

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES ATTEINTES RÉNALES ASSOCIÉES AU SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL)

Par

F. FAKHOURI*, L.-H. NOËL*, **, H. BEAUFILS***,
J.-P. GRÜNFELD*, J.-C. PIETTE**** et P. LESAVRE*, **

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est défini par l'existence d'anticorps ayant une spécificité *apparente* pour les phospholipides négativement chargés (anticardiolipine, anticoagulant de type lupique) associés à des manifestations thrombotiques et/ou obstétricales. Cette association a été d'abord reconnue dans le lupus érythémateux disséminé (LED) [1], puis dans sa forme isolée [2, 3] dite SAPL primaire [4-6]. Il est caractérisé par la survenue d'accidents thrombo-emboliques veineux et artériels, d'avortements spontanés à répétition et, occasionnellement de thrombopénie. Ce syndrome rendrait compte de 15 à 20 p. 100 des épisodes de thromboses veineuses profondes et d'un tiers des accidents vasculaires cérébraux survenant avant l'âge de 50 ans [7, 8]. Classiquement, le SAPL peut être primitif ou secondaire à des maladies systémiques (en premier lieu le LED, mais également la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodémie, le syndrome de Sjögren...), à des infections diverses (VIH, hépatite C), des prises médicamenteuses (phénothiazines, phénytoïne...) voire à des maladies lymphoprolifératives [6, 9, 10]. Toutefois l'association statistique entre manifestations cliniques (thrombotiques ou obstétricales) et présence d'APL n'est démontrée qu'au cours du LED. Les critères de classification du SAPL ont été récemment mis à jour par un panel d'experts internationaux [11]. En revanche, la distinction entre SAPL primaire et SAPL secondaire au LED reste imprécise, les classiques critères de l'ACR ne pouvant être utilisés dans ce contexte pour identifier un LED associé [5, 12].

Le but de ce travail est de passer en revue les données concernant les atteintes rénales observées dans le SAPL. Il s'agit, d'une part d'accidents de thrombose des

* Service de Néphrologie, Hôpital Necker, Paris

** INSERM U 507, Hôpital Necker, Paris

*** INSERM U 423, Hôpital Necker, Paris

**** Service de Médecine interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

gros vaisseaux artériels ou veineux rénaux, et d'autre part de néphropathies associées au SAPL. Ces dernières sont hétérogènes, car outre l'aspect le plus typique qui correspond à une « néphropathie vasculaire » (du SAPL primaire ou secondaire à un lupus érythémateux disséminé), peuvent également exister des atteintes rénales ne correspondant ni à néphropathie vasculaire de type SAPL, ni à un tableau de lupus érythémateux. Dans notre expérience rapportée ici, ces néphropathies associées au SAPL sont principalement des néphropathies glomérulaires à dépôts immuns ou de type « lésions glomérulaires minimales ».

Cette description des patients ayant à la fois un SAPL et une néphropathie (thrombose des microvaisseaux ou néphropathie non vasculaire) est utile car, si le traitement du SAPL est relativement codifié dans les cas où la thrombose touche un vaisseau de gros calibre [13, 14], il reste très incertain dans les formes touchant les vaisseaux de petit calibre ou associées à d'autres atteintes.

DÉFINITION DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les anticorps antiphospholipides appartiennent à un ensemble très hétérogène d'anticorps se liant à des complexes formés par des phospholipides membranaires négativement chargés et des glycoprotéines variées telles que la β_2 glycoprotéine I (β_2 -GPI), l'annexine V, la prothrombine, la protéine C, la protéine S, la thrombomoduline et le kininogène de haut poids moléculaire. La nature exacte des APL n'est pas claire [6], mais on peut schématiquement distinguer deux types essentiels d'anticorps antiphospholipides : les anticoagulants circulants de type lupique ayant en général une activité antiprothrombine, et les anticorps anticardioline ayant souvent une activité anti- β_2 -GPI. Le diagnostic au laboratoire repose, de façon courante, sur la recherche d'un anticoagulant lupique par les tests de coagulation et sur la recherche d'anticorps anticardioline (dimère de phosphatidyl-glycérol) par ELISA [15]. L'utilité diagnostique de la détermination des APL à l'aide des tests visant à préciser les épitopes protéiques reconnus (β_2 -GPI, prothrombine, annexine V, protéines C et S) ou utilisant d'autres phospholipides que la cardioline (phosphatidylinositol, phosphatidyléthanolamine, phosphatidylsérine) n'est pas clairement établie [16].

Il s'agit donc d'une famille d'auto-anticorps qui se lient à des protéines complexées avec des phospholipides anioniques. Cette caractéristique partagée par tous les anticorps « appelés » antiphospholipides suggère qu'ils pourraient apparaître après stimulation par une particule antigénique faite de protéines modifiées par leur liaison à la surface d'une particule phospholipidique pouvant provenir d'une cellule endothéliale activée ou d'une plaquette activée. Cette hypothèse d'une particule auto-antigénique (nucléosome, granule du neutrophile) est également valide pour d'autres familles d'auto-anticorps (antinucléaires, anticytosol des neutrophiles).

DÉFINITION DU SAPL

Malgré la difficulté d'établir des critères diagnostiques [12], une approche empirique a conduit à l'établissement de critères de classification [11] dont la validité clinique a été établie [17].

Initialement, seuls les accidents de macro-thromboses artérielles ou veineuses étaient retenus pour le diagnostic de SAPL. Il est important de noter que ces nouveaux critères (Tableau I) prennent maintenant en compte les lésions de micro-thrombose, démontrées par l'examen histologique. Cela augmente l'hétérogénéité du SAPL, qui inclut donc des formes microvasculaires pures dont la nosologie et le traitement ne sont pas encore bien codifiés.

Les critères empiriques d'exclusion du SAPL primaire [18] correspondent aux signes qui peuvent traduire la coexistence d'une connectivite, le plus souvent un LED [19]. On parle alors de SAPL secondaire ou associé. Ces critères, incompatibles avec le diagnostic de SAPL primaire, sont les suivants : éruption malarique ;

TABLEAU I. — CRITÈRES DE « CLASSIFICATION » DU SAPL (d'après Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 1999, **42** : 1309-1311).

1/ Thromboses vasculaires

Un ou plusieurs épisode(s) de thrombose artérielle, veineuse ou des vaisseaux de petit calibre dans n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée radiologiquement ou histologiquement (en l'absence de vascularite).

2/ Complications de la grossesse

Une ou plusieurs mort(s) fœtale(s) inexplicée(s) survenant après la 10^e semaine de gestation en l'absence d'anomalies morphologiques fœtales.

ou

Un ou plusieurs épisode(s) d'accouchement prématuré survenant après la 34^e semaine de grossesse et consécutif(s) à une sévère pré-éclampsie ou éclampsie ou à une insuffisance placentaire.

ou

Au moins 3 avortements spontanés consécutifs inexplicés survenant après la 10^e semaine de grossesse en l'absence d'anomalies anatomiques, hormonales maternelles ou d'anomalies chromosomiques maternelles ou paternelles.

3/ Critères biologiques

Présence d'anticorps anticardioline d'isotype IgG ou IgM détectés dans le sang par ELISA, à des taux moyens ou hauts, à au moins deux reprises séparées d'un intervalle d'au moins 6 semaines.

ou

Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique détecté dans le sang selon les critères de la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase à au moins deux reprises séparées d'un intervalle d'au moins 6 semaines.

Le syndrome des anticorps antiphospholipides est défini par la présence d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique [11].

lupus discoïde ; ulcération orale ou pharyngée (sauf ulcération ou perforation de la cloison nasale) ; arthrite franche ; pleurésie, en l'absence d'embolie pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque gauche ; péricardite, en l'absence d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance rénale marquée ; protéinurie supérieure à 0,5 g/jour, due à une néphropathie glomérulaire avec dépôts immuns prouvée histologiquement ; lymphopénie inférieure à 1 000/ μ l ; anticorps anti-ADN natif par radio-immunologie ou IF sur Crithidia ; anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ; anticorps anti-antinucléaires à un titre supérieur à 1/320 ; traitement connu comme inducteur d'APL. En outre, un suivi supérieur à 5 ans après une première manifestation clinique est nécessaire pour écarter l'apparition ultérieure d'un LED [18].

