

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2021

THÈSES 2021/TOU3/2064

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ BIOLOGIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement par

CARLÉ Caroline

**RÉ-ÉVALUATION DE L'APPORT DE L'IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE (RECHERCHE DE LUPUS
BAND TEST) SEUL ET COMBINÉ DANS LE DIAGNOSTIC DU LUPUS ET DE SA FORME
SYSTÉMIQUE**

Le vendredi 15 octobre 2021

Directeurs de thèse : Professeur RENAUDINEAU Yves
Docteur BOST Chloé

JURY

Président : Pr AYYOUB Maha
1er assesseur : Pr PAUL Carle
2ème assesseur : Dr FORTENFANT Françoise

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J.-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

Madame la Professeure Maha Ayyoub, je vous suis extrêmement reconnaissante de l'honneur que vous me faites de présider ce jury et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Carle Paul, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger au sein de ce jury et de juger mon travail. Merci de nous faire bénéficier de votre expertise sur le sujet. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde estime.

Madame le Docteur Françoise Fortenfant, tu me fais l'honneur de juger mon travail et je t'en remercie. Merci pour tous les précieux conseils que tu as pu me donner. Merci pour ton extrême disponibilité au laboratoire ainsi que le précieux savoir que tu me transmets.

Monsieur le Professeur Yves Renaudineau, je vous remercie du temps que vous avez pu m'accorder depuis le début de ce projet. Vous avez toujours été très disponible, patient et réactif. Je vous en remercie sincèrement.

Madame le Docteur Chloé Bost, merci de m'avoir fait découvrir l'Immunologie, d'avoir pris le temps de me montrer ton travail de biologiste et de chercheuse, et de m'avoir poussée à aller plus loin dans mes ambitions. Tu es d'une disponibilité sans faille et cela est un réel plaisir et une simplicité de travailler avec toi.

A toutes les personnes que j'ai pu rencontrer pendant ce fabuleux internat toulousain,

À vous, **Claudia** et **Isa**, toujours positives et souriantes... Je vous souhaite plein de belles choses dans vos carrières et vies respectives. **Léa**, ma maman canette, j'ai été ravie de partager un de stage avec toi (et un concert). Je te souhaite une belle continuation sur ton île paradisiaque.

À vous, les vieux : **Imane** (merci d'être à l'écoute et de bons conseils, merci pour tes punchlines et ta tête en l'air), **Anaïs** (future PU-PH), **Hugo** (le diable en soirée), **Ali** (Jean-Michel potins), **Pauline C.** (douceur et positivité sont les adjectifs qui te caractérisent le mieux), **Emilie G.** (gentillesse illimitée) et **Dr. Jamme** (c'est quand tu veux le café). À toi **Jean**, toujours souriant et motivé. C'est un peu aussi grâce à toi que j'ai autant accroché en immuno. Tu es une personne brillante.

À mes premières co-internes, et quels souvenirs ! **Claire** je te souhaite de réussir à finaliser le projet qui te tient à cœur depuis le début. Merci de m'avoir fait découvrir ta ville et ton univers. A toi **Julia**, le chat noir du labo, et à toutes les situations improbables dans lesquelles tu te retrouves ! **Laulau** (« ouais c'est LAULAU »), la fan des flamants roses, je te souhaite une belle continuation avec un petit mi-temps sans weekends/15h semaine, un beau mariage. J'espère que nous continuerons nos repas morues pendant longtemps.

Orancie, tu es une personne incroyablement attachante. Tu seras une super maman (et Guillaume un super papa). Ne change rien, surtout pas tes fautes de français. On ne dit pas « demi-heure » et « j'ai tombé », mais apparemment c'est un truc de chez toi.

ALLO **Delphin** RAIPON. Mon petit cœur de chouineuse est brisé de te savoir aussi loin de Toulouse. Tu es une personne formidable, d'une confiance sans faille et dotée d'un très très grand sens de la fête (trop, attention aux bleus). Prends soin de toi fraT.

Marine, le ficello, notre bijou, la plus belle. J'ai hâte que tu découvres ton album photo, toi qui es si belle dans la vraie vie... Ne change pas, tu es incroyable. Prends soin de toi, toi aussi.

Aux autres de ma super promo : **Pierre Luc**, et ton look toujours élégant lorsque tu pars faire du vélo et toi **Alban**. Comme on se retrouve... La vie est parfois faite (d'agréables) surprises. Merci pour ton soutien. J'ai hâte de continuer à tester tous les restau/bars de Toulouse.

Mathilde, Mathou Mathou, fournisseur officiel de légumes et pole-danceuse le jeudi. Je suis ravie de te connaître et je sais que ce n'est que le début d'une longue amitié (yeh yeh yeh). Toi aussi tu auras droit à ton bob et à ton tee-shirt de thèse. Et on se calme avec les roulades.

Christina, **Apolline** et **Lucie F.** (mes copines d'escalade). On a quand même fait 7 mois de bioch, nous. Je vous remercie pour votre bonne humeur et les nombreux fous rires. A vous, les copines de l'hémato, **Suzanne**, **Pauline N.**, **Emilie T.** (merci d'avoir été là pour moi). **Lucie T.** (je te souhaite de trouver ta voie). Et **Germain**, mon dealer officiel de gardes du semestre.

A mes 2 belles découvertes de ce semestre, **Guillaume** et **Eva** et tous nos cafés, pauses gouters parfois trop longues, nos discussions passionnantes... vous êtes top.

Mélanie, ma copine de soirées apéro/just dance, tu es une belle personne n'en doute jamais.

Au groupe des PH (et surtout de l'internat) : **Jamal** (aka Djadja le DJ de toutes nos soirées), **Anissa** (princesse du RNB déchue), **Pauline G.** (spécialité : twerkeuse sur frigo), **Paul** (articule quand tu parles stp), **Cédric** (binge watcher de séries/films), **Adrien** (lécheur d'escargots et distributeur de paillettes), **Marie C.** (la douceur incarnée), **Eugénie** (la vadrouilleuse).

A mes ami(e)s de longue date,

A mon groupe de bitches... Je suis obligée de vous dédier chacune quelques lignes parce que je vous aime beaucoup trop et que vous êtes beaucoup trop importantes dans ma vie.

Elsa, la seule et l'unique, la besta/naribella, depuis maintenant plus de 10 ans. Je ne saurais comment te témoigner combien je t'admire. Nous avons vécu beaucoup de choses ensemble, et résumer notre amitié en quelques lignes me semble irréalisable tellement il y aurait de choses à dire. Je suis heureuse de t'avoir dans ma vie.

Anne, j'ai toujours pu compter sur toi, quoi qu'il arrive. A nos voyages ensemble, nos photos/vidéos qui me font pleurer de rire à chaque fois, à ton caractère si complexe que j'adore car je m'y retrouve parfois beaucoup, à nos très longues discussions sur la vie (nos vies). Je te souhaite de belles choses pour la Réunion, et je m'y invite d'office.

Vito, ma Vitox, mon binôme de pharma. A toutes les soirées qu'on a pu faire, aux nombreux dodos chez toi, à nos énormes soirées à Vitrolles, à ta force de caractère incroyable, ta détermination et ton goût du voyage tellement prononcé que tu vas t'envoler bientôt vers une nouvelle vie. J'aime ta façon d'assumer qui tu es, j'ai toujours été admirative.

Marilou, ma jumelle du 07 octobre, tu es une des personnes les plus fortes que je connaisse. Tu as un caractère et une détermination incroyables. Garde cette force même si c'est parfois épuisant. Merci pour tous les débats/discussions qu'on a pu avoir, tu m'as aidée à mûrir sur beaucoup de choses.

Claire, mais oui c'est clair. Discrète mais toujours de bons conseils et à l'écoute. A toi aussi, je te souhaite de trouver ta voie, et continue de dessiner, peindre, créer... tu es faite pour ça. Merci pour les cadeaux fait main que tu as pu me faire, les dessins, peintures... tu es inspirante.

Jéro, à toi et à toutes les bêtises qu'on a pu faire ensemble. Nos sorties, soirées, plans foireux... A nos très longs débats sur ta vie sentimentale (pleine de rebondissements). Tu ne cesseras jamais de me surprendre.

A toi **Raph**, my brah, mon acolyte de danse, soirées, bêtises, vacances, science. Je suis extrêmement fière et admirative de ce que tu as accompli dans ta vie, n'en doute jamais. Tu es quelqu'un de passionné et de passionnant. Merci d'être toi.

Pauline, parce qu'on se comprend beaucoup trop et que je m'identifie beaucoup aussi à ton caractère et à ta sensibilité. A toutes nos réunions, nos discussions et à tous les prochains voyages qu'on pourra faire ensemble !

Marie, ma danseuse, mon amie toujours en vadrouille. Je te souhaite de continuer de t'épanouir autant dans la danse. Tu es douée. Merci de partager avec moi cette passion.

Juliette, bravo pour tout le chemin que tu as parcouru, pour les projets que tu as montés. Tu es une réelle source d'inspiration.

Kewan et ton rire si reconnaissable, j'espère qu'on s'en fera encore beaucoup des sessions surf, et des vacances à 15, avec **Guillaume** (Guillauuuuuume) et ses blagues parfois douteuses (mais drôles), **Romix** (Gromix) gros gros râleur mais on t'aime bien quand même et continue d'envoyer des photos de ton chat stp et **Coco** l'obsédé de la glisse, toutes saisons confondues (ça doit te faire bizarre à Paris).

A **Ludo**, le fan inconditionnel de bouffe, à tes donuts qui nous ont failli faire rater l'avion.

Et ma famille,

A mes grands-parents, **pépé et mémé, papi et mamie**. Je suis la plus heureuse quand je vois que je vous rends si fiers. Merci de m'avoir toujours soutenue, merci d'avoir toujours été là pour moi. Une pensée à papi qui aurait sûrement été très ému de voir sa petite fille devenir docteur.

A mes oncles et mes tantes. A toi **Annie**, la première docteure de la famille. Je suis très fière d'être pharmacienne, comme toi. A vous **Christian, Gisèle, Jean, René** et mes cousins et cousines, **Vincent, Fabien, Cécile et Sébastien**. A Montauban, **tonton René** et **tatie Evelyne**.

A toi, **Clément**, qui me supporte depuis 26 ans maintenant. J'avoue que j'ai parfois été un peu peste quand on était petits, mais tu m'as pas mal embêtée toi aussi ! Je suis admirative du parcours que tu as accompli, de tes nombreuses réussites, de tes passions en tout genre, de ta capacité d'adaptation en toutes circonstances et de ta force de caractère. Je suis fière d'être ta sœur.

Enfin, à vous, **papa et maman**. Je n'ai pas les mots suffisants pour vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi, nous. Je suis fière de l'éducation que j'ai reçue et si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Vous m'avez portée et soutenue dans absolument tous les moments de ma vie, les bons comme les moins bons, sans faillir. Je suis heureuse de vous rendre fiers. Vous êtes ma fierté à moi aussi.

Je vous aime tellement.

La danse est la langue cachée de l'âme. Martha Graham

Table des matières

Remerciements	- 4 -
Liste des abréviations	- 11 -
Table des illustrations	- 13 -
Table des tableaux	- 13 -
Introduction	- 14 -
1. Histoire de la maladie	- 14 -
2. Définitions et facteurs de risques	- 14 -
3. Epidémiologie	- 15 -
3.1. Epidémiologie du lupus érythémateux systémique	- 15 -
3.2. Epidémiologie du lupus érythémateux cutané	- 15 -
Physiopathologie	- 16 -
1. Défaut de mort cellulaire (apoptose, NETose)	- 17 -
2. Défaut d'élimination des auto-antigènes nucléaires	- 18 -
2.1. DNases et défaut de dégradation de la chromatine	- 19 -
2.2. Altération des capacités de phagocytose par les cellules présentatrices d'antigènes .	- 19 -
2.3. Déficit en certaines fractions du complément induisant un défaut d'opsonisation	- 19 -
3. Activation des cellules de l'immunité innée	- 20 -
3.1. Macrophages	- 20 -
3.2. Cellules dendritiques	- 20 -
3.3. Cellules lymphoïdes innées	- 20 -
4. Activation des cellules de l'immunité adaptative	- 21 -
4.1. Clones lymphocytaires B auto-réactifs et lupus	- 21 -
4.2. Lymphocytes T et lupus	- 21 -
4.3. Interactions entre lymphocytes B et T	- 22 -
4.4. Production excessive d'auto-anticorps et formation des complexes immuns	- 22 -
Clinique	- 24 -
1. CLE	- 24 -
1.1. Classifications	- 24 -
1.2. Progression du CLE vers le SLE	- 26 -
2. SLE	- 27 -
2.1. Atteintes systémiques	- 27 -
2.2. Classifications	- 28 -
Lupus band test en immunofluorescence	- 33 -
1. Historique et définition	- 33 -

2. Etude des caractéristiques du LBT	- 35 -
2.1. Exposition aux UV et zones biopsiées	- 35 -
2.2. Etude du type de dépôts	- 35 -
2.3. Intérêt du LBT dans le diagnostic des formes CLE et SLE	- 36 -
Biologie.....	- 39 -
1. Tests biologiques sériques.....	- 39 -
1.1. Recherche d'auto-anticorps	- 39 -
1.2. Mesure du complément	- 41 -
Anatomopathologie.....	- 43 -
Objectifs de l'étude.....	- 45 -
Matériels et méthode.....	- 46 -
1. Description de la cohorte	- 46 -
1.1. Sélection des patients	- 46 -
1.2. Étude des dossiers	- 46 -
2. Analyses anatomopathologiques.....	- 47 -
3. Analyses biologiques	- 47 -
3.1. LBT	- 47 -
3.2. Dépistage : ANA sur HEp-2 : principe, dilution, différents aspects	- 48 -
3.3. Identification des auto-anticorps	- 48 -
3.4. Dosage du complément.....	- 49 -
3.5. Etude statistique.....	- 49 -
Article. Triple association: lupus band test, anti-chromatin and complement reduction best predicts systemic development at lupus erythematosus diagnosis	- 50 -
Conclusion et perspectives.....	- 70 -
Références bibliographiques	- 73 -
Annexe : fiche de renseignements pour recherche de LBT	- 81 -

Liste des abréviations

SLE	Lupus Erythémateux Disséminé
ANA	Auto-anticorps anti-Nucléaires
LE	Lupus Erythémateux
PNN	Polynucléaire Neutrophile
ADN/DNA	Acide Désoxyribonucléique
Ig	Immunoglobuline
LBT	Lupus Band Test
HEp-2	Human Epidermoid carcinoma-2
CLE	Lupus Erythémateux Cutané
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
DLE	Lupus Erythémateux discoïde
NET	Neutrophil Extracellular Trap
CI	Complexes Immuns
UV	Ultra-Violets
SSA/Ro	Sjögren's Syndrome related antigen A
SSB/La	Sjögren's Syndrome related antigen B
RNP	Ribonucleoprotein
Sm	Smith
ROS	Reactive Oxygen Species
IL	Interleukine
TNF	Tumor Necrosis Factor
IFN	Interféron
C'	Complément
pDC	Plasmacytoid Dendritic Cells
CD	Cluster de Différenciation
Fc	Fragment Cristallisable
TLR	Toll Like Receptor
ARN	Acide Ribonucléique
CpG	5'—C—phosphate—G—3'

LB/LT	Lymphocyte B/T
mDC	Myeloid Dendritic Cells
BAFF/BlyS	B-Cell Activation Factor/B lymphocyte Stimulator
ILC	Innate Lymphoid Cell
BCR	B-Cell Receptor
Breg	Lymphocytes B régulateurs
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
TGF	Transforming Growth Factor
Th	Lymphocyte T helper
TCR	T-Cell Receptor
AP-1	Activator Protein-1
db	Double Brin
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
ACLE	Lupus Erythémateux Cutané Aigu
SCLE	Lupus Erythémateux Cutané Subaigu
CACLE	Lupus Erythémateux Cutané Chronique
ICLE	Lupus Erythémateux Cutané Intermittent
LEP	Lupus Erythémateux Profondus/Panniculitis
CHLE	Lupus Erythémateux Chilblain
LET	Lupus Erythémateux Tumidus
Se	Sensibilité
VPP	Valeur Prédictive Positive
VH	Variable domain from Heavy chain
SnRNP	Small nuclear Ribonucleoprotein
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
SAPL	Syndrome des Anti-Phospholipides
β2GP1	Bêta-2-Glycoprotéine 1
PBS	Phosphate Buffer Saline
ENA	Extractable Nuclear Antigen
IA	Indice d'Anticorps

Table des illustrations

Figure 1. Modèle physiopathologique impliqué dans le SLE ¹³	- 16 -
Figure 2. Modèle physiopathologique impliqué dans le CLE ¹⁴	- 17 -
Figure 3. Classification de Düsseldorf ⁵²	- 24 -
Figure 4. Structure protéique de la particule U1 SnRNP complexée à de l'ARN. Issue de P. Migliorini, « Anti-Sm and anti-RNP antibodies », Autoimmunity. 2005.....	- 40 -

Table des tableaux

Tableau 1. Données adaptées de Clare Blake et al. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. International Journal of Women's Dermatology. 2019	- 25 -
Tableau 2. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (SLE) proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997. Tableau issu du document de travail de l'HAS.	- 28 -
Tableau 3. Révision de 2019 des critères de classification EULAR/ACR du lupus érythémateux systémique (SLE).....	- 29 -
Tableau 4. Classification du SLE selon le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Issu du site web MSD Manuals.....	- 31 -
Tableau 5. Index d'activité de la maladie (score SLEDAI). Issu du site Web FAI2R (Filière de santé des maladies auto-Immunes et auto-Inflammatoires Rares)	- 32 -
Tableau 6. Revue complémentaire (non exhaustive) aux données déjà présentées de la littérature du Lupus Band Test depuis 1974 à aujourd'hui.	- 38 -

Introduction

1. Histoire de la maladie

Le terme de lupus est évoqué pour la première fois en 916 avant l'ère chrétienne à travers l'histoire d'Eraclius, évêque de Liège, atteint de « la maladie du loup » ou lupus, décrite comme une maladie où la peau présentait des marques évoquant une morsure de loup. Longtemps considérée comme un cancer et/ou associée à une infection chronique telle que la tuberculose, il faudra attendre le milieu du 19^{ème} siècle pour définir plus précisément cette maladie. En 1838, Cazenave et Schédel remarquent que l'atteinte cutanée est caractérisée par un érythème touchant majoritairement les jeunes gens et principalement les femmes. Ferdinand von Hebra décrit en 1845 une dermatose localisée au niveau de la face se caractérisant par la présence de foyers ronds, précis, marqués de squames sèches des deux côtés du nez. Pierre-Louis-Alphée Cazenave, en 1851, après avoir présenté plusieurs patients atteints d'érythème centrifuge propose d'appeler cette maladie "lupus érythémateux". Moritz Kohn-Kaposi introduit en 1869 la notion de lupus érythémateux systémique (SLE) suite aux atteintes pouvant toucher différents organes, accompagner les formes cutanées et parfois engager le pronostic vital¹.

