



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014

N°

**Facteurs de risque hémorragique post biopsie rénale  
chez les patients lupiques avec ou sans syndrome des  
antiphospholipides : à propos de 141 cas**

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 20 Octobre 2014  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**AUBINEAU Magali**  
Née le 10 mars 1984  
à Strasbourg (67)

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

## **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

## **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie

Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

## **Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe**

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot	Arnaud	Médecine interne
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Richard	Jean-Christophe	gynécologie médicale
Rossetti	Yves	Réanimation ; médecine d'urgence
Rouvière	Olivier	Physiologie
Saoud	Mohamed	Radiologie et imagerie médicale
Schaeffer	Laurent	Psychiatrie d'adultes
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Wattel	Eric	Neurologie
		Hématologie ; transfusion

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Flori	Marie
Zerbib	Yves

### **Professeurs émérites**

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulangier	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers**

#### **Hors classe**

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques

Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe**

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier	Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

### **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers**



## Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie

## Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

**A Marielle,**

Pour ses éclats de rire et ses sourires, sa joie de vivre  
qui me portent jour après jour.

## **JURY**

Président : Monsieur le Professeur Jacques NINET

Membres : Monsieur le Professeur Maurice LAVILLE

Madame le Professeur Isabelle DURIEU

Monsieur le Professeur Laurent JUILLARD

Monsieur le Professeur Arnaud HOT

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Jacques NINET,**

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la présidence de cette thèse. Tout au long de mon cursus, lors de ma formation théorique et pratique, vous m'avez fait bénéficier de vos grandes connaissances, vous avez confirmé mon goût pour la médecine interne et éveillé ma curiosité pour les maladies systémiques. Je vous remercie pour votre accueil bienveillant et votre disponibilité. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Maurice LAVILLE,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et d'avoir permis la réalisation de ce travail en incluant vos patients. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

### **A Madame le Professeur Isabelle DURIEU,**

Qui a été présente et bienveillante, tout au long de mon cursus d'interne, y compris dans les moments difficiles. Qui m'a épaulée et encadrée avec rigueur et pédagogie au cours de divers travaux. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et vous prie de recevoir par ce travail l'expression de mon plus profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Laurent JUILLARD,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et d'avoir permis la réalisation de ce travail en incluant vos patients. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

### **A Monsieur le Professeur Arnaud HOT,**

Qui m'a proposé ce travail, m'a accompagnée et dirigée dans les difficultés rencontrées et m'a toujours rassurée sur l'aboutissement de cette thèse. Merci pour tous tes conseils et le temps passé à l'élaboration de ce travail. Sois assuré de ma sincère amitié et de mon plus profond respect.

**Aux Docteurs Mc GREGOR et DIJOURD** sans qui ce travail n'aurait jamais été possible.

**A Mesdames Carole PECHOUX et Audrey GRANGE** pour leur réactivité, leur gentillesse et leur aide pour la consultation des dossiers.

**A ma Famille,**

*A Matthieu,*

*A mes côtés pour le meilleur et pour le pire...*

*A Maman, Marcel, les frangins, Gaëlle, les cousins-cousines et leurs tribus respectives*

*Pour leur soutien inaltérable et leur présence de tous les instants depuis mes débuts*

*A Mamie Titi, pour tout son amour*

*A ceux qui ne sont plus mais qui veillent toujours*

**A ma famille de cœur,**

*Yann et Elodie, ECHO, Ana, Pascale*

*Qui ont toujours une pensée pour moi*

**Au Chestnut Quartett,**

*Pour m'avoir permis quelques intermèdes musicaux au cours de ce long cursus*

**A tous mes amis,**

*Les plus anciens : Alex, Séverine*

*Mes copains de galère : Paul, Elsa, Gaëlle, Philippe*

*Les Lyonnais et moins lyonnais : Julie et Jérémy, Vincent et Sabrina, Sylvain et Maryline*

*Mes anciens co-internes et chefs : Claire, Aurélia, Safia, Charlotte, Agathe, Stéphanie, Amandine, Claire T, Thomas, Alicia, Maxime, Jean...*

*Pour tous les bons moments passés ensemble*

*A Kaïs et Julie, pour leur compassion et leur soutien dans le sprint final*

**A Houria,**

*Sans que je n'aurais jamais repris le chemin du travail l'esprit tranquille.*

*Merci de prendre aussi bien soin jour après jour de ma petite Marielle.*

**A ceux qui m'ont fait découvrir et aimer la médecine et surtout la médecine interne :**

*Pr Goichot, Dr Vinzio, Dr Federici, Arnaud, Stéphane,*

*Merci de m'avoir encouragée et confortée dans ce choix professionnel qui, malgré les embuches et les difficultés, me semble toujours être le bon.*

## **Le Serment d'Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## LISTE DES ABREVIATIONS

LES : Lupus Erythémateux Systémique  
CMV : Cytomégalovirus  
EBV : Epstein Barr Virus  
HTA : Hypertension artérielle  
aPL : anticorps anti-phospholipide  
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire  
PBR : Ponction Biopsie Rénale  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
*ISN : International Society of Nephrology*  
ACAN : Anticorps anti-nucléaires  
*ACR : American College of Rheumatology*  
*SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics*  
PNDS : Plan National de Diagnostic et de Soins  
HAS : Haute Autorité de Santé  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
SAPL : Syndrome de Antiphospholipides  
ACC : Anticoagulant circulant de type lupique  
aCL : Anticorps anti-cardiolipine  
Anti-B2GP1 : Anticorps anti-B2-glycoprotéine 1  
VIH : Virus de l'Immunodéficence Humaine  
VHC : Virus de l'Hépatite C  
MAT : microangiopathie thrombotique  
PAS : Pression Artérielle Systémique  
PAD : Pression Artérielle Diastolique  
TP : Temps de Prothrombine  
TCA : Temps de Céphaline Activée  
*PFA-100 : Platelet Function Analyzer 100*  
*INR : International Normalized Ratio*

## **TABLE DES MATIERES**

<b>Synthèse des données de la littérature et objectifs de l'étude.....</b>	<b>15</b>
<b>I. LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE .....</b>	<b>15</b>
a. Généralités.....	15
b. Physiopathologie/ Pathogénie.....	15
c. Manifestations cliniques.....	16
d. Atteinte rénale .....	19
e. Profil immunologique.....	22
f. Définition et diagnostic.....	24
g. Evolution et pronostic.....	26
h. Traitement.....	28
<b>II. SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES.....</b>	<b>30</b>
a. Généralités.....	30
b. Physiopathologie et Pathogénie.....	31
c. Manifestations cliniques.....	32
d. Atteinte rénale .....	33
e. Critères de classification .....	35
f. Evolution et pronostic.....	36
g. Traitement.....	37
<b>III. BIOPSIE RENALE.....</b>	<b>39</b>
a. Généralités.....	39
b. Complications de la PBR.....	39
c. Facteurs de risque hémorragique .....	40
d. Prévention des risques hémorragiques.....	40
<b>IV. PROBLEMATIQUE ET INTERET DE L'ETUDE .....</b>	<b>41</b>
a. Indications de la PBR dans le LES et le SAPL.....	41
b. Risque hémorragique au cours du LES et du SAPL.....	42
c. Problématique.....	43
<b>Article.....</b>	<b>44</b>
<b>Table 1:</b> Clinical characteristics of the 141 patients.....	56
<b>Table 2:</b> Biological characteristics of the 141 patients.....	57
<b>Figure 1:</b> Renal histological data of 141 patients according to the WHO (World Health Organisation) classification.....	58
<b>Table 3:</b> Characteristics of 22 patients presenting a bleeding complication after biopsy.....	59
<b>Table 4:</b> Distribution of potential predictors of bleeding in patients who did or did not present with postbiopsy bleeding complications .....	60
<b>Table 5:</b> Adjusted analyses and logistic regression of risk factor for postbiopsy bleeding complications.....	61
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>62</b>
<b>Conclusions.....</b>	<b>68</b>



## I. LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

### a. Généralités

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une connectivite fréquente, protéiforme et spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps anti-nucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Il constitue le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes(1).

Les données concernant la prévalence du lupus sont difficiles à établir du fait des méthodes variables de collecte des données et des différences de définition des cas au cours des diverses études. La prévalence globale est estimée à 1/1000 habitants. Les statistiques varient cependant de façon claire selon l'origine ethnique. Ainsi, dans l'étude de Birmingham en Grande-Bretagne une prévalence de 27,7/100 000 habitants était retrouvée dans la population générale mais cette prévalence était près de 9 fois supérieure chez les femmes d'origine afro-caribéennes(2, 3). En France, la prévalence du LES est estimée à 40 pour 100 000 habitants et son incidence à 5 nouveaux cas annuels pour 100 000 habitants(1).

Les premiers signes de la maladie surviennent généralement avant l'âge de 30 ans, et 85 fois sur 100 chez la femme, en période d'activité génitale(1).

### b. Physiopathologie/ Pathogénie

Le Lupus érythémateux systémique est caractérisé par une perte globale de la tolérance du Soi caractérisée par une activation de cellules B et T auto-réactives conduisant à la production d'auto-anticorps pathogéniques à l'origine de lésions tissulaires. La dysrégulation de l'immunité innée participe à la réponse aberrante du système immunitaire adaptatif. Certaines anomalies de l'apoptose et un déséquilibre de production des cytokines et des chémokines sont également impliqués(4).

La perte de la tolérance du Soi est la conséquence de facteurs génétiques, environnementaux et stochastiques. Une prédisposition génétique est attestée par le caractère familial de l'affection (10 % des cas), et par la fréquente concordance pour le LES des jumeaux monozygotes. De nombreux gènes sont probablement impliqués. Ainsi, le LES complique 40 % des exceptionnels déficits homozygotes en C2 et la présence d'un déficit en C4 prédispose au lupus en raison du rôle majeur joué par le complément dans le transport et l'élimination des complexes

immuns(1). D'autre part, les études de prévalence et d'incidence du lupus ont révélé des disparités importantes au sein de populations génétiquement liées, témoignant de l'importance des facteurs environnementaux, sociodémographiques et culturels dans la genèse de la maladie. Par ailleurs, il est fort probable qu'il existe des gènes de prédisposition sur le chromosome X, comme cela a été décrit dans des séries de patients lupiques. Ceci contribuerait à une large prédisposition féminine. Les agents infectieux viraux tels le parvovirus B19, le CMV et l'EBV sont reconnus pour être fréquemment impliqués dans la genèse ou l'exacerbation de poussées lupiques. Des agents bactériens peuvent être responsables de l'aggravation de la maladie. Plus de 120 médicaments sont actuellement reconnus comme inducteurs de lupus. La nette prédominance féminine de la maladie, la prévalence maximale dans la tranche d'âge 15-45 ans (activité génitale) et la rythmicité des poussées de la maladie en période prémenstruelle laissent supposer un rôle potentiel des facteurs hormonaux et plus particulièrement des oestrogènes.

Enfin, la photoexposition solaire est un facteur de risque reconnu de poussée de lupus systémique(5).

Les atteintes de la maladie résultent de mécanismes lésionnels divers : lyse cellulaire provoquée par les auto-anticorps (cytopénies) via l'activation du complément ou la cytotoxicité dépendante d'anticorps, dépôt ou formation locale de complexes immuns (néphropathies), voire rôle prédominant de l'infiltration tissulaire par des lymphocytes auto-réactifs(1). Pour certains auteurs, les lésions tissulaires résulteraient d'un défaut d'élimination de complexes immuns, directement responsables de l'activation des cellules B et T comme cela a été démontrée dans le rein.

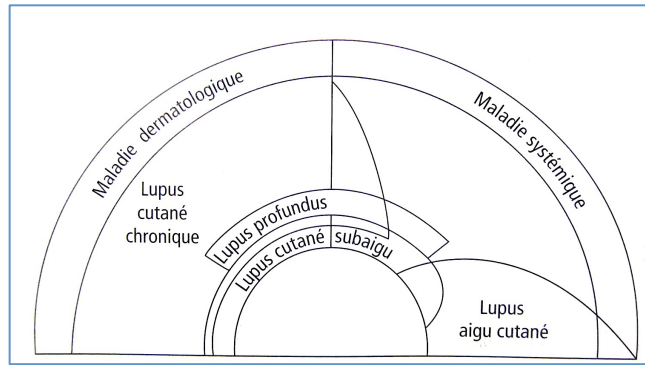
### c. Manifestations cliniques

Les signes généraux sont fréquents. La fièvre est présente à un moment ou à un autre de l'affection chez la plupart des patients et peut se manifester sous la forme de pics fébriles ou d'un train fébrile persistant. Sa fréquence varie selon les études (83% selon Dubois(6)). La fièvre est volontiers accompagnée d'une anorexie et d'un amaigrissement. La fatigue est corrélée à l'index d'activité de la maladie et

considérée par certains comme le signe fonctionnel le plus fréquent(3). La présence de signes généraux doit inciter à rechercher une poussée viscérale.

Les manifestations ostéo-articulaires inaugurent la maladie dans 50% des cas ou plus selon les séries et sont quasi constantes au cours de l'évolution de la maladie, retrouvées dans 84 à 100% des cas. Elles se traduisent par de simples arthralgies ou de véritables arthrites aiguës, subaiguës ou chroniques (arthropathie de Jaccoud ou formes chroniques déformantes et destructrices). Les articulations les plus souvent atteintes sont les métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales, les poignets puis les genoux, les chevilles, les coudes et les épaules. Ont été également décrits : les kystes poplités, les ténosynovites des fléchisseurs, les ostéonécroses aseptiques parfois en l'absence de corticothérapie sous-jacente, les algodystrophies récidivantes, les ruptures tendineuses. Les manifestations musculaires peuvent se présenter sous la forme de faiblesse musculaire ou de véritable polymyosite primitive sévère(3).

L'atteinte cutanée est la 2<sup>ème</sup> manifestation clinique la plus fréquente au cours du lupus. Soixante-douze à 85% des patients lupiques ont une atteinte cutanée et environ un quart d'entre-eux débiteront la maladie par cette atteinte. Les lésions cutanées peuvent être spécifiques ou non spécifiques du lupus. Les lésions spécifiques sont subdivisées en lupus érythémateux cutané chronique, lupus cutané subaigu, lupus discoïde et lupus cutané aigu dont les lésions les plus typiques sont celles de l'érythème malaire en ailes de papillon, en ailes de chauve-souris (*vespertilio*) ou en masque de loup (*lupus*) touchant les zones photo-exposées(7). Sontheimer et Gilliam ont proposé une classification des lésions cutanées associées au LES permettant d'unifier les lésions cutanées lupiques en une seule affection, soit purement dermatologique, soit, au contraire, systémique(8) (figure 1). Les patients aux lésions de lupus discoïde généralisé, de lupus subaigu, de lupus aigu et aux lésions cutanées non spécifiques sont plus à même de présenter un lupus systémique que les patients atteints de formes de lupus cutané chronique(7).