En pratique, les deux principaux cadres nosologiques sont le SAPL associé au LED et le SAPL primaire, certains malades étant classés dans un groupe intermédiaire, certainement hétérogène, appelé « syndrome apparenté au LED » ou syndrome « lupus like » [12]. La négativité de l'étude en immunofluorescence d'une biopsie cutanée pratiquée en peau saine exposée constitue un argument en faveur du caractère primaire d'un SAPL [20].

PHYSIOPATHOLOGIE DU SAPL

Les mécanismes sous-tendant l'activité procoagulante des anticorps antiphospholipides ne sont que partiellement connus. De nombreuses études se sont intéressées à l'étude de l'interaction des anticorps antiphospholipides avec les trois déterminants essentiels de la coagulation : 1) les facteurs plasmatiques de la coagulation et leurs systèmes de contrôle ; 2) les plaquettes ; 3) l'endothélium vasculaire [21].

La coagulation

Concernant les facteurs de la coagulation, les anticorps antiphospholipides présentent *in vitro* un effet anticoagulant par interférence avec l'activation de la prothrombine. Cependant, *in vivo*, leur activité est procoagulante. Il n'existe pas d'arguments clairs en faveur d'un effet direct *in vivo* des anticorps antiphospholipides sur la cascade de la coagulation en dehors d'une probable interférence avec l'activité de la protéine C activée [22, 23]. Cependant, les anticorps antiphospholipides pourraient déplacer des facteurs anticoagulants tels que l'annexine V de la surface de l'endothélium (*voir infra*) [24].

Les plaquettes

De même, une activation directe de l'agrégation plaquettaire par les anticorps antiphospholipides n'est pas clairement établie. Ces anticorps se fixeraient aux phospholipides membranaires à la surface de plaquettes préalablement activées [25]. Cette fixation pourrait induire une amplification de l'activation plaquettaire [26], voire une opsonisation de ces dernières, aboutissant à la thrombopénie souvent rencontrée au cours du SAPL [27-29]. Plus récemment, le rôle d'anticorps dirigés contre des glycoprotéines plaquettaires différentes de la β 2-GPI, a été établi dans la genèse de cette thrombopénie [30].

L'endothélium

Il est probable que l'effet pathogène des anticorps antiphospholipides passe essentiellement par leur interaction avec le troisième acteur de la coagulation : l'endothélium vasculaire [27, 31]. L'endothélium vasculaire joue un rôle essentiel dans le maintien d'un flux sanguin normal en exprimant à sa surface différentes molécules anticoagulantes : héparane sulfate, thrombomoduline, activateurs du plasminogène... De nombreux travaux expérimentaux ont montré que les anticorps antiphospholipides induisent *in vitro* et probablement *in vivo* une activation de l'endothélium vasculaire au niveau de la microcirculation, mais également de la macrocirculation [32-35]. Cette activation entraîne des nombreuses modifications phénotypiques et fonctionnelles de la cellule endothéliale, et se traduirait par un état procoagulant de l'endothélium. Parmi ces modifications nous en retiendrons trois qui pourraient être impliquées dans la pathogénie du SAPL : la modification de l'expression 1) du facteur tissulaire (TF) ; 2) des molécules d'adhérence ; et 3) de l'endothéline 1 (ET1).

Le facteur tissulaire (TF), facteur central de la coagulation [36], est normalement absent de la surface des cellules en contact avec le sang. Son expression peut être induite à la surface des cellules endothéliales mais également des monocytes. Le TF, associé au facteur VIIa, contrôle l'activation du facteur X et par conséquent une étape clé de la coagulation, l'activation de la prothrombine. Des taux plasmatiques élevés de TF en comparaison à des témoins sains ont été retrouvés chez des patients atteints de SAPL primitif ou secondaire [37, 38]. De même les monocytes circulants de patients atteints de SAPL primitif expriment le TF à leur surface [38]. Cette expression du TF à la surface des cellules endothéliales et des monocytes participerait à la création d'un état procoagulant au cours du SAPL [39]. Néanmoins, chez les patients atteints de SAPL, il n'existe pas de corrélation nette entre le taux de TF circulant et le titre d'anticorps antiphospholipides [38, 40]. L'induction de l'expression du TF au cours du SAPL pourrait donc être médiée, au moins en partie, par des anticorps antiphospholipides autres que ceux détectés en routine ou par des mécanismes indépendants de ces anticorps. [31, 36, 39, 40]. La mise en évidence d'un déficit en inhibiteur plasmatique du TF, dans un sous-groupe de patients avec SAPL primaire est un argument supplémentaire en faveur du rôle du TF [41].

Concernant les molécules d'adhérence, les anticorps antiphospholipides induisent *in vitro* et *in vivo* une augmentation de l'expression de VCAM, ICAM1, E-sélectine et P-sélectine à la surface de cellules endothéliales [42-44]. Dans un modèle murin de SAPL, ICAM1 a été également impliquée dans la survenue d'avortements spontanés [45]. *In vivo*, un taux plasmatique élevé de VCAM1 a été retrouvé chez des patients présentant un SAPL primaire ou secondaire à un lupus [46]. Les conséquences d'une telle expression de molécules d'adhérence sont 1) une augmentation de l'adhérence des monocytes circulants à l'endothélium [35] ; et 2) l'activation de ces monocytes entraînant une expression du TF à leur surface [47].

Le troisième volet de l'activation de la cellule endothéliale est la sécrétion d'endothéline. L'endothéline, essentiellement l'endothéline 1, est un puissant vasoconstricteur sécrété par les cellules endothéliales et probablement par certaines cellules musculaires lisses dans des conditions pathologiques [48, 49]. Il est actuellement établi que l'endothéline exerce des activités proprolifératives et profibrosantes [49]. La survenue de phénomènes vasomoteurs au cours du SAPL, à type de migraine voire certaines formes d'hypertension artérielle pulmonaire avait fait suspecter un rôle de l'endothéline 1 dans la pathogénie de ce syndrome. En effet, des anticorps

monoclonaux antiphospholipides augmentent la synthèse d'endothéline 1 dans les cellules endothéliales des veines ombilicales en présence de $\beta 2$ -GPI [32]. In vivo, un taux plasmatique élevé d'endothéline a été retrouvé chez des patients présentant un SAPL avec des thromboses artérielles, en comparaison avec des sujets sains ou des patients atteints de SAPL compliqué de thromboses veineuses [32]. L'augmentation de la sécrétion paracrine d'ET1 pourrait aussi favoriser les lésions vasculaires notées au cours du SAPL, lésions particulières par l'existence d'une prolifération des cellules fibrocytaires au sein de la paroi artériolaire (*voir infra*).

En résumé, l'activation endothéliale, reflétée par une augmentation de l'expression de TF, de molécules d'adhérence et d'ET1 (entre autres molécules), semble jouer un rôle déterminant dans la pathogénie du SAPL.

Rôle des anticorps antiphospholipides

Deux questions découlent de ces considérations de physiopathologie du SAPL : L'activation endothéliale est-elle cause ou conséquence de la présence d'anticorps antiphospholipides ? Par quels mécanismes les anticorps antiphospholipides activeraient-ils la cellule endothéliale ?

CAUSE OU CONSÉQUENCE DE L'ACTIVATION ENDOTHÉLIALE

La réponse reste imprécise, à l'instar d'autres auto-anticorps tels que les ANCA au cours des vascularites ou les anticorps anti-DNA natif dans le lupus. Une hypothèse proposée par certains auteurs supposerait l'existence au cours du SAPL d'une atteinte endothéliale initiale indépendante des anticorps antiphospholipides (cytokines, agents pathogènes ?). Cette atteinte et l'activation endothéliale qui en résulte aboutiraient à l'externalisation des phospholipides membranaires asymétriquement distribués dans la membrane [50] et normalement présents à la face interne de la membrane cellulaire (phénomène de « flip-flop » au sein des radeaux de phospholipides de la membrane cellulaire [51]). L'exposition des phospholipides membranaires permettrait leur association à la $\beta 2$ -GPI [50]. Cette dernière est une glycoprotéine cationique normalement présente dans le sérum pouvant s'associer à des phospholipides anioniques. Elle aurait d'une part une activité anticoagulante par interférence avec le système protéine S/C et d'autre part une activité de potentialisation de l'agrégation plaquettaire.