Ce ne sera qu'à la fin du 20^{ème} siècle que la maladie lupique sera identifiée en tant que pathologie auto-immune. En 1948, Hargraves décrira les premiers auto-anticorps antinucléaires (ANA) par la mise en évidence des cellules "LE" (Lupus Erythémateux) ou encore appelées cellules de "Hargraves", retrouvées dans la moelle osseuse de patients atteints de lupus. Ces cellules LE correspondent à des polynucléaires neutrophiles (PNN) ou des monocytes ayant ingéré, par opsonisation, un noyau altéré et recouvert par des anticorps antinucléaires d'une autre cellule². A partir des années 1950, les auto-anticorps anti-ADN seront identifiés grâce à l'étude de cellules LE et les premiers tests immunologiques seront mis en place dès 1950 avec la technique d'immunofluorescence directe sur biopsie cutanée³ puis Burnham formalisera la recherche d'un dépôt d'immunoglobulines (Ig) à la jonction dermo-épidermique ou « lupus band test » (LBT) en 1963⁴. A partir de 1975, la recherche des ANA circulants se fera sur des cellules HEp-2 (Human Epidermoid carcinoma-2), substrat encore utilisé de nos jours.

2. Définitions et facteurs de risques

Le lupus érythémateux est une pathologie auto-immune non spécifique d'organe, rare, chronique, évoluant par poussées entrecoupées de rémissions et se manifestant par des formes à localisation cutanée exclusive (CLE) ou associée avec des manifestations systémiques (SLE). Cette maladie est complexe et multifactorielle, impliquant de nombreux facteurs :

- Génétiques (gènes de susceptibilité du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), mutations des voies de régulation des cytokines pro-inflammatoires) et épigénétiques (phénomènes de méthylation, modifications des histones)⁵,
- Intrinsèques (imprégnation hormonale⁶, origine ethnique⁷),
- Environnementaux dont l'exposition aux ultra-violets⁸.

3. Epidémiologie

3.1. Epidémiologie du lupus érythémateux systémique

En France, l'incidence du SLE est évaluée à 1 cas pour 25 000 personnes par année soit une prévalence estimée à environ 1 cas pour 2 500 personnes, ce qui correspond à l'échelle de la France à environ 25 000-30 000 cas (source : Centre de référence des maladies rares, site web de l'APHP). Le SLE touche plus préférentiellement les femmes entre 15 et 44 ans, avec un sexe ratio de 9 femmes pour 1 homme. Plus rarement, la maladie est diagnostiquée chez l'enfant ou le sujet âgé de plus de 50 ans. Concernant les formes plus tardives, de nombreuses études ont démontré que les hommes étaient plus généralement concernés, avec un début de la maladie plus insidieux⁹. L'incidence de la maladie est augmentée chez des patients d'origine afro-caribéenne, asiatique et hispanique⁷. Malgré les avancées thérapeutiques et une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, les patients SLE présentent une morbi-mortalité accrue, le taux de mortalité étant trois fois plus important que dans la population générale¹⁰. Les causes principales de mortalité regroupent les maladies cardiovasculaires (thromboses, accidents vasculaires cérébraux), les infections (pneumonies et bactériémies) et les atteintes rénales (glomérulonéphrite lupique)¹¹.

3.2. Epidémiologie du lupus érythémateux cutané

Le CLE est une pathologie à part entière regroupant de nombreuses formes parfois frontières entre elles. Cependant, il existe peu d'études estimant la prévalence et l'incidence du CLE ainsi que ses variations au sein des différentes ethnies. Certaines zones géographiques au niveau mondial présentent une incidence du CLE plus élevée, observation qui est retrouvée pour certains états des Etats-Unis dont l'incidence n'est pas représentative de l'ensemble de la population américaine⁷. Au sein du CLE on distingue le lupus discoïde (DLE) qui est le plus souvent rapporté en raison de sa chronicité par rapport aux autres formes qui sont plus fugaces (formes aiguës et subaiguës). A titre d'exemple la prévalence du DLE pour 100 000 habitants dans la population Maori en Nouvelle Zélande est de 27,24 (95% CI 20.73–35.82) contre 6,57 (95% CI 3.76–11.49) pour les européens, soit un risque relatif ajusté au sexe et à l'âge de 2,47 (95% IC 3,06-3,67)¹². Les autres formes de CLE étant moins fréquentes, le nombre de nouveaux cas par an est difficilement évaluable.

Physiopathologie

Les mécanismes exacts qui déclenchent la maladie cutanée ou systémique ne sont pas clairement identifiés mais sont probablement multiples et différents d'un patient à l'autre. Le modèle physiopathologique du SLE est mieux connu et plus décrit que celui du CLE. Comme représenté dans les figures 1 et 2 (SLE et CLE), le lupus est caractérisé par une rupture de tolérance avec comme dénominateur commun une altération des voies de mort cellulaire. Un défaut d'élimination des cellules mortes et des complexes immuns (CI) sont également mis en évidence en lien avec les formes systémiques du LE. Finalement, l'accumulation des auto-antigènes nucléaires s'accompagne d'une activation du système immunitaire inné et acquis.

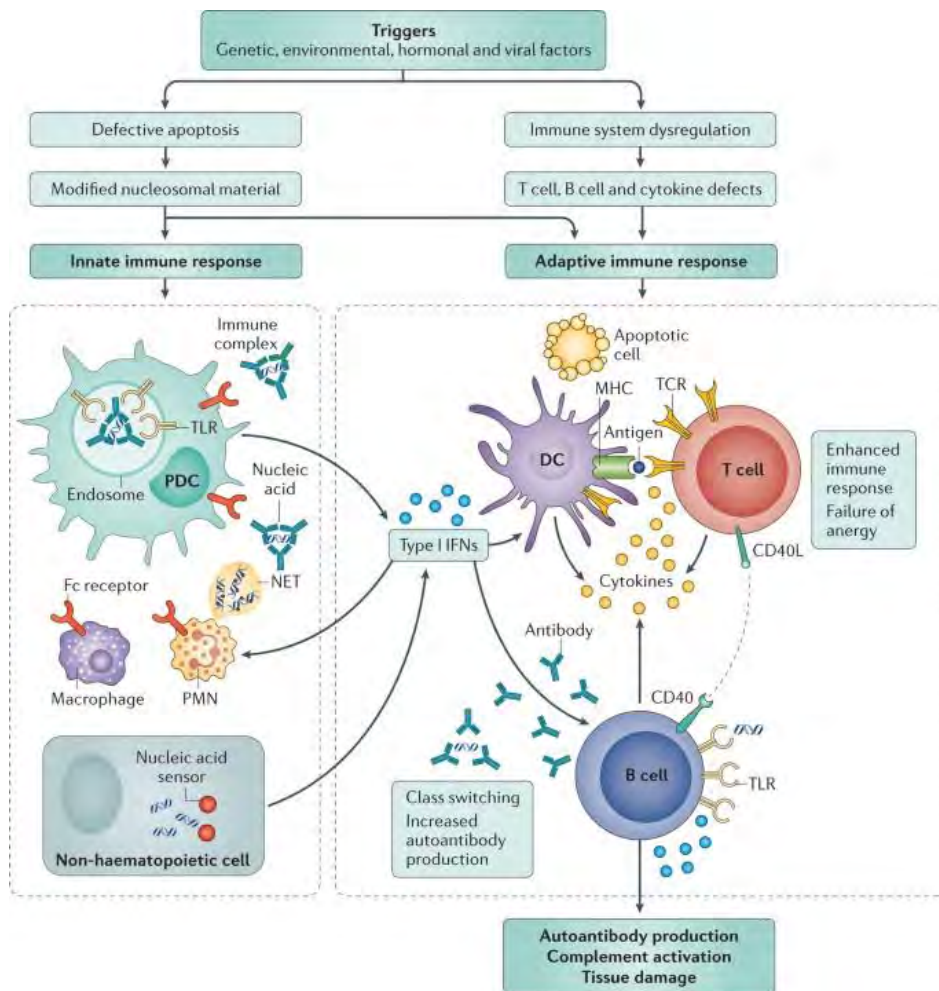


Figure 1. Modèle physiopathologique impliqué dans le SLE¹³

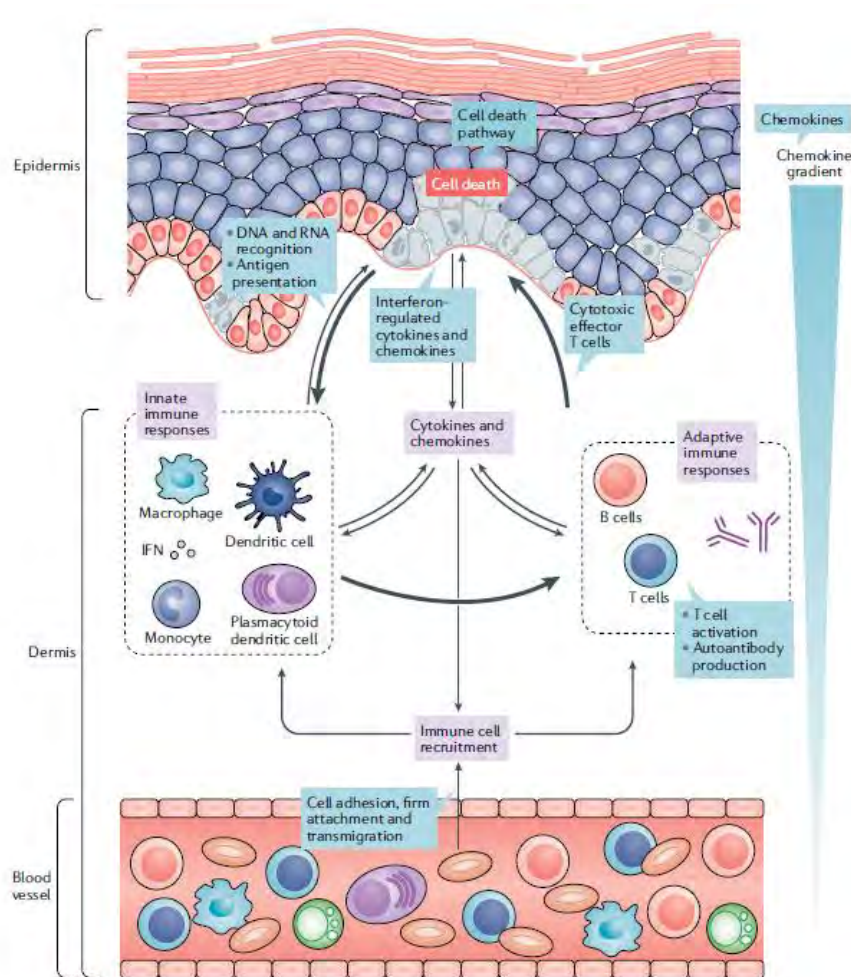


Figure 2. Modèle physiopathologique impliqué dans le CLE¹⁴

1. Défaut de mort cellulaire (apoptose, NETose)

La mort cellulaire par apoptose ou par NETose (Neutrophil Extracellular Traps) est capable de modifier les auto-antigènes nucléaires et en cas d'excès ce phénomène peut aboutir à une rupture de tolérance du fait d'une exposition anormale de ces auto-antigènes au système immunitaire.

Le phénomène d'apoptose se définit comme une voie de mort cellulaire dans laquelle une séquence programmée d'événements conduit à la mort de la cellule. Au niveau de la cellule, l'apoptose entraîne des modifications post-translationnelles des auto-antigènes notamment nucléaires ainsi que l'exposition d'épitopes cryptiques. Ces deux processus sont potentiellement immunogènes^{15,16}. Les corps apoptotiques sont ensuite éliminés in vivo par des phagocytes (macrophages, cellules dendritiques, etc.) ou à défaut s'ils persistent, vont perdre leur intégrité membranaire et devenir nécrotiques, relarguant alors de nombreux antigènes immunogènes issus du noyau et du cytoplasme. L'apoptose joue donc un rôle crucial dans le développement et le maintien cellulaire en éliminant les cellules sénescents ou altérées. Dans le CLE et les formes cutanées du SLE, c'est l'irradiation par les

rayonnements Ultra-Violet (UV), notamment les UV-B, qui est capable d'induire l'apoptose des kératinocytes avec une relocalisation des auto-antigènes nucléaires (SSA/Ro, SSB/La, RNP et Sm) à la surface cellulaire alors reconnus par les auto-anticorps circulants^{14,17}. Stimulés par les UV-B, les kératinocytes produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et libèrent également de l'interleukine (IL)-1 et du Tumor Necrosis Factor (TNF)- α (cytokines impliquées dans la cascade pro-inflammatoire, le recrutement des cellules de l'immunité et la destruction tissulaire)¹⁷. Ce mécanisme perpétue l'apparition de lésions cutanées¹⁸. La production des ROS au cours de l'apoptose entraîne également des modifications de l'ADN¹⁹. Ce modèle permet d'expliquer le développement des lésions cutanées et la photosensibilité chez les patients présentant des auto-anticorps.

Dans les formes actives de SLE, il a été mis en évidence dans les tissus (notamment de la peau et du rein) une accumulation massive de cellules apoptotiques et secondairement de cellules nécrotiques²⁰. En s'accumulant, les corps apoptotiques et nécrotiques secondaires induisent une sur-stimulation du système lymphocytaire qui s'accompagne de la formation de CI entre les auto-antigènes nucléaires et les ANA à l'origine d'une amplification du processus dans les tissus²¹.

En parallèle de l'apoptose, la NETose est une voie de mort cellulaire physiologique induite par les PNN quand ceux-ci extrudent leur contenu nucléaire (chromatine et histones) et cellulaire (granules antimicrobiennes) sous forme de filaments ou filets extracellulaires (NET)²². Ces filets ont pour rôle de piéger les pathogènes (bactéries, champignons, virus, parasites), prévenir leur dissémination et inactiver les facteurs de virulence. A nouveau, un excès de production des NET et/ou une diminution de leur dégradation va augmenter le risque d'auto-réactivité vis-à-vis des composants nucléaires exposés. Comme l'apoptose, la NETose est également capable d'induire des modifications post-traductionnelles des protéines nucléaires (stress oxydatif, protéolyse) ce qui favorise la formation d'auto-antigènes nucléaires modifiés et donc une rupture de la tolérance immunitaire²³. Une dérégulation du processus de NETose caractérise les patients lupiques²⁴⁻²⁶ et celle-ci est souvent associée à un défaut de capacité d'élimination des NETs par phagocytose des PNN²⁷. L'environnement pro-inflammatoire (IL-18, interféron [IFN]- α) associé au lupus amplifie le phénomène de NETose²².

2. Défaut d'élimination des auto-antigènes nucléaires

L'accumulation d'auto-antigènes issus de l'apoptose et de la NETose constitue un des éléments déclencheur essentiel de la maladie lupique. En plus d'une augmentation de synthèse, l'accumulation des auto-antigènes nucléaires peut également résulter d'un défaut de clairance dont il est possible de distinguer plusieurs processus : (i) défaut de dégradation des acides nucléiques et de la chromatine par les DNases, (ii) altération des capacités de phagocytose par les macrophages et (iii) défaut d'opsonisation des CI (anomalies des fractions C1 et C4 du complément [C'], anticorps anti-C1q).

2.1. DNases et défaut de dégradation de la chromatine

Une altération de la dégradation directe de la chromatine issue des NETs et des cellules apoptotiques/nécrotiques par les DNases 1 et 1L3 a été mise en évidence. Ce phénomène participerait au développement de la glomérulonéphrite rénale chez les patients SLE²⁸. Chez ces derniers, la réduction de l'activité des DNases 1 et 1L3 résulte soit d'un processus inné puisque certains patients présentent des mutations du gène codant pour la DNase 1²⁸ soit d'un processus acquis du fait de la présence d'auto-anticorps anti-DNases²². Le défaut de dégradation de la chromatine est renforcé dans les tissus par la présence de CI, ce qui entraîne la stimulation chronique des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) qui vont être responsables de la libération d'IFN- α (voir ci-dessous). Cette cytokine est impliquée dans la stimulation de l'apoptose et de la NETose, induisant ainsi une boucle amplificatrice.

2.2. Altération des capacités de phagocytose par les cellules présentatrices d'antigènes

Dans le SLE, la capacité de phagocytose des macrophages est altérée avec une réduction de 50% rapportée vis-à-vis de la phagocytose des levures²⁹. Les macrophages présentent d'autres aberrations au cours du SLE telles qu'un défaut d'adhérence par réduction de l'expression de molécules d'adhésion ou du cluster de différenciation (CD)-44³⁰.

