans l'adversité.

A **la team salle bleue** : Kedrik, Kristo, Jeajea, Baz, Babou, Kinder, Colette, Méli, Mars, PO. A cette cafetière qui n'avait rien demandé à personne, paix à son âme.

A **la team Agen** : Asma, Amandine, Alice, Sandra, Hélène, Mélanie, Marion, Eyram *et al*. A Bubulle, qui n'avait lui non plus rien demandé à personne, paix à son âme.

A **la team Meriadeck**, Flavie et Laure, pour m'avoir supporté en haut du rooftop.

A **la team « BIOTIS »** : Jérôme, Mathieu, Patrick, Robin, Victor, Betty, Reine, Raphaël, Béatrice, Muriel. Merci de m'avoir accueillie au labo pendant un an, d'avoir supporté les « c'est rangé où l'alginate ? et l'agarose ? et comment on fait pour… ? » incessants, vous avez une patience magistrale.

A **la team unité 13** : Marion, partenaire sans faille de l'unité zéro, Claire, Camille, Itsaso, Bastien, Emilie, merci pour ces moments de rires et d'échanges.

A **tous les internes** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : Felix, Seb, Laura, Xavier, Sylvain, Sophie, Linh, Marie, Pauline, Pierre K, Aurore, Agathe, Maxime, Laure, Julie, Pierre P, Maëlig…

Aux **secrétaires des services de néphrologie et transplantation** (Mélanie, Sabine, Géraldine, Nicole, Carine, Florence, Marjorie) et au personnel des archives qui m'ont aidé dans l'élaboration de cette thèse.

A **François**, je suis fière et tellement heureuse que tu m'aies choisi pour passer ta vie à mes côtés. J'ai une chance extraordinaire de t'avoir, je ne te remercierai jamais assez de tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien depuis ces années. *Tutto a te mi guida.*

Serment médical

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 seront 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.

Sommaire

Abréviations 1

Introduction 2

I. Le lupus érythémateux systémique 2
   1. Définitions 2
   2. Physiopathologie 3
   3. Epidémiologie 3

II. La néphropathie lupique : classe III et classe IV 4
   1. Définitions et caractéristiques histologiques 4
   2. Physiopathologie 5
   3. Epidémiologie 5

III. Le syndrome des antiphospholipides 5
   1. Définitions 5
   2. Physiopathologie 6
   3. Epidémiologie 6
   4. Cas particulier des anticorps antiphospholipides dans le lupus érythémateux systémique 7

IV. L'hypertension artérielle 7
   1. Dans le lupus érythémateux disséminé 7
   2. Dans le syndrome des antiphospholipides 9

Travail de recherche 12
- Résumé 12
- Abstract 13
- Introduction 14
- Materials and methods 14
- Results 15
- Discussion and conclusion 21
- References 22

Annexes 25

1. SLICC 2012 25
2. SLICC SDI 1996 26
3. SLEDAI-2K 2000 27
4. BILAG 2004 28
5. ECLAM 1992 29
6. Classification abrégée de la néphropathie lupique ISN/RPS 2004. 30
7. Modifications de la classification ISN/RPS 2018. 30
8. Scores d'activité et de chronicité de la néphropathie lupique ISN/RPS 2018. 31
9. Critères de Sapporo révisés en 2006. 31
10. Mécanismes physiopathologiques du SAPL. 32
11. Fréquence des anomalies immunologiques dans le SAPL. 32
12. Classification du niveau de pression artérielle selon l'ESH/ESC 2013. 33

Bibliographie 34

Abréviations

LES : lupus érythémateux systémique

ACR : American College of Rheumatology

SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics

ANA : anticorps antinucléaires

Anti-ADN : anticorps anti-acide désoxyribo nucléique

aPL : anticorps antiphospholipides

SLICC SDI : Systemic Lupus International Collaborating Clinics Systemic lupus erythematosus Damages Index

SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

BILAG : British Isles Lupus Assessment Group Index

SLAM-R : Systemic Lupus Activity Measure Revisited

ECLAM : European Consensus Lupus Activity Measurements

NL : néphropathie lupique

ISN RPS : International Society of Nephrology and Renal Pathology Society

Ig : immunoglobuline

SAPL : syndrome des antiphospholipides

LA : lupus anticoagulant

aCL : anticorps anti-cardiolipine

anti-β2Gp1 : anticorps anti-β2-glycoprotéine 1

NAPL : néphropathie aux antiphospholipides

HTA : hypertension artérielle

IRC : insuffisance rénale chronique

DFG : débit de filtration glomérulaire

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

Introduction

I. Le lupus érythémateux systémique

1. Définitions

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie chronique auto-immune ayant de multiples aspects cliniques. Des critères cliniques diagnostiques ont été défini, tout d'abord par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982, révisés en 1997, puis par le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (1) en 2012 (Annexe 1). Les atteintes qui y sont décrites sont de plusieurs types :

- Lésions cutanées aiguës : lupus « malaire » dont la photosensibilité est un critère diagnostique fort,
- Lésions cutanées chroniques : lupus « discoïde » localisé ou généralisé, panniculites…
- Atteinte des muqueuses : ulcères muqueux principalement localisés au niveau oral et nasal,
- Atteinte pileuse : alopécie non cicatricielle en l'absence d'autre cause retrouvée,
- Atteinte rénale : protéinurie ou hématurie,
- Atteinte articulaire : polyarthralgies d'horaire inflammatoire,
- Atteinte séreuse : pleurésie ou péricardite, en l'absence d'autre cause,
- Atteinte neurologique : psychose, mono ou polynévrite, atteinte des nerfs crâniens, myélite,
- Atteinte hématologique : leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique.

S'y ajoutent des critères biologiques indispensables (au moins un critère immunologique nécessaire au diagnostic) : positivité des anticorps antinucléaires (ANA), anti-acide désoxyribo nucléique (anti-ADN), ou antiphospholipides (aPL), d'une consommation du complément (C3, C4, CH50) ou d'un test de Coombs direct positif en l'absence d'anémie hémolytique.

Plusieurs scores d'évaluation du LES existent (2) :

- Le Systemic Lupus International Collaborating Clinics Systemic lupus erythematosus Damages Index (SLICC SDI) (3) (Annexe 2) axé sur les lésions chroniques,
- Le Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (4) (Annexe 3)
- Le British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG) (5) (Annexe 4) pour l'évaluation individuelle de chaque atteinte systémique,
- Le Systemic Lupus Activity Measure Revisited (SLAM-R) (6), qui évalue à la fois l'activité et la sévérité de la maladie,
- Le European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM) (7) (Annexe 5) qui est un score global d'activité de la maladie utilisé pour les études rétrospectives.

Tous sont corrélés à la mortalité à long terme et à un surrisque d'atteintes d'organes. Il n'existe pas à ce jour de recommandation quant à l'utilisation d'un score en particulier (8,9). Toutefois, dans certaines études récentes, le SLEDAI et le BILAG semblent être les scores les plus sensibles et les plus efficients (10,11).

2. Physiopathologie

La physiopathologie du LES est complexe et multifactorielle (12), associant des dysrégulations de l'immunité innée et adaptative sur un terrain génétique prédisposant et un environnement particulier.

Les études *Genome-Wide Association Studies* (13) en 2008 ont pu mettre en évidence plusieurs anomalies génétiques impliquées dans la genèse du LES. Ces loci ou gènes identifiés codent pour des protéines régulatrices des lymphocytes B ou T, de l'apoptose ou de l'immunité innée.

Les auto-anticorps sont la pierre angulaire de la physiopathologie du LES, ils sont présents de manière quasi-constante. Les manifestations cliniques peuvent apparaître plusieurs années après les premiers mécanismes immuns pathologiques.

Les lésions tissulaires peuvent être expliquées soit par une agression tissulaire directe des auto-anticorps par fixation ou inhibition de la cible antigénique, c'est le cas des anticorps anti-plaquettes par exemple, soit par la formation de complexes immuns auto-anticorps/auto-antigène, dont le défaut de clairance favorise l'accumulation et l'initiation d'une réaction inflammatoire tissulaire, c'est le cas de la néphropathie lupique (NL). On observe également des lésions vasculaires secondaires, liées à l'activation du système immunitaire et de la cascade inflammatoire créant une agression endothéliale chronique, responsable notamment d'une formation accélérée d'athérosclérose et d'un surrisque cardiovasculaire.

Les ANA sont dirigés soit contre la chromatine ou ses composants, soit contre certains antigènes nucléaires solubles. Il semblerait qu'un défaut de clairance des corps apoptotiques par les macrophages, à l'origine d'une libération d'une grande quantité de matériel nucléaire immunogène, favoriserait la réaction auto-immune, via la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les cellules dendritiques. Il est également décrit une hyperactivation lymphocytaire B via un excès d'auto-anticorps et de multiples facteurs de costimulation, des anomalies du phénotype des lymphocytes T auto-réactifs qui deviennent des cellules différentiées effectrices, conséquence d'une présentation excessive d'auto-antigènes par les cellules dendritiques et d'une surexpression de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'interféron α.

3. Epidémiologie

La prévalence du LES est estimée entre 15 et 122 cas pour 100 000 habitants, avec une large prédominance féminine (sexe ratio : 9/1). La fréquence de la pathologie est variable en fonction de l'origine ethnique et de l'environnement (14), ce qui conforte les hypothèses physiopathologiques basées sur le terrain génétique et les facteurs environnementaux. Le taux de survie est estimé à 95% à 10 ans (15), au prix d'une morbidité importante. En effet, les atteintes d'organes définies dans le SDI apparaissent dans près de 50% des cas après 10 ans d'évolution de la maladie (16).

II. La néphropathie lupique : classe III et classe IV

1. Définitions et caractéristiques histologiques

Les atteintes rénales du lupus sont définies selon la classification de l'International Society of Nephrology and Renal Pathology Society (ISN RPS) de 2003 (17) (Annexe 6), révisée en 2018 (18) (Annexe 7).

Elles sont caractérisées par une hypercellularité endocapillaire et/ou extracapillaire et/ou des lésions glomérulaires cicatricielles, soit focales dans la classe III (atteinte de moins de 50% des glomérules), soit diffuses dans la classe IV (atteinte de plus de 50% des glomérules), associées à des dépôts sous endothéliaux de complexes immuns. Ces dépôts sont essentiellement composés en immunofluorescence d'immunoglobulines (Ig) IgG polyclonales, de C3 et de C1q, et de façon variable d'IgA et d'IgM.

On distingue également les lésions histologiques actives et chroniques, qui donnent lieu à un score ISN/RPS (18) (Annexe 8) et qui définissent le profil de la maladie rénale.

Parmi les lésions actives, on note :

- L'hypercellularité endocapillaire,
- La présence de polynucléaires neutrophiles ou de noyaux fragmentés (caryorrhexie),
- La nécrose fibrinoïde,
- Les dépôts hyalins,
- Les croissants cellulaires ou fibrocellulaires,
- La rupture de la membrane basale glomérulaire,
- L'infiltration interstitielle.

Les lésions chroniques sont définies par :

- La sclérose glomérulaire,
- Les croissants fibreux,
- L'atrophie tubulaire,
- La fibrose interstitielle.

A noter que dans la classe IV, on ne fait plus la distinction entre la forme segmentaire (atteinte de moins de 50 % du floculus sur plus de 50 % des glomérules) et la forme globale (atteinte de plus de 50 % du floculus sur plus de 50 % des glomérules).

La protéinurie est un paramètre constant au diagnostic, et de rang néphrotique dans 50% des cas. On retrouve également une hématurie microscopique dans 80 % des cas, exceptionnellement macroscopique, une insuffisance rénale dans 60 % des cas, une hypertension artérielle et une leucocyturie dans un tiers des cas. Il est classiquement admis qu'une protéinurie supérieure à 0,5 grammes/24 heures, même isolée dans le LES, doit conduire à la réalisation d'une biopsie rénale pour obtenir un diagnostic certain de NL.

2. Physiopathologie

Toutes les classes de NL présentent des dépôts de tous les types d'Ig et des fractions précoces du complément.

La physiopathologie de la NL repose sur deux modèles :

- Premièrement, il pourrait s'agir d'une fixation directe des anticorps, par une réaction croisée entre les anticorps anti-ADN et certains antigènes du glomérule, soit en raison de leur charge négative (comme l'héparane sulfate), ou du fait d'une analogie de structure avec l'ADN (comme la laminine).
- L'autre mécanisme évoqué est la formation d'un couple nucléosome/anticorps anti nucléosome ou anti-ADN, diminuant la charge négative du nucléosome (19) et favorisant ainsi sa fixation à l'héparane sulfate.