**Figure 1** : Spectre du Lupus selon Sontheimer et Gilliam

L'atteinte du système nerveux central est fréquente (30 à 60%) et extrêmement hétérogène. Les manifestations peuvent être focales (accidents vasculaires cérébraux constitués ou transitoires de nature principalement ischémique, neuropathies crâniennes, atteintes médullaires, mouvements anormaux) ou diffuses (troubles mnésiques et cognitifs fréquents, troubles de conscience, états démentiels, troubles psychotiques, dépression avec risque suicidaire). Sont notées des crises comitiales de tout type pouvant précéder les manifestations systémiques de plusieurs années. Céphalées, neuropathies périphériques variées, dysautonomie, hypertension intra-crânienne bénigne et méningite lymphocytaire sont décrites(8).

L'atteinte cardiaque peut toucher les 3 tuniques : péricardite (30%) parfois révélatrice, myocardite inflammatoire, valvulopathie mitrale ou aortique. L'atteinte valvulaire se traduit par un épaissement localisé ou diffus (endocardite de Libman-Sachs), fortement associé à la présence d'anticorps anti-phospholipide (aPL) et exposant à diverses complications telles des embolies artérielles notamment cérébrales, une dégradation hémodynamique ou encore une greffe oslérienne. L'insuffisance coronarienne résulte de l'athérosclérose accélérée, favorisée par la corticothérapie prolongée et l'activité de la maladie(9, 10).

Les manifestations vasculaires sont représentées par le phénomène de Raynaud, dont la fréquence est de 10 à 35% au cours du LES, l'hypertension artérielle (HTA), les thromboses veineuses, artérielles et microvasculaires qui peuvent être révélatrices et qui sont fortement associées à la présence d'un anticorps anti-phospholipide (aPL). Certaines lésions cutanées sont attribuées par l'histologie à une microvascularite parfois suggestive de périartérite noueuse(11).

La prévalence des atteintes pulmonaires est de 20 à 90% au cours du LES. Les atteintes respiratoires sont de gravité variable et peuvent être aiguës ou chroniques, habituellement classées en 5 groupes en fonction de l'anatomie : les pleurésies, les atteintes pulmonaires infiltratives (pneumonies interstitielles chroniques, pneumopathie organisée, pneumonie aiguë lupique), les atteintes des voies aériennes, les atteintes vasculaires (HTAP) et les atteintes musculaires et diaphragmatiques(12).

Les manifestations hématologiques peuvent concerner les trois lignées. L'anémie peut être multifactorielle : inflammatoire au cours des poussées marquées, hémolytique auto-immune à test de Coombs positif IgG-complément (5-10%), ferriprive, liée à l'insuffisance rénale, ou encore due à une érythroblastopénie, une microangiopathie thrombotique ou un syndrome d'activation macrophagique. Une leucopénie modérée par lymphopénie T ou parfois neutropénie est fréquente. Une thrombopénie périphérique est retrouvée dans 15 à 25% des cas, accompagnant parfois les poussées ou précédant le LES de plusieurs années. Cette thrombopénie, liée à la présence d'anticorps anti-plaquettaires est parfois responsable d'un purpura, rarement d'hémorragies viscérales. Enfin, les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique(13).

Les manifestations gastro-intestinales sont communes au cours du LES et peuvent toucher l'ensemble du tractus digestif : ulcérations buccales, ulcérations et perforations oesophagiennes ou gastriques pouvant être aggravées par les traitements anti-inflammatoires, troubles de la motilité intestinale, vascularite, malabsorption. L'ascite est rencontrée chez 10% des patients(14).

#### d. Atteinte rénale

L'atteinte rénale est fréquente au cours du LES mais les données épidémiologiques sont limitées et la fréquence exacte est diversement appréciée selon les critères utilisés (protéinurie, anomalie du sédiment urinaire, insuffisance rénale). Une étude réalisée en 2001 dans le Nord-Ouest de l'Angleterre a chiffré respectivement l'incidence et la prévalence de la néphrite lupique à  $0,4/10^5$  et  $4,4/10^5$  (15). Il existe des variations ethniques majeures. Ainsi, plusieurs études ont montré que la fréquence de l'atteinte rénale était la plus basse dans les populations européennes de 20 à 45% et la plus élevée, de 50 à 70% chez les patients Afro-américains(16).

La fréquence de la néphrite lupique est particulièrement élevée dans les formes juvéniles allant de 50 à 80% selon les séries(16) et à contrario moins élevée dans les formes tardives, au delà de 50 ans, où elle n'est que de 30%(17). Le risque d'atteinte rénale est d'autant plus élevé qu'il s'agit de sujets jeunes, noirs, ayant des anti-DNA natifs, des anti-Sm, des anticorps anti-C1q et un anticoagulant circulant de type lupique(18).

La néphropathie fait fréquemment partie des manifestations inaugurales de la maladie ou se déclare volontiers dans l'année du diagnostic et classiquement toujours dans les cinq premières années de la maladie(19).

Les manifestations cliniques et biologiques de la néphropathie lupique sont variées. Les principales sont représentées par le syndrome de néphropathie glomérulaire chronique, le syndrome néphrotique et le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive. D'autres modes de présentation comme la microangiopathie thrombotique, le syndrome des anti-phospholipides ou le syndrome pneumo-rénal sont possibles (20, 21).

La corrélation entre la présentation clinique et biologique n'est pas parfaite et des descriptions d'atteinte histologique rénale parfois grave, en l'absence de protéinurie ou d'hématurie ont été rapportées. Des formes histologiques sans expression clinique ont également été décrites. Les indications de la biopsie rénale restent donc larges au cours du LES du fait de cette discordance fréquente clinico-histologique. L'analyse de la ponction biopsie rénale (PBR) permet à la fois de confirmer le diagnostic, mais aussi de classer l'atteinte rénale, d'établir un pronostic et de guider le traitement. La glomérulonéphrite est la forme la plus commune des atteintes rénales lupiques. Une classification des différentes atteintes glomérulaires lupiques a été proposée par l'OMS puis modifiée par la Société Internationale de Néphrologie(22) (Tableaux 1 et 2). Cependant, l'atteinte glomérulaire ne résume pas la néphropathie lupique, des lésions tubulo-interstitielles et/ou vasculaires accompagnent ainsi fréquemment les atteintes glomérulaires. D'autres néphropathies incluant amylose rénale, glomerulosclérose focale et segmentaire, néphropathie à IgA et IgM, glomérulonéphrites nécrosantes, maladie de la membrane basale ont été décrites au cours du LES(23).

Le pronostic rénal est lié en grande partie au type histologique : les glomérulonéphrites de classe I ou II sont d'excellents pronostics alors que les

classes VI révèlent une néphropathie évoluée, responsable le plus souvent d'une insuffisance rénale pré-terminale ou terminale. Les classes prolifératives (III et IV) sont celles qui ont le moins bon pronostic(20).

**Tableau 1** : Classification des glomérulonéphrites lupiques selon l'O.M.S.

<b>Classe I</b>	<b>Glomérule normal</b>
	a. Glomérules normaux en MO, IF, ME
	b. Glomérules normaux en MO mais dépôts en IF et/ou ME
<b>Classe II</b>	<b>Altérations mésangiales isolées (mésangiopathie)</b>
	a. Elargissement mésangial et/ou discrète hypercellularité
	b. Hypercellularité modérée
<b>Classe III</b>	<b>Glomérulonéphrite segmentaire et focale touchant moins de 50% des glomérules</b>
	a. avec lésions actives
	b. avec des lésions actives et scléreuses
	c. avec lésions scléreuses
<b>Classe IV</b>	<b>Glomérulonéphrite proliférative diffuse (plus de 50% de glomérules atteints)</b>
	a. sans lésions segmentaires
	b. avec lésions actives
	c. avec lésions actives et scléreuses
	d. avec lésions scléreuses
<b>Classe V</b>	<b>Glomérulonéphrite extramembraneuse</b>
	a. isolée
	b. associée à des lésions de prolifération mésangiale
<b>Classe VI</b>	<b>Glomérulonéphrite chronique et sclérosante</b>

MO: Microscopie optique  
 IF: Immunofluorescence  
 ME: microscopie électronique

**Tableau 2 :** Classification des glomérulonéphrites lupiques selon l'ISN (2003)

---

<b>Classe I</b>	<b>Glomérules normaux en MO, mais dépôts mésangiaux visibles en IF</b>
<b>Classe II</b>	<b>Glomérulopathies avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux</b>
<b>Classe III</b>	<b>Glomérulopathies prolifératives focales (&lt; 50% de glomérules atteints)</b> - III (A): lésions actives - III (A/C): lésions actives et chroniques - III (C): lésions chroniques
<b>Classe IV</b>	<b>Glomérulopathies prolifératives diffuses (≥ 50 p. 100 de glomérules atteints)</b> - IV-S (A): atteintes segmentaires avec lésions actives - IV-G (A): atteintes globales avec lésions actives - IV-S (A/C): atteintes segmentaires avec lésions actives et chroniques - IV-G (A/C): atteintes globales avec lésions actives et chroniques - IV-S (C): atteintes segmentaires avec lésions chroniques - IV-G (C): atteintes globales avec lésions chroniques
<b>Classe V</b>	<b>Glomérulopathie extramembraneuse</b>
<b>Classe VI</b>	<b>Glomérulosclérose avancée (≥ 90% de glomérules détruits)</b>

---

MO : microscopie optique

IF: immunofluorescence

#### e. Profil immunologique

La présence des anticorps au cours du LES est connue depuis de nombreuses années mais des études récentes tentent de comprendre la signification pathogénique, diagnostique et pronostique de ces anticorps.

Les anticorps anti-nucléaires (ACAN) sont généralement dépistés par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2. Leur présence à titre élevé est pratiquement constante au cours du LES, mais elle est peu spécifique, car également retrouvée dans d'autres connectivites, certaines hépatopathies et hémopathies, voire chez certains sujets sains. Au cours du LES, divers aspects de fluorescence sont possibles :

- homogène, le plus fréquent, évocateur si le titre est supérieur à 1/500
- périphérique, rare, mais plus spécifique
- moucheté,
- nucléolaire, rare dans le LES, plus fréquent dans la sclérodermie(1)



Cependant, la présence d'anticorps anti-nucléaires ne constitue qu'un test d'orientation et leur spécificité doit être précisée par la recherche d'anticorps anti-DNA natif et des anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-ENA).

La recherche d'anticorps anti-DNA par test radio-immunologique de Farr, immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ou test ELISA, est très spécifique du LES (70-98% de positivité), et constitue l'élément clé du diagnostic biologique. Les anticorps anti-DNA tiennent également une place dans le monitoring au cours de l'évolution de la maladie notamment sous traitement immunosuppresseur qui réduit leur production. D'autre part, il est admis que les anticorps anti-DNA double brin, et en particulier ceux d'isotype IgG ont un rôle pathogénique important au cours du LES(24).

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-ENA) sont détectés par immunoprécipitation, ELISA ou blot.

Les anticorps anti-Sm sont des marqueurs très spécifiques du LES. Leur sensibilité est cependant faible, leur détection n'étant que de 20% chez les sujets blancs et de 30 à 40% chez les populations noires et asiatiques. La corrélation de ces anticorps à l'activité clinique de la maladie n'est pas claire et leur expression semble persister au cours de la maladie(21).

Les anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La sont présents de manière précoce au cours du LES, apparaissant en moyenne 6 ans avant le diagnostic de la maladie. Les anticorps anti-SSA/Ro sont associés à la photosensibilité, au lupus cutané subaigu, aux lésions de vasculite cutanée et aux désordres hématologiques(21). Enfin, il est reconnu que les anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La, passant la barrière placentaire au cours de la grossesse, sont responsables de lupus néonataux pouvant conduire chez le nourrisson à des manifestations cutanées, hépatiques, hématologiques voire cardiaques conduisant à un bloc atrio-ventriculaire congénital(25).

Les anticorps anti-RNP sont considérés comme pathognomoniques du syndrome de Sharp mais peuvent également être retrouvés chez 20 à 30% des patients lupiques. Pour certains auteurs, ces anticorps ont une plus forte prévalence chez les patients ayant un syndrome de Raynaud et sont associés à une atteinte rénale modérée(26).

Les anticorps anti-nucléosomes jouent un rôle considérable dans la pathogénie du LES et notamment au cours de la glomérulonéphrite lupique. Ils sont aussi spécifiques et plus sensibles que les anticorps anti-DNA.

Les anticorps anti-histones sont retrouvés dans 96 à 100% des lupus induits mais ne sont pas pathognomoniques.

Les anticorps anti-ribosomes P apparaissent chez 13 à 20% des patients lupiques d'origine caucasienne contre plus de 40% des patients d'origine asiatique. Plusieurs études ont rapporté une association des anticorps anti-ribosomes P avec les états psychotiques lupiques et la dépression(24).

Les anticorps anti-C1q sont retrouvés au cours du lupus avec une prévalence allant de 17% à 46%, et en particulier au cours de la néphrite lupique. L'élévation du taux d'anticorps est généralement associée aux formes prolifératives de néphrite lupique et à la présence de dépôts sous-endothéliaux de complexes immuns. Ils sont donc un marqueur utile d'activité de la maladie et de progression de l'atteinte rénale(27).

Enfin, divers auto-anticorps distincts des facteurs anti-nucléaires sont souvent rencontrés : facteur rhumatoïde (20%), anticorps anti-hématies, anti-plaquettes, anti-lymphocytes, anti-polynucléaires, anti-phospholipides.

L'hypocomplémentémie, fréquente, peut relever d'une consommation du complément activé par les complexes immuns, circulants ou tissulaires, entraînant lors des poussées une chute du CH50 et des fractions C3 et C4. Cette baisse du complément est liée statistiquement aux atteintes rénales graves. Cependant, cette hypocomplémentémie peut également être le reflet d'un déficit constitutionnel de l'une des fractions du complément(1).

#### f. Définition et diagnostic

Du fait d'un mode de présentation clinique extrêmement polymorphe et des profils immunologiques variés, le diagnostic de la maladie lupique n'est pas toujours aisé, notamment au début de la maladie. L'American College of Rheumatology (ACR) a formulé les premiers critères de classification en 1971, révisés en 1982 puis en 1997 (tableau 3). Ces derniers, bien que critères de classification et non critères diagnostiques, sont actuellement très largement utilisés en pratique clinique courante ainsi qu'en recherche clinique(28).