2.3. Déficit en certaines fractions du complément induisant un défaut d'opsonisation

L'élimination des cellules apoptotiques est favorisée par l'activation du système du complément via plusieurs voies aboutissant à la formation de C3b qui favorise le processus d'opsonisation par les cellules phagocytaires. En cas d'activation de la voie classique du complément, cette dernière est initiée par le dépôt d'IgM ou d'IgG sur les cellules apoptotiques ce qui entraîne au niveau du fragment Fc des immunoglobulines le recrutement de C1q (complexe composé du C1r et C1s) puis de C4 et C2 avant d'activer C3 au niveau de la voie commune. Un déficit héréditaire homozygote en C1q induit une présentation clinique proche de la maladie SLE³¹. Chez la souris, une inactivation du gène codant pour le C1q induit un dépôt de matériel apoptotique dans le tissu rénal et déclenche une glomérulonéphrite¹⁵. Il existe d'autres déficits en complément décrits dans la littérature, prédisposant à des formes généralement sévères de la maladie ou induisant des formes infantiles agressives³².

3. Activation des cellules de l'immunité innée

3.1. Macrophages

En réponse à une exposition par les UV-B dans le CLE au niveau de l'épiderme et du derme³³ ainsi qu'au niveau du rein au cours de la glomérulonéphrite lupique on observe une augmentation de macrophages de type M1 qui vont sécréter de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (comme l'IFN- α) au détriment des macrophages de type M2 orientés présentant un profil phagocytaire et anti-inflammatoire induit par l'IL-4 et l'IL-13 (cytokines impliquées dans la réparation tissulaire²⁷).

3.2. Cellules dendritiques

En complément de l'action des macrophages, un autre type de cellule phagocytaire est impliqué dans la pathogénèse des atteintes cutanées : les pDC. Au niveau cutané, l'activation des pDC entraîne une forte production d'INF de type 1 en réponse à la stimulation des récepteurs de l'immunité innée médiée par les TLR (Toll Like Receptor). Dans le cas du lupus ce sont les TLR7 et 9 à localisation endosomale qui sont activés suite à la reconnaissance d'acides nucléiques (e.g. séquences d'ARN présentes dans les complexes Sm-RNP ou SSA, ou séquences d'ADN dont les CpG sont hypo-méthylés pour le TLR9) pouvant provenir de l'apoptose des kératinocytes³⁴. De plus, les pDC recrutées au niveau de la peau des patients lupiques³⁵ sont également capables, après migration dans les organes lymphoïdes secondaires, de stimuler le système immunitaire et plus spécifiquement les lymphocytes LB et LT. Au final, l'activation des pDC participe à l'état dysimmunitaire retrouvé dans le lupus en agissant au niveau tissulaire sur les kératinocytes via l'expression de chémokines pro-inflammatoires, en induisant une réponse pro-inflammatoire (IFN de type 1) et au niveau des organes lymphoïdes notamment sur les cellules dendritiques myéloïdes (mDC) productrices de BAFF et sur les LB producteurs d'anticorps¹⁸.

3.3. Cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont des cellules effectrices de l'immunité innée, proches des lymphocytes, mais ne possèdent pas de récepteurs à l'antigène. Ces dernières semblent impliquées dans la physiopathologie lupique ; en effet, il existe un déséquilibre entre l'expression des différents sous-types de ces cellules. Les ILC1 et ILC3 sont augmentées chez le patient lupique, induisant la sécrétion d'IFN de type II pour les premières et d'IL-17 et IL-22 pour les secondes. Les ILC2 sont diminuées avec une expression moindre d'IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13²⁷. Ainsi, les ILC participent à l'amplification de la réponse interféron des pDC dans le lupus. On parle donc de signature interféron de la maladie.

4. Activation des cellules de l'immunité adaptative

4.1. Clones lymphocytaires B auto-réactifs et lupus

Malgré la présentation très hétérogène du lupus, les patients présentent pour la plupart, des auto-anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires. Cette réponse humorale exacerbée est à mettre en relation avec la présence d'anomalies au niveau des différentes populations lymphocytaires B. De nombreuses études ont démontré que le développement des LB chez les patients lupiques était aberrant et que les LB immatures présentaient des niveaux de poly-réactivité et d'auto-réactivité plus importants dans le SLE, probablement dus à une rupture périphérique de la tolérance induisant la circulation plus importante de clones auto-réactifs³⁴.

L'un des éléments favorisant l'auto-immunité dans cette maladie repose sur l'expression augmentée du facteur d'activation des LB (BAFF ou BLyS) par les mDC en réponse à une stimulation par les IFN de type I et II. En effet, La cytokine BAFF de la famille des TNF, joue un rôle dans l'activation, la différenciation et la survie des LB³⁶. BAFF est sur-exprimée chez presque 30% des patients SLE³⁷ ce qui induit une prolifération des LB, une prolongation de la durée de vie des LB auto-réactifs³⁸, une augmentation des titres d'auto-anticorps anti-ADN double brin (anti-ADNdb)³⁹ (et selon certains auteurs une corrélation avec le taux d'auto-anticorps anti-Sm⁴⁰) et une circulation accrue des CI et de leurs dépôts au niveau des tissus³⁶. Au niveau fonctionnel, des anomalies de signalisation dans la voie du BCR ont été mises en évidence avec pour conséquence une diminution de l'apoptose des clones auto-réactifs B et donc une reconnaissance accrue des antigènes du soi⁴¹.

Au niveau des sous-populations lymphocytaires B, les LB régulateurs (Breg) ont été décrits comme impliqués dans la physiopathologie du lupus⁴². Les Breg sont un groupe de cellules permettant une régulation négative de la réponse immunitaire via la sécrétion d'IL-10. En effet, l'IL-10 peut inhiber la production des cytokines sécrétées par les lymphocytes Th1, modifier l'activation et l'apoptose des LB et réguler la présentation de l'antigène⁴³.

4.2. Lymphocytes T et lupus

La rupture de tolérance est un phénomène critique dans le développement du SLE et les LT jouent un rôle important dans ce processus. De nombreuses anomalies fonctionnelles ont été mises en évidence comme une diminution de l'expression du CD3 ζ (molécule impliquée dans la signalisation TCR-CD3, ayant pour conséquence une hyperactivation de la voie de signalisation des LT³⁴), une augmentation de l'expression du CD44 favorisant l'activation et l'adhésion des cellules ou encore des anomalies de la voie de signalisation PI3K-Akt-mTOR (voie de prolifération et de synthèse protéique)³⁸.

Parmi les différents sous-types lymphocytaires T CD4+, les Th1, Th2 et Th17 sont impliqués dans la physiopathologie du lupus⁴⁴. En effet, les IL-6 et IL-10 sécrétées par les Th2 sont retrouvées à de plus fortes concentrations chez les patients SLE et induisent un état pro-inflammatoire⁴⁵. Ce profil sécrétoire laisse à penser qu'il existe un déséquilibre de la balance Th1/Th2 en faveur d'une réponse Th2 plus importante dans cette maladie. D'autres études ont démontré que la réponse Th1 était aussi impliquée en raison de la sécrétion significativement plus importante en IL-12, TNF- α et IFN- γ chez les patients SLE⁴⁶. Malgré ce phénotype d'hyperactivation, certains auteurs ont démontré que la sécrétion d'IL-2 (cytokine impliquée dans la tolérance immune via les LT régulateurs) est diminuée en raison d'une sécrétion plus faible du facteur de transcription Activation Protein-1 (AP-1) contrôlant la différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaire³⁴. Enfin, les lymphocytes Th17 ont été mis en évidence dans le rein des patients atteints de néphrite lupique et dans les lésions cutanées des patients SLE³⁴. Ces cellules sont capables de sécréter de l'IL-17 ce qui perturberait la migration des LB dans les ganglions lymphatiques et favoriserait la formation spontanée de centres germinaux auto-réactifs et la production d'auto-anticorps⁴⁷.

4.3. Interactions entre lymphocytes B et T

Chez le patient lupique, les interactions entre LB et LT sont favorisées. Ainsi, l'interaction entre le récepteur CD40 ligand (CD40L), anormalement exprimé par les LT au cours du lupus et le récepteur CD40 des LB auto-réactifs et naïfs va favoriser la production locale d'auto-anticorps, promouvoir l'expansion de LB auto-réactifs, et contribuer à la transformation des LB en cellules présentatrices d'antigène (CPA) vis-à-vis des LT auto-réactifs⁴⁸. La dérégulation de l'axe CD40 et CD40L joue donc un rôle central dans la pathologie en perturbant l'immunité humorale et cellulaire (formation des centres germinatifs, switch des Ig ou encore différenciation des plasmocytes)⁴⁹.

4.4. Production excessive d'auto-anticorps et formation des complexes immuns

Dans le SLE, les patients présentent des taux sériques d'IL-21 plus élevés que dans la population générale (notamment en raison du polymorphisme rs2221903 du gène codant pour le récepteur à IL-21 et rs907715 du gène codant pour l'IL-21) ce qui participe à l'activation des plasmocytes et à la sécrétion excessive d'auto-anticorps au niveau des centres germinatifs ectopiques⁴¹. Un autre mécanisme participant à la production excessive d'auto-anticorps par les LB réside dans le fait que les complexes immuns ADN/ARN-auto-anticorps, pris en charge par le BCR (anti-ADN/ARN) et le récepteur Fc γ (auto-anticorps), ont la capacité de stimuler les récepteurs TLR7 (ARN) et TLR9 (ADN), promouvant ainsi la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'auto-anticorps⁴¹.

En raison du défaut de clairance des corps apoptotiques, de l'exposition exacerbée de matériel génétique du soi et de l'hyperactivation du système immunitaire, la résultante de l'ensemble de ces

phénomènes conduit à la formation de CI. Ces complexes ont la capacité de circuler au niveau systémique mais surtout se déposer au niveau des tissus, notamment cutané et rénal, induisant alors des altérations cellulaires irréversibles. En effet, les CI ont la capacité d'activer la voie classique du complément. Cette activation induit la libération de molécules chimiotactiques ayant pour conséquence le recrutement de macrophages, PNN, cellules dendritiques et lymphocytes, contribuant à promouvoir l'inflammation tissulaire¹⁶. De plus, les auto-anticorps anti-chromatine et anti-ADNdb réagissent avec de nombreux types cellulaires, favorisant ainsi l'altération tissulaire³⁴.

Clinique

1. CLE

1.1. Classifications

Le diagnostic et la classification du CLE se base sur les données cliniques, histologiques et sérologiques du patient. Les manifestations cutanées, observables chez 75 à 80% des patients lupiques, sont subdivisées en lésions spécifiques du lupus et en lésions non spécifiques (ulcères des muqueuses, alopecie non cicatricielle, vascularite cutanée/lésions vasculaires, maladie de Raynaud). A noter que l'identification de ces signes est essentielle car ces derniers permettent de distinguer un lupus d'un non-lupus et ceux-ci représentent 4 des 11 critères de définition du SLE proposés par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) en 1997⁵⁰. Toutefois, les critères de classification du SLE formulés par l'ACR se révèlent peu adaptés aux patients présentant un CLE du fait de l'absence d'atteintes systémiques. En conséquence, d'autres classifications plus adaptées ont été proposées pour le CLE comme celles de Gilliam et Sontheimer en 1979, de Kuhn en 2005 et plus récemment celle de Düsseldorf en 2014⁵¹.

Lupus érythémateux cutané aigu (ACLE)	Lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE)	Lupus érythémateux cutané chronique (CCLE)	Lupus érythémateux cutané intermittent (ICLE)
•Forme localisée •Forme généralisée	•Forme annulaire •Forme papulo-squameuse	•LE discoïde (forme localisée ou disséminée) •LE profonds •Chilblain	•Lupus tumidus

Figure 3. Classification de Düsseldorf⁵¹

	Présentation clinique	Présentation histologique
Lupus érythémateux cutané aigu	Forme localisée : rash malaire ou érythème avec macules et papules sur la partie centrale du visage épargnant le sillon naso-labial devenant parfois confluentes. Formes sévères avec lésions vésiculo-bulleuses. Forme généralisée : éruption maculo-urticarienne ou papulaire de distribution photosensible. Modification des ongles avec érythème péri-fongique ou télangiectasies. Epidermolyse nécrotique toxique (ACLE like) : desquamation étendue de la peau et des membranes.	Dermatite d'interface avec vacuolisation de la couche basale et infiltrat lymphocytaire périvasculaire superficiel dans la moitié supérieure jusqu'au derme profond et des dépôts de mucine dans le derme réticulaire. Epidermolyse nécrotique toxique (ACLE like) : nécrose de l'épiderme avec vacuolisation basale et kératinocytes nécrosés.
Lupus érythémateux cutané subaigu	Forme annulaire : lésions annulaires sur les zones photo-exposées. Cas sévères : lésions vésiculo-bulleuses. Forme papulo-squameuse : lésions psoriasiformes sur les zones photo-exposées. Forme mixte : Quelques patients présentent l'association de la forme annulaire et papulo-squameuse.	Infiltrat périvasculaire dense et inflammatoire, amincissement et atrophie de l'épiderme, vacuolisation au niveau de la jonction dermo-épidermique et épaissement de la membrane basale.
Lupus érythémateux cutané chronique	Plaque érythémateuse (discoïde) bien définie avec hyperkératose centrale s'étendant lentement avec une inflammation active et une hyperpigmentation à la périphérie, laissant une atrophie centrale déprimée, des cicatrices, des télangiectasies et une hypopigmentation. Les lésions se trouvent principalement dans les zones exposées aux UV, telles que le visage, le décolleté, les avant-bras, mais aussi le cuir chevelu, le tronc et les muqueuses. Au niveau du cuir chevelu, le DLE peut progresser au point de provoquer une alopecie totale et irréversible.	Infiltrats inflammatoires moins importants au fil du temps et les biopsies présentent un aspect souvent cicatriciel. La membrane basale est épaissie, l'épiderme est aminci et sclérose au niveau du derme supérieur. Des dépôts de mucine sont visibles dans le derme réticulaire.

Tableau 1. Données adaptées de Clare Blake et al. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. International Journal of Women's Dermatology. 2019

Autres formes de lupus érythémateux chronique :

- Lupus érythémateux profundus/panniculitis (LEP) : forme rare présentant des nodules ou des plaques résultant d'une lipoatrophie profonde, souvent associé à des lésions cutanées discoïdes, mais peut également être présent dans le contexte du SLE. Les résultats histologiques comprennent une panniculite lobulaire associée à un dépôt de mucine entre les faisceaux de collagène.
- Lupus érythémateux type Chilblain (CHLE) : caractérisé par des plaques violettes et douloureuses dans les zones exposées au froid, principalement sur les orteils et les doigts, qui peuvent devenir hyperkératosiques et ulcéreuses. L'association du CHLE avec d'autres sous-types du CLE, tels que le DLE, mais aussi dans le contexte du SLE, a été décrite dans la littérature.

Lupus érythémateux cutané intermittent : le lupus érythémateux tumidus (LET) a été défini comme une entité à part entière dans les formes cutanées lupiques (selon la classification de Düsseldorf). Cliniquement, cette forme se caractérise par des plaques simples ou multiples, indurées, succulentes, ressemblant à de l'urticaire, avec une surface rougeâtre ou violacée, lisse sur les zones exposées au soleil, comme le visage, le haut du dos, la zone en V du cou, les bras et les épaules. Les lésions cutanées épargnent surtout les articulations, l'aspect intérieur des bras et les aisselles. L'aspect gonflé des lésions et l'absence d'implication épidermique cliniquement visible sont les caractéristiques les plus importantes du LET. Les bords sont très limités et, dans certains cas, les lésions ont tendance à se regrouper en périphérie, produisant une configuration en forme de gyroscope, ou à se gonfler en périphérie et à s'aplatir au centre. Certains patients atteints de LET développent des lésions érythémateuses et annulaires sur les joues et les extrémités supérieures, imitant le type annulaire de SCLE, mais sans présenter la collerette caractéristique de ce sous-type. La photosensibilité est l'un des symptômes les plus caractéristiques du LET et l'exacerbation de la maladie se produit le plus souvent pendant l'été, en raison de la surexposition. L'association avec une maladie systémique semble être très rare chez les patients atteints de LET, seuls quelques cas ont été publiés démontrant que ce sous-type peut être associé au SLE.

1.2. Progression du CLE vers le SLE

Environ 25% des patients CLE progresseront vers une forme systémique. Parmi eux :

- 100% des formes ACLE évoluent vers une forme systémique,
- 30% des formes SCLE évoluent vers une forme systémique,
- 5% des formes CCLE évoluent vers une forme systémique⁵⁰.

2. SLE

2.1. Atteintes systémiques

La présentation initiale du lupus mime souvent les symptômes d'une infection virale. Des signes non spécifiques comme une perte de poids, fatigue et fièvre sont communs et peuvent être accompagnés d'arthralgies ou d'arthrite. Dans la maladie lupique, les atteintes articulaires peuvent être présentes chez plus de 80% des patients et l'arthrite est caractérisée par une raideur matinale prolongée et un gonflement articulaire léger à modéré. Elle est non érosive, peut être symétrique ou asymétrique, et peut affecter de grandes ou de petites articulations. Les épanchements importants ne sont pas aussi fréquents que dans la polyarthrite rhumatoïde, et le liquide synovial n'est pas aussi inflammatoire. De même, les déformations articulaires ne sont pas fréquentes. Les manifestations cutané-muqueuses sont très fréquentes (jusqu'à 75-80% des patients⁵⁰) avec des manifestations spécifiques (lupus cutané aigu, subaigu ou chronique) et non spécifiques (photosensibilité, alopecie, livedo reticularis, phénomène de Raynaud).

Les manifestations hématologiques sont représentées par l'anémie, la thrombopénie, la lymphopénie et/ou une combinaison de ces trois manifestations. Les atteintes respiratoires sont caractérisées par des pleurésies (jusqu'à 30 à 50% des patients⁵²), une hypertension pulmonaire ou une fibrose. Les atteintes neurologiques, comprenant de façon non exhaustive les troubles psychiatriques, l'épilepsie, la dépression, la méningite aseptique ou encore des atteintes centrales concernent entre 14% et 90% des patients SLE selon la revue de Fady G Joseph et Neil J Scolding (Practical Neurology, 2010). Ces valeurs peuvent paraître disparates mais résident dans le fait que selon les études les critères pour désigner l'atteinte du système nerveux ne sont pas les mêmes. Dans les autres atteintes d'organes on notera les atteintes oculaires (kérato-conjonctivites, kératites et rétinopathies), les atteintes cardio-vasculaires (péricardite, myocardite, syndrome des anti-phospholipides, HTA) ou encore les atteintes gastro-intestinales (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées).