3. Epidémiologie

L'atteinte rénale du lupus est présente dans un tiers des cas au diagnostic, et survient dans 50 à 60 % des cas à 10 ans de suivi. Le pronostic des classes III et IV s'est toutefois considérablement amélioré ces dernières années. Plusieurs études rapportent un taux de survie rénale à 10 ans entre 84 et 97 % (20,21). Toutefois, la présence d'une NL est considérée comme un facteur de risque supplémentaire de mortalité, de comorbidités et de mauvaise qualité de vie comparé aux LES sans atteinte rénale (20). Les patients présentant une néphropathie de classe IV ont un risque plus important d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique de stade V, estimé à 44% à 15 ans (22).

III. Le syndrome des antiphospholipides

1. Définitions

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) associés à des manifestations thrombotiques et/ou des complications obstétricales. Il peut avoir une présentation primitive, lorsqu'il n'est associé à aucune autre pathologie auto-immune sous-jacente, ou être secondaire, lorsqu'il survient dans un contexte dysimmunitaire préexistant. Le SAPL secondaire est la plupart du temps associé au LES.

Le diagnostic est défini selon les critères de Sapporo (23) (Annexe 9), révisés en 2006, qui incluent :

- Des manifestations cliniques : thromboses artérielles ou veineuses, complications obstétricales
- Et la présence d'au moins un des trois aPL : lupus anticoagulant (LA), anticorps anti-cardiolipine (aCL) ou anti-β2-glycoprotéine 1 (anti-β2Gp1).

Le spectre des manifestations cliniques est toutefois bien plus large que les critères définis par Sapporo et inclus atteintes cardiaques valvulaires, hypertension artérielle pulmonaire, thrombopénie, *livedo reticularis,* et diverses atteintes rénales et neurologiques.

Cette batterie d'anomalies cliniques est regroupée sous le nom de « non-criteria antiphospholipid syndrome manifestations ».

L'atteinte rénale du SAPL se manifeste de différentes manières. En premier lieu, la néphropathie aux antiphospholipides (NAPL) réalise un tableau de néphropathie vasculaire chronique, avec hypertension artérielle quasi-constante, protéinurie en règle générale inférieure à 1,5 grammes/24 heures, hématurie microscopique, et insuffisance rénale de progression lente. Dans des cas plus rares, on observe dans le SAPL une insuffisance rénale aiguë, soit en lien avec une thrombose d'artère ou de veine rénale, soit en lien avec une microangiopathie thrombotique ou une nécrose corticale, pouvant s'intégrer dans le cadre d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides. Des glomérulonéphrites membrano-proliférative, des lésions glomérulaires minimes, des atteintes mésangiales avec dépôts de C3 sont également rapportées dans la littérature.

2. Physiopathologie

La thrombose observée au cours du SAPL a la particularité de survenir sur une paroi vasculaire saine. Elle peut toucher l'ensemble du réseau vasculaire : artères, artérioles, capillaires, veinules, veines profondes ou superficielles.

La pathogénie du SAPL implique les cellules endothéliales, les plaquettes, les monocytes et le complément. Les cellules endothéliales et les monocytes sont activés *via* l'anti-β2Gp1 et augmentent ainsi leurs productions de molécules d'adhésion et de facteur tissulaire. L'activation plaquettaire conduit à une augmentation de sécrétion de la glycoprotéine 2b-3a et de thromboxane A2. L'ensemble de ces mécanismes induisent un état d'hypercoagulabilité.

Le fait que certains patients porteurs d'aPL ne présentent jamais d'évènement thrombotique a amené à considérer que les aPL isolés, malgré l'état d'hypercoagulabilité qu'ils provoquent, n'étaient pas pro-thrombotiques. Une situation pro-coagulante supplémentaire, appelée « second hit », serait nécessaire, impliquant l'amorçage de la cascade du complément : chirurgie, inflammation, infection…Les aPL ont aussi la capacité de freiner la fibrinolyse en interagissant avec certaines protéines de la coagulation (protéine C, prothrombine, plasmine…). L'ensemble de ces mécanismes sont résumés dans l'Annexe 10.

3. Epidémiologie

La prévalence du SAPL est estimée à 40 à 50 cas pour 100 000 et son incidence à 5 cas pour 100 000 habitants par an. Dans la cohorte « EuroPhospholipid Project » (24) le taux de mortalité des 1000 patients de l'étude était de 5,3 % à 10 ans. Dans cette cohorte, 36 % des SAPL étaient secondaires au LES, 53 % étaient primaires et 11 % étaient secondaires à d'autres connectivites. Un tiers des patients vont développer des lésions chroniques d'organes dans les 10 ans suivant le diagnostic.

La prévalence des atteintes rénales liées au SAPL est extrêmement difficile à évaluer, compte tenu de la multiplicité des tableaux, et souvent de l'absence de preuve histologique. Dans une série rétrospective, elle est estimée à 9 % (25) chez les SAPL primaires.

4. Cas particulier des anticorps antiphospholipides dans le lupus érythémateux systémique

Un authentique SAPL va survenir chez 50 à 70 % des LES ayant des aPL positifs après 20 ans de suivi. Cependant, même s'il est habituel de considérer que le SAPL isolé va évoluer vers un réel LES, cette association est en fait assez rare (8 % des cas) (26). Parallèlement, le pronostic du SAPL semble être moins bon dans les formes secondaires au LES (27). Néanmoins, dans la cohorte européenne de Cervera et *al.* (24) on ne retrouve pas de différence significative clinique ou immunologique entre les formes de SAPL primaires ou secondaires au LES.

Les facteurs déterminants la signification clinique de la présence d'aPL sont encore mal élucidés. En effet, les aPL sont détectés chez 1 à 10 % des donneurs de sang, et persistent à 12 semaines et 1 an dans 1 % des cas, et ce en dehors de tout évènement clinique (28).

30 à 40 % des patients LES sont positifs aux aPL (29), avec une fréquence variable selon le type d'anticorps (30) (Annexe 11). Même si la positivité aPL n'est pas toujours significative sur le plan clinique, la prise en charge, le pronostic et les atteintes chroniques d'organes sont différents entre les patients LES séropositifs et séronégatifs. En effet, de nombreuses études ont démontré que la présence d'aPL augmentait le risque d'hypertension artérielle pulmonaire, de morbimortalité fœtale, d'anémie hémolytique et d'insuffisance rénale (31).

Récemment, Taraborelli et *al.* (32) ont montré une majoration du risque de lésions chroniques d'organes, évaluées par le SLICC SDI sur 15 ans de suivi de patients LES aPL-positifs. Cependant, dans une étude suédoise (33), il n'a pas été mis en évidence d'association entre la positivité des aPL et l'évolution de la NL.

IV. L'hypertension artérielle

1. Dans le lupus érythémateux disséminé

La prévalence des évènements cardiovasculaires dans le LES est de l'ordre de 10 à 30% et reste une cause majeure de morbi-mortalité chez ces patients. Le LES expose à une athérosclérose prématurée, notamment en raison d'une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, à l'instar de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète ou de la dyslipidémie, comparé à la population générale. Toutefois, Esdaile et *al.* (34) a montré une augmentation du risque cardiovasculaire global dans le LES indépendamment des critères de Framingham. Des facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques au LES ont été identifiés : l'inflammation chronique, la corticothérapie au long cours, l'insuffisance rénale chronique (IRC), les désordres immunologiques (35).

L'HTA est fréquente dans le LES, la prévalence peut atteindre jusqu'à 74% dans certaines cohortes (36), alors que seulement 2 à 7% des femmes de 20 à 40 ans de la population générale en sont atteintes.

Il existe également une forte corrélation entre NL et HTA ainsi qu'entre NL et le développement précoce de l'athérosclérose (37). L'HTA est associée avec une mauvaise réponse à l'immunosuppression, un nombre de rechutes plus élevé, une augmentation de la durée de la maladie et avec l'utilisation de ciclosporine A (38,39). Par ailleurs, l'HTA dans la

NL a été identifiée comme un facteur de progression vers l'insuffisance rénale chronique stade V (40,41).

Malgré la fréquence élevée de l'HTA dans la NL, attribuer l'étiopathogénie de l'HTA du LES uniquement à la glomérulonéphrite semble réducteur, d'autant plus que l'HTA peut parfois survenir indépendamment de la NL (42).

Les facteurs métaboliques habituels tels que la dyslipidémie, l'obésité et le diabète, potentialisés par les traitements du LES tels que les corticostéroïdes ou les anticalcineurines, doivent être pris en compte. En ce sens, une évaluation au minimum annuelle de ces paramètres est recommandée dans le bilan cardiovasculaire du LES.

Par ailleurs, la réduction du débit plasmatique rénal, du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de la fraction filtrée (43) liée à une altération de l'hémodynamique rénale à type de vasoconstriction artériolaire afférente est observée dans la NL. Ce mécanisme contribue à une altération significative de la relation pression-natriurèse, impliquant également des lésions tubulaires (44).

Le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans le LES reste encore mal compris, mais il pourrait avoir un effet négatif sur les lésions glomérulaires via des propriétés immuno-activatrices par le biais du récepteur de l'angiotensine de type I, et ce indépendamment de sa fonction de régulation de la pression artérielle (45,46). Il semblerait également que les taux plasmatiques d'endothéline-1 soient plus élevés que la moyenne dans le LES.

L'HTA dans le LES peut également être considérée comme un phénomène inflammatoire, au même titre que l'HTA essentielle (47,48). Les dysfonctions endothéliales rénales et systémiques (49), liées aux auto-anticorps circulants et à l'altération du profil cytokinique pro-inflammatoire, semblent jouer un rôle prépondérant dans le développement de l'HTA. En effet, la surexpression chronique d'interleukine-6, de Tumor-Necrosis-Factor α et de C-Reactive Protein, fortement corrélée à une activité du LES et *a fortiori* de la NL, est un paramètre également impliqué dans la genèse de l'HTA essentielle (50). Ces cytokines participent aux lésions vasculaires, aux altérations métaboliques et à l'activation du SRAA. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence de lien entre l'HTA non contrôlée et l'activité du LES.

Les recommandations actuelles (51) mentionnent la nécessité d'un contrôle strict de la tension artérielle dans le LES, toutefois les modalités thérapeutiques ne sont pas spécifiques au LES et réfèrent à celles utilisées pour la population générale (52) ou pour la maladie rénale chronique (53). En pratique courante, l'utilisation en première ligne des inhibiteurs du SRAA est en général la règle. En effet, leur propriété néphroprotectrice en fait un traitement très intéressant, toutefois leur prescription dans l'HTA du LES ne donne lieu qu'à une recommandation de bas grade (54) et n'a jamais donné lieu à une étude prospective dans ce type de population.

2. Dans le syndrome des antiphospholipides

L'HTA est reconnue comme une des premières manifestations cliniques de NAPL dans le SAPL primitif, et est fréquente en cas de SAPL secondaire. L'ensemble de la littérature est résumé dans le tableau 1. Tektonidou et *al.*(55) ont comparé en 2008 3 groupes de patients dont les biopsies retrouvaient une NAPL : un groupe de SAPL primaires, un groupe de SAPL secondaires au LES et un groupe de syndromes catastrophiques des antiphospholipides. L'HTA était une des manifestations cliniques principales en lien avec l'atteinte rénale du SAPL, indépendamment de l'étiologie du SAPL. Nochy et *al.*(56) ont réalisé en 1999 une description clinico-biologique de 16 cas de SAPL primitifs. Dans cette série de cas, 93 % présentaient une HTA et 87 % une insuffisance rénale. L'HTA était considérée comme sévère dans 31 % des cas et 12 % ont présenté une HTA maligne. Des lésions vasculaires étaient retrouvées sur toutes les biopsies rénales. Cependant, l'HTA dans le SAPL en dehors d'un contexte de NAPL, est peu évaluée et ses mécanismes et ses conséquences sur le pronostic rénal restent méconnus (57).

L'HTA est également plus fréquente dans la NL associée à la NAPL. Dans l'étude de Miranda et *al* (58), 10 % des NL étaient associées à une NAPL, et présentaient de manière significative plus d'HTA, avaient une progression plus rapide de la NL et des taux de créatinine plus élevés. La NAPL est identifiée comme un facteur de risque supplémentaire d'HTA et d'insuffisance rénale, et ce indépendamment de la NL (59,60).

La présence d'aPL, en dehors de toute manifestation clinique, est corrélée avec une augmentation de la rigidité artérielle et à une majoration de l'épaisseur de la média-intima carotidienne, et ce indépendamment de la présentation et de l'activité du SAPL (61), ce qui peut jouer un rôle dans l'apparition ou la persistance de l'HTA. Certaines études ont mis en évidence un lien entre HTA et la présence d'un ou plusieurs aPL, chez des patients avec HTA essentielle (62) ou des patients avec LES (63,64). Toutefois, cette tendance n'est pas confirmée par d'autres auteurs (33,59).