L'association phospholipides- $\beta 2$ -GPI formerait un néo-épitope conduisant à la synthèse d'anticorps antiphospholipides [50]. Comme dans d'autres maladies auto-immunes, il existerait une prédisposition génétique à la synthèse d'anticorps antiphospholipides, comme le reflète l'association des anticorps anti- $\beta 2$ -GPI ou antiprothrombine à certains allèles du HLA classe II [52] et au polymorphisme allélique de la $\beta 2$ -GPI.

Une fois synthétisés, les anticorps antiphospholipides accèderaient à la surface de la cellule endothéliale en déplaçant l'annexine V grâce à leur forte affinité à certaines glycoprotéines plasmatiques associées aux phospholipides membranaires (notamment, $\beta 2$ -GPI). L'annexine V joue un rôle protecteur de l'endothélium en se liant aux phospholipides membranaires et en empêchant la fixation des facteurs de la coagulation à la surface endothéliale. Son déplacement de la surface endothéliale constituerait une étape supplémentaire dans l'instauration d'un état pro-coagulant. Signalons que dans les conditions physiologiques, l'association de la

β 2-GPI aux phospholipides membranaires est instable. La fixation bivalente des anticorps antiphospholipides à deux complexes adjacents β 2-GPI-phospholipides membranaires stabiliseraient cette association [7, 53].

MÉCANISME D'ACTION ÉVENTUEL

L'activation des cellules endothéliales par les anticorps antiphospholipides passerait en partie par la fixation de ces derniers au complexe phospholipides membranaires- β 2-GPI. Les voies de transduction du signal induit par la fixation des anticorps antiphospholipides aux complexes membranaires sont partiellement connues, mettant notamment en jeu l'activation de NF- κ B.

Les anticorps anti-phospholipides pourraient également activer directement la cellule endothéliale en se fixant aux récepteurs Fc γ présents à la surface des cellules endothéliales. Seuls les anticorps antiphospholipides de type IgG2 seraient associés à un risque thrombogène au cours du SAPL [54]. Or le récepteur de haute affinité aux IgG2, le Fc γ RIIa, est présent à la surface des cellules endothéliales mais également des monocytes [55]. La fixation des anticorps antiphospholipides au récepteur Fc γ RIIa induirait des modifications transcriptionnelles dans les cellules endothéliales mais également les monocytes (expression du TF...). Des travaux récents *in vitro* suggèrent une troisième voie d'activation des cellules endothéliales par les anticorps antiphospholipides. Ces anticorps pourraient être internalisés par les cellules endothéliales et s'accumuleraient au sein des endosomes tardifs. Cette accumulation altérerait l'adressage intra-cellulaire et la dégradation des protéines, entraînant une activation de la cellule endothéliale [56].

LÉSIONS VASCULAIRES RÉNALES AU COURS DU SAPL

L'incidence de l'atteinte rénale au cours du SAPL est difficile à estimer étant donné que les manifestations extrarénales sont au premier plan et que la biopsie rénale n'est que rarement réalisée essentiellement à cause de la thrombopénie. Cette incidence varie de 6 à 25 p. 100 et atteint 72 p. 100 au cours du syndrome catastrophique des antiphospholipides [57-59]. L'atteinte rénale au cours du SAPL peut toucher tous les vaisseaux [60]. L'atteinte des gros vaisseaux est marquée par les sténoses et/ou thromboses des artères rénales, les infarctus rénaux et thromboses des veines rénales. L'atteinte des vaisseaux de petit calibre la plus caractéristique est une néphropathie vasculaire marquée par plusieurs types de lésions (occlusion érythrocytaire capillaire, artériolaire ou artérielle, artériolosclérose, hyperplasie fibreuse intimale, atrophie corticale focale). Cette néphropathie vasculaire peut compliquer tout SAPL, qu'il soit primaire ou associé à un LED. Enfin, nous verrons (Tableaux II et III) que d'autres néphropathies non vasculaires (GEM, dépôts de C3, LGM/HSF) peuvent également s'associer au SAPL.

Sténoses et thromboses des artères rénales

Des sténoses des artères rénales ont été rapportées en association avec le SAPL primaire. Ces sténoses peuvent s'intégrer dans le cadre d'une thrombose de l'aorte infra- ou suprarénale [61]. Elles sont révélées généralement par une hypertension

TABLEAU II. — ATTEINTES RÉNALES ASSOCIÉES AU SYNDROME DES ANTICORPS APL.

Atteintes des gros vaisseaux

- 1- Sténoses et thromboses des artères rénales
- 2- Infarctus rénaux
- 3- Thromboses des veines rénales

Néphropathies

- 1- Néphropathie vasculaire du SAPL
 - primaire
 - secondaire à un LED
- 2- Autres néphropathies
 - GEM
 - Dépôts mésangiaux de C3
 - LGM/HSF

artérielle sévère voire accélérée et/ou une insuffisance rénale. Elles relèvent en première intention d'un traitement par angioplastie. Dans une étude italienne récente incluant 62 patients non sélectionnés présentant une sténose athéroscléreuse ou fibrodysplasique des artères rénales, l'incidence des anticorps antiphospholipides était élevée, atteignant 27 et 40 p. 100 respectivement (Mandreoli, communication au 42^e congrès de la Société Italienne de Néphrologie). Ces données incitent à une grande prudence dans l'interprétation d'une recherche positive d'anticorps antiphospholipides au cours du bilan d'une sténose de l'artère rénale, notamment en l'absence d'autres signes suggestifs de SAPL. En effet, la présence de ces anticorps pourrait être secondaire aux lésions artérielles athéroscléreuses ou fibrodysplasiques. Il reste cependant à déterminer si la présence de ces anticorps modifie l'histoire naturelle des sténoses des artères rénales.

Infarctus rénaux

L'incidence des infarctus rénaux est probablement sous-estimée au cours du SAPL, certains infarctus de taille réduite restant asymptomatiques. La présentation peut être cependant plus bruyante avec une hypertension artérielle sévère ou accélérée [62], une insuffisance rénale aiguë [63-65] voire un syndrome néphrotique [66]. Ces infarctus sont liés le plus souvent à des thromboses artérielles plus rarement à des embolies d'origine valvulaire cardiaque.

Des infarctus souvent massifs du greffon rénal ont été également rapportés chez des patients transplantés porteurs d'anticorps antiphospholipides [67-70]. Ils sont la conséquence d'une thrombose de l'artère du greffon pouvant survenir dans les jours voire les heures suivant la transplantation. Cette complication doit être prévenue par une anticoagulation efficace. La survenue de thromboses de l'accès vasculaire pendant la période d'hémodialyse pourrait être associée à une augmentation du risque de thrombose de l'artère du greffon [71]. Signalons enfin que la présence d'anticorps antiphospholipides chez des transplantés rénaux porteurs chroniques d'hépatite C a été associée à un risque accru de micro-angiopathie thrombotique au sein du greffon.

Thromboses des veines rénales

À l'inverse des thromboses veineuses périphériques fréquentes au cours du SAPL, l'atteinte des veines rénales a été rarement rapportée dans ce contexte, un cas étant survenu au cours du postpartum [58, 72]. Une thrombose veineuse du greffon rénal a été rapportée chez un transplanté porteur d'un anticoagulant circulant. Cette thrombose coïncidait avec la survenue d'une glomérulonéphrite extramembraneuse dans le greffon rénal [73].