L'atteinte rénale touche près de 20 à 60% des patients selon les ethnies⁵³ et définit la gravité de la maladie. Une surveillance rapprochée des paramètres rénaux est nécessaire car la glomérulonéphrite est une des principales causes de morbi-mortalité et elle caractérise une phase active de la maladie. Les glomérulopathies sont classées en 6 catégories selon l'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) de 2003 :

- | | |
|--|----------------------------------|
| - Type 1 : maladie à lésions minimales | - Type 4 : proliférative diffuse |
| - Type 2 : mésangiale proliférative | - Type 5 : membraneuse |
| - Type 3 : proliférative focale | - Type 6 : sclérosante |

Cette classification a été revue en 2018 mais non approuvée par les entités institutionnelles⁵³.

2.2. Classifications

2.2.1. EULAR/ACR et actualisation 2019

L'American College of Rheumatology (ACR) est un des premiers groupes de travail à proposer une classification du SLE. Les critères de classification préliminaires de 1971 ont été d'abord actualisés en 1982 en incluant les ANA avec notamment les anticorps anti-ADN natif et les anticorps anti-Sm. Le phénomène de Raynaud et l'alopécie ont été exclus en raison d'une faible sensibilité et spécificité⁵⁴.

1. Rash malaire ;
2. Lupus discoïde ;
3. Photosensibilité ;
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
6. Pleurésie ou péricardite ;
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
9. Atteinte hématologique :
 - o Anémie hémolytique, ou
 - o Leucopénie < 4 000/ μ L constatée à 2 reprises, ou
 - o Lymphopénie < 1 500/ μ L constatée à 2 reprises, ou
 - o Thrombopénie < 100 000/ μ L, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
11. Perturbations immunologiques :
 - o Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps anti-phospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de LES pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'y a que 3 critères ACR). Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LES chez un malade porteur d'un SAPL.

Tableau 2. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (SLE) proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997. Tableau issu du document de travail de l'HAS.

La version de 2019 révisée en collaboration avec l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) comprend un critère d'entrée dans la classification : la présence ANA à un titre supérieur à la dilution au 1/80 sur cellules HEp-2 ou test équivalent.

Critère d'entrée :			
Anticorps antinucléaire (ANA) à titre $\geq 1/80$ sur cellules HEp-2 ou tout autre test positif équivalent			
Si absent, ne pas classer le patient en lupus systémique Si présent, appliquer les critères suivant			
Critères supplémentaires :			
Ne pas compter un critère s'il y a une forte susceptibilité clinique autre que le SLE La mise en évidence à une seule occasion d'un seul critère suffit à le compter comme positif Une classification en SLE requiert au moins un critère clinique et un score supérieur ou égal à 10 points. Les critères ne sont pas forcés d'apparaître simultanément. Pour chaque critère, seul celui avec le plus haut score est compté.			
Caractéristiques cliniques et critères	Valeur	Analyses immunologiques et critères	Valeur
Constitutionnel Fièvre	2	Anticorps anti-phospholipides Anticorps anti-cardiolipines OU Anti-B2GP1 OU Lupus anticoagulant	2
Hématologiques Leucopénie	3	Protéines du complément C3 bas OU C4 bas	3
Thrombocytopénie	4	C3 bas ET C4 bas	4
Anémie hémolytique auto-immune	4		
Neuropsychiatriques Déliirium	2	Anticorps spécifiques du SLE Anti-ADN double brin OU Anti-Smith	6
Psychose	3		
Epilepsie	5		
Atteintes cutanéomuqueuses Alopécie non cicatricielle	2		
Ulcérations buccales	2		
Lupus discoïde ou subaigu	4		
Lupus cutané aigu	6		
Atteintes des séreuses Pleurésie ou péricardite	5		
Péricardite aiguë	6		
Atteintes musculosquelettiques Atteinte articulaire	6		
Atteintes rénales Protéinurie $> 0,5$ g/24h	4		
Biopsie : néphrite lupique classe II ou V	8		
Biopsie : néphrite lupique classe III ou IV	10		
Score total : Classification en lupus érythémateux systémique si score de 10 ou plus, si le critère d'entrée est respecté			

Tableau 3. Révision de 2019 des critères de classification EULAR/ACR du lupus érythémateux systémique (SLE)

2.2.2. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)

Le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) est un groupe international dédié à la recherche clinique dans le SLE. Ce groupe de travail a proposé en 2012 une version revisitée de la classification ACR/EULAR en classant de manière plus pertinente les critères cliniques⁵⁵.

Définition	
Critères cliniques	
Lupus érythémateux cutané aigu	Eruption malaire lupique (éruption malaire discoïde non prise en compte), lupus bulleux, variante avec nécrolyse épidermique toxique du lupus érythémateux disséminé, éruption lupique maculo-papuleuse, éruption lupique photosensible (en l'absence de dermatomyosite), <i>ou</i> Lupus cutané subaigu (lésions annulaires psoriasiformes non indurées et/ou polycycliques qui se résolvent sans laisser de cicatrices, parfois avec une dyspigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)
Lupus érythémateux cutané chronique	Éruption discoïde classique, éruption discoïde localisée (au-dessus du cou), éruption discoïde généralisée (au-dessus et au-dessous du cou), lupus hypertrophique (verruqueux), lupus panniculite (profond), lupus des muqueuses, lupus érythémateux tumidus, lupus engelure, <i>ou</i> Chevauchement lupus discoïde/lichen plan
Alopécie non cicatricielle	Amincissement ou fragilité des cheveux avec cheveux brisés visibles (en l'absence d'autres causes telles que pelade (Alopecia Areata), médicaments, carence en fer, et alopécie androgénique)
Ulcères oraux ou nasaux	Ulcères buccaux, palatins, et linguaux, <i>ou</i> Ulcères nasaux (en l'absence d'autres causes, telles qu'une vasculite, une maladie de Behçet, une infection [par l'herpès virus], une maladie intestinale inflammatoire, une arthrite réactive, et des aliments acides)
Maladie articulaire	Synovite impliquant ≥ 2 articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, <i>ou</i> Douleur dans ≥ 2 articulations et au moins 30 minutes de raideur matinale
Sérite	Pleurésie typique pendant > 1 jour, épanchements pleuraux ou frottement pleural, <i>ou</i> Douleur péricardique typique (douleur lors du décubitus améliorée en s'asseyant en avant) pendant > 1 jour, épanchement péricardique, frottement péricardique, ou péricardite à l'électrocardiographie en l'absence d'autres causes (p. ex., infection, urémie, syndrome de Dressler)
Manifestations rénales	Ratio protéinurie/créatininémie (ou protéinurie des 24 h) représentant 500 mg de protéines/24 h, <i>Ou</i> Cylindres de globules rouges
Manifestations neurologiques	Psychose, convulsions, mononeuropathie multiple (en l'absence d'autres causes connues telles qu'une vascularite primaire), myélite, neuropathie périphérique ou crânienne (en l'absence d'autres causes connues telles qu'une vascularite primaire, une infection et un diabète sucré), <i>ou</i> État confusionnel aigu (en l'absence d'autres causes, dont des causes toxiques et métaboliques, une urémie, ou des médicaments)
Anémie hémolytique	Anémie hémolytique.
Leucopénie ou lymphopénie	Leucopénie : $< 4000/\text{mm}^3$ au moins une fois (en l'absence d'autres causes connues telles qu'un syndrome de Felty, un médicament et une hypertension portale), <i>ou</i> Lymphopénie : $< 1000/\text{mm}^3$ au moins une fois (en l'absence d'autres causes connues telles que les corticostéroïdes, les médicaments, et les infections)
Thrombopénie	Thrombopénie ($< 100\,000/\text{mm}^3$) au moins une fois en l'absence d'autres causes connues comme des médicaments, une hypertension portale et un purpura thrombopénique thrombotique

Critères immunologiques	
ANA	Taux d'ANA supérieur à la fourchette de référence de laboratoire
Anti-ADN double brin	Taux d'anticorps anti-ADN double brin au-dessus de la fourchette de référence du laboratoire (ou > 2 fois l'intervalle de référence en cas de test ELISA)
Anti-Sm	Présence d'anticorps contre l'antigène nucléaire Sm
Anti-phospholipides	Positivité des anticorps anti-phospholipides telle que déterminée par l'un des tests suivants : ● Test positif pour l'anticoagulant lupique, ● Résultat de test faussement positifs du RPR (Rapid Plasma Reagin), ● Titre d'anticorps moyen ou élevé d'Ac anti-cardiolipine (IgA, IgG ou IgM), ● Résultat positif du test de l'anti-β2-glycoprotéine I (IgA, IgG ou IgM)
Complément bas	C3 bas, C4 bas, ou CH50 bas.
Test de Coombs direct	Test de Coombs direct en l'absence d'anémie hémolytique
*La classification nécessite au moins 4 des 17 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère immunologique ou une néphrite lupique documentée par biopsie	
ANA= anticorps antinucléaires ; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; Sm = Smith	

*Tableau 4. Classification du SLE selon le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC).
Issu du site web MSD Manuals*

2.2.3. Index d'activité de la maladie (SLEDAI)

L'index d'activité de la maladie (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index SLEDAI) a été développé et validé comme index clinique dans l'évaluation de l'activité de la maladie chez les patients SLE. Un premier index a été proposé en 1985 puis révisé dans les années 2000⁵⁶.

Signes cliniques	Points attribués
Convulsions (apparition récente, exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses)	8 points
Psychose (perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse)	8 points
Atteinte cérébrale (altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice)	8 points
Troubles visuels (atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétinienne, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse)	8 points
Nerfs crâniens (neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien)	8 points
Céphalées (céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistantes aux antalgiques majeurs)	8 points
AVC (Accident Vasculaire Cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue)	8 points
Vascularite (ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite)	8 points
Arthrite (plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux : douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire)	4 points
Myosite (douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite)	4 points
Cylindres urinaires (cylindres de globules rouges)	4 points
Hématurie (> 5 GR/champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause)	4 points
Protéinurie (>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h)	4 points
Pyurie (> 5 GB/champ en l'absence d'infection)	4 points
Eruption cutanée (apparition ou récurrence d'une éruption inflammatoire)	2 points
Alopécie (apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse)	2 points
Ulcères muqueux (apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales)	2 points
Pleurésie (douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural)	2 points
Péricardite (douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique)	2 points
Complément (diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire)	2 points
Anti-ADN (positivité > 25% par le test de Farr ou taux supérieur à la normale du laboratoire)	2 points
Fièvre (>38°C en l'absence de cause infectieuse)	1 point
Thrombopénie (< 100 000 plaquettes/mm ³)	1 point
Leucopénie (< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse)	1 point

Tableau 5. Index d'activité de la maladie (score SLEDAI). Issu du site Web FAI2R (Filière de santé des maladies auto-Immunes et auto-Inflammatoires Rares)

Lupus band test en immunofluorescence

1. Historique et définition

En 1963, Burnham et collaborateurs sont les premiers à avoir décrit un dépôt d'immunoglobulines à la jonction dermo-épidermique sur biopsie cutanée lésionnelle de patients lupiques par immunofluorescence directe. Le principe repose sur l'utilisation d'anti-globulines humaines marquées à la fluorescéine, incubées sur les coupes de tissus. Celles-ci reconnaissent le fragment Fc des Ig du patient potentiellement présentes à la jonction dermo-épidermique⁴.

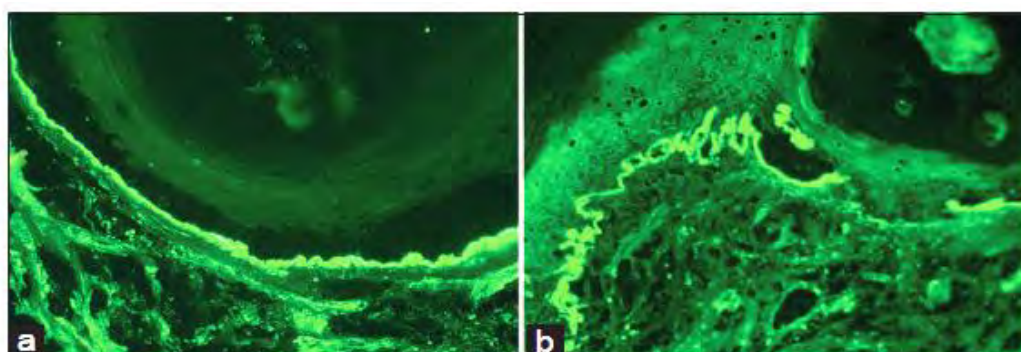
En 1964, Cormane et collaborateurs démontrent que des dépôts similaires sont visualisables sur des biopsies de peau lésionnelle chez des patients atteints de SLE mais aussi chez des patients présentant un DLE. Sur biopsie de peau saine, un faible dépôt peut être observé chez le patient SLE mais pas chez le patient CLE⁵⁷. Des résultats similaires sont mis en évidence sur biopsie de peau saine de souris New Zealand Black/White F, un des modèles murins du SLE⁵⁸.

La même année, Cormane et Kalsbeek reportent aussi la présence de dépôts de composants du complément (C3 et C4) au niveau de la jonction dermo-épidermique sur biopsies de peau lésionnelle SLE et DLE⁵⁹.

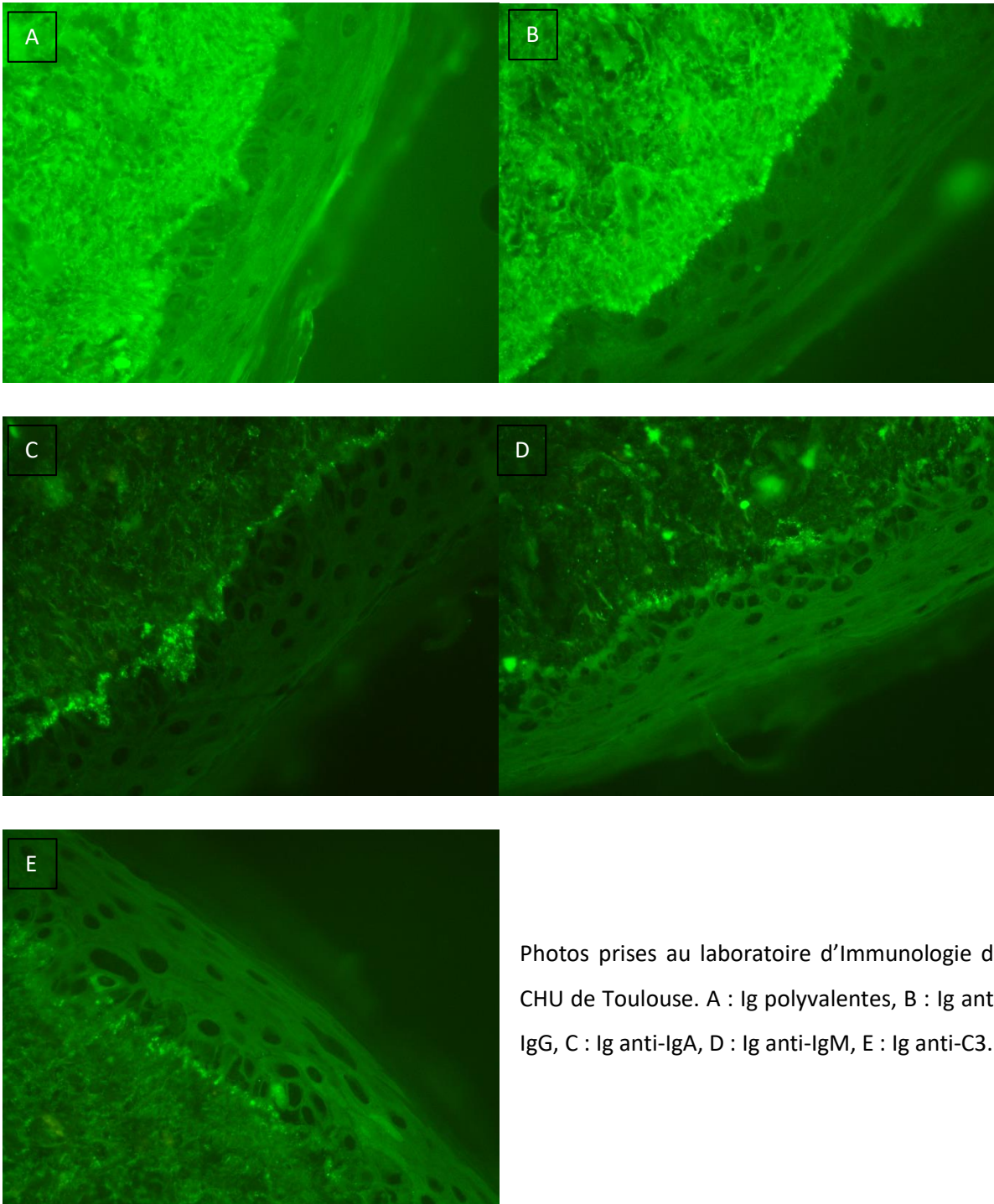
Au cours des années suivantes, ces dépôts d'immunoglobulines et/ou de composants du complément au niveau de la jonction dermo-épidermique sont considérés comme une caractéristique du LE, ainsi qu'un élément diagnostique important.

Dans l'ensemble de la littérature, le terme de bande lupique (LBT) est évoqué lorsque :

- Des immunoglobulines de type IgG, IgM, IgA et/ou composants du complément (C3, C4, etc.) sont détectés seuls ou combinés au niveau de la jonction dermo-épidermique,
- Le dépôt est de forte fluorescence, d'aspect le plus souvent granuleux⁶⁰.