Au-delà d'être un facteur de risque cardiovasculaire et d'insuffisance rénale, l'HTA est également identifiée comme un facteur de risque de thromboses artérielles dans cette population (65,66), et de thromboses veineuses récurrentes sous traitement (67).

De par sa nature multifactorielle, la prise en charge de l'HTA dans le SAPL est complexe, et ne fait l'objet d'aucun consensus. Les inhibiteurs du SRAA sont en règle générale utilisés, du fait du fréquent lien avec une atteinte rénale du SAPL ou du LES, mais aussi parce qu'ils trouvent un support physiopathologique cohérent du fait d'une surexpression de rénine chez ces patients (56). Le recours à une prophylaxie anti-thrombotique, par anti-agrégant et hydroxychloroquine, chez des patients n'ayant jamais eu d'évènement clinique n'est pas codifiée. Un taux important d'IgG aCL ou la présence d'un LA pourraient justifier d'une prophylaxie (68,69), mais les indications reposent sur des décisions cliniques avec évaluation individuelle du risque (54,70).

Tableau 1: aPL, antiphospholipid syndrome, hypertension and kidney outcome.

References	**Patients (n)**	**Study type Patient type**	**Main objective**	**Impact on hypertension**	**Renal outcome**
Nochy et *al.* *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999	16	Prospective PAPS	Describing clinical and histological features in PAPS with renal lesions.	93 % AH	87 % renal insufficiency
Daugas et *al.* *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002	114	Retrospective SLE with kidney biopsy	APSN impact in LN (full class confounded)	APSN is an independent risk factor of AH in LN (60% vs 28%).	APSN is an independent risk factor of elevated serum creatinine, and increased interstitial fibrosis in SLE, without LN class association. No impact on CKD or ESRD.
Alves et *al.* *Immunobiology* 2003	88	SLE	Incidence, significance of aPL in SLE	Not studied	aCL is associated with membranous nephropathy
Roman et al. *N. Engl. J. Med.* 2003	394	Prospective 197 SLE 197 matched healthy controls No data about SAPS	Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in SLE.	Atherom plaque apparition is correlated with systolic BP and aCL presence; association not found on logistic regression analysis.	No association between renal involvement and plaque presence.
Rollino et *al.* *Lupus* 2004	102	Prospective 26 RAS 15 severe EAH 61 healthy controls No SLE No APS	Evaluation of aPL on two different AH groups on 2 years.	aPL occurred on 0% RAS group, 8% essential AH group and 1.6% healthy subjects.	Not studied
Tektonidou et *al.* *Arthritis Rheum.* 2004	151	Retrospective 81 SLE aPL+ 70 SLE aPL-	Evaluate prevalence, clinical associations, and outcome of APSN in SLE aPL- and SLE aPL+.	APSN is associated with AH (OR=6.7). AH is associated with LA positivity (OR=5.2).	APSN associated with elevated serum creatinine (OR=4) but not with CKD, ESDR or death.
Chaiamnuay et *al.* *Ann. Rheum. Dis.* 2007	379	Retrospective SLE (LUMINA)	Predictor factors of AH in SLE	Patients with AH had more frequently aPL than those without AH ($p<0.001$).	Patients with AH had more frequently renal involvement than those without AH
Tektonidou et *al.* *J. Rheumatol.* 2008	37	Retrospective CAPS PAPS SAPS	Evaluation of the renal histologic, clinical, and laboratory characteristics of different groups of patients with APS.	AH is the most frequent renal manifestation of APS.	Proteinuria, hematuria and renal insufficiency are frequent renal manifestation of APS.
Miranda et *al.* *Reumatol Clin* 2009	162	Retrospective LN full class	Prevalence and clinical significance of APSN in SLE.	AH was more frequent in APSN group at baseline	In APSN, serum creatinin was more elevated at baseline, LN was more progressive and mortality was higher.
Sinico et *al.* *Clin J Am Soc Nephrol* 2010	160	Retrospective PAPS	Evaluate prevalence, clinicopathologic features, renam outcome in PAPS	Patients with renal involvement had higher AH frequency (57 % vs 22 %)	Patients with renal involvement had more LA positivity (92 % vs 49 %)
Grika et *al.* *J. Rheumatol.* 2012	135	Prospective SAPS PAPS	Study of APS in function of APS organ damages	Not studied	Frequency of APSN and renal failure is not different under APS clinical presentation.
Erre et *al.* *Rheumatol. Int.* 2014	48	Retrospective LN	Prevalence, clinical correlations and outcome of APSN in patients with LN	No significative difference in AH frequency at baseline between LN and APSN-LN.	APSN is associated with aCL, double aPL positivity (aCL+LA) and SAPS.
Matyja-Bednarczyk et *al.* *Thromb. Res.* 2014	163	Retrospective APS	Risk factors of arterial thrombosis in APS	AH is a risk factor of arterial thrombosis in APS (OR=1.78 multivariate analysis).	Not studied

Tableau 1: aPL, antiphospholipid syndrome, hypertension and kidney outcome.

Cervera et *al.* *Ann. Rheum.* Dis. 2015	1000	Prospective SAPS PAPS	Morbi-mortality factors in APS	Not studied	Glomerular thrombosis is more frequent in SAPS (3% vs 0.2%) ; CKD is cause of death in 2.5% of cases.
Gerhardsson et *al.* *Arthritis Res. Ther.* 2015	112	Prospective LN APSN	APSN in SLE: aPL specificities, clinical manifestations, and long term renal outcome evaluation	AH more frequent in APSN at baseline (69% vs 31%).	APSN is associated with aCL (OR=3.3) and triple-aPL positivity (OR=4.2). ESRD is more frequent in APSN vs LN (OR=5.8).
Saraiva et *al.* *Thromb. Res.* 2015	115	Retrospective PAPS	Risk factors of thrombosis recurrence.	AH is an independent risk factor of recurrent thrombosis (OR=11).	Not studied
Shaharir et *al.* *Clin. Rheumatol.* 2015	64	Prospective Inactive LN	Prevalence and risk factors of persistent AH in inactive LN.	AH is associated with numbers of relapses (OR=2.53) and CyA use (OR=5.3). No association with APS. aPL impact is not studied.	Not studied
Parodis et *al.* *PLoS ONE* 2016	562	Retrospective and prospective 204 SLE LN+ 294 SLE LN- 64 LN in prospective cohort	Impact of aPL on short and long-term renal outcomes in LN	Not studied	In SLE-LN+, aCL and aβ2Gp1 are more frequent. Serum creatinine level is higher at baseline and after treatment in aCL+ and/or aβ2Gp1+ (LN independence) No impact of aPL on long-term renal outcome.
Taraborelli et *al.* *Reumatismo* 2016	317	Retrospective All SLE	Role of clinically significant aPL in SLE.	Not studied	LN frequency is similar between SLE aPL-, SLE aPL+ and SAPS.

PAPS : primary antiphospholipids syndrome – AH : arterial hypertension – SLE : systemic lupus erythematosus – APSN : antiphospholipids syndrome nephropathy – LN : lupus nephritis – ESRD : end-stage renal disease – CKD : chronic kidney disease – aPL : antiphospholipids antibodies – aCL : anticardiolipin antibodies – SAPS : secondary antiphospholipids syndrome – RAS : renal artery stenosis – EAH : essential arterial hypertension – OR : Odds Ratio – LA : lupus anticoagulant – CAPS : catastrophic antiphospholipids syndrome – CyA : ciclosporin A

Travail de recherche

Résumé

Objectif : Déterminer dans la néphropathie lupique (NL) classe III/IV l'incidence de l'hypertension artérielle (HTA) et le devenir rénal en cas de syndrome des antiphospholipides secondaire (SAPL) sans néphropathie aux antiphospholipides (NAPL).

Méthodes : Une étude rétrospective monocentrique a été réalisée sur la période de 1999 à 2017. Tous les patients (n=124) avec une néphropathie lupique classe III/IV prouvée par biopsie étaient inclus, 4 NAPL ont été exclus et 3 groupes ont été définis : sans anticorps antiphospholipides (aPL) (NL), avec aPL mais sans manifestation clinique (NL+aPL), et avec un SAPL (NL+APS). Les données relatives à la tension artérielle (TA), aux traitements antihypertenseurs, le débit estimé de filtration glomérulaire (DFG), la pente de DFG et la nécessité d'un traitement de suppléance rénale ont été recueillies à l'inclusion, à 1 an, 5 ans et à la fin du suivi.

Résultats : Notre cohorte était composée de 78 NL (61 %), 23 NL+aPL (18,5 %) and 23 NL+APS (18,5 %). Le temps de suivi moyen était de 7.5 ±4.5 années pour les NL, 7.6 ±4.7 années pour les NL+aPL et 8.8 ±4.6 années pour les NL+APS (p=0.4). Il n'y avait pas de différence significative de TA entre les 3 groupes à tous les temps de l'étude. A la fin du suivi, la proportion de patients sans traitement antihypertenseur était significativement moins importante dans le groupe NL+APS (41 %, 42 %, et 24 %, p=0.02), mais le DFG, la pente de DFG et le taux d'insuffisance rénale stade V étaient similaires dans les 3 groupes. (DFG [p=0.9], pente de DFG [p=0.06], traitement de suppléance [p=0.5].

Conclusion : Parmi les patients atteints de NL, ceux présentant un SAPL nécessitent plus de traitements antihypertenseurs afin d'obtenir un contrôle tensionnel adéquate**.** Le pronostic rénal est similaire aux autres NL.

Mots clés : anticorps antiphospholipides, syndrome des antiphospholipides, néphropathie lupique, hypertension artérielle, pronostic rénal, insuffisance rénale.

Antiphospholipid antibodies: impact on blood pressure and renal outcome in class III/IV lupus nephritis

Université Bordeaux Segalen, Faculté de médecine, Bordeaux, France

Objectives: To determine in lupus nephritis (LN) patients having an antiphospholipid syndrome (APS) but no superadded APS nephropathy, the arterial hypertension (AH) incidence and renal outcome.

Methods: A retrospective monocenter study was conducted from 1999 to 2017. All patients (n=124) with a biopsy-proven LN class III/IV were included. Four superadded APS nephropathies were excluded, and 3 groups were then defined: without aPL (LN), with aPL but no clinical manifestation (LN+aPL), with APS (LN+APS). Data concerning blood pressure (BP), antihypertensive therapy (AHT), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and end-stage renal failure (ESRF) were recorded at baseline, 1-year, 5-years and end of follow-up.

Results: We retrospectively observed 78 LN (63%), 23 LN+ aPL (18.5%) and 23 LN+APS (18.5%). The mean follow-up time was 7.5 ±4.5 years for LN, 7.6 ±4.7 years for LN+aPL and 8.8 ±4.6 years for LN+APS (p=0.4). There was no difference of BP levels between the 3 groups throughout the study. At the end of follow-up, the proportion of patients without AHT was significantly lower in LN+APS (41%, 42%, and 24%, p=0.02), but eGFR, slope of eGFR and ESRF rate were similar between the 3 groups (eGFR [p=0.9], slope of eGFR [p=0.06], ESRF [p=0.5]).

Conclusion: In LN patients having an APS but no superadded APS nephropathy, more AHT is required to obtain normal BP. Long term-renal outcome is good in these patients.

Key words: antiphospholipid antibodies, lupus nephritis, arterial hypertension, renal outcome.

Introduction

Renal impairment occurs 30 % to 60 % of systemic lupus erythematosus (SLE). The class III/IV proliferative lupus nephritis (LN) are the most aggressive forms, leading to end-stage renal disease (ESRD) in around 10 % of patients, 10 years after the diagnosis (1–4). Moreover, LN is still an independent risk factor of death and poor quality of life when compared to SLE without renal damage.

Arterial hypertension (AH) is a common manifestation of the LN. In several studies, AH was associated with kidney injury at diagnosis, the duration of kidney injury, poor response to immunosuppressive therapy, disease duration, more relapses and the ciclosporin use (5–8). The current guidelines for the management of SLE recommend a strict blood pressure (BP) control, based on the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) as antihypertensive therapy (AHT) (9,10).

Since the initial descriptions of APS, AH is one of the frequent signs related to the disease. The etiology of the elevated blood pressure within this group of patients is thought to be renovascular in origin (11,12), but its exact nature is not understood (13). In LN, AH is the most common clinical manifestation of the biopsy-proven superadded APS nephropathy (APSN), an entity usually associated with low estimated glomerular filtration rate (eGFR), an accelerated endarteritis, more interstitial fibrosis and glomerulosclerosis, and more ESRD than LN alone (14–17). In that situation, AH is mainly considered as a symptom of the vascular injuries and the kidney disease.

In the absence of superadded APSN, it is still unclear whether secondary APS (SAPS) is associated with a higher incidence of AH in patients with LN and whether the control of the BP can prevent the progression of the chronic kidney disease (CKD) in these patients as efficiently as in other vascular kidney diseases.