Néphropathie vasculaire du SAPL primaire

Ce terme désigne l'ensemble des lésions vasculaires intrarénales associées au SAPL primaire qui ont été décrites initialement dans quelques observations [74, 75], puis dans une série de 16 malades rapportée par Nochy et al. [76]. Le mode de présentation le plus fréquent de la « néphropathie vasculaire du SAPL » est chronique avec une hypertension artérielle au premier plan, présente chez 93 p. 100 des malades rapportés par Nochy et al. À l'hypertension artérielle s'associent une insuffisance rénale chronique le plus souvent modérée (créatininémie < 180 micromol/l chez 12/16 malades dans la même série), une protéinurie de faible intensité (< 3 g/jour) rarement un syndrome néphrotique (1/16 dans la même série) et une hématurie microscopique inconstamment.

Une présentation aiguë de la « néphropathie vasculaire du SAPL » est possible avec une insuffisance rénale rapidement progressive, une hypertension artérielle sévère voire accélérée [77-79]. Des stigmates biologiques de microangiopathie thrombotique peuvent être présents [80], notamment en cas de coïncidence d'un SAPL et d'une grossesse [75]. Les lésions histologiques les plus fréquentes sont des lésions vasculaires sévères (*voir infra*) associées à une ischémie glomérulaire et à des lésions de microangiopathie thrombotique. L'atteinte rénale aiguë peut s'intégrer dans le cadre du « syndrome catastrophique des antiphospholipides » caractérisé par une défaillance multiviscérale secondaire à la survenue simultanée de thromboses disséminées dans différents organes : cœur, poumon, cerveau, foie... Ce « syndrome catastrophique des antiphospholipides » est grevé d'une mortalité supérieure à 50 p. 100 liée essentiellement à une défaillance cardiorespiratoire (hémorragie alvéolaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) [57, 59].

La « néphropathie vasculaire du SAPL » regroupe sur le plan histologique des lésions diverses dominées par 1) une artériolosclérose sévère ; 2) une hyperplasie fibreuse intimale ; 3) des occlusions érythrocytaires artérielles, artériolaires et capillaires ; et 4) l'atrophie corticale focale. Nous développerons essentiellement les deux lésions les plus caractéristiques de cette néphropathie : l'hyperplasie fibreuse intimale et l'atrophie corticale focale.

L'hyperplasie fibreuse intimale correspond à une prolifération des myofibroblastes au sein de l'intima associée à une accumulation des composants de la matrice extracellulaire. Ces lésions fibroprolifératives intimales, dans leur forme la plus typique ne sont pas circonscrites, mais au contraire localisées, faisant « irruption » dans la lumière vasculaire, sous forme de « hernie », responsable de l'occlusion de l'artère. Des thrombi organisés peuvent être associés à cette hyperplasie intimale. La prolifération cellulaire au sein de l'intima est plus marquée au

cours du SAPL primaire en comparaison avec l'artériosclérose du vieillissement ou de la néphro-angiosclérose [81].

L'ischémie rénale intense associée à ces lésions et l'activation du système rénine angiotensine qui s'ensuit peut expliquer en partie ces lésions comme l'ont montré Nochy et al [76]. Cependant des lésions vasculaires sévères de SAPL ont été rapportées chez des patients normotendus ou modérément hypertendus, ne présentant donc pas a priori d'activation majeure du système rénine angiotensine. Nous pensons que l'activation endothéliale induite par les anticorps antiphospholipides pourrait jouer également un rôle dans la genèse de l'hyperplasie fibreuse intimale. En effet la sécrétion paracrine d'ET-1 survenant suite à l'activation endothéliale est un stimulus reconnu de la prolifération myofibroblastique au sein de la paroi vasculaire [49, 82].

L'atrophie corticale focale, une autre caractéristique de la « néphropathie vasculaire du SAPL », a été individualisée par Nochy et al [76] qui l'avaient constaté essentiellement sur des biopsies chirurgicales. Elle correspond à un ensemble lésionnel comprenant des occlusions artériolaires, une glomérulosclérose et des lésions de thyroïdisation tubulaire et de fibrose interstitielle. Il pourrait s'agir d'un infarctus rénal de faible taille observé au stade cicatriciel.

Enfin, des lésions typiques de microangiopathie thrombotique étaient présentes dans moins d'un tiers des cas rapportés par Nochy et al, souvent en l'absence de signes biologiques d'anémie hémolytique mécanique. Les thrombi intravasculaires rencontrés dans la « néphropathie vasculaire du SAPL » sont composés essentiellement de fibrine et ne contiennent pas d'immunoglobulines.

Il est important de noter que les quatre lésions élémentaires de la néphropathie du SAPL ont peu de spécificité prises isolément, mais qu'elles deviennent suggestives voire caractéristiques lorsqu'elles sont associées et franches. La distinction entre les lésions de néphropathie vasculaire du SAPL à un stade tardif et celles de la néphro-angiosclérose peut être difficile. De plus, les lésions vasculaires de l'hypertension artérielle maligne et de la crise aiguë de sclérodermie peuvent être similaires à celle de la néphropathie vasculaire du SAPL, mais le contexte clinique est habituellement différent. Un cas de sclérodermie au cours d'un SAPL a été rapporté [83].

Récemment Griffiths et al. ont décrit, en microscopie électronique, un aspect de duplication fine de la membrane basale glomérulaire adjacente à l'endothélium qui serait assez spécifiquement associé aux anticorps antiphospholipides [84].

Néphropathie vasculaire du SAPL secondaire au LED

Les lésions vasculaires présentes dans les biopsies de patients atteints de LED ont été décrites par de nombreux auteurs [76, 85-87]. La question est de savoir si parmi ces lésions certaines sont inflammatoires (par dépôt de complexes immuns), thrombotiques (dans le cadre d'un SAPL) ou dégénératives (artériolosclérose non spécifique) et avec quelle fréquence. Les lésions de néphropathie vasculaire du SAPL primaire, bien individualisées par Nochy et al. [76] ont aussi été observées, par la même équipe, au cours du SAPL associé au LED [88]. La fréquence des lésions vasculaires rénales du type SAPL au cours du LED, rapportée par Daugas et al. [88], est de 32 p. 100. Cette fréquence élevée est très supérieure à ce qui avait été antérieurement observé [87]. Cette différence est vraisemblablement liée à plusieurs facteurs : un examen orienté et portant sur de nombreuses coupes

sériées (étudiant souvent une large biopsie, chirurgicale une fois sur trois). Ainsi ont été reconnues des lésions qui sont vraisemblablement passées inaperçues ou ont été considérées comme étant des lésions d'artériolosclérose non spécifique dans les études antérieures. Cette grande fréquence est toutefois validée car la présence de lésions vasculaires rénales du type SAPL au cours du LED est associée dans cette étude à des manifestations cliniques particulières (thrombose artérielle et pertes fœtales) et à l'existence d'un anticoagulant lupique (mais pas à la présence d'anticorps anticardiolipine) [88]. De plus, l'existence d'une néphropathie vasculaire de type SAPL est associée à une hypertension artérielle, une élévation de la créatinine et une fibrose interstitielle, sans que le pronostic rénal à long terme ne soit significativement affecté, peut-être en raison d'un recul insuffisant [88]. Ces observations sont donc importantes, sur le plan physiopathologique, puisqu'elles suggèrent, qu'au cours du LED, les lésions de thromboses artériolaires de type SAPL sont fréquentes et que les anticorps de la famille des antiphospholipides pourraient jouer un rôle dans leur développement. Cela est compatible avec le fait que la présence d'un anticoagulant circulant est considéré comme le facteur de risque le plus significatif pour les thromboses veineuses ou artérielles au cours du LED [89]. Plus généralement, l'influence pronostique d'un SAPL dans le LED a été initialement considérée comme néfaste [90], puis, plus récemment comme n'ayant pas d'influence sur la survie [91].

Enfin, la fréquence des anticoagulants lupiques et des anticorps antiphospholipides dans les grandes séries de patients lupiques « tout venant » (respectivement environ 33 p. 100 et 50 p. 100) doit rendre prudent dans l'interprétation clinique d'un résultat positif de ces tests au cours du lupus [92].