Lupus érythémateux systémique – (a) Immunofluorescence directe montrant des dépôts continus, denses et granuleux d'IgG (+++++) au niveau de la jonction dermo-épidermique (LBT) (anti-IgG couplée à l'isothiocyanate, x200) SLE – (b) Immunofluorescence directe montrant des dépôts continus, denses et granuleux d'IgA (+++++) au niveau de la jonction dermo-épidermique (LBT) (anti-IgA couplée à l'isothiocyanate, x200). Issue de Mysorekar et al. Role of direct immunofluorescence in dermatological disorders. Indian Dermatology Online Journal. 2015



Photos prises au laboratoire d'Immunologie du CHU de Toulouse. A : Ig polyvalentes, B : Ig anti-IgG, C : Ig anti-IgA, D : Ig anti-IgM, E : Ig anti-C3.

2. Etude des caractéristiques du LBT

2.1. Exposition aux UV et zones biopsiées

La bonne identification de la zone de prélèvement de la biopsie est essentielle. Le gold standard repose sur un prélèvement effectué sur peau péri-lésionnelle/lésionnelle couverte ainsi que sur peau saine couverte car la sensibilité et la spécificité dépendent de la zone cutanée testée. Tout d'abord, l'intérêt d'effectuer une biopsie de peau en zone couverte permet de s'affranchir de l'exposition aux UV et donc d'une potentielle positivité non spécifique du LBT⁶¹. Ahmed et collaborateurs démontrent qu'un LBT est positif sur 77% des biopsies prélevées au niveau de l'avant-bras (zone exposée) contre 37% des biopsies prélevées au niveau du fessier (zone non exposée aux UV)⁶². Ensuite, l'étude sur peau malade ou sur peau saine ne donne pas le même type d'informations puisque, contrairement au SLE, le LBT des patients CLE n'est observable que sur peau malade^{58,63}. Ainsi, Gilliam et collaborateurs ont mené une étude sur 87 biopsies de peaux saines couvertes de patients SLE et 27 biopsies de peaux saines couvertes de patients CLE. Parmi les patients SLE, 53% présentaient un dépôt à la jonction dermo-épidermique contre 0% des patients CLE⁵⁸.

Enfin, plusieurs études démontrent que le site de prélèvement de la biopsie peut influencer la positivité du LBT. Par exemple, Weigand et collaborateurs, sur une cohorte de 71 patients atteints de DLE, détectent 100% de positivité sur biopsie de cuir chevelu, 78% sur biopsie de visage/cou, 80% de positivité sur biopsie d'avant-bras et seulement 21% de positivité sur biopsie de tronc⁶⁴. Ces valeurs élevées sont néanmoins discutables car les auteurs n'ont pas pris en compte l'exposition aux UV, en considérant que le cuir chevelu, le visage, le cou et les bras sont des zones classiquement plus exposées que le tronc.

2.2. Etude du type de dépôts

Lorsque les différents types d'Ig sont étudiées, les IgM sont les plus fréquemment retrouvées à la jonction dermo-épidermique (90% des biopsies), ensuite les IgG et ce sont les IgA les moins fréquentes⁶⁵. Un faible dépôt d'IgM le long de la jonction peut fréquemment être observé au niveau de la peau de patients non-lupiques⁶³ ou encore dans d'autres pathologies dermatologiques comme la kératose actinique et la rosacée⁶⁵. Dans 25% des échantillons de sujets sains, la biopsie de peau exposée aux UV peut présenter des IgM et du C1q mais seulement 3% présentent des IgG, IgA et C3⁶⁵. Chez les patients atteints de dermatomyosite, 50% présentent un faible dépôt d'IgM discontinu à la jonction sur biopsie de peau lésionnelle exposée aux UV, mais l'intensité est généralement insuffisante pour caractériser ces dépôts comme LBT. Jusqu'à 13,5% des patients atteints de sclérodermie systémique présentent un LBT positif, signe d'une forme plus agressive de la maladie. En résumé, la

présence d'IgM seules ne permet pas d'orienter le diagnostic vers un LBT, raison pour laquelle il est préférable de considérer l'association des IgM et des IgG pour le définir.

En ce qui concerne les différentes associations d'Ig et de complément, les plus fréquemment retrouvées sont les combinaisons IgG + IgA + IgM +/- C' et IgG + IgM +/- C' à la jonction dermo-épidermique. Parmi les 53% de biopsies positives étudiées par Gilliam et collaborateurs (voir plus haut), 21,3% présentent un dépôt d'IgG + IgM, 21,3% un dépôt IgG + IgM + C', 8,5% un dépôt IgG + IgA + IgM + C' et 6,3% un dépôt IgG + IgA + IgM. Le reste des biopsies positives (42,6%) est représenté par des combinaisons autres (IgG, IgG + IgA, IgG + C', IgM + C' et IgM seuls)⁵⁸. L'étude de Thomas T. Provost sur peau saine exposée au soleil de patients SLE présente des combinaisons légèrement différentes en terme d'effectifs car dans son étude ; 9,5% des biopsies (n = 42) présentent un dépôt en IgG + IgM, 9,5% en IgG + IgM + C', 19% en IgG + IgA + IgM + C' et 4,8% en IgG + IgA + IgM. La majorité des biopsies possède une immunofluorescence en IgM seulement (31%)⁶².

Lorsque les caractéristiques du test ont été évaluées, la sensibilité (Se) décroît lorsque plusieurs isotypes d'Ig sont retrouvés à la jonction (Se = 72,6% pour un seul isotype contre 35,3% pour 3 isotypes et du C' associé) mais la spécificité augmente jusqu'à atteindre 99,3% pour 3 isotypes différents retrouvés à la jonction associés à du C'⁶⁶. La valeur prédictive positive (VPP) est meilleure lorsque le nombre d'isotypes augmente à la jonction (97,3% contre 57,4% pour un seul isotype) et la valeur prédictive négative diminue lorsque le nombre d'isotypes augmente à la jonction (73,5% contre 67,2% pour un seul isotype)⁶⁶. Adam Reich et collaborateurs démontrent que la valeur prédictive du LBT pour le SLE est meilleure lorsque du C4 ou des IgA sont présents (100% et 86,2% respectivement) alors que la présence d'IgM est moins prédictive (59%)⁶³. En ce qui concerne le complément, le C3 est le plus souvent retrouvé⁶³.

Enfin, l'aspect du dépôt du LBT est souvent décrit comme étant granuleux. Celui-ci peut parfois être linéaire, fibrillaire ou en pointillés. Un LBT discontinu est moins spécifique et peut être observé dans de nombreuses autres pathologies comme la kératose actinique, la rosacée et sur peau témoin exposée aux UV⁶³.

2.3. Intérêt du LBT dans le diagnostic des formes CLE et SLE

Parmi les études menées sur le lupus, de nombreux auteurs ont travaillé sur biopsie de peau malade protégée des UV afin de rechercher un LBT et d'orienter le diagnostic vers un LE au sein d'une population présentant des atteintes dermatologiques suspectes. En parallèle, la recherche de LBT sur biopsie de peau saine protégée des UV permet d'orienter le diagnostic vers une forme cutanée (pas de positivité) ou systémique (LBT positif).

Le LBT peut être un outil complémentaire dans le diagnostic du lupus car celui-ci repose sur un faisceau d'arguments comprenant la clinique, l'anatomopathologie et les dosages sériques mais pour certains patients avec un profil clinique et/ou sérologique douteux celui-ci peut être un facteur pronostique. En ce qui concerne les associations avec la présence d'un LBT, on retrouve un lien avec l'activité de la maladie et les auto-anticorps. Toutefois ces données restent controversées car elles sont trop souvent équivoques.

	Nature de la biopsie	Site de biopsie	Patients SLE	Positivité LBT (≥ 1 isotype)	Patients CLE	Positivité LBT (≥ 1 isotype)
Gilliam 1974	Peau saine	Avant-bras	42	23/42 (55%)		
Gilliam 1975	Peau saine couverte	-	87	47/87 (54%)	27 (DLE)	0/27
Wertheimer 1976	Peau saine couverte	Avant-bras/cuisse	53	24/53 (45%)	11 (DLE)	2/11 (18%)
Provost 1980	Peau saine découverte	Avant-bras	62	42/62 (67%)	40	0/40
Adam 1981	Peau saine couverte	Avant-bras	27	19/27 (70%)		
Jonsson 1983	Muqueuse saine	Palais Muqueuse labiale	42	19/42 (45%)		
O'Neill 1983	-	Dos de la main	16	8/16 (50%)		
Douglas Smith 1984	Peau saine	Deltoïde	102	74/102 (73%)		
Gabrielli 1985	Peau saine couverte	Avant-bras	32	23/32 (72%)		
Weigand 1986	Peau malade +/- découverte (zone dépendante)	Cuir chevelu			9 (DLE)	9/9 (100%)
		Visage/cou			28 (DLE)	22/28 (78%)
		Bras			20 (DLE)	16/20 (80%)
		Tronc			14 (DLE)	3/14 (21%)
Gruschwitz 1988	Peau saine découverte	Dos de la main			10 patients CDLE biopsiés sur 3 sites différents	9/10 (90%)
	Peau saine couverte	Intérieur bras				8/10 (80%)
	Peau malade	Front, nez, dos de la main				10/10 (100%)
Burge 1989	Peau saine couverte	Avant-bras	19	6/19 (32%)	32 (CCLE)	1/32 (3%)
	Peau saine couverte	Muqueuse labiale	19	4/19 (21%)	29 (CCLE)	1/29 (3%)
	Peau saine couverte	Conjonctive	12	5/12 (42%)	20 (CCLE)	10/20 (50%)
George 1992	Peau malade	-	30	28/30 (93%)	31	19/31 (61%)
	Peau saine découverte	Avant-bras	31	15/31 (48%)	7	2/7 (28%)
	Peau saine couverte	Milieu du dos	23	5/23 (22%)	0	
George 1995	Peau malade	-	30	28/30 (93%)	26 (DLE)	15/26 (57%)
Cardinali 1999	Peau saine couverte	Fesse	19	15/19 (79%)	46	22/46 (48%)
Gangaram 2004	Peau malade	-	11	7/11 (64%)		
	Peau saine exposée	Avant-bras	32	20/32 (63%)		
	Peau saine non exposée	Haut de la cuisse	32	8/32 (25%)		
Alahlafi 2004	Peau saine	Avant-bras	43	27/43 (63%)		
Zecevic 2006	Peau saine couverte	Avant-bras	90	52/90 (58%)		

Tableau 6. Revue complémentaire (non exhaustive) aux données déjà présentées de la littérature du Lupus Band Test depuis 1974 à aujourd'hui.

Biologie

1. Tests biologiques sériques

1.1. Recherche d'auto-anticorps

Dans la maladie lupique, la réponse humorale, évaluée par la sécrétion d'auto-anticorps, est utilisée dans le diagnostic et parfois dans le suivi de la maladie par les auto-anticorps anti-ADNdb. Les auto-anticorps sont généralement d'isotype IgG et leur analyse moléculaire révèle un haut degré de mutations somatiques dans les régions VH. Certains auto-anticorps (ENA, anti-SSA, anti-SSB et anti-phospholipides) précèdent de plusieurs années la maladie^{34,67}. A l'inverse, les anticorps anti-Sm et anti-RNP apparaissent quelques mois avant le diagnostic, généralement de façon concomitante avec l'apparition des premières manifestations cliniques. Entre ces deux extrêmes, 2 à 3 ans avant les premiers symptômes, on constate l'apparition des auto-anticorps anti-chromatine puis des anti-ADNdb.

1.1.1. Anti-SSA/Ro et anti-SSB/La

Le système antigénique SSA/Ro et SSB/La est un système hétérogène, constitué de trois protéines différentes, la forme Ro de 52 kDa, la forme Ro de 60 kDa et la forme La. Les auto-anticorps anti-antigènes solubles de type SSA (TRIM21 pour la forme SSA 52 kDa et TROVE2 pour la forme SSA 60 kDa) sont détectés de façon fréquente chez les patients SLE (jusqu'à 50% des patients⁶⁸). En ce qui concerne les formes subaiguës de CLE, celles-ci sont très fréquemment accompagnées d'anti-SSA/Ro (70% à 90% des patients)¹². Néanmoins, ces auto-anticorps sont peu spécifiques du lupus car on les retrouve chez 80 à 90% des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren⁶⁸ et chez 3 à 11% des patients atteints de sclérodémie systémique ou encore chez 5 à 15% des patients atteints d'un syndrome de chevauchement notamment avec des polymyosites/dermatomyosites⁶⁹. L'association des anti-SSB avec les anti-SSA est rare et peu spécifique du lupus contrairement au syndrome de Gougerot-Sjögren⁶⁹.

1.1.2. Anti-Sm et anti-RNP

Les anticorps anti-Sm peuvent être dirigés contre 7 protéines différentes (B/B0, D1, D2, D3, E, F, G) qui constituent les sous unités U1, U2, U4 et U5 des petites ribonucléoprotéines nucléaires (snRNP). La réponse auto-immune est classiquement dirigée les protéines B/B0, D1 et D3. Les auto-anticorps anti-RNP réagissent avec les protéines 68 kD, A et C associées au complexe U1 qui porte également Sm (Figure 4).

Les auto-anticorps anti-Sm sont très spécifiques du SLE tandis que les anti-RNP sont retrouvés dans de nombreuses autres pathologies. Les anti-Sm sont des biomarqueurs très utilisés (et intégrés dans la classification ACR) dont la prévalence varie de 5% pour les populations caucasiennes à plus de 30% pour les patients d'origine Africaine⁷⁰. Ils sont retrouvés principalement dans des formes typiques du SLE mais peuvent être présents dans des syndromes de chevauchement (associant par exemple un lupus avec une sclérodermie et/ou myosite). Les anti-RNP sont retrouvés chez 20 à 50% des patients SLE mais comme dit précédemment, peuvent être détectés dans la sclérodermie systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou encore les myosites⁷⁰. Dans le SLE, environ 25 à 40% des patients avec des anticorps anti-RNP présentent des anti-Sm associés⁷⁰.

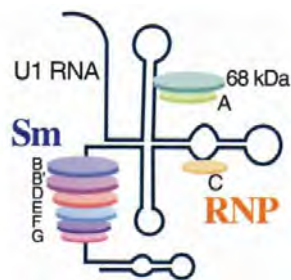


Figure 4. Structure protéique de la particule U1 SnRNP complexée à de l'ARN. Issue de P. Migliorini, « Anti-Sm and anti-RNP antibodies », *Autoimmunity*. 2005

1.1.3. Anti-ADN double brin

La réponse humorale dans le SLE est un marqueur d'activité de la maladie et cette-ci est représentée par les auto-anticorps anti-ADNdb. En comparaison à du matériel génétique exogène comme de l'ADN bactérien qui a la capacité de stimuler fortement le système immunitaire, l'ADN humain est faiblement immunogène sauf si ses CpG sont déméthylés, comme retrouvés dans le SLE⁷¹. De grandes quantités de nucléosomes/chromatine et de complexes d'ADN-histones⁷² sont retrouvées chez les patients SLE. Les nucléosomes sont les cibles des auto-anticorps anti-ADN et anti-histones, comme démontré par de nombreux tests ELISA⁷³. Ces auto-anticorps sont de type IgG en grande majorité et leur analyse moléculaire révèle un haut degré de mutations somatiques dans les régions VH⁷⁴. La présence de ce matériel dérivé de l'apoptose et de la nécrose des éléments cellulaires est donc une source importante d'auto-antigènes.

Les anticorps anti-ADNdb sont spécifiques du lupus systémique^{75,76}. Comme énoncé précédemment, leur présence est un marqueur précieux dans le diagnostic de la maladie, mais aussi dans le suivi car une augmentation des taux d'anti-ADNdb est souvent annonciatrice d'une poussée de la maladie et/ou d'une néphrite lupique^{75,76}.

1.1.4. Anti-chromatine

La prévalence des auto-anticorps anti-chromatine chez les patients SLE varie entre 50% et 90%. Leur présence peut être utilisée en conjonction avec les éléments cliniques et biologiques dans le diagnostic des lupus induits par des médicaments et dans le SLE⁷⁷. La présence de ces auto-anticorps a été reliée à la glomérulonéphrite. Il est néanmoins nécessaire de rappeler que ceux-ci sont moins spécifiques mais plus sensibles que les anti-ADNdb car on peut les retrouver dans d'autres pathologies auto-immunes (<10%) tels que les hépatites auto-immunes de type 1 ou la cirrhose biliaire primitive⁷⁷.

1.1.5. Anti-ribosomes

Les auto-anticorps anti-ribosomes sont retrouvés chez 6% à 46% des patients SLE. Ces taux variables sont expliqués par les différences d'origines ethniques des patients (par exemple 36% des patients d'origine chinoise possèdent ces auto-anticorps contre 20% de la population SLE caucasienne)⁷⁸. Ces auto-anticorps semblent être spécifiques du SLE et sont un marqueur d'activité de la maladie. En effet, ces auto-anticorps sont fréquemment retrouvés dans des formes juvéniles de SLE, avec atteinte de plusieurs organes et une progression plus rapide vers des formes sévères (neurolupus, néphrite lupique, atteintes hépatiques)⁷⁹.

1.1.6. Anti-phospholipides

Les anticorps anti-phospholipides peuvent se retrouver chez les patients lupiques : on parle de syndrome des anti-phospholipides (SAPL) secondaire. Le SAPL correspond à une thrombophilie acquise d'origine auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps anti-phospholipides, dirigés contre des phospholipides ou contre des protéines de la coagulation. La cible antigénique principale est la β -2 glycoprotéine I (β 2GP1). D'autres cibles existent mais sont de plus faible importance comme les auto-anticorps anti-cardiolipides ou les anti-phosphatidyléthanolamine. La fixation des anticorps à leur cible induit un état pro-agrégant et pro-coagulant responsable de nombreuses manifestations cliniques comme la survenue de thromboses veineuses et/ou artérielles et par des pertes fœtales. 40% des patients SLE présentent ces auto-anticorps et 20% à 40% de ces derniers développeront un accident vasculaire à 10 ans⁸⁰.