**Tableau 3 : Critères de classification du LES selon l'ACR (1997)**

- 
- 1 Rash malaire**
  - 2 Lupus discoïde**
  - 3 Photosensibilité**
  - 4 Ulcérations buccales**
  - 5 Arthrites non érosives de deux articulations périphériques, au moins**
  - 6 Pleurésie ou péricardite**
  - 7 Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/j ou > +++ ou cylindres cellulaires)**
  - 8 Convulsions ou psychose**
  - 9 Atteinte hématologique :**
    - anémie hémolytique ou
    - leucopénie (< 4000/mm<sup>3</sup> à 2 occasions au moins) ou
    - lymphopénie (< 1500/mm<sup>3</sup> à 2 occasions au moins) ou
    - thrombopénie (< 100000/mm<sup>3</sup>) en l'absence de cause médicamenteuse
  - 10 Anomalie immunologique :**
    - anticorps anti-DNA natif ou
    - anticorps anti-Sm ou
    - présence d'anticorps antiphospholipides anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM ou anticoagulant circulant par deux tests validés ou fausse sérologie syphilitique
  - 11 Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)**

---

La survenue concomitante ou successive de 4 critères classe le patient en LES

En 2012, le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) valide et améliore les critères révisés de l'ACR en précisant la description des atteintes cutané-articulaires et des séreuses, en séparant l'atteinte hématologique en 3 items distincts (anémie hémolytique, leucopénie ou lymphopénie, thrombopénie), en redéfinissant l'atteinte rénale par le ratio protéinurie/créatininurie et surtout en individualisant les anticorps anti-Sm et les anti-phospholipides, l'hypocomplémentémie et le Coombs direct comme critères immunologiques à part entière (tableau 4). Dans cette nouvelle classification, le LES est retenu si au moins un critère clinique est associé à un critère immunologique ou en présence d'un critère histologique (atteinte prouvée à la biopsie rénale) associé à la présence d'anticorps anti-DNA natifs(29).

**Tableau 4 :** Critères de classification du LES selon le SLICC (2012)

---

**Critères cliniques**

- 1 Lupus cutané aigu
- 2 Lupus cutané chronique
- 3 Ulcères buccaux ou ulcérations nasales
- 4 Alopécie non-cicatricielle
- 5 Synovite de plus de 2 articulations
- 6 Sérites
- 7 Atteinte rénale
- 8 Atteinte neurologique
- 9 Anémie hémolytique
- 10 Leucopénie ou lymphopénie
- 11 Thrombocytopénie

**Critères immunologiques**

- 1 Titre de facteurs anti-nucléaires supérieur à la normale du laboratoire
- 2 Anticorps anti-ADN natifs supérieurs à la normale du laboratoire
- 3 Présence d'anticorps anti-Sm
- 4 Anticorps anti-phospholipides positifs: anticoagulant circulant, fausse sérologie syphilitique, anticorps anti-cardiolipine à titre modéré ou fort, anticorps anti-β2GP1
- 5 Diminution du complément: C3, C4 ou CH50 bas
- 6 Test de Coombs direct positif en l'absence d'anémie hémolytique

---

Le patient est classé comme ayant un lupus si :

- 4 critères réunis (au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique)
- ou glomérulonéphrite lupique et présence de facteurs anti-nucléaires ou anti-DNA natifs

g. Evolution et pronostic

Il s'agit classiquement d'une affection de la femme jeune, débutant entre 15 et 40 ans. Cependant, le délai entre les premières manifestations cliniques, début théorique de la maladie, et l'établissement du diagnostic selon les critères de classification est variable, pouvant aller jusqu'à plusieurs années(3). D'autre part, plusieurs études, dont celle de Cervera, ont montré qu'il existait des formes

débutant dans l'enfance ainsi que des formes plus tardives développées après 50 ans, avec des expressions cliniques propres(30).

La maladie lupique évolue spontanément par épisodes de poussées successives entrecoupées de rémissions de durée et de qualité variables. L'issue finale est également variable allant de la rémission complète et permanente au décès(31). Les rémissions peuvent être spontanées notamment dans les cas de poussées cutané-articulaires ou d'atteinte pleurale. Plusieurs facteurs déclenchants de ces poussées sont reconnus : exposition aux rayons ultra-violet, épisodes infectieux (souvent épisodes infectieux bénins des voies aériennes supérieures), prise médicamenteuse (antibiotiques, sels d'or, phénothiazines, anticonvulsivants, contraceptifs oestro-progestatifs). La maladie peut également s'exacerber au cours de la grossesse(3).

La morbidité et la mortalité du LES ont considérablement évolué au cours des dernières décennies notamment du fait d'une meilleure prise en charge thérapeutique de part l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs ainsi que par la meilleure compréhension des facteurs pronostiques. Dans la série de Cervera, suivant 1000 patients lupiques sur 10 ans en Europe(32), près de la moitié des patients présentait un épisode de poussée au cours des dix années de suivi sous la forme principalement d'un rash malaire, d'une néphropathie active, de photosensibilité, d'atteinte du système nerveux, de signes généraux, de Raynaud, d'atteinte des séreuses, de thrombopénie ou de thrombose. Plus d'un tiers des patients ont présenté au cours des 10 années de suivi des événements intercurrents à type d'infection (infections cutanées, sepsis), hypertension, ostéoporose, cytopénies probablement en lien avec le traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs. Des cancers principalement utérins et pulmonaires ont été décrits sans que le rapport avec le traitement immunosuppresseur ait été établi. Le taux de survie global à 10 ans était de 92%. Celui-ci était retrouvé un peu moins élevé dans des séries américaines et asiatiques possiblement en lien avec les différences génétiques et environnementales des populations étudiées. Ce taux global de survie doit être modulé en fonction du terrain (âge, sexe, ethnie, niveau socio-culturel et économique), du type d'atteinte clinique (rein, système nerveux central, atteinte hématologique) et des complications conduisant à une hospitalisation(3). Dans l'étude de Cervera(32), les principales causes de décès

étaient représentées par les complications évolutives et l'activité du lupus (26%), les infections (25%) dont les sepsis bactériens d'origine pulmonaire, abdominale et urinaire et les thromboses (26,5%) (Accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde et embolie pulmonaire). En ce qui concerne les complications liées à la maladie lupique, trois organes sont responsables de la mortalité : le rein, le système nerveux central et le cœur. L'étude des principales causes de décès au cours du lupus fait apparaître le caractère bimodal des courbes de mortalité avec un pic précoce dans la première année du diagnostic du fait des complications directement liées à la maladie, et un pic plus tardif, alors que la maladie est souvent contrôlée, qui est le fait des complications iatrogènes, septiques, ischémiques ou néoplasiques(3).

#### h. Traitement

En France, la prise en charge thérapeutique du LES est codifiée par le Plan National de Diagnostic et de Soins (PNDS) édité par la Haute Autorité de Santé en janvier 2010(33).

Dans tous les cas, des mesures générales sont nécessaires telles(1, 34) :

- la correction des facteurs de risque cardio-vasculaire (surpoids, diabète, dyslipidémie, HTA)
- l'arrêt du tabac
- la photoprotection, l'exposition solaire pouvant favoriser les poussées
- l'éviction de l'utilisation des médicaments photosensibilisants
- l'arrêt des traitements potentiels inducteurs de lupus induits
- l'assurance d'une contraception efficace en déconseillant la contraception oestro-progestative
- la mise à jour du calendrier vaccinal
- proposer au patient d'intégrer un programme d'éducation thérapeutique

L'arsenal thérapeutique médicamenteux disponible comporte les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticostéroïdes par voie générale, les anti-paludéens de synthèse et les immunosuppresseurs (cyclophosphamide, méthotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine). Pour ces derniers, le choix de l'immunosuppresseur dépend de la sévérité de la maladie

mais également des caractéristiques individuelles des patients (futur projet de grossesse, etc...). Les possibilités thérapeutiques selon l'atteinte viscérale sont explicitées dans le PNDS.

Le rôle majeur du lymphocyte B dans de nombreuses pathologies auto-immunes est à l'origine du développement de nouvelles molécules ciblant la fonction du lymphocyte B. Les biothérapies sont un sujet d'actualité dans la thérapeutique des maladies systémiques et notamment du lupus. La place du Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, est actuellement mal définie. Les données actuelles du registre AIR confirment son intérêt dans la stratégie thérapeutique du LES. Cependant, les résultats négatifs des 2 études LUNAR et EXPLORER n'ont pas permis de reconduire le protocole thérapeutique temporaire par la commission d'AMM dont le libellé était «lupus systémique réfractaire aux immunosuppresseurs». Le bélimumab, anticorps monoclonal anti-BLyS, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-DNA natif et un complément bas) malgré un traitement standard. L'ataccept et l'epratuzumab sont à l'étude. Les immunoglobulines intra-veineuses ont une place en cas de purpura thrombopénique immunologique sévère. Les plasmaphèreses peuvent être indiquées en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique, de cryoglobulinémies symptomatiques graves, de syndrome d'hyperviscosité, d'hémorragies pulmonaires. Certaines formes graves et réfractaires de LES peuvent faire discuter l'intensification de l'immunosuppression suivie ou non d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques(34, 35).

Enfin, 11 recommandations ont été rédigées et publiées récemment par un comité international d'experts, retraçant les priorités de la prise en charge thérapeutique avec un objectif de « treating to target »(36).

Celles-ci sont listées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique du lupus(36)**

1	La cible du traitement du LES doit être la rémission des symptômes systémiques et des manifestations organiques ou, quand la rémission n'est pas possible, l'activité de la maladie doit être la plus basse possible, mesurée par un index d'activité lupique validé et/ou par des marqueurs spécifiques.
2	La prévention des poussées et notamment des poussées sévères doit être un but thérapeutique
3	L'escalade thérapeutique n'est pas recommandée sur la seule base de la persistance d'une activité sérologique chez les patients cliniquement asymptomatiques
4	Les facteurs influençant négativement la qualité de vie, comme la fatigue, la douleur et la dépression, doivent être pris en compte parallèlement au contrôle de l'activité de la maladie et de la prévention des complications.
5	Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique précoce de l'atteinte rénale est fortement recommandée
6	Pour la néphrite lupique, il est recommandé le maintien du traitement immunosuppresseur pendant au moins 3 ans après le traitement d'induction
7	Au cours du traitement de maintenance du lupus, la dose de corticoïdes doit être la plus basse possible pour le contrôle de la maladie et si possible l'arrêt complet des corticoïdes doit être envisagé.
8	La prévention et le traitement du syndrome des antiphospholipides doivent être un but thérapeutique
9	Toutes les thérapies pertinentes, associées au traitement immunomodulateur, doivent être considérées pour contrôler les comorbidités
10	Une forte considération doit être apportée à l'utilisation des antipaludéens de synthèse, quel que soit le reste du traitement
11	La prévention de l'accumulation des complications doit être un but thérapeutique majeur

## II. SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES

### a. Généralités

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une thrombophilie acquise caractérisée par la survenue de thromboses artérielles et/ou veineuses, ou par une morbidité obstétricale (fausses couches précoces, mort fœtale in utero, pré-éclampsie) associées à la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (ACC), d'anticorps anti-cardiolipine (aCL) ou d'anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2GP1)(37). Le SAPL peut être isolé (SAPL primaire) ou associé à d'autres pathologies dysimmunitaires (SAPL secondaire) et principalement le LES, mais aussi la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Behçet. Cependant, la présence d'anticorps anti-phospholipides a également été décrite dans certains processus infectieux (VIH, VHC, fièvre Q, HTLV-1, malaria), certaines pathologies hématologiques malignes (maladie de Waldenström, hémopathies lymphoïdes malignes) ou encore associée à la prise de certains médicaments(38).



Les anticorps anti-phospholipides peuvent apparaître dans diverses situations comme par exemple chez des patients asymptomatiques, dans un contexte de thromboses récurrentes artérielles ou veineuses, chez des femmes présentant des fausses couches répétées ou encore chez des patients présentant des manifestations non thrombotiques telles qu'une thrombocytopénie, une anémie hémolytique ou un livedo reticularis(37).

La prévalence des anticorps anti-phospholipides est de l'ordre de 1 à 5% dans la population générale mais seule une minorité de patients développe un véritable SAPL. Ainsi, l'incidence du SAPL est estimée à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants et la prévalence est de 40 à 50 cas pour 100 000 habitants(39).

Au cours du LES, la prévalence du SAPL est d'environ 20 à 30% (40).

#### b. Physiopathologie et Pathogénie

Divers travaux récents suggèrent que la formation de thrombi résulte d'une inhibition des voies physiologiques anticoagulantes associée à la fois à un défaut de fibrinolyse et à une augmentation des phénomènes pro-coagulants. Les anticorps anti-phospholipides sont reconnus pour avoir des interactions variées avec les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes(41). Ainsi, diverses voies cellulaires, moléculaires, génétiques sont impliquées dans la physiopathologie du SAPL. Les quatre axes majeurs décrits actuellement sont(42):

- Activation de l'endothélium par les anticorps anti-phospholipides associée à une forte sécrétion de cytokines et activation du métabolisme des prostacyclines,
- Lésions oxydatives par les lipoprotéines de faible densité et les macrophages sur l'endothélium vasculaire et possible réaction croisée avec les anticorps anti-phospholipides,
- Interférence de l'aPL avec le statut de coagulation (rôle de la  $\beta$ 2GP1 comme anticoagulant naturel),
- L'hypothèse du facteur déclenchant : trigger infectieux par mécanisme de mimétisme moléculaire pouvant induire une aggravation des manifestations cliniques.

### c. Manifestations cliniques

Le tableau clinique du SAPL est caractérisé par des thromboses artérielles et veineuses, des pertes fœtales et une thrombocytopénie. Cependant, les occlusions vasculaires multiples sont à l'origine de présentations diverses et variées avec atteinte multisystémique. Une étude européenne portant sur une cohorte de 1000 patients porteurs d'un SAPL, dans le cadre de l' « Euro-Phospholipid Project » , a permis d'identifier les manifestations les plus habituelles, listées dans le tableau 6(43).

Une forme rare, très grave, accélérée, de SAPL a été individualisée sous le nom de syndrome catastrophique des anti-phospholipides. Il est caractérisé par la survenue, presque simultanée de thromboses de la microcirculation de localisations multiples conduisant à une défaillance multiviscérale, pouvant mettre en jeu le pronostic vital(44).