À l'inverse, les lésions capillaires glomérulaires de thrombose hyaline (également nommées « lupus vasculopathy », micro-angiopathie non inflammatoire), présentes chez environ 30 p. 100 des patients biopsiés, ne sont pas associés à la présence d'anticorps antiphospholipides dans notre expérience [87] et celle d'autres auteurs [85]. Nous avons proposé que ces thromboses hyalines des capillaires glomérulaires ne sont, en réalité, pas des thromboses mais des obstructions capillaires par des cylindres d'immunoglobulines sans thrombose vraie. Ces lésions sont associées à une hypertension artérielle et une insuffisance rénale à la période initiale, mais sans gravité pronostique à long terme [87].

Anticorps antiphospholipides et vascularite rénale

Bien que rare, l'association antiphospholipides et vascularite, notamment rénale, mérite d'être détaillée en raison de ses implications physiopathologiques potentielles. Des anticorps antiphospholipides peuvent être détectés au cours des vascularites systémiques. Ainsi, dans une étude récente de Hansen et al. [93], 31 p. 100 des patients atteints de périartérite noueuse et 19 p. 100 des patients présentant une maladie de Wegener avaient un anticoagulant circulant et/ou des anticorps anticardiolipine. Cependant, dans cette série la présence d'anticorps antiphospholipides n'était pas corrélée à une augmentation de l'incidence des événements thrombo-emboliques ou des avortements spontanés. De plus, cette incidence est inférieure dans d'autres travaux [19].

Dans une autre vascularite, la maladie de Horton, l'incidence des anticorps antiphospholipides est encore plus élevée, atteignant même 80 p. 100 dans certaines

séries [94, 95]. Toutefois, ces anticorps ne sont pas associés aux manifestations vasculaires occlusives en analyse multivariée [96].

Les anticorps antiphospholipides disparaissent généralement avec la régression des manifestations de vascularite, probablement sous l'effet du traitement corticoïde et immunosuppresseur. Leur persistance est rare, mais possible, chez les malades dont l'affection est contrôlée. Au moins un cas de SAPL primitif apparu au décours d'une maladie de Wegener a été rapporté [97]. Sur le plan physiopathologique, la production d'anticorps antiphospholipides pourrait être secondaire aux lésions endothéliales, ou bien résulter d'une activation polyclonale B aspécifique (*voir plus haut*). Un éventuel rôle des anticorps antiphospholipides dans l'aggravation des lésions vasculaires au cours des vascularites reste donc à établir.

Par ailleurs, au moins deux cas de SAPL primitif précédant la survenue d'une vascularite ont été rapportés [98, 99]. Il s'agit d'un cas de périartérite noueuse compliquée de thrombose et d'anévrismes des artères rénales et d'un cas de polyangéite microscopique avec vascularite pauci-immune rénale, survenant chez des patients présentant au préalable un SAPL primitif. Dans la série sus-citée de Hansen et al., un patient atteint de maladie de Wegener présentait une histoire compatible avec un SAPL précédant la survenue de la vascularite. De même, des cas de vascularite touchant les artères de gros calibre, la peau et les muscles ont été rapportés au cours du SAPL primitif ou secondaire à un lupus [100, 101]. La présence d'anticorps antiphospholipides au cours du lupus a été également corrélée à une plus grande incidence de vascularite cutanée [102], mais ces données, discutées, pourraient simplement résulter de la production aspécifique d'anticorps anticardiolipine qui accompagne les phases d'activité du LED.

Signalons enfin qu'un cas de vascularite rénale pauci-immune isolée, sans ANCA, survenant au cours d'une grossesse a été rapporté chez une patiente présentant des signes cliniques et biologiques de SAPL primitif [103]. Nous avons identifié un cas similaire. Il s'agit d'une femme âgée de 34 ans ayant comme antécédents deux fausses couches et ayant une vascularite rénale isolée pauci-immune, sans ANCA à 6 semaines de grossesse. Un anticoagulant circulant a été mis en évidence. La recherche d'anticorps anticardiolipine dans le plasma est restée négative. Bien qu'un lien de causalité entre la présence d'anticorps antiphospholipides et la survenue de vascularite soit discutable dans ces deux cas, cette association est pour le moins intrigante.

LES ATTEINTES VASCULAIRES RÉSUMENT-ELLES L'ENSEMBLE DE L'ATTEINTE RÉNALE AU COURS DU SAPL PRIMITIF ?

En-dehors des atteintes vasculaires précédemment décrites, d'autres types de néphropathies peuvent être associées au SAPL primitif. Nous avons repris les cas d'atteintes rénales associées au SAPL et ne correspondant ni à une néphropathie vasculaire de type SAPL, ni à un tableau de lupus érythémateux, observés dans les hôpitaux Necker et Pitié-Salpêtrière. Ces cas ne sont pas exceptionnels puisque nous en avons colligés onze (Tableau III et fig. 1, planche couleurs p. 369) alors que ces deux mêmes centres ont observé un nombre analogue de néphropathie vasculaire du SAPL primaire inclus dans la série rapportée par Nochy et al. [76]. Cependant

TABLEAU III. — CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES CHEZ 11 PATIENTS AYANT DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES ET DES MANIFESTATIONS RÉNALES ATYPIQUES. LES CAS 1, 2, 4, 5, 7, 8 ET 9 CORRESPONDENT À DES SYNDROMES PRIMAIRES DES ANTIPHOSPHOLIPIDES. LES CAS 3, 6 ET 10 CORRESPONDENT À DES SYNDROMES DES ANTIPHOSPHOLIPIDES DONT LE CARACTÈRE PRIMAIRE NE PEUT ÊTRE AFFIRMÉ. LE CAS 11 NE REMPLIT PAS LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES.

SEXE	ÂGE* (ANS)	MANIFESTATIONS EXTRARÉNALES DU SAPL	CL CLR (ML/MIN)	PURIE (G/24 H)	HURIE	HTA	ACC	ACA	AC. β2- GPI	FAN	AC. DNA	ATTEINTE RÉNALE	SUIVI (ANS)
F	23	Accidents vasculaires cérébraux récurrents Épilepsie Syndrome de Raynaud Thrombopénie Insuffisance mitrale	70	3	-	+	+	+	+	1/100	-	Glomérulonéphrite extramembraneuse	17
F	19	Deux avortements spontanés Éclampsie sévère Livedo Épilepsie Thrombopénie Insuffisance aortique	46	SN	-	+	+	+	-	1/100	-	Glomérulonéphrite extramembraneuse	13
F	22	Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires récurrentes Avortement spontané Livedo Thrombopénie	70	6 SN	+	+	+	+	+	1/400	+	Glomérulonéphrite extramembraneuse	27
F	22	Avortement spontané Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires récurrentes Insuffisance mitrale	54	4,5	+	+	+	+	+	-	-	Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux de C3	18
F	21	Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires récurrentes Vertiges Thrombopénie	65	4,6	+	-	+	+	+	-	-	Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux de C3	21

Tableau III (suite).