1.2. Mesure du complément

Le complément joue un double rôle dans la physiopathologie du lupus. Un déficit en composés du complément prédispose au lupus, comme évoqué précédemment alors qu'un excès d'activation joue un rôle critique dans l'altération des organes et signe une activation de la voie classique aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire médiée par un dépôt d'anticorps. Les taux de C3 et C4 sont généralement abaissés dans les formes actives de lupus même si des taux

normaux ne permettent pas d'exclure une maladie active. Une diminution du C3 associée à un taux normal de C4 indique une activation de la voie alterne dans des conditions comme le lupus mais aussi des glomérulopathies ou des déficits en facteurs H ou I. Une diminution du C4 associée à un taux normal de C3 s'observe lorsque la voie classique est hyperactivée, comme dans les angioœdèmes héréditaires³².

Anatomopathologie

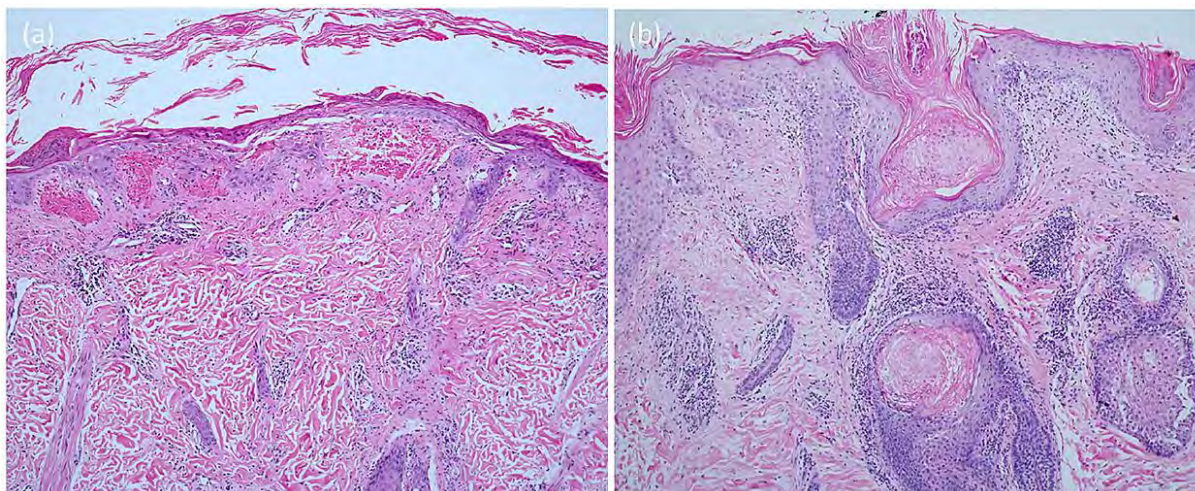
La peau est un des organes les plus impliqués dans la maladie lupique. Très schématiquement, la couche supérieure est représentée par l'épiderme, composée de kératinocytes à renouvellement continu. La jonction dermo-épidermique, comme son nom l'indique, est située entre le derme et l'épiderme. Le derme est composé de tissus conjonctifs élastiques, de vaisseaux sanguins, glandes sudoripares, vaisseaux lymphatiques et fibres nerveuses. On distingue le derme papillaire (partie la plus superficielle et fine à la jonction dermo-épidermique) du derme réticulaire. La 3ème couche, l'hypoderme, est la plus profonde. Elle est composée de tissu adipeux, de tissu conjonctif, de vaisseaux sanguins et de fibres nerveuses plus épaisses.

L'étude anatomopathologique des lésions cutanées joue un rôle essentiel dans le diagnostic du CLE. Les différentes formes de CLE peuvent présenter des aspects histologiques très différents selon le stade de la maladie et sont classées en fonction d'un aspect débutant, avancé ou tardif⁸¹ des lésions.

Les formes lésionnelles débutantes sont caractérisées par des infiltrats lympho-histiocytaires périvasculaires. Quelques images de nécrose kératinocytaire et d'altération de la vacuolisation basale peuvent être observées. Des dépôts de mucine entre les fibres collagéniques et réticulées du derme peuvent être retrouvés.

Les formes lésionnelles avancées sont caractérisées par un infiltrat lymphocytaire dense périvasculaire et péri annexiel dans le derme papillaire et réticulaire avec des dépôts abondants de mucine au niveau du derme réticulé. Il existe un amincissement focal ou continu de l'épiderme, une dégénérescence vacuolaire des cellules basales, des kératinocytes nécrosés et une membrane basale nettement épaissie. Une hyperkératose (épaississement de la couche de kératine) orthokératosique (présence de squames anucléées) ou parakératosique (présence de squames avec noyaux pycnotiques) peut être observée, associée à des bouchons cornés folliculaires et une fuite pigmentaire dans le derme supérieur.

Dans les lésions tardives, l'infiltrat de cellules inflammatoires s'atténue et on observe une atrophie épidermique, une altération vacuolaire des cellules basales, un épaississement marqué de la membrane basale, une légère dermatite d'interface, une fibro-sclérose dermique, une atrophie folliculaire et un dépôt de mucine souvent abondant dans le derme réticulaire.



Photographie (a) ACLE. Infiltration lymphocytaire périvasculaire superficielle et vacuolisation basale.
 Photographie (b) CCLE. Infiltrats lymphocytaires périvasculaires et péri-éccrines. Issues de «
 Dermatologie Manifestations, Histologic Features and Disease Progression among Cutaneous Lupus
 Erythematosus Subtypes : A Prospective Observational Study in Asians ». Kumutnart Chanprapaph et
 collaborateurs, Dermatol Ther, 2020.

Objectifs de l'étude

A partir d'une étude rétrospective monocentrique au laboratoire d'immunologie du CHU de Toulouse de 2010 à 2020, nous nous sommes intéressés :

- À ré-évaluer parmi l'ensemble des paramètres étudiés (cliniques, anatomopathologiques, LBT et sérologiques) leur efficacité dans la discrimination d'un LE vis-à-vis d'une autre dermatose (hors dermatoses bulleuses auto-immunes) et à discriminer une forme cutanée d'une forme systémique.
- A redéfinir les différents critères du LBT et d'en évaluer la pertinence dans la démarche diagnostique du LE et dans le diagnostic différentiel d'une forme cutanée et systémique.

Par la suite nous proposons des axes d'amélioration dans la prise en charge biologique du patient.

Matériels et méthode

1. Description de la cohorte

1.1. Sélection des patients

Afin de constituer l'étude rétrospective, toutes les demandes d'analyse de biopsie de peau (ainsi que quelques muqueuses et conjonctives) reçues au CHU de Toulouse de l'année 2010 à l'année 2020 incluse ont été sélectionnées à partir des données du laboratoire. La population de l'étude a été sélectionnée sur deux critères :

- Suspicion de LE renseignée par le clinicien,
- En l'absence de renseignements cliniques sur le bon d'analyse, la présence d'un dépôt à la jonction de type « IgG + IgA + IgM + C' » ou « IgG + IgA + IgM » ou « IgG + IgM », d'aspect granuleux et d'abondance variable.

1.2. Étude des dossiers

Afin de caractériser l'ensemble de la population les informations suivantes ont été collectées :

- Données démographiques :
 - o Sexe, date de naissance et âge au moment de la biopsie.
- Données cliniques :
 - o Recueil des paramètres suivant pour l'ensemble des patients au plus proche de la date de la biopsie : photosensibilité, rash cutané, arthrite, néphrite lupique, atteintes hématologiques, troubles neurologiques, ulcères buccaux/nasopharyngés, pleurésie/péricardite, présence d'un syndrome de Raynaud ou d'un syndrome sec.
- Diagnostic par rapport aux comptes-rendus le plus récent :
 - o Patients non-lupiques (65/158) : patients atteints de dermatoses (48/65 [lucite, rosacée, alopecie, eczéma et autres]) ou d'une pathologie non dermatologique (17/65 [mycose, syphilis, hépatite, polyarthrite rhumatoïde et autres]).
 - o Patients CLE (56/158) : patients pour lesquels la présentation clinique et/ou anatomopathologique était en faveur d'une forme cutanée limitée. Lorsque l'information était disponible, la caractérisation de la forme cutanée (CCLE, ACLE, SCLE) a été collectée.
 - o Patients SLE (37/158) : patients pour lesquels la présentation clinique et/ou anatomopathologique et biologique était en faveur d'une atteinte systémique, en accord avec les critères de classification de l'EULAR précédemment énoncés. 7

patients initialement diagnostiqués CLE ont évolué vers une forme SLE et ont par conséquent été classés en patients SLE.

- Données pharmacologiques : la présence d'un traitement de type hydroxychloroquine, immunosuppresseurs ou corticoïdes.
- Données anatomopathologiques : les comptes-rendus ont été récupérés au plus proche de la date du jour de la biopsie. Les caractéristiques histologiques des biopsies ont été colligées et analysées⁶⁵.

Tous les patients sans renseignements cliniques ou atteints d'une pathologie non-dermatologique ont été exclus. Toutes les biopsies incorrectement identifiées au niveau du site de prélèvement ont été exclues (Figure 1 de l'article).

2. Analyses anatomopathologiques

L'étude anatomopathologique des biopsies de peau est effectuée sur le site de l'Oncopole au CHU de Toulouse. Les comptes-rendus des patients présentant un examen anatomopathologique à la date de la recherche du LBT ont été récupérés sur le logiciel de soin ORBIS et analysés selon les critères précédemment décrits.

3. Analyses biologiques

3.1. LBT

Après réception de la biopsie de peau (transport recommandé dans du sérum physiologique), celle-ci est congelée dans de l'azote et stockée à -40°C afin de conserver une bonne antigénicité tissulaire et d'augmenter la rigidité indispensable à la coupe. Après décongélation partielle à -20°C, la biopsie est découpée en fins morceaux transversaux de 5 µm d'épaisseur sur Cryocut (LEICA) puis déposés sur une lame (5 dépôts en doublon). Les lames sont lavées avec du PBS (Phosphate Buffer Saline) pendant 10 minutes afin d'éliminer les accroches non spécifiques. Les Ig anti-immunoglobulines humaines fluorescentes : anti-globuline polyvalente anti-chaîne lourde IgG IgA IgM [ref : 74511, BIO-RAD, Hercules, CA], anti-IgG [ref : F0202, DAKO, Agilent Technologies Singapore], anti-IgA [ref : 30240, BIO-RAD], anti-IgM [ref : 30243, BIO-RAD] et anti-C3c [ref : F0201, DAKO] sont incubées 30 minutes en chambre humide à la température du laboratoire. Un lavage au PBS est effectué pendant 10 minutes afin de d'éliminer les anticorps non fixés. Les lames sont montées avec du milieu de montage (ref : 066508005.03 Nova Lite Werfen) et sont conservées dans l'obscurité avant lecture au microscope à fluorescence (LEICA). La lecture permet d'évaluer la localisation des anticorps, l'abondance, l'aspect et le ou les isotypes présents.

3.2. Dépistage : ANA sur HEp-2 : principe, dilution, différents aspects

Le test de dépistage des ANA repose sur la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 (ref : 26102, KallestadTM, BIO-RAD). Celles-ci sont issues de cellules de carcinomes laryngés humains possédant un noyau de grande taille et plusieurs nucléoles. Leur réplication rapide permet d'obtenir différents stades du cycle cellulaire en culture, favorisant ainsi la détection de certains ANA dirigés contre des antigènes présents dans certaines phases du cycle cellulaire. L'anti-immunoglobuline de choix au laboratoire pour la détection des ANA est couplée à la fluorescéine et dirigée contre les chaînes légères et lourdes des immunoglobulines du patient (conjugué FITC BIO-RAD). Le dépistage s'effectue à une dilution du sérum initiale au 1/160^{ème}. En cas de positivité, s'ensuit la détermination du titre en auto-anticorps qui est donné grâce à la dernière dilution du sérum pour laquelle on observe une fluorescence positive. A noter que dans la population le taux des ANA augmente avec l'âge et que certains états physiopathologiques (grossesse, infections) peuvent induire une positivité de ce test⁸².

Lorsque les cellules présentent une fluorescence uniforme des mitoses et du noyau l'aspect est considéré comme homogène et s'observe principalement avec les anticorps anti-ADN, anti-chromatine ou anti-nucléosome (aspect AC-1 de la classification ICAP Anapattern)⁸³. Un aspect moucheté fin du noyau peut faire évoquer des anticorps anti-SSA, anti-SSB (aspect AC-4)⁸³ ou des anti-Sm. L'identification de la cible antigénique passe ensuite par des techniques complémentaires.

3.3. Identification des auto-anticorps

3.3.1. Extractable Nuclear Antigens (ENA) sur Bioplex

Les ENA sont recherchés devant toute positivité sur HEp-2 pour des titres > 1/160. La technique de routine du laboratoire repose sur le panel Bioplex (Luminex©) et comprend la recherche des anti-SSA 60 kDa (TROVE2), -SSA 52 kDa (TRIM21), -SSB, -Sm, -Sm-RNP, -RNP A, -RNP 68, -chromatine, -ribosomes et -ADNdb. La technique est basée sur de la fluorimétrie de flux en multiplex (BioPlex© 2200 System ANA Screen with MDSS, Biorad). Les seuils de positivité pour les auto-anticorps sont fixés à 0,9 indice d'anticorps IA (concentration seuil d'anticorps correspondant au 99ème percentile des valeurs obtenues dans une population saine) pour l'ensemble des paramètres sauf les anti-ADNdb dont le seuil est exprimé en UI/mL avec un seuil de positivité > 10 UI/mL.

3.3.2. Anti-ADN

Historiquement, le test de référence de détection des auto-anticorps anti-ADN natif repose sur le test de Farr mais celui-ci n'est plus utilisé en laboratoire de routine. Dans les cas où une discordance est observée entre le résultat obtenu sur HEp-2 et la détection d'anti-ADNdb sur le Bioplex, la

recherche de ces auto-anticorps peut être effectuée par immunofluorescence indirecte sur le kinétoplaste du parasite *Crithidia luciliae* (Kallestad© BIO-RAD) car celui-ci est particulièrement enrichi en ADNdb. Ce test est très spécifique du lupus (>95%), mais peu sensible (20-35%)⁸⁴.

3.4. Dosage du complément

Le dosage pondéral des fractions C3 et C4 du complément s'effectue sur COBAS© 8000 (Roche) par immunoturbidimétrie. Les valeurs normales sont comprises entre 0,72 et 1,51 g/L pour la fraction C3 et entre 0,11 et 0,34 g/L pour la fraction C4.

3.5. Etude statistique

Les données quantitatives ont été analysées par un test de Student pour les tests mono-paramétriques (test bilatéral, $p < 0,05$) et des tests ANOVA ont été effectués pour l'analyse des données multiparamétriques ($\alpha=0,05$) sur Prism 9.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA). Les données qualitatives ont été analysées par le test de Fisher et les odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95% ($\alpha = 5\%$) ont été calculés. Un facteur de correction statistique, False Discovery Rate (FDR) a été calculé rendant ainsi le seuil de significativité des tests à $p < 0,01$ (<https://www.sdmproject.com/>). Pour les tests ANOVA le seuil de significativité a été re-calculé par la méthode Tukey avec un $p < 0,05$. Afin d'identifier l'impact des paramètres sérologiques combinés au LBT dans la distinction des patients CLE et SLE, un modèle de régression logistique binaire multivarié a été effectué (SPSS 25.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Les variables d'intérêt ont été sélectionnées à partir des OR précédemment calculés avec $p < 0,2$.

Article. Triple association: lupus band test, anti-chromatin and complement reduction best predicts systemic development at lupus erythematosus diagnosis

Caroline Carlé¹, Françoise Fortenfant¹, Marie Tauber^{2,3}, Emilie Tournier⁴, Carle Paul², Chloé Bost^{1,3*}, Yves Renaudineau^{1,3*}

1. Immunology laboratory, Institut Fédératif de Biologie, Toulouse University Hospital Center, France

2. Department of Dermatology, Toulouse University Hospital Center, France

3. INFINITY, Toulouse Institute for Infectious and Inflammatory Diseases, INSERM U1291, CNRS U5051, University Toulouse III, Toulouse, France.

4. Department of Pathology, University Cancer Institute, Oncopole, Toulouse, France.

*Have contributed equally as senior authors in this work

Authors: Caroline Carlé: caroline.marie.carle@outlook.fr; Fortenfant Françoise: fortenfant.f@chu-toulouse.fr; Marie Tauber: tauber.ma@chu-toulouse.fr; Emilie Tournier: tournier.e@chu-toulouse.fr; Carle Paul: carle.p@chu-toulouse.fr; Bost Chloé : bost.c@chu-toulouse.fr; Renaudineau Yves: renaudineau.y@chu-toulouse.fr

Corresponding author: Dr Renaudineau Yves: renaudineau.y@chu-toulouse.fr

Institut Fédératif de Biologie, Laboratoire d'immunologie, CHU Purpan, 330 avenue de Grande Bretagne, 31000 Toulouse

Declarations of interest: none

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Abstract

A positive lupus band test (LBT) is frequently present in patients with lupus erythematosus (LE) but its capacity to discriminate cutaneous (C)LE from systemic (S)LE is debated, as well as its association with serum antinuclear antibodies (ANA) and complement reduction. Among the 158 patients, 56 received retrospectively the diagnosis of CLE, 37 have SLE and 65 other skin disorders. Considering 29 clinical, histopathologic, LBT, and serological parameters: 5 parameters were effective in distinguishing LE from other skin disorders (e.g. skin photosensitivity, LBT positivity, basal vacuolar changes, thickening of the basement membrane, and anti-SSA-60kDa); and 8 parameters were able to separate SLE from CLE (e.g. arthritis, lupus nephritis, hematological manifestations, Raynaud/sicca manifestations, anti-chromatin, anti-dsDNA, and low levels of C3/4). A positive LBT was further determined to be associated with systemic manifestations when associated with anti-chromatin response and complement reduction, and this triple association predicts the development of systemic symptoms.