The goal of our study was then to compare the incidence, and the grade of AH as well as the renal outcome in a cohort of patients exhibiting a class III/IV LN, with and without a SAPS. Patients with a superadded APSN were excluded.

Material and methods

Patients

We have led a French monocentric retrospective study in Bordeaux University Hospital. All consecutive patients with biopsy-proven class III or IV LN (according to ISN/RPS 2003 classification) which were referred to our nephrology department between 1999 and 2017 were included. Patients presenting superadded APSN were excluded (n=4).

Three groups of patients were defined: a group of LN without aPL (LN), a group of LN with aPL and no clinical manifestation (LN+aPL), and a group of LN with APS (LN+APS). APS was defined according to the clinical and immunological Sapporo criteria (18). aPL-positivity was defined as one or more positive aPL test (lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL) or anti-β2-glycoprotein 1 antibodies (aβ2GPI) > 40U) on two occasions at least 12 weeks apart, without the clinical Sapporo criteria. aPL-negative patients have all aPL negative tests or only one aPL positive test not confirmed subsequently.

Methods

The following data was collected in papers and electronic files : age, sex, smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia, numbers of extra-renal damages, LN class, systolic and diastolic pressures, histological data, number of LN before inclusion, induction and maintenance treatments, use of anti-aggregants or anticoagulation therapy, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), immunologic data (anti- desoxyribonucleic acid antibodies [antiDNA], aβ2GP1, IgG aCL, IgM aCL, LA, anti-extractable-nuclear-antigens antibodies [ENA], C3, C4, CH50 complement activity), systolic and diastolic BP, AH grade, numbers and type of antihypertensive therapy, serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR estimated with Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]), urinary sediment (24 hours-proteinuria, hematuria, leukocyturia), numbers of LN relapses, need of renal replacement therapy, death. Every data was recorded at diagnostic, 1 year, 5 years and at the end of follow-up.

BP levels was classified according to the European Society of Hypertension and the 2013 European Society of Cardiology recommendations grades (ESH/ESC) (19), in which AH High Normal (HN) grade is defined by a systolic BP between 130 and 139 mmHg and/or a diastolic BP between 85 and 89 mmHg, grade 1 by systolic BP between 140 and 159 mmHg and/or diastolic BP between 90 to 99 mmHg, grade 2 by systolic BP between 160 to 179 mmHg and/or diastolic BP between 100 to 109 mmHg, and grade 3 by systolic BP ≥ 180 mmHg and/or diastolic BP ≥ 110 mmHg.

Statistical analysis

Categorical variables were described as number and percentage (%); the continuous variables as median and interquartile ranges (IQR) or as mean and standard deviation (SD). To analyze quantitative data, Kruskal-Wallis test was used. Fisher's exact test was used to qualitative variables. Statistical analyzes were performed with STATA software (StataCorp, College Station, Texas).

Results

Study population

124 class III or IV LN patients were included in the study. The baseline demographic, clinical and biological characteristics are depicted on table 1. There were 78 LN (63 %), 23 LN+aPL (18.5 %) and 23 LN+APS (18.5 %). The mean age at inclusion was 31.5 ±10.7 years, 31.0 ±15.2 years, and 33.8 ±11.2 years respectively. The mean follow-up time was similar in the three groups: 7.5 ±4.5 years for LN, 7.6 ±4.7 years for LN+aPL and 8.8 ±4.6 years for LN+APS (p=0.4). There was no difference on clinical or biological SLE activity parameters at baseline time (SLEDAI 14, 14 and 9 respectively, p=0.). We included 33.5 % class III and 65% class IV, and it was the first renal event for the majority of the patients.

Table 1: Baseline characteristics.

	Lupus nephritis (n=78)	*Lupus nephritis + aPL (n=23)*	*Lupus nephritis + APS (n=23)*	*p*
Demographic data				
Age (years) mean ±SD	31.5 ±10.7	31.0 ±15.2	33.8 ±11.2	0.4
Gender				
Men	12 (15)	4 (18)	9 (39)	0.1
Women	66 (85)	19 (82)	14 (61)	
Follow-up duration (years) mean ±SD	7.5 ±4.5	7.6 ±4.7	8.8 ±4.6	0.4
Dyslipidemia	10 (13)	3 (13)	5 (18)	0.6
Tobacco	16 (24)	7 (30)	6 (26)	0.7
Diabetes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
SLE characteristics				
SLEDAI median [IQR 25% - 75%]	14 [10 - 18]	14 [12 - 17]	9 [12 - 16]	0.4
Number of extra-renal injuries median [IQR 25% - 75%]	1 [1 - 2]	1 [0 - 1]	1 [1 - 2]	0.5
AntiDNA antibodies (UI per liter) median [IQR 25% - 75%]	282 [35- 869]	380 [125 - 1590]	289 [95 - 465]	0.09
ENA positivity	36 (46)	7 (30)	9 (39)	0.5
Low C3	53 (68)	17 (74)	17 (74)	0.8
Low C4	54 (69)	14 (61)	16 (69)	0.3
Low CH50	38 (49)	11 (48)	10 (43)	0.6
Renal characteristics				
Class III	25 (32.5)	10 (43)	7 (31)	
Class IV	52 (67)	13 (57)	16 (69)	0.5
Superadded Class V	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	
Patients with active renal lesions	41 (53)	11 (48)	9 (39)	0.6
Patients with chronic renal lesions	19 (24)	6 (26)	4 (17)	0.8
Number of biopsy-proven renal flare before inclusion median [IQR 25% - 75%]	0 [0 - 1]	0 [0 - 0]	0 [0 - 1]	0.8

LN lupus nephritis - aPL: antiphospholipid antibodies - APS: antiphospholipid syndrome - SLE systemic lupus erythematosus - SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - DNA desoxyribonucleic acid - ENA anti-extractable-nuclear-antigens antibodies (SSA, SSB, Sm, Rnp, Jo1, Scl70, B-centromere) - APSN antiphospholipid syndrome nephropathy.

SLE treatments are summarized in the table 2. The most frequent immunosuppression regimen for induction was cyclophosphamide (CYP) (70 %), and for maintenance treatment mycophenolate mofetil (MMF) (73 %). There was no difference between the 3 groups regarding treatments received before LN, induction protocol or maintenance therapy. As expected, platelets antiaggregants and anticoagulants were more frequently given in the LN+APS group.

Table 2: Management of lupus nephritis.

	Lupus nephritis (n=78)	*Lupus nephritis + aPL (n=23)*	*Lupus nephritis + APS (n=23)*	*p*
Treatments before LN				
Corticosteroids	38 (49)	8 (35)	12 (52)	0.3
HDQ	34 (44)	7 (30)	6 (26)	0.3
Platelets antiaggregants	5 (6)	0 (0)	10 (43)	0.003
Anticoagulants	2 (3)	1 (4)	13 (56)	0.001
Induction treatment of LN				
CYP	56 (72)	15 (65.2)	16 (69)	0.9
3-months (500 mg x 6)	37 (47.5)	7 (30)	7 (30)	
6-months (500 mg/m^2 x 6)	11 (14)	6 (26)	5 (22)	
Dose unknown	8 (10.5)	2 (9)	4 (17)	
CYP cumulated dose (grams) mean ±SD	6.7 ±7.1	5.0 ±3.7	6.3 ±5.1	0.9
MMF	6 (8)	0 (0)	4 (17.5)	0.1
Rituximab	10 (12)	4 (17.4)	1 (4)	0.4
Others [a]	6 (8)	4 (17.4)	2 (8.5)	0.6
Maintenance treatment of LN				
MMF	59 (76)	15 (65)	17 (74)	0.7
AZA	11 (14)	5 (22)	3 (13)	0.7
Others [a]	4 (5)	1 (4)	3 (13)	0.3
HDQ	41 (53)	9 (39)	7 (30.5)	
No HDQ	20 (26)	10 (43.5)	10 (43.5)	0.15
HDQ unknown	17 (21)	4 (17.5)	6 (26)	

LN lupus nephritis - aPL: antiphospholipid antibodies - APS: antiphospholipid syndrome
HDQ hydroxychloroquine - CYP cyclophosphamid - MMF mycophenolate mofetil - AZA azathioprine
a: tacrolimus, ciclosporin, methotrexate.

Incidence of arterial hypertension

The mean systolic BP at the diagnostic of LN was 134 mmHg ±22, 123 mmHg ±25 mmHg, and 134 mmHg ±21 respectively (p=0.4). It remained stable and on the ranges at all time points until the end of follow-up (123 mmHg ±20; 125 mmHg ±19 and 129 mmHg ±20 respectively, p=0.6) (figure 1-A). We made the same observation with the diastolic BP (figure 1-B) and AH grade (figure 1-E and 1-F). There was no significative difference of BP levels between the 3 groups throughout the follow-up. At baseline, most than half of the patients had no antihypertensive therapy (AHT), one third had one AHT and 15 % to 25 % had two or more AHT. No difference in the number of AHT was found between the 3 groups at baseline (p=0.8) (Figure 1-C), 1-year (p=0.2) and 5-years (p=0.7) (data not shown). On the contrary, at the end of follow-up, only 24 % of the LN+APS group were free of AHT, when compared with 42.4 % in the LN group and 40.9 % in the LN+aPL (p=0.02) (Figure 1-D).

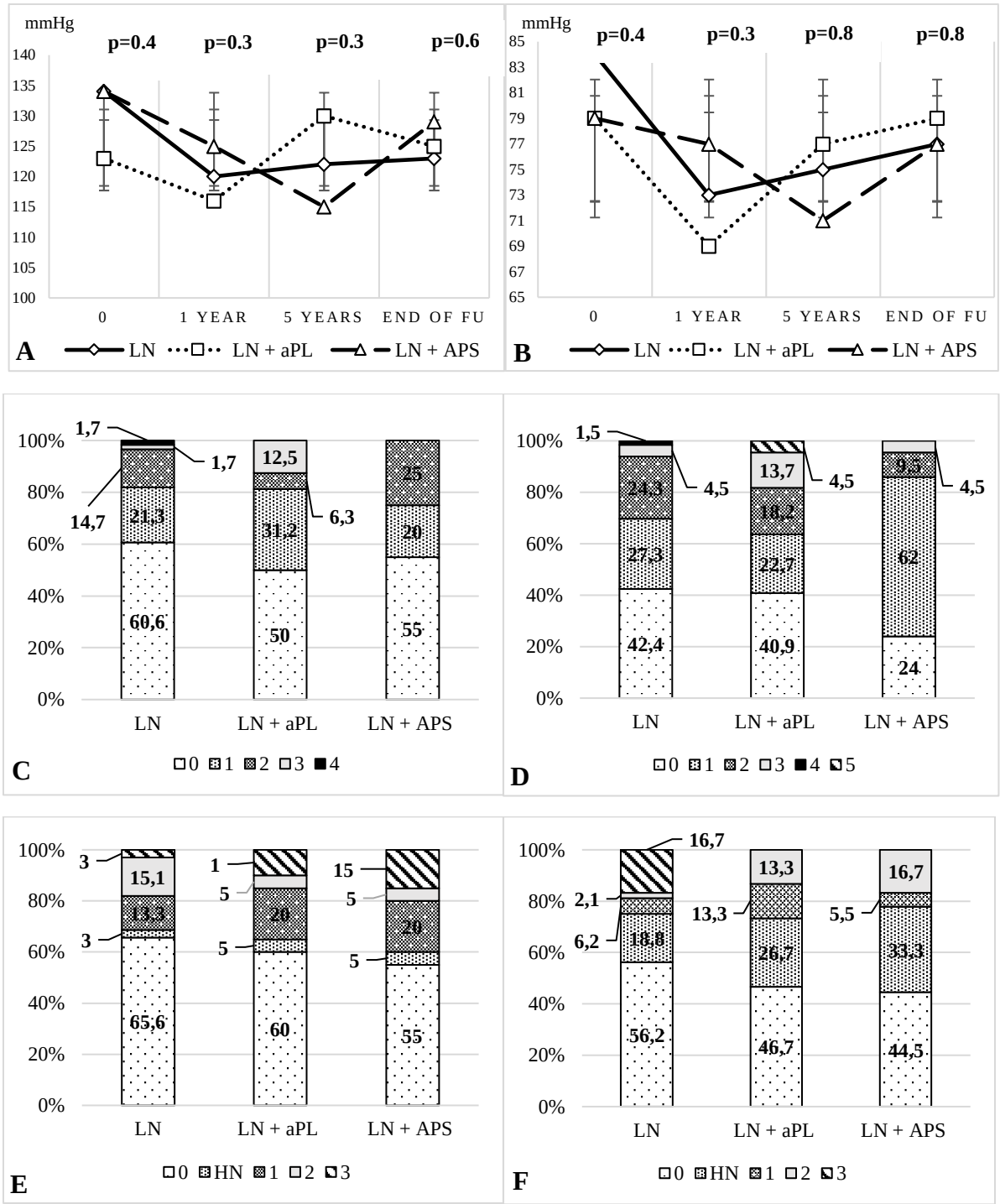


Figure 1: Incidence of arterial hypertension in lupus nephritis. A: Systolic blood pressure in mmHg. B: Diastolic blood pressure in mmHg. C-D: Numbers of antihypertensors at baseline (C) and at the end of follow-up (D). E-F: Arterial hypertension grades according to the 2013 European Society of Cardiology recommendations, at baseline (E) and at the end of follow-up (F). LN lupus nephritis - aPL: antiphospholipid antibodies - APS: antiphospholipid syndrome - FU: Follow-up – HN: high normal.