SEXE	ÂGE* (ANS)	MANIFESTATIONS EXTRARÉNALES DU SAPL	CL CLR (ML/MIN)	PURIE (g/24 H)	HURIE	HTA	ACC	ACA	AC. β 2-GPI	FAN	AC. DNA	ATTEINTE RÉNALE	SUIVI (ANS)
6	M	31 Épilepsie Insuffisance mitrale Thrombopénie Perforation de la cloison nasale	44	5	+	+	+	+	+	-	-	Glomérulonéphrite membrano-proliférative	1,5
7	F	27 Morts fœtales in utero Insuffisance aortique	85	3	-	+	+	+	+	1/100	-	Lésions glomérulaires minimes/ Prolifération mésentérique	11
8	F	22 Nécrose cutanée	73	1,2	-	+	+	+	+	-	-	Hyalinose segmentaire et focale	10
9	F	26 Embolie pulmonaire	117	15 SN	-	-	+	+	+	1/100	-	Lésions glomérulaires minimes	3
10	F	17 Thromboses veineuses profondes récidivantes Infarctus splénique Infarctus myocardique Thrombopénie	60	2,3	+	-	+	+	+	1/200	-	Nécrose glomérulaire focale Hyalinose segmentaire et focale	20
11	F	31 Migraines Livedo Thrombopénie Insuffisance aortique et mitrale	60	6	+	+	+	+	+	1/256	+	Néphropathie interstitielle Glomérulonéphrite à dépôts d'IgG et de C3.	9

* Âge au premier symptôme de syndrome des antiphospholipides ; Cl Cr : clairance de la créatinine ; Purie : protéinurie ; Hurie : hématurie pressurée ; HTA : hypertension artérielle ; ACC : anticoagulant circulant lupique ; ACA : Anticorps anticardiolipine ; Ac. β 2-GPI : anticorps anti β 2-Glycoprotéine I ; FAN : facteurs anti-nucléaires ; Ac. ADN : anticorps anti-DNA natif ; SN : syndrome néphrotique. La biopsie cutanée (patients 1, 2, 4, 5 et 8) ne montrait pas de dépôts d'IgG.

cette donnée est sujette à caution puisque les patients atteints de SAPL primaire avec néphropathie vasculaire ne sont pas toujours biopsiés, les résultats étant assez prévisibles et n'influençant guère le traitement. Il est frappant de noter que ces néphropathies non vasculaires associées au SAPL, bien que variées, ont certaines particularités. En effet, les cas observés indépendamment dans la série des patients de l'hôpital Necker et dans celle de la Pitié-Salpêtrière sont de même type et correspondent dans leur ensemble aux cas isolés publiés dans la littérature.

Glomérulonéphrite extramembraneuse

Quatre cas de glomérulonéphrite extramembraneuse ont été précédemment décrits au cours du SAPL primaire [74, 104, 105]. Nous rapportons trois cas similaires. Des arguments expérimentaux en faveur du lien pathogénique entre anticorps antiphospholipides et glomérulonéphrite extramembraneuse ont été rapportés par l'équipe de Shoenfeld [106]. Ces auteurs ont injecté à des souris SCID des lymphocytes purifiés provenant du sérum d'un malade présentant un SAPL primaire associé à une GEM. Les souris ayant développé des anticorps anticardioline (mais également anti-phosphatidyl-éthanolamine) ont une atteinte rénale de type glomérulonéphrite extramembraneuse. Sur le plan clinique, des données confortant un lien entre SAPL et glomérulonéphrite extramembraneuse ont été apportées par une étude publiée par Quereda et al. visant à documenter l'incidence des anticorps anticardioline au cours de néphropathies chroniques et aiguës. Le fait le plus notable est la présence d'anticorps anticardioline chez 3/15 patients ayant une glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique, soit 20 p. 100 des cas contre 0 à 7 p. 100 dans la population générale. Aucun patient atteint de maladie de Berger n'avait de tels anticorps parmi les 23 patients testés. Deux de ces cas de glomérulonéphrite extramembraneuse associée à des anticorps anticardioline remplissaient les critères diagnostiques de SAPL, notamment des accidents de thromboses autres qu'une thrombose des veines rénales. Dans les trois cas que nous rapportons, le suivi prolongé (13 à 27 ans) n'a pas mis en évidence d'arguments cliniques et biologiques clairs en faveur d'un lupus, autre cause classique de glomérulonéphrite extramembraneuse. La prévalence des anticorps antiphospholipides dans les glomérulonéphrites primitives a été étudiée [107], elle est faible et non différente de celle observée dans les néphropathies non immunes.

Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux de C3 isolés

Nous rapportons également deux cas de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux isolés de C3 au cours d'un SAPL primitif (fig. 1, planche couleurs p. 369). L'extrême rareté de la glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 plaide contre une simple coïncidence avec un SAPL primitif. Un cas de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgG et de C3 a été précédemment décrit [108].

Rappelons que des maladies caractérisées par des dépôts vasculaires de complexes immuns ont été décrites au cours du SAPL primitif dans des sites extrarénaux, incluant le poumon (capillarite) [109, 110] et le système nerveux central (vascularite) [111]. L'ensemble de ces données permet d'intégrer la GEM ou d'autres glomérulonéphrites à dépôts immuns au spectre des maladies rénales possiblement associées au SAPL primaire.

Dans ces différents cas de néphropathies atypiques au cours du SAPL primitif, coexistent des lésions rénales plus typiques de ce syndrome comprenant une atrophie corticale focale dans 2 cas, des thromboses artériolaires collagénéisées (3 cas) et des lésions de microangiopathie thrombotique (2 cas).

L'existence de glomérulonéphrites à dépôts immuns au cours du SAPL illustre la difficulté de définir une limite claire entre SAPL primitif et un SAPL associé à un lupus [9, 18]. Les critères de l'American College of Rheumatology [112] ne permettent pas de distinguer clairement ces deux entités qui partagent plusieurs caractéristiques cliniques (notamment manifestations neurologiques) ou biologiques (thrombopénie). De plus, la présence d'anticorps antiphospholipides a été intégrée comme « critère » du lupus dans la version modifiée des critères de l'ACR [112]. Ces difficultés nosologiques sont illustrées par plusieurs observations personnelles associant un SAPL (ou la présence d'anticorps antiphospholipides) et d'autres manifestations auto-immunes évocatrices de connectivité. Ainsi la patiente n° 8 de notre série qui présente un SAPL, une glomérulonéphrite extra-membraneuse et des anticorps anti-DNA natif d'apparition certes tardive au cours de sa maladie, constitue une forme frontière entre SAPL primaire et lupus. Il en est de même pour la patiente n° 2 qui a des anticorps antiphospholipides, une atteinte microvasculaire, une néphropathie interstitielle et des anticorps anti-DNA natif à taux faible.

Il existe donc un continuum entre lupus érythémateux disséminé et SAPL primitif [9]. L'étude des cas « frontières » pourrait déboucher sur des pistes physiopathologiques pour la compréhension de ces entités.

Hyalinose segmentaire et focale

Levy et al. ont précédemment décrit un cas de néphropathie à type de hyalinose segmentaire et focale chez un patient présentant un SAPL primitif [104]. Nous avons identifié deux cas similaires ainsi que deux cas de lésions glomérulaires minimes avec prolifération mésangiale modérée associées à un SAPL primitif (fig. 1, planche couleurs p. 369). Des nécroses intraglomérulaires isolées pourraient expliquer la survenue de lésions segmentaires. Cependant, on ne peut exclure un effet pathogène direct des anticorps antiphospholipides sur le podocyte altérant ses fonctions de filtre glomérulaire voire un effet prolifératif au sein des cellules mésangiales (effet prolifératif).

En résumé, le spectre des atteintes rénales rencontrées au cours du SAPL ne se limite pas à des thromboses des vaisseaux de gros calibre (artère, veine) ou à des lésions prolifératives et occlusives touchant les petits vaisseaux. Des glomérulonéphrites à dépôts immuns, notamment des glomérulonéphrites extramembraneuses, des néphropathies à type de hyalinose segmentaire et focale/lésions glomérulaires minimes, voire des vascularites peuvent être associées au SAPL.