Key words: lupus erythematosus, lupus band test, anti-chromatin, complement

Highlights:

- Lupus band test (LBT) is effective for classifying patients with lupus erythematosus (LE).
- LBT is associated with lupus nephritis and hematological manifestations.
- When associated with anti-chromatin antibodies and complement reduction, LBT is predictive for systemic (S)LE development.

1. Introduction

Among inflammatory skin disorders, lupus erythematosus (LE) is an autoimmune disease classically encountered in women at childbearing age but LE can also occur in both sexes and at more mature ages. Diagnosis and subclassification of LE are based on the combination of clinical, histopathological, and serum (autoantibodies, complement) abnormalities^{1,2}. Clinical presentation in LE represents a continuum from skin lesions un-accompanied by extra-cutaneous signs, referred to as cutaneous (C)LE, to progressive multi-systemic (S)LE. Following LE diagnosis, 10-25% patients will develop SLE within 3 years³. Histopathological LE skin analysis reveals abundant apoptotic bodies along the dermo-epidermal junction, traducing an excessive keratinocyte apoptotic process leading to basal vacuolar epidermal changes⁴. This results from immunological alterations based on immunoglobulin (Ig) deposition, perifollicular T and B lymphocytes tagging along the dermo-epidermal junction, and local inflammation leading to a thickening of the basement membrane in relation to apoptosis of keratinocytes. Introduced in 1963⁵, the lupus band test (LBT) explores Ig deposit and C3 complement fraction deposition at the dermo-epidermal junction. A positive LBT associated with LE typically includes IgM, IgG +/- IgA isotypes +/- C3 deposition in a granular and abundant pattern⁶⁻¹⁰.

Recent advances in the pathophysiology of LE prompt us to redefine the interpretation criteria of the LBT in association with clinical, histological and serological data¹¹⁻¹³. To this end, a retrospective study was designed by selecting 158 individuals tested for LBT and suspected of LE. Next, 29 criteria (including LBT) to differentiate LE from other skin disorders and to dichotomize CLE from SLE patients were evaluated. Moreover, associations between LBT with systemic clinical and biological parameters were further appreciated according to the LE status and the subsequent development into a systemic form.

2. Material and methods

2.1. Patient selection

A retrospective monocentric study was conducted from January 2010 until December 2020 in the Immunology Laboratory of Toulouse University Hospital. Patients tested for direct immunofluorescence on skin biopsies, at the request of the clinicians, were selected using two criteria: a suspicion of LE and/or a positive LBT assay with non-linear immunoglobulin deposition. As reported in figure 1 and following exclusion of patients without available clinical data or unknown biopsy site localization, 158 patients were classified according to their medical records into 3 groups: other skin disorders (non-LE patients), CLE patients¹⁴ and SLE patients based on the 1997 American College of Rheumatology criteria¹⁵. Data collected from the medical records include demographic data (sex, age), medications (hydroxychloroquine, steroids, and immunosuppressant), clinical manifestations (based

on 2012 EULAR criteria: skin photosensitivity, cutaneous rash, arthritis, biopsy proven lupus nephritis, hematological manifestations, neurological manifestations, oral ulcers, pleural/pericardial effusion), and association with Raynaud/sicca manifestations. This study has received the authorization number DC20162804 from the French ethical Southwest and Overseas committee (SOOM 2).

2.2. Lupus band test (LBT)

LBT was performed on 3 to 4 mm punch biopsy specimens, for which skin biopsies were cryopreserved, cut (5 μ m) and processed for direct immunofluorescence using a fluorescein-coupled polyvalent antiglobulin against human heavy chains (ref:74511, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA), anti-human IgG (ref:F0202, Dako, Agilent Technologies, Singapore), anti-human IgA (ref:30240, Bio-Rad), anti-human IgM (ref:30243, Bio-Rad) and anti-C3c fraction (ref:F0201, Dako) as previously described¹⁶. Positive LBT was defined by the presence at the dermo-epidermal junction of IgM and IgG +/- IgA deposits. LBT abundance, granular staining and C3 staining were further reported.

2.3. Histological and serological data

Histopathological reports and serological parameters were selected closest in time to the LBT biopsy date, when available. The following parameters were analyzed according to the histological definition of cutaneous lupus¹⁷: basal vacuolar change, hyperkeratosis, thickening of the basement membrane, mucin imbibition in the dermis, apoptotic keratinocytes, and pigmentary incontinence in the dermis. Blood samples were tested for presence of anti-nuclear antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence (IFI) on human epithelial type 2 (HEp-2) cells with an optimal cut off value of 1:160 (ref: 26102, Bio-Rad). Specific autoantibody (Ab) investigations for anti-chromatin, anti-double-stranded (ds)DNA, anti-ribosome, and extractable nuclear Abs (ENA: anti-SSA 60 kDa, -SSA 52 kDa, -SSB, -Sm, -Sm-RNP, -RNP A, -RNP 68) were performed on BioPlex© (Bio-Rad). As recommended by the manufacturer, the positive cut-off was fixed at 0.9 Ab index (value range 0-9). Ponderal complement fraction reduction for C3 (<0.72 mg/L) and C4 (< 0.11 mg/L) were assessed on COBAS© 8000 (Roche).

2.4. Statistics

For qualitative data, Fisher's exact test was performed, and if necessary, Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. Quantitative data, presented as mean +/- standard error of the mean (SEM), were compared using Student's assay or ANOVA when more than two groups were analyzed. Post-hoc corrections were used for multiple corrections to consider positivity at $p < 0.01$ for Fisher's exact test with a false Discovery Rate (FDR, <https://www.sdmproject.com/>), and a $p < 0.05$ for ANOVA with Tukey's method. We performed a multivariate binary logistic regression model (using SPSS 25.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) to identify the impact of serological parameters combined to LBT

positivity to discriminate SLE and CLE. Variables of interest were selected based on the previously calculated OR with a p-value <0.2. All other tests and figures were built on Prism 9.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

3. Results

3.1. Patients' characteristics

158 patients were included in the study. Among them, the final diagnosis was as follows: 56 CLE patients (including 16 confirmed after 2 years of follow-up), 37 SLE patients (including 7 initially defined as CLE) and 65 patients with other skin disorders (non-LE patients). The mean age at the date of skin biopsy was 49.4 +/- 1.32 years and among them 117/158 (74%) were women (Table 1). Age, sex and use of steroids and immunosuppressive treatments were equally distributed between CLE, SLE and other skin disorders. An increased use of hydroxychloroquine was reported in the LE group (p=0.0001). Among the 65 other skin disorders subgroup, immune dermatoses were predominant 42/65 (64.6%) including psoriasis (n=7), alopecia (n=4), lichen planus (n=4), and bullous pemphigoid (n=2); followed by systemic diseases 13/65 (20%), such as dermatomyositis (n=6), and Sjögren's syndrome (n=2); and non-immune diseases 10/65 (15.4%).

3.2. LE patients versus non-LE patients, discriminating parameters

The characterization of LE and LE subtypes, in addition to clinical characteristics, relies on histological parameters, LBT results, and serological data as reported in Table 2. Indeed, the 9 clinical parameters, LBT, 6 histological parameters, and the 13 serological parameters were classified into three groups whether: (i) parameters allowed to distinguish LE (CLE+SLE) from other skin disorders, but not CLE from SLE (group 1); (ii) parameters were effective to dichotomize SLE from CLE among LE patients (group 2); and (iii) parameters were equally distributed between groups (group 3).

As presented in Figure 2A/B, 5/31 (16.1%) parameters were effective for distinguishing LE from other skin disorders, but not SLE from CLE. This group's parameters (group 1) included in addition to LBT positivity that will be explored next: skin photosensitivity (OR=11.6; 95% CI: 3.0-51.6, p=0.0001); two histological criteria: presence of vacuolar change involving epidermis basal layer (OR=21.5; 95% CI: 3.1-236, p=0.0003) and a marked thickening of the basement membrane (OR=infinity; 95% CI:[∞], p=0.009); plus anti-SSA 60 kDa Ab detection as serological criteria (OR=18.6; 95% CI:3.0-196, p=0.0001).

3.3. CLE patients versus SLE patients, discriminating parameters

Parameters that were effective to distinguish SLE from CLE patients (Group 2, Figure 2A/C) included the presence of systemic features such as arthritis (OR=11.0; 95% CI:3.5-33.2, $p=3 \times 10^{-5}$), biopsy proven lupus nephritis (OR=infinity; 95% CI:[∞], $p=0.003$), hematological manifestations (OR=9.9; 95% CI: 2.5-34.8, $p=0.0005$), and the presence of Raynaud/sicca manifestations (OR=5.7; 95% CI: 1.6-20.4, $p=0.01$). Less common SLE-associated manifestations such as neurological manifestations, oral ulcers, and pleural/pericardial effusion were not reported in our cohort (group 3). No associations were observed with histological parameters and LBT in group 2 parameters. Group 2 immune biological markers included anti-chromatin positivity (OR=16.9; 95% CI:3.5-77.9, $p=4 \times 10^{-5}$), anti-dsDNA detection (OR=5.7; 95% CI:1.6-17.5, $p=0.008$), and a low level of C4/C3 complement fractions (C3: OR = 7.6; 95% CI: 1.9-27.2, $p = 0.005$; C4: OR=11.3; 95% CI:2.5-53.9, $p=0.001$).

3.4. Lupus band test

As presented in Figure 3A/B (and data not shown), a positive LBT, defined at least by the deposition of IgM and IgG at the dermo-epidermal junction, was observed in 46/93 (49.4%) LE patients compared to 13/65 (20%) patients with other skin disorders (OR=3.9; 95% CI: 1.9-8.1, $p=0.0002$). In order to improve the LBT capacity to discriminate LE from other skin disorders, LBT characteristics were compared to LBT positivity alone. Indeed, OR was only slightly increased when considering LBT with an abundant Ig staining (OR=8.3; 95% CI: 1.6-9.4, $p=0.0001$) and similar OR were retrieved when considering a positive LBT with C3 staining (OR=3.7; 95% CI: 1.6-10.5, $p=0.003$) and a granular staining (OR=3.1; 95% CI: 1.4-6.7, $p=0.004$). The LBT capacity to distinguish LE from other skin disorders varies between lesional skin biopsies (122/158, 77.2%: OR=3.5; 95% CI: 1.5-7.9, $p=0.002$) as compared to non-lesional skin biopsies (36/158, 22.8%: OR=4.66; 95% CI: 0.9-24.3, $p=0.12$), which suggests giving preference to lesional skin biopsies for LBT. None of these LBT characteristics including biopsy skin location were effective to dichotomize SLE from CLE among LE patients.

3.5. Lupus band test and its combination with clinical, histological, and serological parameters

To further test whether LBT positivity may help to characterize a subset of patients, LBT combinations with clinical, histological, and serological parameters were evaluated. As presented in Figure 4A/B within the whole population (LE and other skin disorders), LBT positivity was associated among the 9 clinical parameters tested with biopsy proven lupus nephritis (OR=8.5; 95% CI: 1.9-40.7, $p=0.004$) and hematological manifestations (OR=5.5; 95% CI: 1.7-14.7, $p=0.002$), which are two main SLE-associated systemic manifestations. In addition, LBT positivity associations were retrieved with anti-chromatin Abs (OR=7.42; 95% CI:2.4-21.8, $p=0.0009$), anti-dsDNA Abs (OR=8.5; 95% CI:2.4-29.3, $p=0.0006$), low levels of C4/C3 (C4: OR=9.3; 95% CI:1.9-43.8, $p=0.002$; C3: OR=7; 95% CI:1.8-24.6, $p=0.003$), anti-Sm

Abs (OR=11.3; 95% CI:1.8-129.8, $p=0.008$), anti-Sm RNP Abs (OR=13.7; 95% CI:1.8-153.9, $p=0.003$), anti-RNP A Abs (OR=8.8; 95% CI:2.2-41.6, $p=0.003$), and anti-ribosome Abs (OR=+infinity, 95% CI:2.2-+infinity, $p=0.01$). No associations were retrieved with ANA titer $\geq 1:160$, anti-RNP 68 Abs, anti-SSA 60 kDa Abs and anti-SSA 52 kDa Abs, and histological parameters. Interestingly, when using a univariate analysis approach with OR determination (Figure 4C), a positive LBT assay slightly improves serological parameters including anti-chromatin Ab positivity (OR=23.4; 95% CI: 3.5-256, $p=0.0001$), anti-dsDNA Ab positivity (OR=10.4; 95% CI: 2.4-49.2, $p=0.001$), C4 reduction (OR=20; 95% CI: 2.7-222.5, $p=0.0006$) and C3 reduction (OR=10; 95% CI: 2.1-47.8, $p=0.002$). Other Abs combined with a positive LBT were tested but were not relevant (data not shown).

3.6. Coupling the Lupus Band Test with serology to predict development to SLE

Next, we further explored whether coupling LBT determination with serology may help to predict in a subset of LE patients at diagnosis their development from CLE to SLE. To test such a hypothesis, first the serological status was compared between 6 LE patients who developed SLE (1 patient was excluded because of missing data) as compared to 16 LE patients who have not developed SLE in their follow-up (mean 5.06 years ranging from 2 to 11 years). Within the subset of patients positive in the LBT assay (Figure 5A), anti-chromatin Abs, anti-dsDNA Abs and a reduction of C3/C4 complement fractions were restricted for those who developed SLE, except one SLE patient with a negative LBT. In contrast (Figure 5A/B), anti-RNP A, anti-SSA 60 kDa, and anti-SSA 52 kDa Abs were independent from the SLE/CLE status development and from the LBT status.

Second to further validate such an association, serological data from anti-chromatin Abs, anti-dsDNA Abs, C3 and C4 fractions were compared between CLE ($n= 26$ LBT+, $n= 21$ LBT-) and SLE ($n= 20$ LBT+, $n= 17$ LBT-) subsets (Figure 5C). Anti-chromatin Abs ($p<10^{-4}$), C3 ($p=0.001$) and C4 ($p=0.007$) reductions characterized the SLE patients with a positive LBT, which was not the case with regards to anti-dsDNA Abs in this reduce cohort. This observation needs however to be weighted since the comparison of regression equations in a multivariate logistic model confirm serological parameter capacity to discriminate SLE from CLE when LBT positivity is added ($R^2=4.41$, 5 ddl $F=25.38$, $p<0.001$) or not ($R^2 = 3.96$, 4 ddl, $F=24.18$, $p<0.001$), in this model LBT capacity to discriminate SLE and CLE was $p=0.107$ (data not shown). Altogether, these results support, when a LBT is encountered positive, to further explore anti-chromatin Ab positivity and/or complement fraction reduction to predict a systemic evolution for a subset of LE patients.

4. Conclusion

In this retrospective monocentric study, a re-evaluation of the utility of the LBT in the diagnosis of LE was investigated. We found that, in our cohort, a positive LBT is (i) effective in discriminating LE patients from other skin disorders but not effective in discriminating CLE from SLE patients; (ii) associated with systemic clinical manifestations such as lupus nephritis, hematological manifestations, and SLE-associated immunological parameters as anti-chromatin/dsDNA Abs and low levels of C3/C4 complement fractions; (iii) a better tool to diagnose SLE patients when combined with serological examination and (iv) may be predictive for systemic development when combined with anti-chromatin Abs and/or reduced levels of C3 and C4 complement fractions.

Diagnosis of LE relies on the association of clinical, serological, histopathological features, and the detection of tissue bound immune complexes through direct immunofluorescence in the LBT assay. In agreement with the literature¹³, our study retrieved key elements (group 1 parameters) associated with LE including skin photosensitivity that results from an unusual reaction to sunlight exposure, leading to enhanced epithelial cell apoptosis (corresponding to vacuolar degeneration in basal cells) with apoptotic blebs containing the autoantigens SSA 60 kDa (Ro) and SSB (La) antigens. Therefore, anti-SSA 60 kDa Abs (with or without anti-SSB Abs) represent the hallmark of LE from 60-80% in CLE to 40% in SLE¹⁸ and can be detected up to 9.4 years from first detection to SLE diagnosis¹. A protective role for Ro/SSA 60 kDa is further suspected based on the observation that mice lacking TROVE2 gene (encoding for SSA 60 kDa) develop a systemic lupus-like syndrome with glomerulonephritis coupled with the detection of anti-chromatin Abs¹⁹. Within LE group 1 parameters, we have further reported that LBT positivity was independent from skin photosensitivity, histological parameters revealing epithelial apoptosis and anti-SSA 60 kDa Ab detection in agreement with some previous studies^{20,21}.

How can it be explained that LBT is associated with systemic LE manifestations including kidney nephritis and hematological manifestations? A common process of pathogenesis between skin and kidney was recently proposed through the comparative analysis of skin and kidney biopsies at a single-cell RNA sequencing level¹¹. In addition, it has been further described that part of the Ig spectrum implicated in LBT and lupus nephritis is related to anti-chromatin Abs^{22,23} and a relation also exists between anti-chromatin Abs and leukopenia²⁴. Indeed, anti-chromatin Abs have been demonstrated to bind skin and kidney basement membrane structures with high affinity. In skin, UV radiation activates matrix metalloproteases that disrupt epidermal membrane and, in turn, make epidermal membrane and apoptotic keratinocyte bodies accessible to chromatin immune complexes^{25,26}. Accordingly, a question that remains to be solved is related to the origin of the chromatin in the skin from local production, from circulating immune complex deposition, or from a defective skin

chromatin degradation process due to the loss of DNase I activity. Another question is related to the association reported between LBT and disease activity, in previous studies^{7,9}. Answering these questions may help to understand our observations showing that LBT is associated with anti-chromatin Abs in a subset of patients with systemic manifestations. In addition, the question of immunoglobulin specificities in forming immune complexes along the dermo-epidermal junction in CLE remains to be explored further.