**Tableau 6 : Manifestations cliniques du SAPL selon l' « Euro-Phospholipid Project »**

<b>Thromboses périphériques</b>		<b>Manifestations cutanées</b>	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	38,9%	Livedo réticulaire	24,1%
Thrombose veineuse superficielle	11,7%	Ulcères	5,5%
Thrombose artérielle MI	4,3%	Pseudovasculite	3,9%
TVP membre sup	3,4%	Ischémie digitale	3,3%
Thrombose artérielle MS	2,7%	Nécrose cutanée	2,1%
Thrombose veine sous-clavière	1,8%	Hémorragie unguéales	0,7%
Thrombose veine jugulaire	0,9%		
<b>Manifestations pulmonaires</b>		<b>Manifestations ostéo-articulaires</b>	
Embolie pulmonaire	14,1%	Arthralgies	38,7%
Hypertension artérielle pulmonaire	2,2%	Arthrites	27,1%
Microthrombi pulmonaire	1,5%	Nécrose de tête fémorale	2,4%
Alvéolite fibrosante	1,2%		
Autres (Hémorragie, thromboses artérielles)	0,7%	<b>Manifestations ophtalmologiques</b>	
<b>Manifestations cardiaques</b>		Amaurose fugace	5,4%
Epaississement valvulaire	11,6%	Thromboses rétinienne	1,5%
Infarctus du myocarde	5,5%	Thrombose veine rétinienne	0,9%
Angor	2,7%	Neuropathie optique	1,0%
Cardiomyopathie	2,9%	<b>Manifestations ORL</b>	
Végétations	2,7%	Perforation nasale	0,8%
Thrombose de pontage	1,1%	<b>Manifestations hématologiques</b>	
Thrombus intracardiaque	0,4%	Thrombopénie	29,6%
<b>Manifestations intra-abdominales</b>		Anémie hémolytique	9,7%
Atteinte rénale	2,7%	<b>Manifestations neurologiques</b>	
Ischémie oesophagienne ou mésentérique	1,5%	Migraine	20,2%
Infarctus splénique	1,1%	Accident vasculaire cérébral	19,8%
Nécrose surrénales	0,4%	Accident ischémique transitoire	11,1%
Thrombose hépatique	0,7%	Epilepsie	7,0%
		Démence vasculaire	2,5%
		Chorée	1,3%
		Encéphalopathie aigue	1,1%
		Amnésie transitoire	0,7%
		Thrombose veineuse	0,7%
		Ataxie cérébelleuse	0,7%
		Myélite ischémique	0,4%
		Hémiballisme	0,3%

#### d. Atteinte rénale

L'atteinte rénale au cours du SAPL revêt divers aspects, conséquence de la présence de thrombi de taille, de type et de localisations différentes au sein des différents vaisseaux de la vascularisation rénale(45). Les manifestations rénales sont retrouvées à la fois dans le cadre d'un SAPL primaire et dans celui d'un SAPL secondaire et sont représentées par l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale,

la sténose de l'artère rénale, la thrombose de la veine rénale, la microangiopathie thrombotique (MAT) et autres manifestations histologiques de la néphropathie liée aux aPL(46).

L'hypertension artérielle est particulièrement commune au cours du SAPL qu'il soit primaire ou secondaire, et est souvent secondaire à des lésions vasculaires (artériosclérose, hyperplasie intimale fibrosante, fibrose artérielle et artériolaire, MAT)(47). Il s'agit parfois du seul signe clinique faisant évoquer l'atteinte rénale. Cette hypertension peut être sévère allant jusqu'à l'urgence hypertensive, difficile à traiter(46).

Le SAPL peut être une cause de sténose de l'artère rénale. Sangle et al ont ainsi décrits que sur une série de 77 patients porteurs d'un aPL et souffrant d'une hypertension mal contrôlée, plus d'un quart avait une sténose de l'artère rénale(48). Celle-ci peut se traduire sous divers tableaux cliniques allant de l'infarctus rénal conduisant à une insuffisance rénale aiguë ischémique ou de l'insuffisance rénale chronique progressive à la maladie rénovasculaire. Deux types de lésions sténosantes sont décrites. Les plus fréquentes sont caractérisées par des sténoses bien délimitées, non critiques, au niveau de la portion moyenne de l'artère rénale. Les secondes, plus occasionnelles, sont similaires aux lésions d'athérosclérose, sont proximales et peuvent de façon occasionnelle intéresser l'aorte. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clair mais il a été démontré qu'il pouvait y avoir une amélioration des lésions sous anticoagulation(49).

Les infarctus rénaux sont rares. Ils sont la conséquence de lésions occlusives des vaisseaux intra-parenchymateux de petit diamètre, causées par des thromboses in situ ou des embols. Le tableau clinique est celui d'une douleur du flanc, d'une hypertension artérielle sévère et/ou d'une dysfonction rénale.

La thrombose des veines rénales peut être la première manifestation clinique du SAPL. Elle se manifeste par une protéinurie néphrotique avec plus ou moins une atteinte de la fonction rénale. Elle a été décrite aussi bien chez les patients lupiques porteurs d'un anticorps anti-phospholipides que lors des SAPL primaires(50).

Une définition de la néphropathie associée aux aPL a été donnée par Miyakis et al en 2006 et correspond à la coexistence d'un aPL et la mise en évidence de lésions histopathologiques rénales aiguës (microangiopathie thrombotique intéressant à la fois les artérioles et les capillaires glomérulaires) et/ou chroniques (hyperplasie

intimale fibrosante, occlusions fibreuses des artères et artérioles, atrophie corticale focale, thyroïdisation tubulaire). Les lésions de vasculite, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique, hypertension maligne et autres causes d'ischémie rénale chronique sont exclues. Chez les patients lupiques, ces lésions doivent être distinguées de celles associées à la néphropathie lupique(51). Les premières descriptions histologiques de la néphropathie liée aux aPL ont été décrites par Nochy et al à partir de biopsies rénales de patients atteints de SAPL isolé(47). Par la suite, les travaux de Daugas et al ont montré que ces lésions histologiques existaient également chez les patients lupiques porteurs d'un SAPL associé, indépendamment des lésions attribuables au lupus et quel que soit la classe de la glomérulopathie lupique sous jacente selon la classification OMS(52). Les thromboses artérielles (et surtout les accidents vasculaires cérébraux), l'embolie pulmonaire, le livedo reticularis, la présence d'un anticorps anti-cardiolipine et d'un anticoagulant circulant de type lupique sont fortement associés à la néphropathie des aPL. Ces patients développent volontiers une hypertension, une insuffisance rénale et une progression des lésions histologiques. Ces anomalies sont associées à un moins bon pronostic rénal. Chez les patients avec néphropathie associée aux aPL, les manifestations du SAPL et spécialement les thromboses artérielles tendent à se développer au cours de la maladie(53).

#### e. Critères de classification

Les premiers critères de classification du SAPL ont été établis en 1999 à Sapporo(54). Plus récemment, en 2006, ceux-ci ont été révisés par un groupe d'experts en incluant notamment la présence des anticorps anti- $\beta$ 2GP1 parmi les nouveaux critères, mentionnés dans le tableau 7. Il est précisé que le SAPL ne peut être retenu que s'il existe la combinaison d'un critère clinique et d'un critère biologique. La positivité des anticorps anti-phospholipides et les manifestations cliniques ne doivent par ailleurs pas être distants de moins de 12 semaines ou de plus de 5 ans(51). En plus de l'adjonction de nouveaux critères de classification, Miyakis et al ont décrit au cours de leur travail l'existence de présentations cliniques et biologiques particulières associées au SAPL mais non incluses dans les critères révisés. Il s'agit des cardiopathies valvulaires, du livedo reticularis, de la

thrombocytopénie, de la néphropathie, des manifestations neurologiques, des anticorps aCL de type IgA, des anticorps anti-β2GP1 de type IgA, des anticorps anti-phosphatidylsérine, des anticorps anti-phosphatidyléthanolamine, des anticorps anti-prothrombine, et des anticorps dirigés contre le complexe phosphatidylsérine-prothrombine. Ces manifestations cliniques et biologiques sont fréquentes au cours du SAPL mais non spécifiques et donc non retenues comme critères de classification(51).

**Tableau 7 : Critères de classification du SAPL selon Miyakis et al.**

---

**Critères cliniques :**

**- Thrombose vasculaire**

Au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous jacente).

**- Morbidité obstétricale**

Survenue d'au moins une mort fœtale inexpliquée, après la 10e semaine d'aménorrhée, avec morphologie foetale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique,

Survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34e semaine d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sévère ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire,

Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexpliquées avant la 10e semaine d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

**Critères biologiques :**

Lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis ,

Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99e percentile) mesuré par une technique ELISA standardisée,

Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

---

Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.

---

**f. Evolution et pronostic**

Les données de la littérature concernant l'évolution et le pronostic du SAPL sont pauvres. Une étude observationnelle a été publiée récemment, établissant la morbi-mortalité de 1000 patients porteurs d'un SAPL, suivis sur 10 ans, dans 13 pays européens différents. Parmi ces patients, plus de la moitié avait un SAPL primaire, 36% de ces SAPL étaient associés à un LES. Les événements thrombotiques les plus rencontrés étaient des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires, des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires. Ces événements apparaissaient dans 16,6% des cas au cours des 5 premières années du suivi. Le pourcentage de décès était d'environ 9% et les causes les plus fréquentes étaient représentées par les thromboses sévères

(36,5%) et les infections (26,9%). La probabilité de survie à 10 ans était de 90,7%(55).

Plusieurs études ont également été menées ces dernières années concernant le risque thrombotique en fonction du profil immunologique de ces patients. Ainsi, Pengo et al ont montré que les patients porteurs d'un SAPL avec une positivité triple des anticorps anti-phospholipides (anti-cardiolipines, anti- $\beta$ 2GP1 et anticoagulant circulant de type lupique) étaient à haut risque de récurrence thromboembolique à 10 ans (incidence cumulée à 10 ans de 44%). Dans cette étude, des récurrences de thromboses étaient fréquentes malgré la prise continue d'un traitement anticoagulant oral(56). On distingue actuellement les patients avec un profil immunologique à haut risque (positivité d'un anticoagulant circulant de type lupique ou triple positivité des aPL ou persistance isolée d'un anti-cardiolipine à taux modéré) des patients avec un profil immunologique à faible risque (anti-cardiolipine intermittent et isolé ou anti- $\beta$ 2GP1 à un taux modéré)(57).

Enfin, l'influence d'un LES concomitant n'est pas négligeable sur le risque de thrombose. Il a été démontré que la positivité d'un aPL au cours du lupus augmente le risque de thrombose(58).

#### g. Traitement

La prise en charge thérapeutique du SAPL nécessite l'analyse et la connaissance des facteurs de risque de thrombose associés aux anticorps anti-phospholipides (cf. supra).

Des recommandations ont été rédigées en 2011, basées sur les conclusions d'un groupe de travail lors du 13<sup>ème</sup> Congrès international sur les anticorps anti-phospholipides à Galveston.

Avant toute chose, les facteurs de risque associés de thrombose et d'athérosclérose doivent être contrôlés et en particulier le tabagisme, la contraception oestroprogestative, le surpoids, l'hypertension artérielle, les anomalies glucidiques et lipidiques et une éventuelle hyperhomocystéinémie(57).

En prévention primaire, ces experts recommandent, chez l'ensemble des sujets porteurs d'un aPL asymptomatique au plan vasculaire, une prophylaxie thrombotique dans les situations à risque (chirurgie, immobilisation, grossesse). Chez les patients ayant un profil d'aPL à haut risque sans lupus associé, les experts

suggèrent une thrombo-prophylaxie par aspirine à dose anti-agrégante, d'autant plus s'il existe d'autres facteurs de risque de thrombose. Chez les patients lupiques porteurs d'un ACC ou d'aCL persistants à un taux significatif, il est recommandé la prescription d'aspirine à dose anti-agrégante associée à un traitement par hydroxychloroquine(57). Une récente méta-analyse à partir de 11 études à la fois rétrospectives et prospectives portant sur l'occurrence du premier événement thrombotique chez les patients porteurs d'un aPL traité ou non par aspirine à dose faible a montré à la fois une baisse significative du risque de thrombose artérielle chez les patients sous aspirine mais également une diminution du risque d'événement thrombotique par une faible dose d'aspirine chez les patients porteurs d'un aPL asymptomatiques ou d'un LES. Cependant ces données n'étaient pas retrouvées lors de l'analyse isolée des études prospectives ou des études avec une meilleure méthodologie(59). La place des anti-aggrégants plaquettaires à faible dose en prévention primaire reste donc controversée.

Concernant la prévention secondaire au cours du SAPL, les données de la littérature sont contradictoires. L'attitude thérapeutique du centre de référence national pour le lupus et le SAPL consiste à prescrire une anticoagulation prolongée chez les patients dont les tests biologiques retrouvent régulièrement la présence d'aPL indiscutables. La cible de l'INR est proche de 2,5 dans les formes veineuses tandis qu'elle se situe entre 3 et 3,5 en cas d'atteinte artérielle surtout si une atteinte microvasculaire est associée. La survenue d'une récurrence malgré un traitement anticoagulant bien conduit peut conduire à l'ajout d'aspirine(60). Les experts de la conférence de Galveston recommandent que les patients ayant un SAPL défini avec thrombose soient traités de façon indéfinie par anticoagulants. En cas de premier épisode de thrombose veineuse avec un profil d'aPL à faible risque et avec un facteur déclenchant identifié et transitoire, l'anticoagulation pourrait cependant être limitée à 3 à 6 mois(57).



### III. BIOPSIE RENALE

#### a. Généralités

La biopsie rénale (PBR) percutanée de rein natif a été instaurée dans les années 1950 par Iversen et Brun. Il s'agit actuellement d'un acte essentiel à la prise en charge des pathologies rénales qui fait partie intégrante de la pratique clinique des néphrologues.

Les techniques de réalisation de la PBR ont considérablement évolué au cours des 60 dernières années. En France, des recommandations sur la pratique de la PBR ont récemment été données suite aux résultats d'une enquête nationale. L'utilisation d'un dispositif automatique (pistolet ou aiguille) avec un échoguidage en temps réel représente la technique de référence et permet d'obtenir un prélèvement adéquat dans environ 99% des cas. Les aiguilles de calibre 14 à 18 gauge sont les plus appropriées. Une anesthésie locale et une analgésie per-procédure peuvent être effectuées. La voie transjugulaire est réservée aux patients ayant des facteurs de risque hémorragiques ou obèses. La biopsie rénale chirurgicale est rarement pratiquée en France et n'a pas d'indication consensuelle(61).