Remerciements

Nous remercions le Dr Lebon (Le Havre) et le Pr Blétry (Suresnes) pour leur précieuse collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOWIE EJ, THOMPSON JH, PASCUZZI CA, OWEN CA. Thrombosis and systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*, 1963, **62**, 416-424.
2. SOULIER JP, BOFFA MC. Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant anti-thromboplastine. Trois observations. *Nouv Presse Méd*, 1980, **9**, 859-864.
3. FEINSTEIN DI. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss, and systemic lupus erythematosus. *Blood*, 1992, **80**, 859-862.
4. GREAVES M, MALIA RG, COOPER S et al. Antiphospholipid antibody syndrome. *J R Soc Med*, 1988, **81**, 59.
5. PIETTE JC. Primary antiphospholipid syndrome (APS) or systemic lupus erythematosus related APS : from theory to practice. *Journal of Rheumatology*, 1994, **21**, 1368-1370.
6. GREAVES M, COHEN H, MACHIN SJ et al. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*, 2000, **109**, 704-715.
7. ROUBEY RA, HOFFMAN M. From antiphospholipid syndrome to antibody-mediated thrombosis. *Lancet*, 1997, **350**, 1491-1493.
8. PIETTE JC, AMOURA Z, WECHSLER B et al. Manifestations neurologiques du syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne*, 1998, **19**, 39S-45S.
9. PIETTE JC, WECHSLER B, FRANCIS C et al. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome : reflections about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol*, 1992, **19**, 1835-1837.
10. GREAVES M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet*, 1999, **353**, 1348-1353.
11. WILSON WA, GHARAVI AE, KOIKE T, KHAMASHTA MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**, 1309-1311
12. PIETTE JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome : a « mission impossible » ? *Lupus*, 1996, **5**, 354-363.
13. KHAMASHTA MA, CUADRADO MJ, MUJIC F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 993-997.
14. PIETTE JC, WECHSLER B. Syndrome des antiphospholipides. Un traitement mieux codifié. *Presse Med*, 1997, **26**, 108-109.
15. PIETTE JC, BOFFA MC. Valeur diagnostique de la recherche d'anticorps antiphospholipides. *Presse Medicale*, 2000, **29**, 845.
16. GREAVES M. Antiphospholipid syndrome : state of the art with emphasis on laboratory evaluation. *Haemostasis*, 2000, **30**, 16-25.
17. LOCKSHIN MD, SAMMARITANO LR, SCHWARTZMAN S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 440-443.
18. PIETTE JC, WECHSLER B, FRANCES C et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 1993, **20**, 1802-1804.
19. MERKEL PA, CHANG Y, PIERANGELI SS et al. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med*, 1996, **101**, 576-583.
20. PIETTE JC, MARINHO E, HUONG DL et al. Lupus band test yields negative results in primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 488-489.
21. GREAVES M, HILL MB, PHIPPS J et al. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*, 1996, **76**, 817-818.
22. MALIA RG, KITCHEN S, GREAVES M et al. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*, 1990, **76**, 101-107.
23. DE GROOT PG, HORBACH DA, DERKSEN RH. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies : relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus*, 1996, **5**, 488-493.
24. RAND JH, WU XX, ANDREE HA et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid - antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 154-160.
25. ARNOUT J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome : a hypothesis based on parallels with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*, 1996, **75**, 536-541.

26. JOSEPH JE, HARRISSON P, MACKIE IJ et al. Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Br J Haematol*, 2001, **115**, 451-459.
27. HASSELAAR P, DERKSEN RH, BLOKZIJL L et al. Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb Haemost*, 1990, **63**, 169-173.
28. CHONG BH, BRIGHTON TC, CHESTERMAN CN. Antiphospholipid antibodies and platelets. *Semin Thromb Hemost*, 1995, **21**, 76-84.
29. GALLI M, FINAZZI G, BARBUI T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome : pathophysiology, clinical relevance and treatment. *Ann Med Int*, 1996, **147**, 24-27.
30. GODEAU B, PIETTE JC, FROMONT P et al. Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*, 1997, **98**, 873-879.
31. WILLIAMS FM, PARMAR K, HUGHES GR et al. Systemic endothelial cell markers in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*, 2000, **84**, 742-746.
32. ATSUMI T, KHAMASHTA MA, HAWORTH RS et al. Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome : a pathogenic role for endothelin 1. *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 800-807.
33. BLANK M, SHOENFELD Y, CABILLY S et al. Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1999, **96**, 5164-5168.
34. PIERANGELI SS, GHARAVI AE, HARRIS EN. Experimental thrombosis and antiphospholipid antibodies : new insights. *J Autoimmun*, 2000, **15**, 241-247.
35. PIERANGELI SS, ESPINOLA RG, LIU X et al. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res*, 2001, **88**, 245-250.
36. ROUBEY RA. Tissue factor pathway and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*, 2000, **15**, 217-220.
37. CUADRADO MJ, LOPEZ-PEDRERA C, KHAMASHTA MA et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome : a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum*, 1997, **40**, 834-841.
38. DOBADO-BERRIOS PM, LOPEZ-PEDRERA C, VELASCO F et al. The role of tissue factor in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 2467-2476.
39. VISVANATHAN S, GECZY CL, HARMER JA et al. Monocyte tissue factor induction by activation of beta 2-glycoprotein-I-specific T lymphocytes is associated with thrombosis and fetal loss in patients with antiphospholipid antibodies. *J Immunol*, 2000, **165**, 2258-2262.
40. SEGAL J, KICKLER T, PETRI M. Tissue factor activity in patients with systemic lupus erythematosus : association with disease activity. *J Rheumatol*, 2000, **27**, 2827-2832.
41. ADAMS MJ, DONOHUE S, MACKIE IJ et al. Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*, 2001, **114**, 375-379.
42. DEL PAPA N, GUIDALI L, SPATOLA L et al. Relationship between anti-phospholipid and anti-endothelial cell antibodies III : beta 2 glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induces the expression of adhesion molecules. *Clin Exp Rheumatol*, 1995, **13**, 179-185.
43. SIMANTOV R, LA SALA JM, LO SK et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest*, 1995, **96**, 2211-2219.
44. PIERANGELI SS, COLDEN-STANFIELD M, LIU X et al. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation*, 1999, **99**, 1997-2002.
45. MO L, SALMON JE. Intercellular adhesion molecule 1 expression is required for antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Arthritis Rheumat*, 2001, **44**, 1225-1226.
46. KAPLANSKI G, CACOUB P, FARNARIER C et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome : correlations with the severity of thrombosis. *Arthritis Rheumat*, 2000, **43**, 55-64.
47. KORNBERG A, BLANK M, KAUFMAN S et al. Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anti-cardiolipin antibodies. *J Immunol*, 1994, **153**, 1328-1332.

48. ROSSI GP, COLONNA S, PAVAN E et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation*, 1999, **99**, 1147-1155.
49. DUSSAULE JC, THARAUX PL, BOFFA JJ et al. Mechanisms mediating the renal profibrotic actions of vasoactive peptides in transgenic mice. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, S124-S128.
50. ROUBEY RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins. a new view of lupus anticoagulants and other « antiphospholipid » autoantibodies. *Blood*, 1994, **84**, 2854-2867.
51. KUYPERS FA. Phospholipid asymetry in health and disease. *Curr Opin Hematol*, 1998, **5**, 112-131.
52. BERTOLACCINI ML, ATSUMI T, CALIZ AR et al. Association of antiphosphatidylserine/prothrombin autoantibodies with HLA class II genes. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 683-688.
53. TAKEYA H, MORI T, GABAZZA EC et al. Anti-beta2-glycoprotein I (beta2GPI) monoclonal antibodies with lupus anticoagulant-like activity enhance the beta2GPI binding to phospholipids. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 2260-2268.
54. SAMMARITANO LR, Ng S, SOBEL R et al. Anticardiolipin IgG subclasses : association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis Rheum*, 1997, **40**, 1998-2006.
55. ARVIEUX J, JACOB MC, ROUSSEL B et al. Neutrophil activation by anti-beta 2 glycoprotein I monoclonal antibodies via Fc gamma receptor II. *J Leukoc Biol*, 1995, **57**, 387-394.
56. GALVE DE ROCHEMONTEIX B, KOBAYASHI T, ROSNOBLET C et al. Interaction of anti-phospholipid antibodies with late endosomes of human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, Feb **20** (2), 563-574.
57. ASHERSON RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 1992, **19**, 508-512.
58. ASHERSON RA, KANT KS. Antiphospholipid antibodies and the kidney. *J Rheumatol*, 1993, **20**, 1268-1272.
59. ASHERSON RA, CERVERA R, PIETTE JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine*, 2001, **80**, 355-377.
60. PIETTE JC, CACOUB P, WECHSLER B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*, 1994, **23**, 357-366.
61. POUX JM, BOUDET R, LACROIX P et al. Renal infarction and thrombosis of the infrarenal aorta in a 35-year-old man with primary antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1996, **27**, 721-725.
62. SONPAL GM, SHARMA A, MILLER A. Primary antiphospholipid antibody syndrome, renal infarction and hypertension. *J Rheumatol*, 1993, **20**, 1221-1223.
63. RYSAVA R, ZABKA J, PEREGRIN JH et al. Acute renal failure due to bilateral renal artery thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 2645-2647.
64. Anonymous. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 18-1999. A 54-year-old woman with acute renal failure and thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1900-1908.
65. Anonymous. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 11-2001. Rapidly progressive renal failure in a 35-year-old woman with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1152-1158.
66. SA H, FREITAS L, MOTA A et al. Primary antiphospholipid syndrome presented by total infarction of right kidney with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 1999, **52**, 56-60.
67. KNIGHT RJ, SCHANZER H, RAND JH et al. Renal allograft thrombosis associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation*, 1995, **60**, 614-615.
68. WAGENKNECHT DR, FASTENAU DR, TORRY RJ et al. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure : isolation of antiphospholipid antibodies from a thrombosed renal allograft. *Transplant Proc*, 1999, **31**, 285-288.
69. WAGENKNECHT DR, BECKER DG, LEFOR WM et al. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation*, 1999, **68**, 241-246.
70. DUCLOUX D, PELLET E, FOURNIER V et al. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1999, **67**, 90-93.
71. AMIGO MC, GARCIA-TORRES R. Kidney disease in primary antiphospholipid syndrome, in *Hugues syndrome*, Khamashta MA Ed, London, Springer, 2000, pp 70-81.
72. KO WS, LIM PS, SUNG YP. Renal vein thrombosis as first clinical manifestation of the primary antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **10**, 1929-1931.