Arterial hypertension treatments

Evolution of AHT is presented on figure 2. We observed a global increase of cases with AHT since baseline to end of follow-up, independently of AHT type. The most frequent AHT was renin-angiotensin-aldosterone blockers (RAAB) (26 % at baseline, 49 % at the end) and calcic inhibitors (10 % at baseline, 15 % at the end). Proportion of patients with RAAB, calcic inhibitors, diuretics or βblockers in every groups was not significantly different, except for RAAB at 1-year (16 % in LN+aPL, 49 % in LN, 52 % in LN+APS, p=0.01) and calcic inhibitors at 5-years (20 % in LN+aPL, 5 % in LN, 0 % in LN+APS, p=0.03).

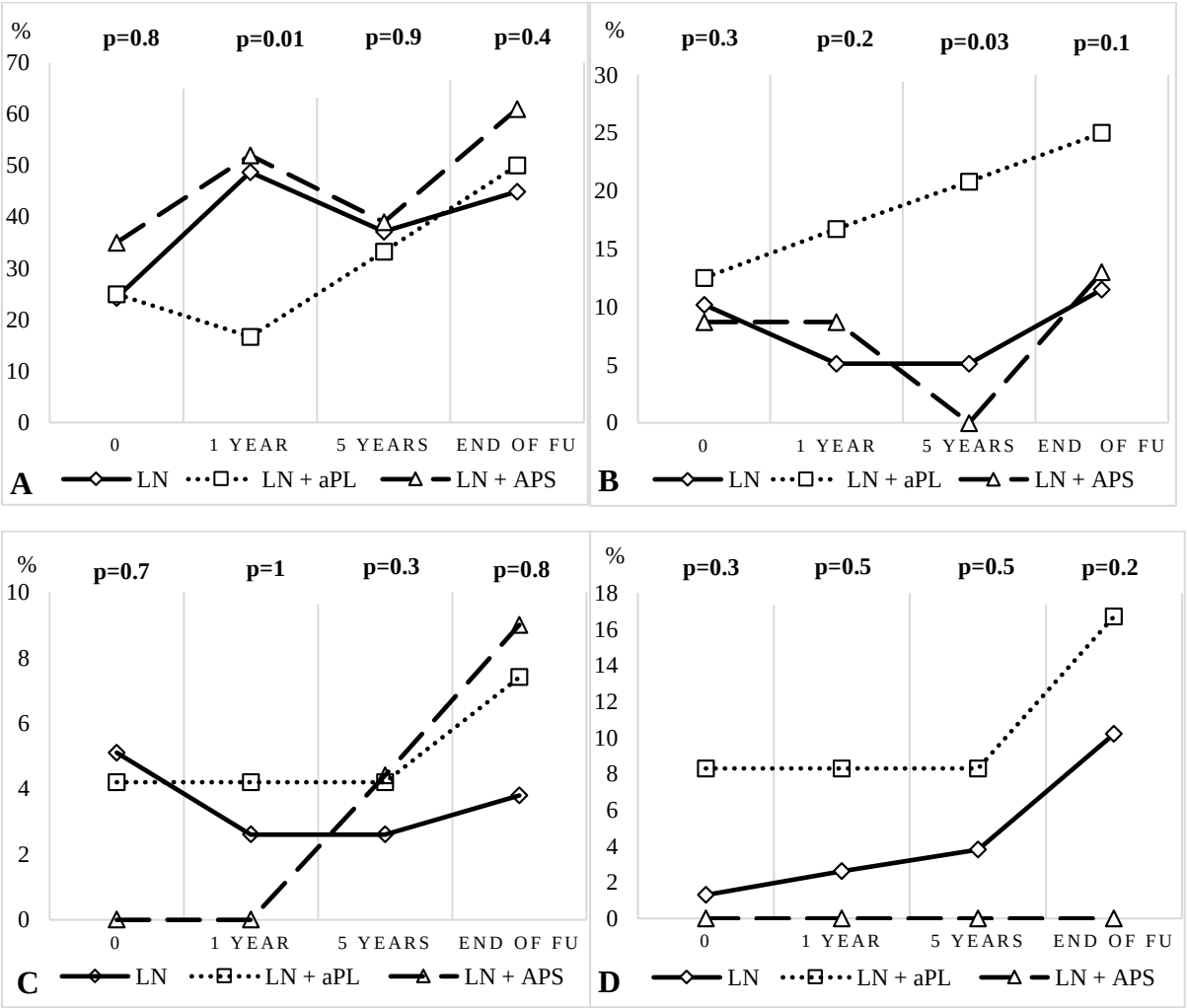


Figure 2: Antihypertensive treatments description in lupus nephritis.
A: Renin-angiotensin-aldosterone blockers. B: Calcic inhibitors. C: Diuretics. D: βblockers.
LN: lupus nephritis - aPL: antiphospholipid antibodies - APS: antiphospholipid syndrome - FU: Follow-up.

Lupus nephritis outcome

GFR was similar between the 3 groups at baseline and at the end of follow-up (table 3). In addition, the mean slopes of GFR were respectively -0.36 -mL/min/1,73m2/year ±4.6 in the LN group, -2.42 -mL/min/1,73m2/year ±4.3 in the LN+aPL group and 0.89 mL/min/1,73m2/year ±12.0 in the LN+APS group (p=0.06). ESRD occurred in 6 % of cases (6

LN and 2 LN+aPL, p=0.5) (table 3). At baseline, 1-year and 5-years, we found no difference regarding lupus activity parameters (SLEDAI, antiDNA antibodies, complement). At the end of follow-up, LN group displayed less low C3 (6 %, 48 % and 34%, p < 0.01), and less low C4 (14%, 48 % and 26 %, p=0.02) than the other groups. LN relapses happened in one third of case in each group (p=0.9). During the study, 3 patients died (2.4 %), 1 in the LN+aPL group from a neoplasia and 2 in the LN+APS group (p=0.1), 1 from sepsis, 1 from hemorrhage complications.

Table 3: Lupus nephritis outcome.

	Lupus nephritis (n=78)	*Lupus nephritis + aPL (n=23)*	*Lupus nephritis + APS (n=23)*	p
Follow-up duration (years) mean ±SD	7.5 ±4.5	7.6 ±4.7	8.8 ±4.6	0.4
GFR with CKD-EPI (mL/min/1,73m2) Mean ±SD				
Baseline	76 ±35 (n=70)	72 ±27 (n=18)	85 ±24 (n=22)	0.5
1-year	94 ±33.5 (n=61)	97 ±36 (n=16)	87 ±23 (n=16)	0.6
5-year	94 ±32.4 (n=48)	80 ±38 (n=15)	94 ±26 (n=14)	0.7
End of the follow-up	88 ±36.5 (n=71)	81 ±40 (n=23)	91 ±25 (n=23)	0.9
Slope of GFR (-mL/min/1,73m2/year) Mean ±SD				
From baseline to the end of follow-up	-0.36 ±4.6	-2.42 ±4.3	0.89 ±12.0	0.06
Incidence of end-stage renal disease n (%)	6 (7.7)	2 (8.7)	0 (0)	0.5
Proteinuria (g/day)				
Baseline	3.7 ±3.5	3.5 ±3.6	4.1 ±3.5	0.7
1-year	1.6 ±2.6	0.5 ±0.9	1.4 ±1.7	0.1
5-year	0.9 ±1.2	0.8 ±0.9	0.3 ±0.3	0.7
End of the follow-up	0.8 ±1.4	0.5 ±0.7	0.8 ±1.1	0.7
SLEDAI median [IQR 25%-75%]				
Baseline	14 [10 -18]	14 [12 -17]	9 [12 -16]	0.4
1-year	4 [2 -8]	4 [0 -6]	4 [5 -8]	0.3
5-year	2 [0 -8]	6 [2 -9]	0 [3 -4]	0.5
End of the follow-up	2 [0 -6]	2 [2 -5]	1 [4 -10]	0.3
AntiDNA antibodies (UI/L) mean ±SD				
Baseline	282 [35 -869]	380 [125 -1590]	289 [95 -465]	0.09
1-year	36 [16 -78]	41 [15 -74]	69 [27 -304]	0.2
5-year	3 [11 -163]	73 [13 -180]	166 [32 -267]	0.3
End of the follow-up	29 [12 -163]	39 [25 -127]	67 [28 -247]	0.4
Low C3				
Baseline	53 (68)	17 (74)	17 (74)	0.8
1-year	14 (18)	6 (26)	7 (30)	0.3
5-year	7 (9)	6 (26)	5 (22)	0.1
End of the follow-up	5 (6)	11 (48)	8 (34)	< 0.01
Low C4				
Baseline	54 (69)	14 (61)	16 (69)	0.3
1-year	18 (23)	7 (30)	6 (26)	0.8
5-year	10 (13)	8 (35)	5 (22)	0.1
End of the follow-up	11 (14)	11 (48)	6 (26)	0.02
Low CH50				
Baseline	38 (49)	11 (48)	10 (43)	0.6
1-year	6 (7)	0	1 (4)	0.4
5-year	3 (4)	6 (26)	7 (30)	0.003
End of the follow-up	2 (2.5)	3 (13)	3 (13)	0.2
Lupus nephritis relapse n (%)	27 (35)	7 (30)	9 (39)	0.9
Death n (%)	0 (0)	1 (4.4)	2 (8.7)	0.1

LN: lupus nephritis - aPL: antiphospholipid antibodies - APS: antiphospholipid syndrome
GFR: glomerular filtration rate - SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
DNA: desoxyribonucleic acid.

Discussion

The goal of this study was to determine whether AH could occur during the course of LN-associated APS in the absence of biopsy-proven APSN. To do so, we examined AH incidence and renal long-term outcome in three subpopulations of LN: without aPL, with aPL positivity and with APS. In all groups, the mean systolic and diastolic BP were similar and in the ranges of expected BP in case of CKD. AH grades distribution in the 3 groups was also similar. However, we observed a higher proportion of LN+APS patients receiving 1 or more AHT at the end of the follow-up, when compared to LN and LN+aPL patients. These data demonstrate that even in the absence of APSN at the beginning of the disease, AH is more frequently observed during the course of LN when APS is present. However, APS-associated AH was easily controlled with the use of the classical AHT (20), and had no deleterious renal impact during a mean follow-up of 7 years.

APNS is a recent entity described for the first time in 1999 (11). APS has been associated with a poorer renal outcome in SLE patients (21,22), mainly in patients with chronic APSN which is characterized by an increased AH frequency, more interstitial fibrosis and renal insufficiency incidence (14,16,17). APSN occurs in 60% of cases in APS patients, in 30% of cases in aPL-positives patients and in 4% in LN without aPL (14).

AH has then been considered as the main clinical manifestation of the biopsy-proven superadded APSN. However, in the absence of APSN, the incidence of AH is still unknown in patients displaying lupus associated-SAPS. We show here than in the context of the LN, patients with SAPS had a similar incidence of AH at the time of the biopsy than the patients without SAPS. However, at the end of the follow-up, patients with superadded SAPS had a higher prevalence of AH based on a higher number of patients requiring AHT. We cannot formally exclude that APNS subsequently occurred at the end of the follow-up in the patients displaying AH and repeated kidney biopsy could have been interesting in these patients to ruled out an indolent and sub-clinical form of the disease. However, patients with or without SAPS exhibiting a similar renal outcome at the end of the follow-up (same level of eGFR, same proteinuria level, same incidence of ESRD), suggesting than patients with SAPS were still free from any APSN lesions. This finding suggests then that APS-associated AH is not due to renal injury or the recently reported mTOR activation-related vasculopathy (23,24). Some studies have suggested that the AH could be related directly to the presence of aPL in the absence of any renal lesions (13). To confirm this hypothesis, the comparison of the level of eGFR between the AH group and the controlled BP group in the LN+APS group will be very informative.

With appropriate AHT, BP levels were similar between the APS+LN and LN patients and a similar renal outcome was observed between the 3 groups. These data outline the prognosis importance of a strict BP control in these patients, like in all CKD cases to prevent the progression toward ESRD (10).