#### b. Complications de la PBR

La biopsie rénale est un geste invasif et diverses complications de gravité variable peuvent survenir au décours. Les complications sont représentées par les douleurs, les infections, les hémorragies. Ces dernières peuvent se présenter sous la forme d'hématurie microscopique ou macroscopique, d'hématome, d'hypotension, de fistule artério-veineuse. Dans les cas les plus sévères, on peut noter la nécessité d'une transfusion sanguine, d'une néphrectomie ou d'une hémostase chirurgicale. Des cas de décès ont été rapportés(62). La fréquence de ces complications est variable selon les séries, la plus fréquente étant l'hématome non compliqué (10 à 90%), suivie de l'hématurie macroscopique transitoire (1 à 10%), des hémorragies nécessitant une transfusion (0,3 à 6%), des fistules artério-veineuses et des hémorragies majeures nécessitant une néphrectomie ou une hémostase chirurgicale (0,1 à 0,5%). Les cas de décès sont rapportés dans moins de 0,1%(61). Quatre-vingt-dix pourcents des complications hémorragiques apparaissent au cours des 24 premières heures post biopsie(63).

### c. Facteurs de risque hémorragique

Plusieurs facteurs de risque hémorragique ont été mis en évidence mais diffèrent selon les études. Les principaux facteurs de risques retrouvés de façon récurrente sont l'hypertension artérielle, la taille de l'aiguille utilisée, le sexe féminin, l'âge avancé au jour de la biopsie, l'élévation de la créatinine et l'insuffisance rénale(62, 64, 65). Une méta-analyse récente portant sur 34 études prospectives et retrospectives a montré que le risque hémorragique était plus important chez les femmes, les patients avec créatinine élevée ou avec une anémie. Les auteurs déconseillaient l'utilisation d'aiguilles de large diamètre (14 gauge)(66).

Les données sont contradictoires concernant l'allongement du temps de saignement et la pathologie rénale sous-jacente(67, 68). Il semblerait que la réduction du temps de surveillance après le geste n'augmente pas le risque de complications hémorragiques(69).

### d. Prévention des risques hémorragiques

Les recommandations françaises récentes(61) préconisent de respecter les contre-indications à la PBR.

L'hypertension artérielle doit être contrôlée. Les données de la littérature ne permettent pas de fixer un seuil précis de PAS ou PAD pour lesquelles la PBR serait contre-indiquée. En pratique, il est recommandé de ne pas réaliser la PBR lorsque les valeurs de pression artérielle dépassent le seuil arbitraire de 160/95mmHg.

Les troubles de l'hémostase responsables d'une augmentation du risque hémorragique doivent être recherchés par l'interrogatoire et par les tests biologiques. En l'absence de suspicion d'anomalie à la suite de l'interrogatoire et de l'examen clinique, seuls sont recommandés la réalisation de la numération formule sanguine et plaquettes, TP et TCA. L'utilisation du temps de saignement comme test de screening avant la biopsie rénale reste très controversée(61, 70). Une étude prospective portant sur 56 patients n'a pas mis en évidence de bénéfice à la réalisation préalable du PFA 100 pour minimiser le risque hémorragique post biopsie rénale(71).

En cas de doute sur une pathologie de l'hémostase sous-jacente, il est recommandé de référer le patient à un spécialiste de l'hémostase afin de réaliser des explorations plus exhaustives.

Concernant la réalisation de la PBR chez les patients traités par antiagrégants, un projet de consensus formalisé sur le thème piloté par l'HAS est en cours (antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotiques et hémorragiques en cas de gestes invasifs percutanés).

La biopsie de rein natif unique et la biopsie chez les patients porteurs d'anomalies anatomiques urologiques ou vasculaires sont discutées au cas par cas en fonction du rapport bénéfice-risque(61).

#### **IV. PROBLEMATIQUE ET INTERET DE L'ETUDE**

##### **a. Indications de la PBR dans le LES et le SAPL**

La biopsie rénale est le gold standard dans la prise en charge de la néphropathie lupique. Le diagnostic clinique et histologique rapide de la néphropathie lupique est un élément clé pour minimiser le risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

La PBR permet de confirmer le diagnostic, de classer l'atteinte glomérulaire mais également de faire la preuve histologique de toutes les autres causes de dysfonction rénale associées, non liées à la néphrite lupique(72). La PBR a également un rôle pronostique.

Les indications de la PBR dans le LES restent donc larges d'autant plus qu'il n'y a que peu de corrélation entre la présentation clinique et l'atteinte histologique. La PBR est ainsi généralement indiquée en cas d'apparition d'une insuffisance rénale aiguë avec augmentation rapide de la créatininémie, d'une protéinurie > 500 mg/24h ou d'un rapport protéine/créatinine urinaire > 0,5 g, d'une hématurie en présence d'une protéinurie(73). Chez les patients avec de faibles taux de protéinurie présentant une aggravation de la protéinurie ou l'apparition d'une hématurie, la PBR doit être considérée(74). Une fois le diagnostic établi, les données de la PBR jouent un rôle important dans le choix thérapeutique et dans le suivi de la réponse au traitement. La répétition de la PBR doit ainsi être considérée dans les cas de persistance ou d'aggravation de la protéinurie, de poussée d'insuffisance rénale sous traitement ou du développement d'un sédiment urinaire actif chez les patients porteurs d'une néphropathie lupique non proliférative. Les résultats de la PBR peuvent aider à l'instauration d'un traitement plus agressif(72).

Enfin, la biopsie rénale est essentielle dans la différenciation des lésions liées au lupus de celles liées au syndrome des anti-phospholipides, la prise en charge thérapeutique de ces deux pathologies étant totalement différente, comme explicité précédemment.

b. Risque hémorragique au cours du LES et du SAPL

Bien que le SAPL soit pourvoyeur d'évènements thrombotiques, plusieurs situations au cours desquelles des patients porteurs d'un SAPL ont présenté un évènement hémorragique ont été décrites. Parfois, la coagulopathie peut débiter par un syndrome hémorragique si l'anti-phospholipide est associé à une thrombopénie, une thrombopathie acquise, des troubles de la coagulation associés(75).

Une thrombocytopénie peut en effet être retrouvée au cours de SAPL. En général, celle-ci reste modérée (taux de plaquettes  $> 50 \times 10^9$ ) et s'accompagne rarement de manifestations cliniques(76). Ainsi, seuls quelques cas d'évènements hémorragiques majeurs ont été rapportés dans le Registre Italien des Anti-phospholipides alors que 25% des patients de ce registre présentait une thrombopénie(77). Ces évènements hémorragiques restent exceptionnels en dehors des situations où la thrombopénie est associée à une microangiopathie comme au cours du syndrome catastrophique des anti-phospholipides(75, 76).

Il faut noter qu'une proportion de ces patients porteurs de SAPL sont traités au long cours par anticoagulants oraux, traitement consistant un facteur de risque hémorragique supplémentaire non négligeable. Dans une revue récente, reprenant l'ensemble des études menées depuis 1999 sur le risque thrombotique et hémorragique au cours du SAPL, le pourcentage annuel d'évènements hémorragiques est de l'ordre de 0,6 à 10%. Cependant, ce risque est comparable à celui de la population générale sous anticoagulants oraux si l'on considère séparément les études dans lesquelles le ratio INR est entre 2 et 3. Ce risque annuel est alors estimé entre 0,8 et 1,6% versus environ 1% dans la population générale sous anticoagulants oraux(78).

Le LES et le SAPL peuvent parfois s'associer à des troubles de la coagulation acquis comme par exemple dans le cas du syndrome d'anticoagulant lupique-hypoprothrombinémie, associant un anticoagulant de type lupique avec un déficit

acquis du facteur II. Ce syndrome rare, bien différent du SAPL, est à l'origine d'évènements hémorragiques sévères (89%), bien plus que de thromboses artérielles ou veineuses (13%), et s'associe fréquemment au LES(79). D'autres troubles de la coagulation acquis associés à un anticoagulant de type lupique ou à un LES tels qu'un anticorps anti-facteur VIII, un déficit en facteur X, en facteur XI inhibiteur ont été décrits et sont responsables d'évènements hémorragiques(80-82).

Enfin, quelques cas d'évènements hémorragiques spontanés ont été rapportés chez des patients porteurs d'un anticoagulant de type lupique sans autres anomalies hémostatiques associées, mais ceux-ci restent anecdotiques(83).

### c. Problématique

Récemment, une étude rétrospective a été menée en Grande-Bretagne portant sur 215 biopsies rénales réalisées chez des patients porteurs d'un lupus et/ou d'un SAPL. Les résultats ont montré que les complications hémorragiques post biopsies rénales étaient plus fréquentes chez les patients lupiques porteurs d'un anticorps anti-phospholipide ou d'un véritable SAPL que chez les patients ayant un LES isolé. Les facteurs de risque indépendants de saignement post biopsie retrouvés chez ces patients étaient l'âge avancé au jour de la biopsie (> 40 ans) et l'insuffisance rénale sévère. Chez les patients aux lésions histologiques de micro-angiopathie thrombotique ou d'hyperplasie intimale fibrosante, le risque de saignement post biopsie était également majoré(84). Les limites de cette étude étaient représentées par la forte proportion de patients porteurs d'un authentique SAPL et de patients porteurs d'un aPL isolé au sein de la cohorte. Ceci est lié à la qualité de centre de compétence du centre de recrutement.

L'objectif de notre étude est d'étudier les facteurs de risque de complications hémorragiques post biopsie rénale de patients lupiques avec ou sans syndrome des anti-phospholipides au sein d'une cohorte représentative de la population lupique et d'établir si la présence d'un aPL ou d'un authentique SAPL majore le risque de complications hémorragiques chez ces patients.

L'isolement de facteurs de risque indépendants de complications hémorragiques post procédure et propres à cette population pourrait conduire à l'instauration de mesures spécifiques chez les patients lupiques avec SAPL.

**Original article**

**RISK FACTORS FOR BLEEDING COMPLICATIONS AFTER RENAL BIOPSY IN LUPUS PATIENTS WITH OR WITHOUT ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: ABOUT 141 CASES.**

**Authors:** M.Aubineau<sup>1</sup>, L. Juillard<sup>2</sup>, M.Laville<sup>3</sup>, I.Durieu<sup>4</sup>, J.Ninet<sup>1</sup>, A.Hot<sup>1</sup>

**Affiliation:**

<sup>1</sup> Department of internal medicine, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

<sup>2</sup> Department of nephrology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

<sup>3</sup> Department of nephrology, Lyon Sud Hospital, Pierre-Bénite, France

<sup>4</sup> Department of internal medicine, Lyon Sud Hospital, Pierre-Bénite, France

**Key words:** lupus nephritis, antiphospholipid syndrome and renal biopsy

## ABSTRACT

**Background:** The role of renal biopsy (PRB) remains pivotal in both diagnostic and prognostic purposes of lupus nephritis and nephropathy related to the antiphospholipid syndrome (APSN). However, in spite of technical advances, bleeding complications after PRB still occur. The objectives of this study were to determine the rate and the risk factors for bleeding complications post native kidney biopsy in patients with lupus nephritis and to establish whether the risk of bleeding is correlated or not with the presence of antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome.

**Methods:** We retrospectively reviewed 141 consecutive PRB performed on lupus patients in one tertiary center in France from January 2004 to December 2012. Patients were categorized into 3 groups: a diagnosis of SLE alone (SLE), SLE with coexisting Antiphospholipid Syndrome (SLE/APS), or a diagnosis of SLE with persistent antiphospholipid antibodies (SLE/aPL).

**Results:** Bleeding complications after renal biopsy occurred in 15,6% (n=22). Severe complications, requiring blood transfusion and invasive intervention, were observed by one patient (0,7%). High proteinuria, anti- $\beta$ 2GP1 antibodies and histological lesions of thrombotic microangiopathy (TMA) were more prevalent in the bleeding group (p=0,034, p=0,049, p=0,032 respectively). However, in multivariate analyse, only the presence of histological lesions of TMA was found as independent risk factor for bleeding complication after procedure. Neither of both antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome was associated with bleeding.

**Conclusion:** The presence of antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome during lupus nephritis does not increase the risk of bleeding complications after renal biopsy. Particular cautions pre and post procedure should be taken in lupus patients with suspected or confirmed histological lesions of TMA.

## INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that can affect any organ or tissue. Lupus nephritis is a major complication of the disease. It occurs in 50% during the disease course, is associated with considerable morbidity and mortality(16, 32, 85). Even glomerular damages remain the most common feature of lupus nephritis, all renal compartments can be involved(23).

The antiphospholipid(86) syndrome (APS) is defined by the presence of thromboembolic complications and/or pregnancy morbidity, in the presence of persistently increased titers of antiphospholipid antibodies (aPL), which are anticardiolipin antibodies (aCL), and/or lupus anticoagulant (LA), and/or anti- $\beta$ 2GP1 antibodies(51). Renal morphologic lesions in APS are typically caused by thrombosis occurring in any location within the renal vasculature, leading to various outcomes, depending on the size, type and site of the vessel involved(51). Acute vascular lesions termed thrombotic microangiopathy (TMA) are the best recognized and most characteristic lesions of APS-nephropathy (APSN)(46).

Percutaneous Renal Biopsy (PRB) has become an essential tool in diagnostic and management of nephropathy in SLE and APS(73). Technical advances in imaging and biopsy needles have simplified and improved the success and the safety of the procedure(87). Nevertheless, clinically significant bleeding complications do occur, which rates vary between 6 and 38% in different studies(62, 63, 68, 88). While the majority of these complications resolve spontaneously, in up to 7% of biopsies the complications can be more severe and leading to renal damages and potentially life threatening, requiring invasive interventions such as blood transfusion, radiologic or surgical procedures. A number of factors are associated with an increased risk of a bleeding complication post PRB as elevated serum creatinine, uncontrolled hypertension and low platelets level (63, 65, 67). Prior reports suggested an increased risk of complication in certain disorders, such as autoimmune diseases(89). The aim of this study was to establish the frequency and the risk factors for bleeding complications after native kidney biopsy by SLE patients and to know whether the risk of bleeding is correlated with the presence of APS or aPL.



## **PATIENTS AND METHODS**

We retrospectively reviewed 141 consecutive PRB performed on lupus with / or without APS patients in one tertiary center in France from January 2004 to December 2012.

Patients were categorized into 3 groups: patients with SLE alone, SLE with coexisting APS (SLE/APS), and a diagnosis of SLE with either positive aCl and/or LA and/or anti- $\beta$ 2GP1 antibody without clinical APS manifestations (SLE/aPL).

All patients met the American College of Rheumatology criteria for the classification of SLE(90). Those with APS met the Sapporo revisited classification criteria(91). Patients with transitory positivity of antiphospholipid antibody were categorized into SLE alone.