73. LIANO F, MAMPASO F, GARCIA MARTIN F et al. Allograft membranous glomerulonephritis and renal-vein thrombosis in a patient with a lupus anticoagulant factor. *Nephrol Dial Transplant*, 1988, **3**, 684-689.
74. D'AGATI V, KUNIS C, WILLIAMS G et al. Anti-cardiolipin antibody and renal disease : a report three cases. *J Am Soc Nephrol*, 1990, **1**, 777-784.
75. KINCAID-SMITH P, NICHOLLS K. Renal thrombotic microvascular disease associated with lupus anticoagulant. *Nephron*, 1990, **54**, 285-288.
76. NOCHY D, DAUGAS E, HUONG DL et al. Kidney involvement in the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*, 2000, **15**, 127-132.
77. BECQUEMONT L, THERVET E, RONDEAU E et al. Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol*, 1990, **10**, 254-258.
78. CACOUB P, WECHSLER B, PIETTE JC et al. Malignant hypertension in antiphospholipid syndrome without overt lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*, 1993, **11**, 479-485.
79. LACUEVA J, ENRIQUEZ R, CABEZUELO JB et al. Acute renal failure as first clinical manifestation of the primary antiphospholipid syndrome. *Nephron*, 1993, **64**, 479-480.
80. SAKAGUCHI S, KITAZAWA K, WATANABE M et al. A case of primary antiphospholipid antibody syndrome with acute renal failure showing thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol*, 1999, **19**, 594-598.
81. HEPTINSTALL. Hemolytic uremic syndrome. *In* : Heptinstall's Pathology of the Kidney, 5th ed, Lippincott-Raven, 1998, 1003-1057.
82. DUSSAULE JC, BOFFA JJ, THARAUX PL et al. Endothelin, renal diseases, and hypertension. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 2000, **30**, 281-303.
83. KLEINKNECHT D, BOBRIE G, MEYER O et al. Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant*, 1989, **4**, 854-858.
84. GRIFFITHS MH, PAPADAKI L, NEILD GH. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome : a distinctive form of endothelial injury. *QJM*, 2000, **93**, 457-467.
85. KANT KS, POLLAK VE, WEISS MA et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus : prevalence and significance. *Medicine*, 1981, **60**, 71-86.
86. APPEL GB, PIRANI CL, D'AGATI V. Renal involvement of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **4**, 1499-1515.
87. DESCOMBES E, DROZ D, DROUET L et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine*, 1997, **76**, 355-368.
88. DAUGAS E, NOCHY D, HUONG DL et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 42-55.
89. HORBACH DA, VAN OORT E, DONDEERS RC et al. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*, 1996, **76**, 916-924.
90. DRENKARD C, VILLA AR, ALARCON-SEGOVIA D et al. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1994, **21**, 1067-1072.
91. ALARCON-SEGOVIA D, PÉREZ-RUIZ A, VILLA AR. Long term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 2000, **15**, 157-161.
92. LOVE PE, SANTORO SA. Antiphospholipid antibodies. anticardiolipinand the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intl Med*, 1990, **112**, 682-698.
93. HANSEN KE, MOORE KD, ORTEL TL et al. Antiphospholipid antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**, 2250-2252.
94. ESPINOZA LR, JARA LJ, SILVEIRA LH et al. Anticardiolipin antibodies in polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis : association with severe vascular complications. *Am J Med*, 1991, **90**, 474-478.
95. MANNA R, LATTERI M, CRISTIANO G et al. Anticardiolipin antibodies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica : a study of 40 cases. *Br J Rheumatol*, 1998, **37**, 208-210.
96. DUHAUT P, BERRUYER M, PINEDE L et al. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis : a prospective, multicenter case-control study. *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 701-709.

97. CASTELLINO G, LA CORTE R, SANTILLI D et al. Wegener's granulomatosis associated with antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2000, **9**, 717-720.
98. DASGUPTA B, ALMOND MK, TANQUERAY A. Polyarteritis nodosa and the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol*, 1997, **36**, 1210-1212.
99. HANDA R, AGGARWAL P, BISWAS A et al. Microscopic polyangiitis associated with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*, 1999, **38**, 478-479.
100. ALARCON-SEGOVIA D, CARDIEL MH, REYES E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol*, 1989, **16**, 762-767.
101. GOLDBERGER E, ELDER RC, SCHWARTZ RA et al. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome. A cause of ischemia responding to corticosteroids. *Arthritis Rheum*, 1992, **35**, 569-572.
102. ALARCON-SEGOVIA D, PEREZ-VAZQUEZ ME, VILLA AR et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 1992, **21**, 275-286.
103. ALMESHARI K, ALFURAYH O, AKHTAR M. Primary antiphospholipid syndrome and self-limited renal vasculitis during pregnancy : case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*, 1994, **24**, 505-508.
104. LEVY Y, GEORGE J, ZIPOREN L et al. Massive proteinuria as a main manifestation of primary antiphospholipid syndrome. *Pathobiology*, 1998, **66**, 49-52.
105. DOREL M, DANIEL L, LIPRANDI A et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Nephron*, 2000, **86**, 366-367.
106. LEVY Y, ZIPOREN L, GILBURD B et al. Membranous nephropathy in primary antiphospholipid syndrome : description of a case and induction of renal injury in SCID mice. *Hum Antibodies Hybridomas*, 1996, **7**, 91-96.
107. QUEREDA C, OTERO GG, PARDO A et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in nephropathies not due to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*, 1994, **23**, 555-561.
108. OHTOMO Y, NAGAOKA R, WATANABE H et al. Non-lupus nephropathy associated with antiphospholipid antibodies. *Pediatr Nephrol*, 2000, **15**, 136-138.
109. GERTNER E, LIE JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 1993, **20**, 1224-1228.
110. CRAUSMAN RS, ACHENBACH GA, PLUSS WT et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol*, 1995, **22**, 554-556.
111. TOUSSIROT E, FIGARELLA-BRANGER D, DISDIER P et al. Association of cerebral vasculitis with a lupus anticoagulant. A case with brain pathology. *Clin Rheumatol* 1994, **13**, 624-627.
112. HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997, **40**, 1725.