We did not find any significant consequence of BP and any deleterious renal impact of superadded aPL positivity (in the absence of any clinical symptom of APS) to LN. Previous studies have demonstrated a trend to a significant association between AH, kidney disease and aPL (14,22,25). This trend was not confirmed in our cohort, as previously suggested by other studies (11,15,26).

Finally, the first limit of this study is the monocentric and retrospective approach. Secondly, the renin-angiotensin-aldosterone blockers (RAAB) could have been used as anti-proteinuria agents in the absence of any AH, a situation which could have led to wrongly conclude to a higher incidence of AH in the LN+APS group. Many arguments are against this hypothesis: first, proteinuria ranges were similar between the 3 groups. Moreover, the proportion of patients who needed more than one AHT was more important in the LN+APS group at the end of follow-up. Finally, we did not find any significative difference in RAAB use between the LN group and the LN+APS group during the follow-up. Taken together, these data suggest that RAAB prescription was only related to AH.

In conclusion, we showed that AH was more frequently observed during the course of LN+APS patients. As the AH was easily controlled with the use of the recommended AHT, the renal course of the LN+APS group was similar to that of LN patients. Intensification of immunosuppression in LN+APS patients appears useless (27). Physicians must be aware that BP control is an important goal in LN with APS.

Acknowledgments

We would like to thank Roucoules M. and Charrier M. for their contribution to collecting data, Barnetch T. for statistical analysis, Pr Merville, Pr Duffau, Pr Lazaro, Pr Richez and Pr Blanco for their help and advices.

Fundings

No external funding has been obtained for the realization of the article.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. The authors of the article state that they don’t have conflict of interest to disclose.

References

1. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatol Oxf Engl. 2016 Feb;55(2):252–62.

2. Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. J Am Soc Nephrol. 2004 Feb 1;15(2):241–50.

3. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, 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 Apr;93(4):789–96.

4. Moroni G, Raffiotta F, Ponticelli C. Remission and withdrawal of therapy in lupus nephritis. J Nephrol. 2016 Aug;29(4):559–65.

5. Singh S, Zhou XJ, Ahn C, Saxena R. A retrospective analysis of clinical presentation of lupus nephritis. Am J Med Sci. 2011 Dec;342(6):467–73.

6. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. Am J Med Sci. 2013 Oct;346(4):319–23.

7. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2018 Sep;77(9):1318–25.

8. Shaharir SS, Mustafar R, Mohd R, Mohd Said MS, Gafor HA. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. Clin Rheumatol. 2015 Jan;34(1):93–7.

9. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol. 2016 Jul;23(11):NP1–96.

10. Judd E, Calhoun DA. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. Adv Chronic Kidney Dis. 2015 Mar;22(2):116–22.

11. 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 JASN. 1999 Mar;10(3):507–18.

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

13. Turrent-Carriles A, Herrera-Félix JP, Amigo M-C. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. Front Immunol [Internet]. 2018 May 17 [cited 2018 Sep 5];9. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01008/full

14. 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 Aug;50(8):2569–79.

15. Daugas E, Nochy D, Huong DLT, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol JASN. 2002 Jan;13(1):42–52.

16. 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 Oct;5(5):209–13.

17. 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 Apr 27;17:109.

18. 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 JTH. 2006 Feb;4(2):295–306.

19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm 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). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281–357.

20. Erre GL, Bosincu L, Faedda R, Fenu P, Masala A, Sanna M, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. Rheumatol Int. 2014 Apr;34(4):535–41.

21. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med. 2004 Jan 12;164(1):77–82.

22. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2004 Jan;43(1):28–36.

23. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël L-H, et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2014 Jul 24;371(4):303–12.

24. Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. Kidney Int. 2017 Jan;91(1):34–44.

25. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Roseman JM, McGwin G, Apte M, Durán S, et al. African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). Ann Rheum Dis. 2007 May;66(5):618–22.

26. Parodis I, Arnaud L, Gerhardsson J, Zickert A, Sundelin B, Malmström V, et al. Antiphospholipid Antibodies in Lupus Nephritis. PloS One. 2016;11(6):e0158076.

27. Arnaud L, Mathian A, Adoue D, Bader-Meunier B, Baudouin V, Belizna C, et al. [Screening and management of cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus: Recommendations for clinical practice based on the literature and expert opinion]. Rev Med Interne. 2015 Jun;36(6):372–80.

Annexes

Annexe 1 : SLICC 2012. Petri, M. *et al*. *Arthritis Rheum.* (2012).

Table 2. The 2012 SLICC Classification Criteria for SLE

Classify a patient as having SLE if **a) The patient satisfies four of the criteria, including at least one clinical criterion and one immunologic criterion or** **b) The patient has biopsy-proven nephritis compatible with SLE and with ANA or anti-dsDNA antibodies**	
CLINICAL CRITERIA	
1. Acute Cutaneous Lupus	Lupus malar rash (do not count if malar discoid), Bullous lupus, Toxic epidermal necrolysis variant of SLE, Maculopapular lupus rash. Photosensitive lupus rash (in the absence of dermatomyositis). Subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, occasionally with post-inflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
2.Chronic Cutaneous Lupus	Classical discoid rash-localised (above the neck) or generalised (above and below the neck). Hypertrophic (verrucous)lupus. Lupus panniculitis (profundus). Mucosal lupus. Lupus erythematosus tumidus, Chillblains lupus, Discoid Lupus-lichen planus overlap.
3.Oral ulcers	Palate, Buccal, Tongue or Nasal ulcers (in the absence of other causes, such as vasculitis, Behcets, infection (herpes), IBD, reactive arthritis, and acidic foods)
4.Non-scarring alopecia	Diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs (in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency and androgenic alopecia)
5.Synovitis involving ≥2 joints	Characterized by swelling or effusion or tenderness in 2 or more joints and thirty minutes or more of morning stiffness.
6.Serositis	Typical pleurisy for more than 1 day or pleural effusions or pleural rub. Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day or pericardial effusion Or pericardial rub or pericarditis by ECG (in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressier's pericarditis)
7.Renal manifestations	Urine protein/creatinine (or 24 hr urine protein) representing 500 mg of protein in 24 hr or red blood cell casts
8.Neurological Manifestations	Seizures, psychosis, Mononeuritis multiplex (in the absence of other known causes such as primary vasculitis), myelitis, peripheral or cranial neuropathy (in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection and diabetes mellitus), acute confusional state (in the absence of other causes, including toxic-metabolic, uremia, drug)
9.Hemolytic anemia	
10.Leucopenia/ Lymphopenia	Leucopenia <4000mm3 at least once (in the absence of other known causes such as Felty's, drugs, and portal hypertension) Lymphopenia <1000mm3 at least once (in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs and infection)
11.Thrombocytopenia	<100,000mm3 at least once (in the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and TTP)
IMMUNOLOGICAL CRITERIA	
1.ANA	Above the reference range of the laboratory
2.Anti-dsDNA	Above laboratory reference range, except ELISA: twice above laboratory reference range
3.Anti-Sm	
4.Anti Phispholipid Antibody	Lupus anticoagulant, False positive RPR, Medium or high titre anticardiolipin (IgA, IgG or IgM) and beta 2-glycoprotein I (IgA, IgG or IgM)
5.Low Complement	Low C3, C4 or CH50
6.Direct Coombs Test	In the absence of haemolytic anemia
Criteria are cumulative and need not be present concurrently Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin FR et. al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012.	

Annexe 2 : SLICC SDI 1996. Gladman *et al.*, *Arthritis Rheum.* (1996).

Table 1. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*

Item	Score
Ocular (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	1
Retinal change *or* optic atrophy	1
Neuropsychiatric	
Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) *or* major psychosis	1
Seizures requiring therapy for 6 months	1
Cerebrovascular accident ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	1
Transverse myelitis	1
Renal	
Estimated or measured glomerular filtration rate <50%	1
Proteinuria ≥3.5 gm/24 hours	1
or	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1
Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)	1
Shrinking lung (radiograph)	1
Pleural fibrosis (radiograph)	1
Pulmonary infarction (radiograph)	1
Cardiovascular	
Angina *or* coronary artery bypass	1
Myocardial infarction ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1
Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur >3/6)	1
Pericarditis for 6 months, *or* pericardiectomy	1
Peripheral vascular	
Claudication for 6 months	1
Minor tissue loss (pulp space)	1
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb) (score 2 if >1 site)	1 (2)
Venous thrombosis with swelling, ulceration, *or* venous stasis	1
Gastrointestinal	
Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if >1 site)	1 (2)
Mesenteric insufficiency	1
Chronic peritonitis	1
Stricture *or* upper gastrointestinal tract surgery ever	1
Musculoskeletal	
Muscle atrophy or weakness	1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1
Avascular necrosis (score 2 if >1)	1 (2)
Osteomyelitis	1
Skin	
Scarring chronic alopecia	1
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	1
Skin ulceration (excluding thrombosis) for >6 months	1
Premature gonadal failure	1
Diabetes (regardless of treatment)	1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if >1 site)	1 (2)

* Damage (nonreversible change, not related to active inflammation) occurring since onset of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least **6 months** unless otherwise stated. Repeat episodes must occur at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.

Annexe 3: SLEDAI-2K 2000. Gladman *et al., J Rheumatol.* (2002).

Table 1. SLEDAI-2000: Case Score

SLEDAI 2000				
Tick "yes" if descriptor is present at the time of visit or in the preceding 10 days; otherwise tick "No."				
SLEDAI Score	**Yes**	**No**	**Descriptor**	**Definition**
8	☐1	✓0	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	☐1	✓0	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, and bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	☐1	✓0	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function (with rapid onset and fluctuation clinical features), inability to sustain attention to environment, and at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, and increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	☐1	✓0	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serious exudates or hemorrhages in the choroid, and optic neuritis. Exclude hypertensive, infectious, or drug causes.
8	☐1	✓0	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	☐1	✓0	Lupus headache	Severe, persistent headache. May be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	☐1	✓0	CVA	New onset cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	☐1	✓0	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages or biopsy, and angiogram proof of vasculitis.
4	✓1	☐0	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (ie, tenderness, swelling, or effusion)
4	☐1	✓0	Myositis	Proximal muscle aching/weakness associated with elevated CK/aldolase or EMG changes or a biopsy showing myositis.
4	☐1	✓0	Urinary casts	Heme granular or RBC casts.
4	☐1	✓0	Hematuria	> 5 RBC/high-power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4	☐1	✓0	Proteinuria	> 0.5 gram/24 hours.
4	☐1	✓0	Pyuria	> 5 WBC/high-power field. Exclude infection.
2	✓1	☐0	Rash	Inflammatory-type rash.
2	✓1	☐0	Alopecia	Abnormal, patchy, or diffuse loss of hair.
2	☐1	✓0	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	☐1	✓0	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	☐1	✓0	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or ECG or echocardiogram confirmation.
2	✓1	☐0	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below lower limit of normal for testing laboratory.
2	✓1	☐0	Increased DNA binding	Increased DNA binding above normal range for testing laboratory.
1	✓1	☐0	Fever	> 38° C, or > 100.4° F. Exclude infectious cause.
1	✓1	☐0	Thrombocytopenia	< 100 x 10^9 platelets/L. Exclude drug causes.
1	✓1	☐0	Leukopenia	< 3 x 10^9 WBC/L. Exclude drug causes.

CK = creatinine phosphokinase; CVA = cerebrovascular accident; ECG = electrocardiogram; EMG = electromyogram; RBC = red blood cell; SLE = systemic lupus erythematosus; WBC = white blood cell.
Adapted from Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.

Annexe 4 : BILAG 2004. Isenberg DA *et al.*, *Rheumatology*. (2005)

BILAG2004 INDEX Centre: UCLH Date: PATIENT LABEL:

Only record items due to SLE Disease Activity & assessment refers to manifestations occurring in the last 4 weeks (compared with the previous 4 weeks).