Minor patients at time of biopsy, patients with lupus nephropathy associated with another renal disease and patients with transplanted kidneys were excluded of the study.

Renal biopsies were performed in patients with suspected underlying nephritis on the basis of proteinuria ( $\geq 500$ mg/dL), abnormal urinary sediment, and/or elevated serum creatinine with acute renal failure. Furthermore, presence of nephrotic syndrome was also retained, defined by the presence of heavy proteinuria greater than 3 g/24 hours, hypoalbuminemia (less than 3 g/dL), and peripheral edema. Arterial hypertension was controlled before the procedure. Prior to PRB, patients benefited from kidney ultrasound to detect morphologic abnormality. A check up of coagulation parameters was made, including prothrombin time (PT), fibrinogen, activated partial thromboplastin time (APTT), platelets level and bleeding time. When bleeding time was prolonged, PFA-100 assay was made. An administration of desmopressin was sometimes realized in case of bleeding times and PFA abnormalities. Anticoagulant and platelets antiaggregant therapies were retained before biopsy and the time to stop and the time to their resumption were identified.

Biopsies were performed by nephrologists under real-time ultrasound guidance using an automated spring biopsy in the majority of cases. In a minority of cases, radiologists realized the biopsy. Bed rest with close observation for 24h was

respected after the procedure for all patients. Two dedicated consultant renal histopathologists classified all renal biopsies, according to the World Health Organization (WHO) classification. Presence of TMA was specified.

Minor hemorrhagic complications were described as macroscopic hematuria, subscapular hematomas, perinephric hematomas (regardless of size) and blood loss. Major complications were defined as those who required post procedural intervention such as blood transfusion, surgical revision of hematoma, embolization or nephrectomy.

The primary end point was bleeding complications. The  $\chi^2$  test and Fisher exact test were used to compare differences between both groups based on baseline clinical variables. In addition, continuous variables were presented as medians and interquartile ranges and were compared using 1-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis test and pairwise analyses with the Mann-Whitney test and ANOVA when appropriate. A logistic regression model was used to predict the probability of bleeding complication. We calculated odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for independent variables in the model. The area under the receiver operating characteristic curve assessed the predictive accuracy of the model. Statistical analyses were performed using SPSS software version 17 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). All statistical testing was performed using 2-tailed tests;  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## **RESULTS**

### **Description of the population (Tables 1, 2 and Figure 1)**

One hundred and forty-one PRB were performed on 102 patients with SLE looking for a lupus nephritis in the two departments of nephrology within the study period. Twenty-six patients had two or three biopsies within the period. One woman was sampled 4 times. Patients were addressed to nephrologists by internists (n=52), rheumatologists (n=17) and dermatologists (n=3). Thirty patients were followed by nephrologists. The cohort consisted of 125 females (88,7%) and 16 males (11,3%) aged 18 to 65 years (mean age at biopsy 36 years).

The evolution of lupus disease was on average 7,8 years at the day of renal biopsy (values varying between 15 days and 34 years).

Clinical manifestations of lupus were essentially characterized by cutaneous and/or articular lesions in 121 patients (85,8%), hematological abnormalities in 68 patients (48,2%), neurological involvement in 20 patients (14,2%), cardiac features in 21 patients (14,9%). Renal disease, proved by histological lesions on a previous PRB, was known in 77 patients (54,6%) and was inaugural in 23 patients (16,3%).

Patients were categorized as follows: SLE alone 53,2% (n=75), SLE/APS 23,4% (n=33), SLE/aPL 23,4% (n=33). Past history of vascular manifestations occurred in 38,3% (n=54), thrombotic events in 23,4% (n=33) and obstetrical events in 16,3% (n=23). In this setting, 24 patients (17,0%) received an anticoagulant therapy and 21 patients (14,9%) received platelet antiaggregants (Table 1).

Biologic parameters before the procedure are summarized in Table 2. Farr assay was negative in 12,2% (n=16/131). Complement level was low in the major part of the cohort: C3, C4 and CH50 were decreased in respectively 74,5% (n=105), 76,6% (n=108) and 64,5% (n=91). Renal manifestations were described as follow: hematuria in 80,9% (n=114), leucocyturia in 68,1% (n=96), nephrotic syndrome in 46,1% (n=65). Past medical history of arterial hypertension was noted in 37 patients (26,2%). Chronic kidney disease was divided in stage I (80,1%), in stage II (12,8%) and in stage III (7,1%). No patient had severe or end-stage renal disease. Forty-eight patients (34,0%) presented an acute renal failure at time of biopsy. Hemostatic assays made before the procedure showed respectively mean PT, APTT, bleeding time, platelet count and fibrinogen at 97,4%, 31 seconds, 6,31 minutes,  $248.10^9/L$  and 4,3g/L. Fifteen patients (10,7%) had a thrombocytopenia (platelet count  $< 150.10^9/L$ ) at day of the biopsy (Table 2).

Renal histological findings were categorized according to the WHO Classification as follow (Figure 1): class IV 29,3% (n=41), class III 21,4% (n=30), class V 16,4% (n=23), class IV and V 10,7% (n=15), class III and V 10,0% (n=14), class II and V 3,6% (n=5), class III and IV 2,1% (n=3), class II 1,4% (n=2). One PRB was not contributory, 7 PRB showed other histological features (class I, class II and III,

thrombotic microangiopathy or focal segmental glomerulosclerosis (FSG)). Thrombotic microangiopathy (TMA) was found on 13 PRB (9%).

### **Post PRB bleeding complications (Table 3)**

The overall rate of bleeding post biopsy was 15,6% (n=22). Major complications were observed following one biopsy (0,7%) and minor complications following 21 PRB (14,9%). Bleeding complications consisted of 7 gross hematuria (31,8%), one subcapsular hematoma (4,5%), 15 perinephric hematomas (68,2%). Two patients (9,1%) presented with a serious blood loss but only one required blood transfusion. This patient was also the only one who required invasive intervention with two angiographies with coil embolization. In this particular case, an ASA-like effect was reported after procedure.

### **Risk factors for post PRB bleeding (Tables 4 and 5)**

- Clinical characteristics of patients

The both groups, with and without bleeding complications after biopsy, were similar in terms of age, gender and duration of lupus disease. No association was found between clinical characteristics of patients and risk of bleeding complications after renal biopsy.

- Diagnosis

Among the 22 patients who had a bleeding complication after the biopsy, 12 were aPL positive including 6 SLE/APS (27,3%), 6 SLE/aPL (27,3%). No association between APS or aPL diagnosis with bleeding after renal biopsy was revealed. Positivity of LA, aCL IgG, aCL IgM antibodies were statistically equally distributed in both groups. Frequency of anti- $\beta$ 2GP1 antibodies were higher in the bleeding group compared to the non-bleeding group (p=0,049) but multivariate analysis did not confirm its presence as a risk factor for bleeding (OR 0,997 CI 95% 0,273 to 3,641, p=0,097). Presence of previous vascular events (thrombotic and/or obstetrical events) was not associated with bleeding complications.

- Renal disease

Prevalence of abnormalities of urinary sediment, nephrotic syndrome, acute renal failure and past history of arterial hypertension was similar in both groups. Mean proteinuria was higher in the bleeding group (5,27g/L) than in the non-bleeding group (3,35g/L) ( $p=0,034$ ) but in multivariate analysis a higher proteinuria was not an independent risk factor for bleeding (OR 1,035, CI 95% 0,926 to 1,157,  $p=0,546$ ).

- Histology

Histological findings in the bleeding group showed glomerulonephritis class IV and/or V in 82% ( $n=18$ ). An association between class IV and V and bleeding complications was established (Pearson coefficient 0,17,  $p=0,044$ ). However, using multivariate analysis, class IV and class V were not predictive factors for bleeding. Concerning the histological lesions of thrombotic microangiopathy, they were more frequent in the bleeding group. Univariate and multivariate analysis confirmed that their presence was an independent risk factor for bleeding (respectively  $p=0,032$  and OR 4,695, CI 95% 1,073 to 20, 548,  $p=0,04$ ).

- Hemostasis

Coagulation parameters including prothrombin time, activated partial thromboplastin time, bleeding time and fibrinogen were not significantly altered in the bleeding group compared to the non-bleeding group. The proportion of patients with thrombocytopenia at day of the biopsy was similar in the both groups (18,2% in the bleeding group versus 9,3% in the non-bleeding group,  $p$  value non significative).

- Therapy

Twenty-seven percents and 23% of patients of the bleeding group were taking anticoagulant therapy (oral anticoagulant, low molecular weight heparin or unfractionated heparin) and aspirin respectively. One patient received both anticoagulant and platelet antiaggregants therapy. Anticoagulant therapy was stopped at least 24 hours prior biopsy whereas aspirin was stopped at least 7 days before the procedure. In univariate regression analysis, neither anticoagulant therapy nor aspirin were identified as independent risk factors for bleeding.

## DISCUSSION

In this large series of SLE patients, epidemiological and clinical data of our 141 patients were in agreement with usual descriptions of lupus patients cohort: gender respected a sex ratio of 1 man for 9 women(92) and the renal involvement was associated in the large majority with a cutaneous and/or articular involvement(93). Other main clinical manifestations like hematological, neurological and cardiac involvements were represented in typical proportions. Furthermore, during the period study, 345 lupus patients were followed in our institution, meaning a frequency of renal involvement in 41% of the cases. The distribution of glomerular lesions (WHO class) was in the range of those published in previous studies(94, 95). Moreover, 23,5% of patients had a secondary APS and 23,5% had persistent aPL that is consistent with current literature(40, 96). Our cohort was representative of the patients with previously reported lupus glomerulopathy and seemed to reflect the real clinical practice.

In our series of 141 renal biopsies performed in lupus nephritis patients we observed a 15,6% overall rate of bleeding complications which is comparable to that reported in other studies(62, 63, 84, 97, 98). However, in our series, the rate of major bleeding is low, this rate being usually estimated at 7%(63, 97-99). Furthermore, the only one patient of our cohort who required blood transfusion and invasive intervention with embolization suffered from ASA-like syndrome too, which are known to leading to bleedings.

This low rate of major bleeding complications in our series could be explained by the strong standardization of the procedure: kidney biopsies are performed by practiced nephrologists under real-time ultrasound guidance, using an automated spring biopsy, after control of hypertension and hematological disorders. Bed rest and observation during 24 hours after the procedure are respected.

In our study, the age was not identified as an independent risk factor for bleeding after renal biopsy. In current literature data, the role of age remains discussed. Even though several previous studies demonstrated that age older than 40 years is a significant predictive factor for bleeding(66, 84), some other found reverse results(65, 100). Mean age at time of biopsy in mostly of studies ranged from 39 to 49 years(64, 65, 68). In our series, patients were clearly younger (mean age at 36

years). While previous studies concerned all patients who required a PRB, only SLE patients were included in our study. As well described, SLE preferentially affects young people and renal involvement appears early in the course of the disease. These observations could explain that age did not modify the bleeding risk in our case series.

In a recent study, Jordan et al demonstrated that lupus nephritis patients with co-existing antiphospholipid syndrome and positive lupus anticoagulant were at increased risk of bleeding post renal biopsy(84). Even though prevalence of APS and of aPL in our cohort of SLE patients was similar to current data(40, 96), neither APS nor aPL were associated with bleeding post renal biopsy. Regarding the type of antibodies, LA was not identified as a predictive factor for bleeding in our series. Many causes could explain these differences. First, LA assay were missing in 34 patients (24%) of our cohort, meaning one of the difficulty and weakness of the retrospective analyses. Secondly, Jordan et al had a higher proportion of aPL and APS patients in their cohort and probably a higher rate of patients with lupus anticoagulant. However, our results concerning aCL positivity both IgG and IgM, whose data were more complete, were in agreement with those of Jordan et al. Role of positivity of  $\beta$ 2GP1 antibodies had never been studied up to now.

Several studies established that patients with low pre-biopsy platelet count ( $<150.10^9/L$ ) were at markedly increased risk for a major bleeding complication, including in SLE(88, 89). In our series, thrombocytopenia was not associated with bleeding complications after biopsy. This could be explained by the low rate of patients with thrombocytopenia in our cohort and the absence of severe thrombocytopenia (platelet count  $< 50.10^9/L$ ). Clearly, a low platelet count remains a contra-indication for PRB, and nephrologists did not perform biopsy if the platelet number was under  $100.10^9/L$ (61). The role of a high bleeding time test prior to the procedure as risk factor for bleeding is controversial(67, 70). Measuring PFA- 100 assessment did not add to predict bleeding risk in patients undergoing routine percutaneous kidney biopsy(71). The place of desmopressin administration prior to the procedure in patients presenting prolonged bleeding time is not well established(101).

High blood pressure, acute kidney injury and severe chronic renal disease are well known as predictive factors for bleeding after renal biopsy(62, 66, 68, 70). In our series, a quarter of patients had a past history of high blood pressure and a third had an acute kidney injury. However, neither of these two factors was associated with bleeding complication after biopsy. Several reasons could explain these observations. First, biopsies were deferred in the patients who had a history of high blood pressure until normotensive levels were obtained. Secondly, regarding acute renal failure parameters, no patient of our series had severe acute renal injury and none required dialysis. Moreover, lupus nephritis patients usually are watching closely with regular urinary tests. Because of a quick management required in lupus nephritis, renal biopsy is largely and precociously indicated, often on isolated urinary abnormalities, without severe acute kidney injury, that contrasts with indications in other renal diseases. This could explain the absence of severe acute renal failure in our cohort and the absence of association between acute renal failure and bleeding complications after renal biopsy in our study. Conversely, while severe chronic renal disease is identified as a bleeding risk factor in the literature data, we did not find this association in our study. Explanation is that no patient of our cohort suffered from severe or end stage renal disease, despite a long course of lupus nephritis.

No association between histological classes of lupus glomerulonephritis according to the WHO classification and bleeding complications was found, including class IV and class V. Our data are consistent with previous studies(89). However, as found by Jordan et al in a previous study(84), evidence of thrombotic microangiopathy (TMA) on biopsy increases the risk of bleeding complications after procedure. This finding could seem unusual, TMA normally causing rather thrombosis than bleeding. However, bleeding may here reflect an underlying vasculopathy. Role of high blood pressure on renal consequences associated with APSN in this vasculopathy should be studied.



## **CONCLUSION**

The role of renal biopsy remains pivotal in both diagnostic and prognostic purposes of lupus nephritis and APSN. Indeed, this biopsy is useful for both immunosuppressive treatment and the potential need for anticoagulation. During the last decade, PRB procedure has become safer but bleeding complications still occur. Several risk factors for bleeding after PRB have been established in the general population in previous studies. Based on our findings, presence of APS or aPL during lupus disease are not predictive factors for bleeding complications. However, according to our results, more precautions pre and post biopsy should be taken in lupus nephritis patients with suspected or confirmed histological lesions of TMA. Prospective studies are required to confirm those data.