♦♦TO BE USED WITH THE GLOSSARY♦♦

Scoring: ND Not Done
1 Improving
2 Same
3 Worse
4 New
Yes/No OR Value (where indicated)
□ Indicate if not due to SLE activity
(default is 0 = not present)

CONSTITUTIONAL

1. Pyrexia – documented > 37.5°C ( )
2. Weight loss – unintentional >5% ( )
3. Lymphadenopathy/splenomegaly ( )
4. Anorexia ( )

MUCOCUTANEOUS

5. Skin eruption – severe ( )
6. Skin eruption – mild ( )
7. Angio-oedema – severe ( )
8. Angio-oedema – mild ( )
9. Mucosal ulceration – severe ( )
10. Mucosal ulceration – mild ( )
11. Panniculitis/Bullous lupus – severe ( )
12. Panniculitis/Bullous lupus – mild ( )
13. Major cutaneous vasculitis/thrombosis ( )
14. Digital infarcts or nodular vasculitis ( )
15. Alopecia – severe ( )
16. Alopecia – mild ( )
17. Peri-ungual erythema/chilblains ( )
18. Splinter haemorrhages ( )

NEUROPSYCHIATRIC

19. Aseptic meningitis ( )
20. Cerebral vasculitis ( )
21. Demyelinating syndrome ( )
22. Myelopathy ( )
23. Acute confusional state ( )
24. Psychosis ( )
25. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy ( )
26. Mononeuropathy (single/multiplex) ( )
27. Cranial neuropathy ( )
28. Plexopathy ( )
29. Polyneuropathy ( )
30. Seizure disorder ( )
31. Status epilepticus ( )
32. Cerebrovascular disease (not due to vasculitis) ( )
33. Cognitive dysfunction ( )
34. Movement disorder ( )
35. Autonomic disorder ( )
36. Cerebellar ataxia (isolated) ( )
37. Lupus headache – severe unremitting ( )
38. Headache from IC hypertension ( )

MUSCULOSKELETAL

39. Myositis – severe ( )
40. Myositis – mild ( )
41. Arthritis (severe) ( )
42. Arthritis (moderate)/Tendonitis/Tenosynovitis ( )
43. Arthritis (mild)/Arthralgia/Myalgia ( )

Weight (kg):	Serum Urea (mmol/l):
African ancestry: Yes/No	Serum Albumin (g/l):

VAS(Patient) 0----------10cm

BLOOD RESULTS: ESR DNA C3 C4 CR-P

CARDIORESPIRATORY

44. Myocarditis – mild ( )
45. Myocarditis/Endocarditis + Cardiac failure ( )
46. Arrhythmia ( )
47. New valvular dysfunction ( )
48. Pleurisy/Pericarditis ( )
49. Cardiac tamponade ( )
50. Pleural effusion with dyspnoea ( )
51. Pulmonary haemorrhage/vasculitis ( )
52. Interstitial alveolitis/pheumonitis ( )
53. Shrinking lung syndrome ( )
54. Aortitis ( )
55. Coronary vasculitis ( )

GASTROINTESTINAL

56. Lupus peritonitis ( )
57. Abdomial serositis or ascites ( )
58. Lupus enteritis/colitis ( )
59. Malabsorption ( )
60. Protein losing enteropathy ( )
61. Intestinal pseudo-obstruction ( )
62. Lupus hepatitis ( )
63. Acute lupus cholecystitis ( )
64. Acute lupus pancreatitis ( )

OPHTHALMIC

65.Orbital inflammation/myositis/proptosis ( )
66. Keratitis – severe ( )
67. Keratitis – mild ( )
68. Anterior uveitis ( )
69. Posterior uveitis/retinal vasculitis – severe ( )
70. Posterior uveitis/retinal vasculitis – mild ( )
71. Episcleritis ( )
72. Scleritis – severe ( )
73. Scleritis – mild ( )
74. Retinal/choroidal vaso-occlusive disease ( )
75. Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies) ( )
76. Optic neuritis ( )
77. Anterior ischaemic optic neuropathy ( )

RENAL

78. Systolic blood pressure (mmHg) value ( )
79. Diastolic blood pressure (mmHg) value ( )
80. Accelerated hyptention Yes/No ( )
81. Urine dipstick protein (+=1. ++=2. +++=3) ( )
82. Urine albumin-creatinine ratio mg/mmol ( )
83. Urine protein-creatinine ratio mg/mmol ( )
84. 24 hour urine protein (g) value ( )
85. Nephrotic syndrome Yes/No ( )
86. Creatinine (plasma/serum) µmol/l ( )
87. GFR (calculated) ml/min/1.73 m² ( )
88. Active urinary sediment Yes/No ( )
89. Active nephritis Yes/No ( )

HAEMATOLOGICAL

90. Haemoglobin (g/dl) value ( )
91. Total white cell count (x 10^9/l) value ( )
92. Neutrophils (x 10^9/l) value ( )
93. Lymphocytes (x 10^9/l) value ( )
94. Platelets (x 10^9/l) value ( )
95. TTP ( )
96. Evidence of active haemolysis Yes/No ( )
97. Coombs' test positive (isolated) Yes/No ( )

VAS(Dr)0----------10cm

<u>Annexe 5 : ECLAM 1992.</u> Vitali C. *et al., Clin. Exp. Rheumatol.* (1992).

1. Generalized manifestations	Any of the following:	0.5
Fever	Documented basal morning temperature of 37.5°C not due to an infective process	
Fatigue	A subjective feeling of extraordinary tiredness	
2. Articular manifestations	Any of the following:	1
Arthritis	Non-erosive arthritis involving at least 2 peripheral joints (wrist, metacarpophalangeal or proximal, interphalangeal joints).	
Evolving arthalgia	New onset or worsening of specific localized pain without objective symptoms in at least two peripheral joints	
3a. Active muco-cutaneous manifestations	Any of the following:	0.5
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised over the malar eminences, and tending to spare the naso-labial folds.	
Generalised rash	Amaculo-papular rash not induced by drugs, that may be located anywhere on the body, and that is not strictly dependent on sun exposure.	
Discoid rash	Erythmatosus, raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging.	
Skin vasculitis	Including digital ulcers, purpura, urticaria, bullous lesions.	
Oral ulcers	Oral or naso-phayngeal ulcers, usually painless, observed by a physician.	
3b. Evolving mucocutanteous manifestations	If any of the above mucocutaneuous manifestations are new or have worsened since the last observation, add 1 point.	1
4. Myositis*	Confirmed by raised muscle enzymes and/or EMG examination and/or histology.	2
5. Pericarditis	Documented by ECC or rub or evidence of pericardial effusion on ultrasound.	1
6. Intestinal manifestations	Any of the following:	2
Intestinal vasculitis	Evidence of acute intestinal vasculitis.	
Sterile peritonitis	Evidence of abdominal effusion in the absence of infective processes.	
7. Pulmonary manifestations	Any of the following:	1
Pleurisy	Clinical or radiological evidence of pleural effusion in the absence of infective processes.	
Pneumonitis	Single or multiple lung opacities on chest X-ray thought to reflect active disease not due to an infective process.	
Ingravescent dyspnoea	Due to an evolving interstitial involvement.	
8. Evolving neuropsychiatric manifest.*	New appearance or worsening of any of the following:	2
Headache/migrane	Recently developed, persistent or recurrent/ Poorly responsive to the most commonly used drugs, but partially or totally responsive to corticosteroids.	
Seizures	Grand mal or petit mal seizures, Jacksonian fits, temporal lobe seizures, or choreic syndrome, in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (e.g. uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance).	
Stroke	Cerebral infarction or haemorrphage, instrumentally confirmed.	
Organic brain disease	Impairment of memory orientation, perception, and ability to calculate.	
Psychosis	Dissociative features in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g. uremia, ketoacidosis, or electrolye imbalance.	
9a. Renal manifestations*+	Any of the following:	0.5
Proteinuria	At least 500 mg/day.	
Urinary casts	Red cells, haemoglobin, granular, tubular, or mixed casts.	
Haematuria	Microscopic or macroscopic.	
Raised serum creatinine or reduced creatinine clearance		
9b. Evolving renal manifestations	If any of the above renal manifestations are new and have worsened since the last two observations, add 2 points.	
10. Haematologic features	Any of the following:	1
Non-haemolytic anaemia	A Coombs-negative normocytic hypochromic or normochromic anaemia without reticulocytosis.	
Haemolytic anaemia*	A Coombs-positive haemolytic anaemia, with reticulocytosis and elevated LDH, in the absence of offending drugs.	
Leukopenia (or lymphopenia)	Less than 3,500/mm^3 WBC (or 1,500/mm^3 lymphocytes) in the absence of offending drugs.	
Thromocytopenia	Less than 100,000/mm^3 in the absence of offending drugs.	
11. Erythrocyte sedimentation rate		
Raised ESR	>25 mm/h by Westergren or comparable methods, not due to other concomitant pathological process.	1
12a. Hypocomplementaemia	Reduced plasma level of any of the following:	1
C3	By radial immunodiffusion or laser nephelometer.	
CH50	By standardized haemolytic methods.	
12b. Evolving hypocomplementaemia	Significantly reduced level of any of the items mentioned above (plus C4) with respect to the last observation.	1
FINAL SCORE #		

*If this system (or manifestations) is the only involvement present from among items 1-10, add 2 more points. + Excluding patients with end-stage chronic renal disease. #If the final total score is not an integer number, round off to the lower integer for values <6 and to the higher integer for values >6.
If the final total score is >10, round off to 10.

<u>Annexe 6 : Classification abrégée de la néphropathie lupique ISN/RPS 2004.</u> Weening *et al., J Am Soc Nephrol*. (2004).

Table 4. Abbreviated International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification of lupus nephritis (2003)

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis
Class III	Focal lupus nephritis[a]
Class IV	Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis[b]
Class V	Membranous lupus nephritis[c]
Class VI	Advanced sclerosing lupus nephritis

[a] Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.
[b] Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and cellular crescents.
[c] Class V may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed.
Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.

<u>Annexe 7 : Modifications de la classification ISN/RPS 2018.</u> Ingeborg, Bajema *et al.*, *Kidney Int.* (2018).

Category	Recommendation	Comments on ISN/RPS guidelines
Class II	Definition for mesangial hypercellularity adjusted: Four or more nuclei fully surrounded by matrix in the mesangial area not including the hilar region (A)	Cuttoff for mesangial hypercellularity unclear
Class III and IV	The term endocapillary proliferation is replaced by endocapillary hypercellularity (B)	Definition for endocapillary proliferation unclear; the term proliferation was considered imprecise
	The term crescent is used for a lesion consisting of extracapillary hypercellularity, composed of a variable mixture of cells. Fibrin and fibrous matrix may be present; 10% or more of the circumference of Bowman's capsule should be involved.	Extracapillary proliferation involving > 25% of the circumference of Bowman's capsule was original cutoff. There were no definitions for fibrous or fibrocellular crescents
	Cellular crescent: more than 75% cells and fibrin and less than 25% fibrous matrix (C)	
	Fibrous crescent: more than 75% fibrous matrix and less than 25% cells and fibrin (D)	
	Fibrocellular crescent: 25%–75% cells and fibrin and the remainder fibrous matrix (E)	
	Adhesion: an area of isolated continuity of extracellular matrix material between the tuft and capsule even when the underlying segment does not have overt sclerosis (F)	There was no definition for an adhesion
	Fibrinoid necrosis: fibrin associated with glomerular basement membrane disruption and/or lysis of the mesangial matrix; this lesion does not require the presence of karyorrhexis	There was no definition for fibrinoid necrosis
	Elimination of segmental and global subdivions of class IV	Definitions for segmental and global were unclear; interobserver variability was large; clinical significance uncertain
	Modification of the NIH lupus nephritis activity and chronicity scoring system (Table 2) to be used instead of the currently used A, C, and A/C parameters	Designation of activity/chronicity through A, C, and A/C considered too broad and nonspecific; preference for a semiquantitative approach to describe active and chronic lesions
Tubulointerstitial lesions	Indicate whether interstitial inflammation occurs in presence or absence of interstitial fibrosis	Lack of cut-off values for reporting the severity of tubulointerstitial lesions

A–F refer to typical examples of glomerular lesions in Figure 1.

Annexe 8 : Scores d'activité et de chronicité de la néphropathie lupique ISN/RPS 2018. Ingeborg, Bajema *et al.*, *Kidney Int.* (2018).

Table 2 | Proposed modified NIH lupus nephritis activity and chronicity scoring system

Modified NIH activity index	Definition	Score
Endocapillary hypercellularity	Endocapillary hypercellularity in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Neutrophils/karyorrhexis	Neutrophils and/or karyorrhexis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrinoid necrosis	Fibrinoid necrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Hyaline deposits	Wire loop lesions and/or hyaline thrombi in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Cellular/fibrocellular crescents	Cellular and/or fibrocellular crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Interstitial Inflammation	Interstitial leukocytes in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		***0–24***
Modified NIH chronicity index	**Definition**	**Score**
Total glomerulosclerosis score	Global and/or segmental sclerosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrous crescents	Fibrous crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Tubular atrophy	Tubular atrophy in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of the cortical tubules	0–3
Interstitial fibrosis	Interstitial fibrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		***0–12***

NIH, National Institutes of Health.

Annexe 9 : Critères de Sapporo révisés en 2006. Miyakis, S. *et al. J. Thromb. Haemost.* (2006).