**Table 1:** Clinical characteristics of the 141 patients

clinical characteristics	n (%) average (min-max)
<b>Age (years)</b>	36 (18-65)
<b>Gender</b>	
male	16 (11,3)
female	125 (88,7)
<b>Mean lupus duration (years)</b>	7,8 (0-34)
<b>Clinical manifestations of SLE</b>	
inaugural renal involvement	23 (16,3)
previous renal involvement	77 (54,6)
cutaneous and/or articular involvement	121 (85,8)
cardiac involvement	21 (14,9)
neurological/ psychiatric involvement	20 (14,2)
hematological involvement	68 (48,2)
<b>Presence of aPL or APS</b>	
SLE	75 (53,2)
SLE/APS	33 (23,4)
SLE/aPL	33 (23,4)
<b>Clinical manifestations of APS</b>	
vascular events	54 (38,3)
thrombotic events	33 (23,4)
obstetric events	23 (16,3)
<b>Treatment</b>	
anticoagulant therapy	24 (17,0)
platelet antiaggregants therapy	21 (14,9)

SLE = Systemic Lupus Erythematosus

APS = Antiphospholipid syndrome

aPL = Antiphospholipid antibodies

**Table 2:** Biological characteristics of the 141 patients

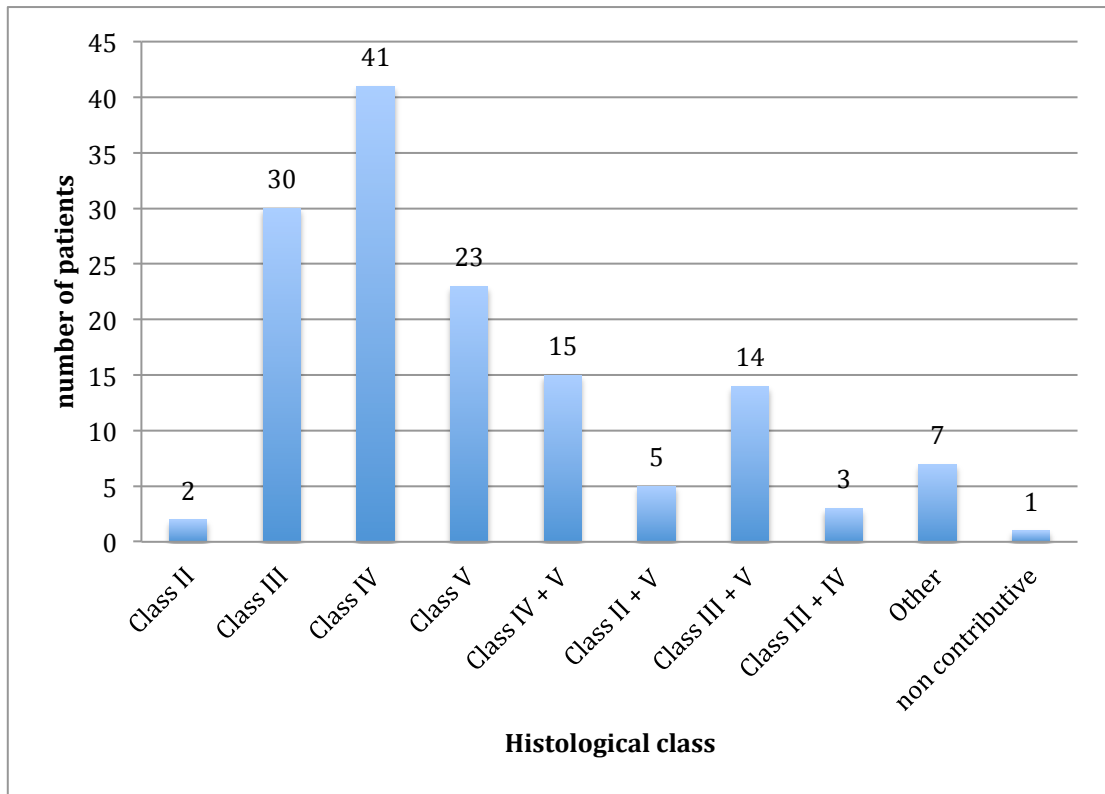
Biological parameters	n (%) average (min-max)
<b>Disease activity</b>	
Positive Farr assay*	115 (87,8)
C3 Consumption	105 (74,5)
C4 Consumption	108 (76,6)
CH50 Consumption	91 (64,5)
<b>Renal disease</b>	
leucocyturia	96 (68,1)
hematuria	114 (80,9)
proteinuria (g/24h)	3,65 (0,5-28)
nephrotic syndrome	65 (46,1)
arterial hypertension	37 (26,2)
chronic kidney disease	
stage I	113 (80,1)
stage II	18 (12,8)
stage III	10 (7,1)
acute renal failure	48 (34,0)
<b>Hemostasis</b>	
PT (%)	97, 4 (71-100)
APTT (sec)	31 (20-54)
bleeding time (min)	6,31 (2-15)
platelet count (10 <sup>9</sup> /L)	248 (81-504)
thrombocytopenia**	15 (10,7)
fibrinogen (g/L)	4,3 (1-9)

PT = Prothrombin Time

APTT= Activated Partial Thromboplastin Time

\* Test realised on 131 patients

\*\* Test realised on 140 patients



**Figure 1:** Renal histological data of 141 patients according to the WHO (World Health Organisation) classification

**Table 3: Characteristics of 22 patients presenting a bleeding complication after biopsy**

**Large hematoma:** larger diameter >4cm ; **SLE/APS:** Lupus with antiphospholipid syndrome ; **SLE/aPL:** Lupus with persistent antiphospholipid antibodies ; **SLE:** Lupus alone ; **LA:** Lupus anticoagulant ; **aCL:** Anticardiolipin antibodies ; **β2GPI1:** anti-β2 glycoprotein 1 antibodies ; **PT:** Prothrombin time ; **APTT:** Activated partial Thromboplastin Time ; **UFH:** Unfractionated heparin ; **LMWH:** Low molecular weight heparin ; **IUFD:** Intra uterin fetal death ; **HELLP:** Haemolysis elevated liver enzymes and low platelet

Complication	Treatment	Age at biopsy (years)	Gender	Diagnosis	Type of antibodies	Thrombotic events	Obstetrical events	Platelet count (10 <sup>9</sup> )	Bleeding time (min)	PT (%)	APTT (sec)	Anticoagulant therapy dose (Time to stop before procedure / time of resumption after procedure)	Platelet antiaggregants therapy dose (Time to stop before procedure / time of resumption after procedure)
large perinephric hematoma with infiltration of fascia	none	32	Female	SLE/APS	β2GPI aCL IgG aCL IgM	ischemic stroke	HELLP syndrome	206	2,5	98%	54	UFH preventive dose (24 hours/ 48 hours)	-
large perinephric hematoma	none	28	Female	SLE/APS	β2GPI	-	HELLP syndrome	108	6	100%	34	-	-
perinephric hematoma	none	31	Male	SLE	-	-	-	127	6,5	100%	33	-	-
subcapsular hematoma	none	18	Female	SLE	-	-	-	373	-	80%	30	LMWH curative dose (48 hours/no)	-
two perinephric hematoma	none	47	Male	SLE/APS	β2GPI	3 ischemic strokes and femoral venous thrombosis	-	162	4,5	91%	30	UFH curative dose (72 hours/96 hours)	aspirin 75mg/day (7 days/unknown)
macroscopic hematuria	none	35	Female	SLE	-	-	-	203	-	100%	35	-	-
perinephric hematoma	none	37	Female	SLE	-	-	-	224	7,5	100%	33	-	aspirin 75mg/day (11 days/ 21 days)
large perinephric hematoma	none	20	Female	SLE/aPL	aCL IgM	-	-	251	5,5	100%	28	-	-
macroscopic hematuria and perinephric hematoma	none	51	Female	SLE/APS	aCL IgG β2GPI	venous thrombosis of inferior limb	IUFD	428	4,5	100%	25	oral anticoagulant (6 days/ 2 weeks)	-
macroscopic hematuria	none	21	Female	SLE/aPL	LA	-	-	257	6	100%	25	-	-
large perinephric hematoma	none	40	Female	SLE/aPL	aCL IgG	-	-	178	8,5	100%	24	-	-
macroscopic hematuria	none	37	Female	SLE/APS	β2GPI	-	miscarriage	297	7,5	100%	36	-	-
macroscopic hematuria	none	48	Female	SLE	β2GPI aCL IgM	-	-	81	6,5	100%	22	LMWH curative dose (3 days/ 18 days)	-
perinephric hematoma	none	28	Female	SLE/APS	β2GPI	-	2 IUFD pregnancy toxemia	174	-	100%	33	-	-
macroscopic hematuria	none	36	Female	SLE/aPL	β2GPI	-	-	296	13,5	100%	26	-	aspirin 100mg/day (8 days/15 days)
macroscopic hematuria	none	21	Female	SLE	-	-	-	228	11	100%	30	-	-
perinephric hematoma	none	40	Female	SLE	-	-	-	250	9	100%	27	-	-
large perinephric hematoma	none	24	Female	SLE	-	-	-	209	4,5	71%	30	-	-
large perinephric hematoma blood loss	none	23	Female	SLE/aPL	LA aCL IgG	-	-	166	3,5	81	42	-	-
perinephric hematoma	none	26	Female	SLE	-	-	-	218	5	100%	30	-	aspirin 75mg/day (15 days/unknown)
large perinephric hematoma blood transfusion 2 embolizations	none	42	Female	SLE	-	-	-	110	3,5	91%	34	-	-
large perinephric hematoma	none	18	Male	SLE/aPL	LA	-	-	179	-	100%	37	LMWH preventive dose (24 hours/no)	aspirin 75mg/day (8 days/ 10 days)

**Table 4:** Distribution of potential predictors of bleeding in patients who did or did not present with postbiopsy bleeding complications

	Patients with bleeding complications n=22	Patients without complications n=119	p value
<b>Demographic characteristics</b>			
Mean age (years)	32	37	ns
Gender			
male	3	13	ns
female	19	106	ns
Mean duration of lupus disease (year)	8	7	ns
<b>Diagnosis and type of antibody</b>			
SLE	10	65	ns
SLE/APS	6	27	ns
SLE/aPL	6	27	ns
LA	3/17	13/90	ns
aCL IgG	4/21	25/114	ns
aCL IgM	3/21	10/115	ns
β2GP1	8/21	21/110	<b>0,049</b>
previous thrombotic events	3	29	ns
previous obstetrical events	5	18	ns
<b>Renal disease</b>			
leucocyturia	14	82	ns
hematuria	18	96	ns
mean proteinuria (g/24h)	5,27	3,35	<b>0,034</b>
nephrotic syndrome	8	57	ns
arterial hypertension	8	29	ns
acute renal failure	9	39	ns
<b>Renal histology</b>			
WHO class IV	12	48/117	ns
WHO class V	10	46/117	ns
presence of TMA	5	8	<b>0,032</b>
<b>Hemostasis</b>			
PT (%)	96	97	ns
APTT (sec)	32	30	ns
bleeding time (min)	6,41	6,23	ns
platelet count < 150.10 <sup>9</sup> /L	4	11/118	ns
fibrinogen (g/L)	4,29	4,21	ns
<b>Therapy</b>			
anticoagulant	6	18	ns
platelet antiaggregants	5	16	ns

**SLE/APS:** Lupus with antiphospholipid syndrome ; **SLE/aPL:** Lupus with persistent antiphospholipid antibodies ; **SLE:** Lupus alone ; **LA:** Lupus anticoagulant ; **aCL:** Anticardiolipin antibodies ; **β2GP1:** anti-β2 glycoprotein 1 antibodies ; **PT:** Prothrombin time ; **APTT:** Activated partial Thromboplastin Time ; **WHO :** World Health Organisation

**Table 5:** Adjusted analyses and logistic regression of risk factor for postbiopsy bleeding complications

	<b>Odds ratio</b>	<b>95% Confidence interval</b>	<b>p value</b>
<b>Thrombotic microangiopathy</b>	4,695	1,073 - 20,548	<b>0,040</b>
<b>Presence of Anti-<math>\beta</math>2GP1 antibodies</b>	0,997	0,273 - 3,641	0,997
<b>Proteinuria</b>	1,035	0,926 - 1,157	0,546

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Piette JC, Amoura Z, Frances C. [Systemic lupus erythematosus. Anti-phospholipid syndrome]. *La Revue du praticien*. 2003;53(19):2175-82.
2. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1:6.
3. Guillevin L, Meyer O, Sibilia J. *Traité des maladies et syndromes systémiques* préface de Marcel-Francis Kahn. 5e éd. ed. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008. 1 vol. (XII-1499 ) p.
4. Choi J, Kim ST, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. *Current opinion in immunology*. 2012;24(6):651-7.
5. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical pathology*. 2003;56(7):481-90.
6. Wallace DJ, Hahn B, Dubois EL. *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. xviii, 1289 p. p.
7. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4(5):296-302.
8. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1981;4(4):471-5.
9. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):77-95.
10. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
11. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Vascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *The Netherlands journal of medicine*. 2013;71(1):10-6.
12. Carmier D, Marchand-Adam S, Diot P, Diot E. [Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus]. *Revue des maladies respiratoires*. 2008;25(10):1289-303.
13. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *The open rheumatology journal*. 2013;7:87-95.
14. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Gastrointestinal manifestations in systemic autoimmune diseases. *Maedica*. 2011;6(1):45-51.
15. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2963-9.
16. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: A critical review. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12(2):174-94.
17. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):348-59.
18. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(6):556-60.
19. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *The American journal of medicine*. 2002;112(9):726-9.



20. Karras A. [Renal involvement in systemic lupus erythematosus]. *Presse medicale* (Paris, France : 1983). 2012;41(3 Pt 1):260-6.
21. Kasper DL, Harrison TR. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.
22. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(2):241-50.
23. Baranowska-Daca E, Choi Y-J, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: A comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Human Pathology*. 2001;32(10):1125-35.
24. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. 2014;2014:321359.
25. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):435-47.
26. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38(1):47-54.
27. Moroni G, Trendelenburg M, Del Papa N, Quaglini S, Raschi E, Panzeri P, et al. Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;37(3):490-8.
28. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:10-3.
29. Petri M, Orbai AM, Alarcon 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;64(8):2677-86.
30. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):869-74.
31. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev*. 2006;5(3):180-6.
32. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308.
33. *Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins*, (2010).
34. *Traitement du lupus érythémateux systémique [Internet]*. 2013.
35. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease* (2013). 2013;71(3):208-13.
36. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):958-67.
37. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:20-5.
38. Sangle NA, Smock KJ. Antiphospholipid antibody syndrome. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(9):1092-6.
39. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2000;15(2):145-51.

40. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid Antibodies: Anticardiolipin and the Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in Non-SLE Disorders Prevalence and Clinical Significance. *Ann Intern Med.* 1990;112(9):682-98.
41. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):752-7.
42. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(11):1033-44.
43. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis & Rheumatism.* 2002;46(4):1019-27.
44. Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, Chastre J, Leroux G, Cacoub P, et al. [Catastrophic antiphospholipid syndrome]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne.* 2012;33(4):194-9.
45. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nature reviews Nephrology.* 2014;10(5):279-89.
46. Gigante A, Gasperini ML, Cianci R, Barbano B, Giannakakis K, Di Donato D, et al. Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrol.* 2009;30(5):405-12.
47. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufile H, Grunfeld JP, Piette JC, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 1999;10(3):507-18.
48. Sangle SR, D'Cruz DP, Jan W, Karim MY, Khamashta MA, Abbs IC, et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Annals of the rheumatic diseases.* 2003;62(10):999-1002.
49. Ben-Ami D, Bar-Meir E, Shoenfeld Y. Stenosis in antiphospholipid syndrome: a new finding with clinical implications. *Lupus.* 2006;15(7):466-72.
50. Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(6):360-7.
51. 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). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(2):295-306.
52. Daugas E, Nochy D, Huong DLT, Duhaut P, Beaufile H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy in Systemic Lupus Erythematosus. *JASN.* 2002;13(1):42-52.
53. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2569-79.
54. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.
55. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014.

56. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(2):237-42.
57. 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;20(2):206-18.
58. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):29-36.
59. 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;13(3):281-91.
60. Saadoun D, Piette JC, Wahl D, Costedoat-Chalumeau N. [Management of antiphospholipid syndrome]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2012;33(4):217-22.
61. Bollée G, Moulin B, Martinez F, Meulders Q, Rougier J-P, Baumelou A, et al. Pratique de la biopsie rénale : résultat d'une enquête en France, revue de la littérature et recommandations. *Nephrol Ther*. 2012;8(3):168-76.
62. Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA, Logan B, Nagaraja H, Shidham SG, et al. Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology*. 2005;10(3):305-10.
63. Whittier WL, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):142-7.
64. Tøndel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and Complications of Percutaneous Kidney Biopsies in 715 Children and 8573 Adults in Norway 1988–2010. *CJASN*. 2012;7(10):1591-7.
65. Manno C, Strippoli GFM, Arnesano L, Bonifati C, Campobasso N, Gesualdo L, et al. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int*. 2004;66(4):1570-7.
66. Corapi KM, Chen JLT, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(1):62-73.
67. Stratta P, Canavese C, Marengo M, Mesiano P, Besso L, Quaglia M, et al. Risk management of renal biopsy: 1387 cases over 30 years in a single centre. *European Journal of Clinical Investigation*. 2007;37(12):954-63.
68. Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9(1):40-5.
69. Lin WC, Yang Y, Wen YK, Chang CC. Outpatient versus inpatient renal biopsy: a retrospective study. *Clin Nephrol*. 2006;66(1):17-24.
70. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):153-62.
71. Islam N, Fulop T, Zsom L, Miller E, Mire CD, Lebrun CJ, et al. Do platelet function analyzer-100 testing results correlate with bleeding events after percutaneous renal biopsy? *Clin Nephrol*. 2010;73(3):229-37.

72. Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(1):138-45.
73. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1749-52.
74. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(2):332-5.
75. Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2012;17 Suppl 1:S153-5.
76. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood reviews*. 2008;22(4):187-94.
77. Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE): first report from the Italian Registry. *Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies (IR-APA)*. *Haematologica*. 1993;78(5):313-8.
78. Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Bertero MT, Carignola R, Montaruli B, et al. Thrombotic recurrences and bleeding events in APS vascular patients: a review from the literature and a comparison with the APS Piedmont Cohort. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):826-31.
79. Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Frances C, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(5):251-60.
80. Porru G, Mura V, Piga M, Ibba V, Vacca A, Cauli A, et al. Hemarthrosis as acute presentation of acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: successful treatment and long-lasting remission. *Clinical rheumatology*. 2008;27(12):1581-4.
81. Ashrani AA, Aysola A, Al-Khatib H, Nichols WL, Key NS. Lupus anticoagulant associated with transient severe factor X deficiency: a report of two patients presenting with major bleeding complications. *Br J Haematol*. 2003;121(4):639-42.
82. Bortoli R, Monticielo OA, Chakr RM, Palominos PE, Rohsig LM, Kohem CL, et al. Acquired factor XI inhibitor in systemic lupus erythematosus--case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(1):61-5.
83. Wynn SS, Rabinowitz I, Essex D. Bleeding in a patient with lupus anticoagulant without associated hemostatic abnormalities. *American journal of hematology*. 1998;59(3):258-9.
84. Jordan N, Chaib A, Sangle S, Tungekar F, Sabharwal T, Abbs I, et al. Association of thrombotic microangiopathy and intimal hyperplasia with bleeding post-renal biopsy in antiphospholipid antibody-positive patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(5):725-31.
85. Pons-Estel GJ, Serrano R, Plasín MA, Espinosa G, Cervera R. Epidemiology and management of refractory lupus nephritis. *Autoimmunity Reviews*. 2011;10(11):655-63.
86. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol*. 1986;13:486-9.
87. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kühn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(4):975-7.
88. Sethi I, Brier M, Dwyer A. Predicting post renal biopsy complications. *Semin Dial*. 2013;26(5):633-5.

89. Chen TK, Estrella MM, Fine DM. Predictors of kidney biopsy complication among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(8):848-54.
90. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(9):1725-.
91. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):440-3.
92. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1973;3(1):1-54.
93. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):841-55.
94. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM*. 1999;92(4):211-8.
95. Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis: a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol*. 2002;57(2):114-9.
96. Petri M. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. In: *Frcp MAKMD, editor. Hughes Syndrome: Springer London; 2006. p. 22-8.*
97. Marwah DS, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy: what is the optimal period of observation? *Am J Kidney Dis*. 1996;28(1):47-52.
98. Kumar A, Mitchell MJ, Aggarwal S, Fraser DB, Trillo AA. Ultrasonography-directed native renal biopsy: comparison of an automated biopsy device with a needle system. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. 1992;43(5):359-63.
99. Lefaucheur C, Nochy D, Bariety J. [Renal biopsy: procedures, contraindications, complications]. *Nephrol Ther*. 2009;5(4):331-9.
100. Peters B, Andersson Y, Stegmayr B, Mölne J, Jensen G, Dahlberg P, et al. A study of clinical complications and risk factors in 1001 native and transplant kidney biopsies in Sweden. *Acta Radiol*. 2014;55(7):890-6.
101. Manno C, Bonifati C, Torres DD, Campobasso N, Schena FP. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(6):850-5.

Nom, prénom du candidat : AUBINEAU Magali

## CONCLUSIONS

L'objectif de cette étude rétrospective était d'établir les facteurs de risque de complications hémorragiques dans les suites d'une ponction-biopsie percutanée de rein natif chez des patients lupiques (LES), ayant ou non un anticorps antiphospholipides (aPL) ou atteints d'un véritable syndrome des antiphospholipides (SAPL).

Entre janvier 2004 et décembre 2012, 141 biopsies rénales percutanées de rein natif (102 patients, 75 biopsies uniques, 27 patients biopsiés entre 2 et 4 fois) ont été réalisées dans les 2 services de Néphrologie des Hospices Civils de Lyon à la recherche d'une néphropathie lupique. Notre cohorte comportait 125 femmes (89%) et 16 hommes (11%), âgés de 18 à 65 ans. Soixante-quinze patients (53%) étaient atteints d'un LES isolé, 33 (23,5%) d'un LES associé à des anticorps anti-phospholipides et 33 (23,5%) d'un LES associé à un SAPL. Au regard de ses caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques, similaires aux descriptions de la littérature, notre cohorte était représentative de la population lupique.

Les complications hémorragiques étaient observées à la suite de 22 PBR (15,6%) et consistaient en : un hématome subcapsulaire, 2 épisodes de déglobulisations, hématuries macroscopiques dans 7 cas et 15 hématomes péri-rénaux. Un seul patient a nécessité une intervention post-procédure associant une transfusion sanguine et une embolisation angiographique. Notre pourcentage global de complications hémorragiques était similaire à ceux décrits dans la littérature. Cependant, dans notre cohorte, le taux de complication sévère, nécessitant une intervention invasive, était faible, traduction probable d'une forte standardisation du geste et de l'ensemble de la procédure.

Au sein du groupe ayant présenté une complication hémorragique dans les suites de la PBR, la présence d'anticorps anti- $\beta$ 2GPI était plus fréquente (38,1% versus 19,1%,  $p=0,049$ ), la protéinurie plus élevée (en



moyenne 5,27g/24h versus 3,35g/24h,  $p=0,034$ ), la présence de lésions histologiques de microangiopathie thrombotique (MAT) plus fréquente (22,7% versus 6,8%,  $p=0,032$ ). En analyse multivariée, la présence de MAT sur les prélèvements histologiques rénaux était un facteur de risque de saignement post biopsie (OR 4,695, IC95% 1,073 - 20,548 et  $p=0,04$ ). Ni la présence d'anticorps anti-phospholipides ni celle d'un SAPL ne majorait le risque hémorragique post PBR. La prise d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire n'avait pas d'influence sur l'apparition de complications post procédure.

Lors des études précédentes réalisées pour la plupart au cours de pathologies rénales variées, plusieurs facteurs de risque de complications hémorragiques post biopsies rénales ont été rapportés : l'âge avancé, un taux de créatinine élevé, l'hypertension artérielle ou encore un faible de taux de plaquettes au jour de la biopsie. Nos résultats divergeaient de ces données principalement du fait de la population étudiée. Alors que la majorité des études portent sur l'ensemble des patients nécessitant une PBR quelle que soit la pathologie sous-jacente, notre étude s'est concentrée sur la population lupique. De ce fait, notre population était en moyenne plus jeune et principalement féminine. L'impact des données de la PBR étant majeur dans la décision thérapeutique chez les patients lupiques, les indications de ce geste sont larges et précoces, dès l'apparition des premiers signes d'atteinte rénale et souvent en l'absence d'insuffisance rénale aiguë, expliquant l'absence de lien entre le stade de la maladie rénale chronique ou même encore l'insuffisance rénale aiguë et les complications hémorragiques dans notre série. En outre, les patients lupiques étant étroitement suivis, la correction de l'hypertension artérielle est plus attentive que dans la population générale. De plus, dans notre étude, aucune biopsie rénale n'a été réalisée en l'absence de contrôle tensionnel préalable. Enfin, concernant le taux de plaquettes, l'absence de relation avec les complications hémorragiques post PBR dans notre étude est liée au fait que seuls 15 patients (10,7%) avaient une thrombopénie, de plus modérée, au jour de la biopsie.

La microangiopathie thrombotique est à l'origine d'agrégats plaquettaires et de thromboses au sein des petites artérioles et des capillaires artériolaires. Paradoxalement, notre étude a montré que la présence de

lésions histologiques de MAT était un facteur de risque de complication hémorragique post PBR. Ceci suggère l'existence d'une atteinte vasculaire au cours de la MAT. Dans l'attente d'études complémentaires explorant ces anomalies vasculaires, de plus grandes précautions doivent être prises lors de la réalisation d'une PBR chez les patients susceptibles d'avoir des lésions histologiques de MAT.

Le Président de la thèse,

Professeur Jacques NINET



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 22/9/2014  
24 SEP. 2014

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :

Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY



**AUBINEAU Magali :**

Facteurs de risque hémorragique post biopsie rénale chez les patients lupiques avec ou sans syndrome des antiphospholipides : à propos de 141 cas

Nbr f.56 ill.2 tab.12

Th. Méd : Lyon 2014 n°

---

**Résumé :**

**Introduction :** La biopsie rénale percutanée (PBR) tient une place essentielle dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la néphropathie lupique. Cependant, ce geste peut se compliquer d'évènements hémorragiques, parfois sévères. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risque de complications hémorragiques post biopsie rénale au sein d'une population de patients lupiques et d'établir si la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) ou d'un authentique syndrome des antiphospholipides (SAPL) majore ce risque hémorragique.

**Méthodes :** Au cours de cette étude rétrospective, nous avons colligé les données cliniques, biologiques et histologiques de 141 PBR de patients lupiques, réalisées entre janvier 2004 et décembre 2012 au sein des Hospices Civils de Lyon. Les patients étaient catégorisés en 3 groupes selon le diagnostic: ceux présentant un lupus érythémateux systémique isolé (LES), ceux porteurs d'un anticorps antiphospholipide persistant (LES/aPL) et ceux présentant un authentique syndrome des antiphospholipides (LES/SAPL).

**Résultats :** Les évènements hémorragiques compliquaient la PBR dans 22 cas (15,6%) mais seul un d'entre eux était sévère, nécessitant une transfusion et une embolisation post procédure. Ce taux de complication était identique quel que soit le diagnostic des patients. Au sein des patients ayant présenté une complication, la protéinurie était plus élevée ( $p=0,034$ ), la prévalence des anticorps anti- $\beta 2$ GP1 et des lésions histologiques de micro-angiopathie thrombotique (MAT) plus forte ( $p=0,049$  et  $p=0,032$  respectivement). En analyse multivariée, seule la présence de lésions histologiques de MAT était un facteur de risque indépendant de complications hémorragiques post PBR.

**Conclusion :** La présence d'un anticorps antiphospholipide persistant ou d'un authentique SAPL n'influe pas le risque de complication hémorragique post PBR chez les patients lupiques. De plus grandes précautions per-procédure sont néanmoins nécessaires chez les patients lupiques susceptibles de présenter des lésions histologiques rénales de MAT.

---

**MOTS CLES :** Lupus, Syndrome des antiphospholipides, biopsie rénale

---

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Jacques NINET

Membres : Monsieur le Professeur Maurice LAVILLE  
Madame le Professeur Isabelle DURIEU  
Monsieur le Professeur Laurent JUILLARD  
Monsieur le Professeur Arnaud HOT

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 20 Octobre 2014

---

**Adresse de l'auteur :**

23, rue Victorien Sardou 69007 LYON

[magali.aubineau@gmail.com](mailto:magali.aubineau@gmail.com)