Table 2 Revized classification criteria for the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met*

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis†

One or more clinical episodes‡ of arterial, venous, or small vessel thrombosis§, in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

(a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or

(b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions [11], or (ii) recognized features of placental insufficiency¶, or

(c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Laboratory criteria**

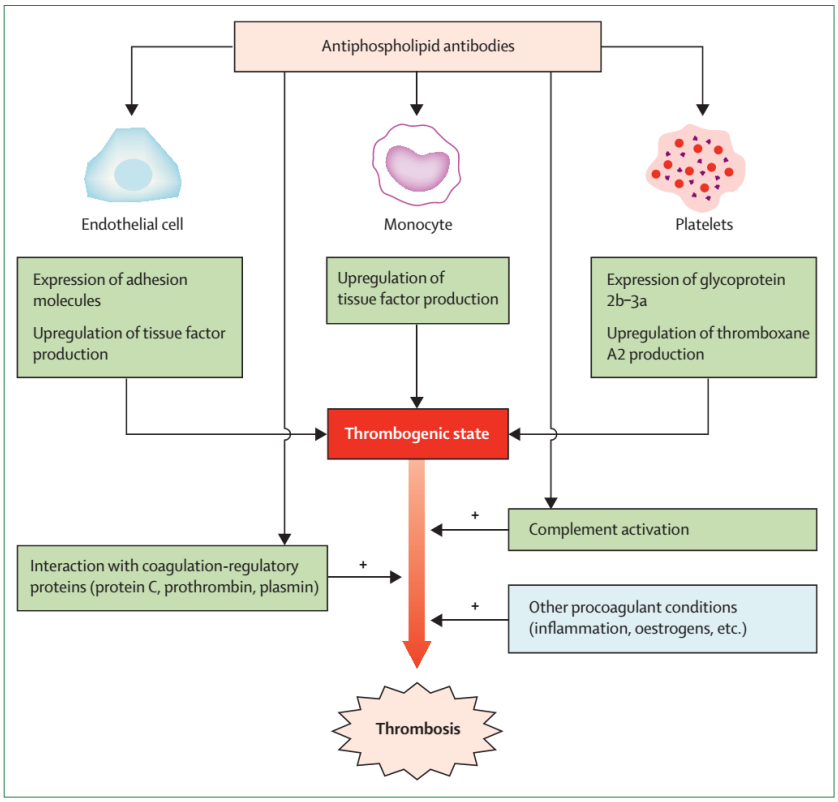
1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies) [82,83].

2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. > 40 GPL or MPL, or > the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA [100,129,130].

3. Anti-β_2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures [112].

*Classification of APS should be avoided if less than 12 weeks or more than 5 years separate the positive aPL test and the clinical manifestation. †Coexisting inherited or acquired factors for thrombosis are not reasons for excluding patients from APS trials. However, two subgroups of APS patients should be recognized, according to: (a) the presence, and (b) the absence of additional risk factors for thrombosis. Indicative (but not exhaustive) such cases include: age (> 55 in men, and > 65 in women), and the presence of any of the established risk factors for cardiovascular disease (hypertension, diabetes mellitus, elevated LDL or low HDL cholesterol, cigarette smoking, family history of premature cardiovascular disease, body mass index ≥30 kg m^{-2}, microalbuminuria, estimated GFR < 60 mL min^{-1}), inherited thrombophilias, oral contraceptives, nephrotic syndrome, malignancy, immobilization, and surgery. Thus, patients who fulfil criteria should be stratified according to contributing causes of thrombosis. ‡A thrombotic episode in the past could be considered as a clinical criterion, provided that thrombosis is proved by appropriate diagnostic means and that no alternative diagnosis or cause of thrombosis is found. §Superficial venous thrombosis is not included in the clinical criteria. ¶Generally accepted features of placental insufficiency include: (i) abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s), e.g. a non-reactive non-stress test, suggestive of fetal hypoxemia, (ii) abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, e.g. absent end-diastolic flow in the umbilical artery, (iii) oligohydramnios, e.g. an amniotic fluid index of 5 cm or less, or (iv) a postnatal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age. **Investigators are strongly advised to classify APS patients in studies into one of the following categories: I, more than one laboratory criteria present (any combination); IIa, LA present alone; IIb, aCL antibody present alone; IIc, anti-β_2 glycoprotein-I antibody present alone.

<u>Annexe 10 : Mécanismes physiopathologiques du SAPL.</u> Ruiz-Irastorza G. *et al.*, Lancet, 2010.



<u>Annexe 11 : Fréquence des anomalies immunologiques dans le SAPL.</u> Gomez-Puerta J. and Cervera R., *Journal of Autoimmunity* (2013).

Table 4
Most common immunological findings in the APS, according to the "Euro-Phospholipid Project".

Parameter	%
aCL	87.9
IgG and IgM aCL	32.1
IgG aCL alone	43.6
IgM aCL alone	12.2
LA	53.6
LA alone	12.1
LA and aCL	41.5
ANA	59.7
Anti-dsDNA	29.2
Anti-Ro/SS-A	14
Anti-La/SS-B	5.7
Anti-RNP	5.9
Anti-Sm	5.5
Rheumatoid factor	7.8
Cryoglobulins	3.6

<u>Annexe 12 : Classification du niveau de pression artérielle selon l'ESH/ESC.</u> Guidelines for the management of arterial hypertension, *ESH/ESC* 2013.

TABLE 3. Definitions and classification of office blood pressure levels (mmHg)[a]

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

[a]The blood pressure (BP) category is defined by the highest level of BP, whether systolic or diastolic. Isolated systolic hypertension should be graded 1, 2, or 3 according to systolic BP values in the ranges indicated.

Bibliographie

1. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Aug;64(8):2677–86.

2. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). Arthritis Care Res. 2011 Nov;63 Suppl 11:S37-46.

3. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996 Mar;39(3):363–9.

4. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol. 2002 Feb;29(2):288–91.

5. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group’s disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Oxf Engl. 2005 Jul;44(7):902–6.

6. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2001;10(6):405–9.

7. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. Clin Exp Rheumatol. 1992 Oct;10(5):541–7.

8. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis. 2014 Jun;73(6):958–67.

9. Castrejón I, Tani C, Jolly M, Huang A, Mosca M. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. Clin Exp Rheumatol. 2014 Oct;32(5 Suppl 85):S-85-95.

10. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. Reumatol Clin. 2014 Oct;10(5):309–20.

11. Fatemi A, Raeisi A, Sayedbonakdar Z, Smiley A. Sensitivity analyses of four systemic lupus erythematosus disease activity indices in predicting the treatment changes in consecutive visits: a longitudinal study. Clin Rheumatol. 2018 Apr;37(4):955–62.

12. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. [Physiopathology of systemic lupus erythematosus: a 2014 update]. Rev Med Interne. 2014 Aug;35(8):503–11.

13. Graham RR, Hom G, Ortmann W, Behrens TW. Review of recent genome-wide association scans in lupus. J Intern Med. 2009 Jun;265(6):680–8.

14. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatol Oxf Engl. 2017 Aug 9;

15. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. Ann Rheum Dis. 2017 Dec;76(12):2009–16.

16. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. J Rheumatol. 2006 Aug;33(8):1570–7.

17. Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. J Am Soc Nephrol. 2004 Feb 1;15(2):241–50.

18. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, 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 Apr;93(4):789–96.

19. van Bavel CC, Fenton KA, Rekvig OP, van der Vlag J, Berden JH. Glomerular targets of nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008 Jul;58(7):1892–9.

20. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatol Oxf Engl. 2016 Feb;55(2):252–62.

21. Moroni G, Raffiotta F, Ponticelli C. Remission and withdrawal of therapy in lupus nephritis. J Nephrol. 2016 Aug;29(4):559–65.

22. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2016;68(6):1432–41.

23. 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 JTH. 2006 Feb;4(2):295–306.

24. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón 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 Jun;74(6):1011–8.

25. 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 CJASN. 2010 Jul;5(7):1211–7.

26. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2002 Mar 7;346(10):752–63.

27. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 2012 Mar;39(3):516–23.

28. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. Thromb Haemost. 1994 Aug;72(2):209–13.

29. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun. 2000 Sep;15(2):145–51.

30. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2014 Mar;48–49:20–5.

31. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. Eur J Rheumatol. 2016 Jun;3(2):75–84.

32. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Zhang W, Franceschini F, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016 Oct;25(12):1365–8.

33. Parodis I, Arnaud L, Gerhardsson J, Zickert A, Sundelin B, Malmström V, et al. Antiphospholipid Antibodies in Lupus Nephritis. PloS One. 2016;11(6):e0158076.

34. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2001 Oct;44(10):2331–7.

35. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003 Dec 18;349(25):2399–406.

36. Al-Herz A, Ensworth S, Shojania K, Esdaile JM. Cardiovascular risk factor screening in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2003 Mar;30(3):493–6.

37. Nezhad ST, Sepaskhah R. Correlation of clinical and pathological findings in patients with lupus nephritis: a five-year experience in Iran. Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab. 2008 Jan;19(1):32–40.

38. Shaharir SS, Mustafar R, Mohd R, Mohd Said MS, Gafor HA. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. Clin Rheumatol. 2015 Jan;34(1):93–7.

39. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2018 Sep;77(9):1318–25.

40. Singh S, Zhou XJ, Ahn C, Saxena R. A retrospective analysis of clinical presentation of lupus nephritis. Am J Med Sci. 2011 Dec;342(6):467–73.

41. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. Am J Med Sci. 2013 Oct;346(4):319–23.

42. Petrin J, Rozman B, Dolenc P, Logar D, Bozic B, Vizjak A, et al. The dissociation of arterial hypertension and lupus glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. Blood Press. 1993 Jun;2(2):108–12.

43. Martens HA, Bijl M, Kallenberg CGM. Prognostic value of renal hemodynamic characteristics in patients with proliferative lupus nephritis. Kidney Blood Press Res. 2007;30(3):175–81.

44. Daniel L, Sichez H, Giorgi R, Dussol B, Figarella-Branger D, Pellissier JF, et al. Tubular lesions and tubular cell adhesion molecules for the prognosis of lupus nephritis. Kidney Int. 2001 Dec;60(6):2215–21.

45. Wüthrich RP. RAS meets SLE. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2009 Sep;24(9):2634–6.

46. Teplitsky V, Shoenfeld Y, Tanay A. The renin-angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. Lupus. 2006;15(6):319–25.

47. Didion SP. Unraveling the Role and Complexities of Inflammation in Hypertension. Hypertens Dallas Tex 1979. 2017;70(4):700–2.

48. Ryan MJ. Young Investigator Award Lecture of the APS Water and Electrolyte Homeostasis Section, 2008: The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol. 2009 Apr;296(4):R1258–67.

49. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases. Neth J Med. 2003 Sep;61(9):273–7.

50. Sesso HD, Wang L, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. Hypertens Dallas Tex 1979. 2007 Feb;49(2):304–10.

51. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012 Nov;71(11):1771–82.

52. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on

Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol. 2016 Jul;23(11):NP1–96.

53. Judd E, Calhoun DA. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. Adv Chronic Kidney Dis. 2015 Mar;22(2):116–22.

54. Arnaud L, Mathian A, Adoue D, Bader-Meunier B, Baudouin V, Belizna C, et al. [Screening and management of cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus: Recommendations for clinical practice based on the literature and expert opinion]. Rev Med Interne. 2015 Jun;36(6):372–80.

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

56. 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 JASN. 1999 Mar;10(3):507–18.

57. Turrent-Carriles A, Herrera-Félix JP, Amigo M-C. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. Front Immunol [Internet]. 2018 May 17 [cited 2018 Sep 5];9. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01008/full

58. 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 Oct;5(5):209–13.

59. Daugas E, Nochy D, Huong DLT, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol JASN. 2002 Jan;13(1):42–52.

60. 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 Aug;50(8):2569–79.

61. Belizna CC, Richard V, Primard E, Kerleau JM, Cailleux N, Louvel JP, et al. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. Semin Arthritis Rheum. 2008 Jun;37(6):373–80.

62. Rollino C, Boero R, Elia F, Montaruli B, Massara C, Beltrame G, et al. Antiphospholipid antibodies and hypertension. Lupus. 2004;13(10):769–72.

63. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Roseman JM, McGwin G, Apte M, Durán S, et al. African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). Ann Rheum Dis. 2007 May;66(5):618–22.

64. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2004 Jan;43(1):28–36.

65. Matyja-Bednarczyk A, Swadźba J, Iwaniec T, Sanak M, Dziedzina S, Ćmiel A, et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. Thromb Res. 2014 Feb;133(2):173–6.

66. Danowski A, de Azevedo MNL, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009 Jun;36(6):1195–9.

67. Saraiva S da S, Custódio IF, Mazetto B de M, Collela MP, de Paula EV, Appenzeller S, et al. Recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome may be associated with cardiovascular risk factors and inflammatory response. Thromb Res. 2015 Dec;136(6):1174–8.

68. Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta M, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. Lupus. 2003;12(7):499–503.

69. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus. 2011 Feb;20(2):206–18.

70. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. Autoimmun Rev. 2014 Mar;13(3):281–91.