In our study, the LBT assay demonstrated potential to assist with the diagnosis of LE, while being ineffective in determining CLE from SLE, as previously described by other authors^{27,20}. Important discrepancies are however reported between studies regarding LBT capacity to differentiate LE subsets, which may be explained in part by the characteristics of the skin biopsies: lesional/non-lesional areas; sun exposure or not; and body location. These parameters were not well controlled in our retrospective study since lesional skin biopsies represented 77.2% of the biopsies and data related to location and sun exposure were not always available. In order to solve this point, a consensus is emerging to favor lesional and non-exposed skin biopsies^{7,10}. Another debate is related to the nature of the deposited components (IgM, IgG, IgA, C3), morphology (granular, linear), and brightness of the fluorescent band^{7-9,20,28-30}. Indeed, LBT characteristics complete the specificity of the LBT when present, but their capacity to discriminate LE subtypes seems to be moderate as reported in our study and need to be combined with other parameters.

Our study had limitations (retrospective study, small number of patients, no control on the biopsy origin, and no follow-up with patients), which are counterbalanced by an extensive clinical examination, histological analysis, and LBT realization coupled with laboratory tests including ANA determination and related ANA specific Abs in order to better characterize the LE spectrum.

In conclusion, because the LE clinical spectrum is wide, the use of biomarkers to facilitate early diagnosis, disease management but also identify LE patients with poor prognosis (systemic evolution) is warranted. Accordingly, and in addition to the tryptic LBT positivity, anti-chromatin Abs and complement reduction as described in this manuscript, new biomarkers are currently under development in SLE as well as CLE in order to answer these questions. They include skin transcriptomic profiles^{31,32}, proteome analysis³³, and microbiome studies³⁴.

Acknowledgements: We are grateful to Dr. Wesley H. Brooks (Tampa, USA) for editorial assistance.

Figures

Figure 1. Flow chart of the retrospective study conducted between January 2010 and December 2020 in order to re-evaluate the place of the lupus band test (LBT) for lupus erythematosus diagnosis and potential development to cutaneous (C)LE or systemic (S)LE.

Figure 2. Discriminating parameters for lupus erythematosus (LE) and LE subset discrimination between cutaneous (C)LE and systemic (S)LE. A. Clinical parameters, lupus band test (LBT), histological, and serological associations compared between lupus erythematosus (LE) and other skin disorders (in blue) and between systemic (S)LE and cutaneous (C)LE (in red). Data are represented as $-\log(p \text{ value})$ with a significant threshold fixed at 2 corresponding to $p \leq 0.01$ as established using a post-hoc FDR (False Discovery Rate) test. **B.** Odds ratio and confidence interval (95% CI) are indicated for significant ($p \leq 0.01$) LE associated parameters (group 1) that allow discrimination of LE from other skin disorders. **C.** Group 2 SLE associated parameters ($p \leq 0.01$) that allow discrimination of CLE from SLE patients.

Figure 3. Lupus band test (LBT) capacity to discriminate LE and LE subsets. A. Positive Lupus Band Test (LBT) and LBT parameters according to C3 complement deposition, abundance, granular deposition and skin characteristics (lesional, non-lesional) compared between Lupus Erythematosus (LE) and other skin disorders (in blue) and between systemic (S)LE and cutaneous (C)LE (in red). Data are represented as $-\log(p \text{ value})$ with a significant threshold fixed at 2 corresponding to $p \leq 0.01$ as established using a post-hoc FDR (False Discovery Rate) test. **B.** Odds ratio and confidence interval (95% CI) are indicated for significant LBT parameters ($p \leq 0.01$) that allow to discriminate LE from other skin disorders.

Figure 4. Lupus band test (LBT) associations. A. LBT associations with clinical, histological and serological parameters among the whole patient group (lupus erythematosus [LE] and other skin disorders, purple) and within the LE subgroup (cutaneous and systemic LE, green). Data are represented as $-\log(p \text{ value})$ with a significant threshold fixed at 2 corresponding to $p \leq 0.01$ as established using a post-hoc FDR (False Discovery Rate) test. **B.** Odds ratio and confidence interval (95% CI) are indicated for significant clinical and serological parameters ($p \leq 0.01$) associated with a positive LBT in the whole patient group. **C.** Odds ratio and 95% CI are indicated for serologic parameters coupled with a positive LBT to discriminate SLE from CLE.

Figure 5. Lupus band test association (LBT) with anti-chromatin antibodies and/or complement reduction highlights lupus erythematosus (LE) patients with systemic evolutions. A. Serological characteristics of LE patients with a positive LBT who have not evolved to a SLE (n=3) or CLE (n=5). **B.** Serological characteristics of LE patients with a negative LBT who have not evolved to a SLE (n=3) or CLE (n=11). **C.** Quantitative values for anti-chromatin antibodies, anti-double strand (ds)DNA antibodies, C3 and C4 complement fractions among SLE patients (LBT positive n=20, LBT negative n=17) and CLE patients (LBT positive n=26, LBT negative n=21), test performed with ordinary one-way ANOVA using the post-hoc Tukey's correction ($\alpha=0.05$).

Figure 1.

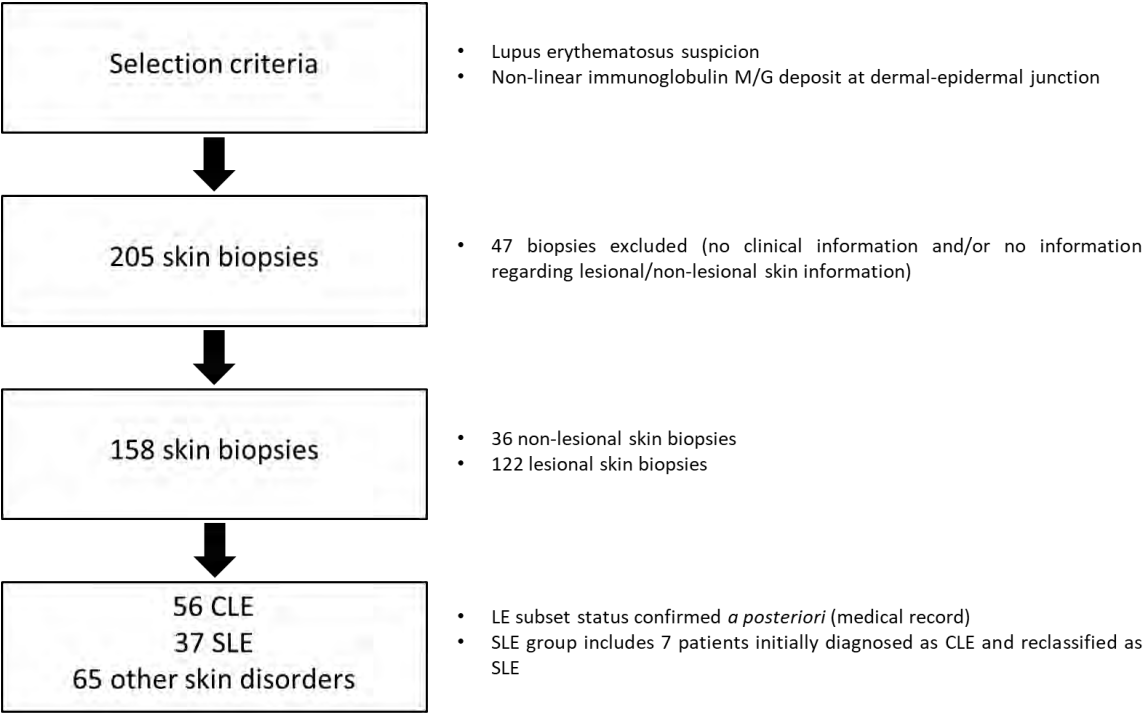


Figure 2.

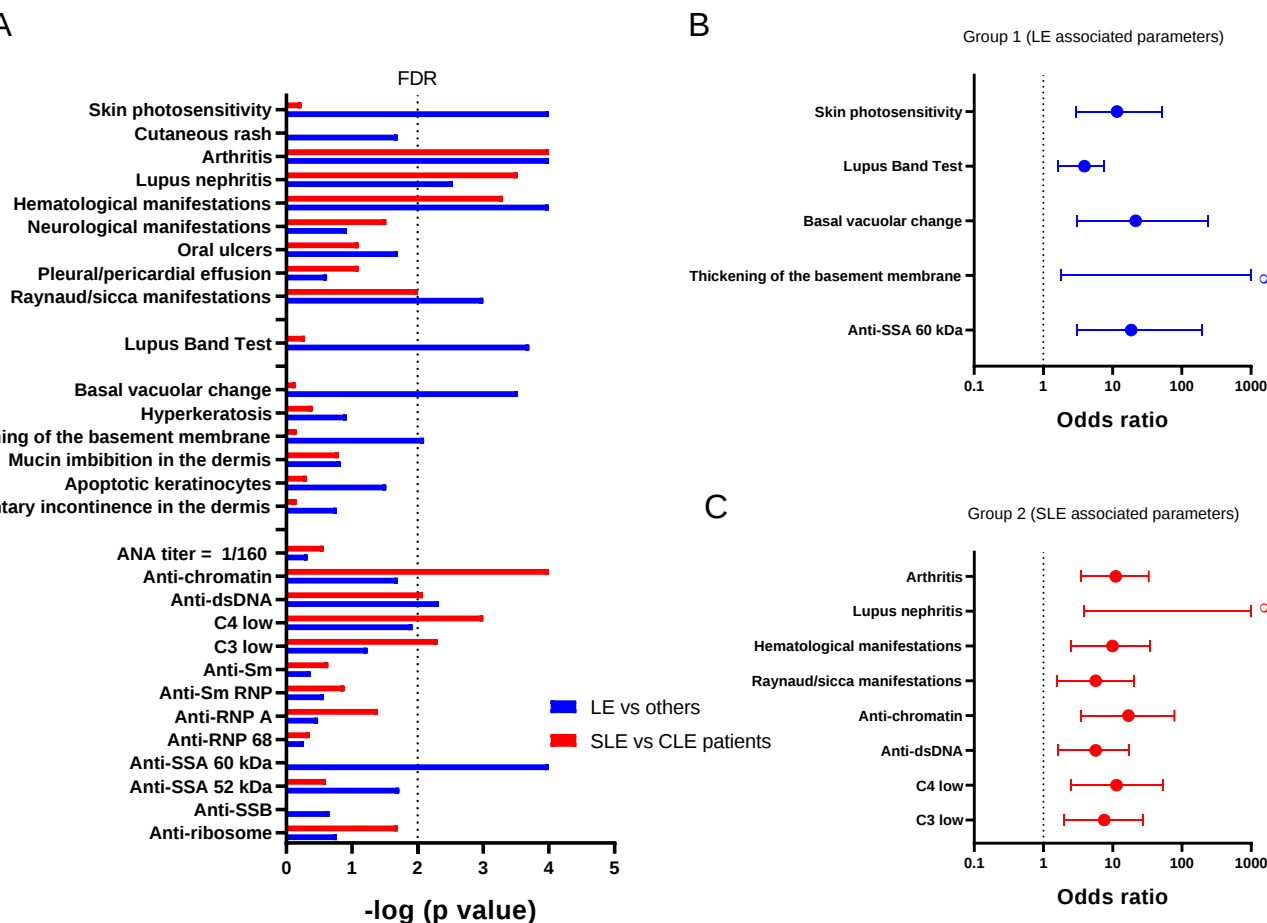


Figure 3.

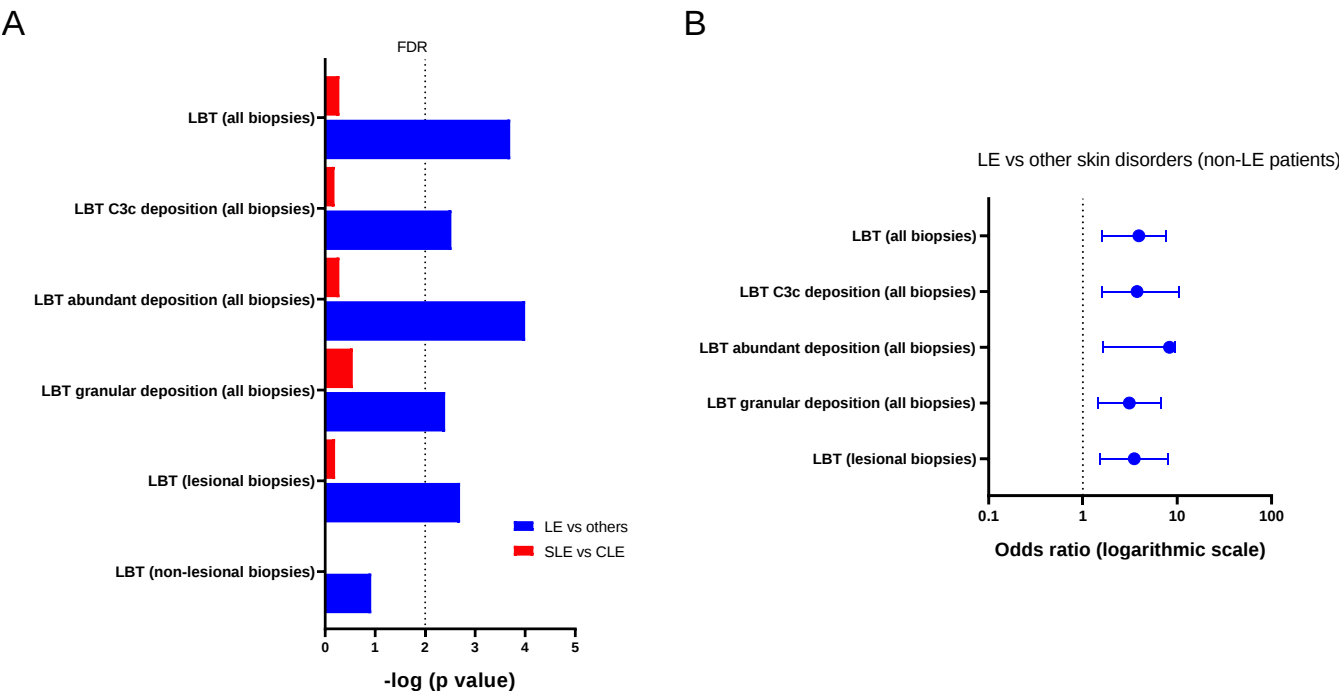


Figure 4.

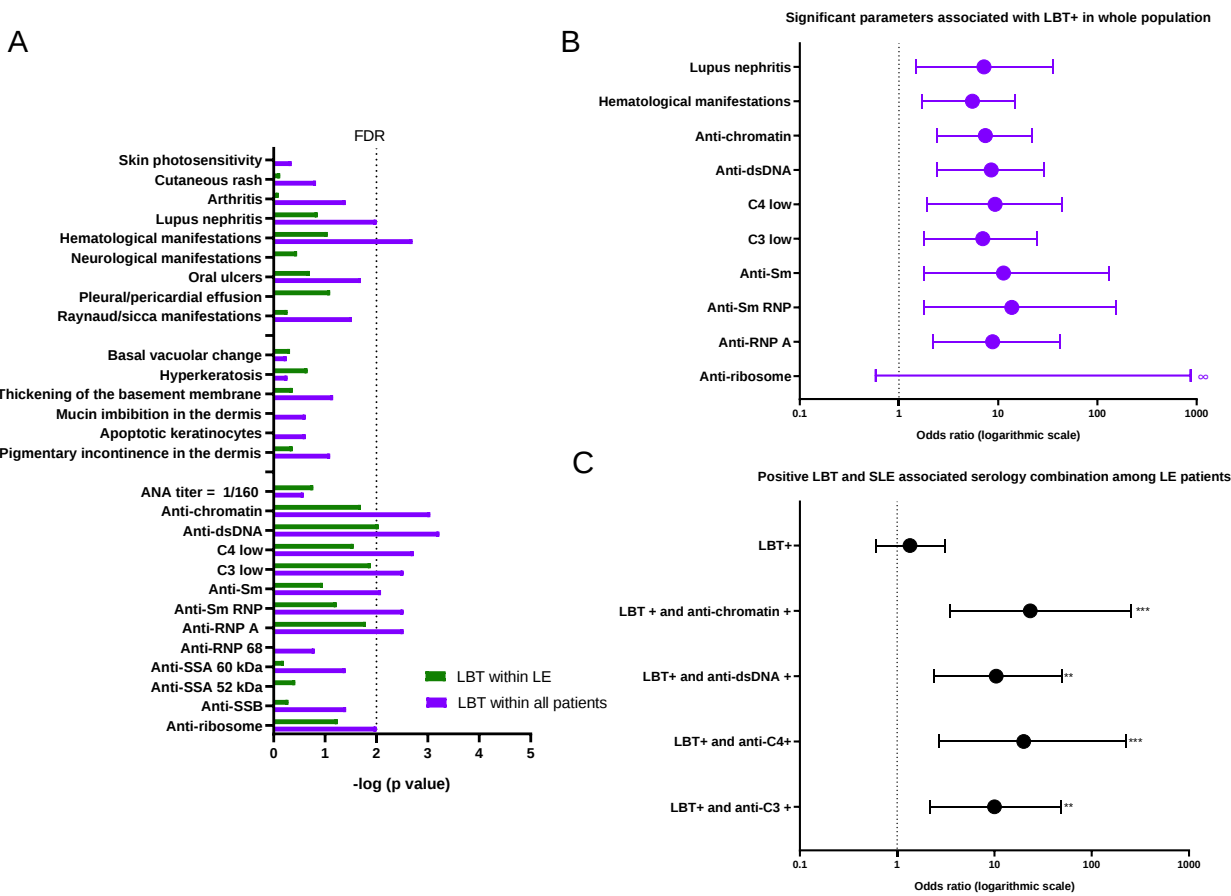


Figure 5.

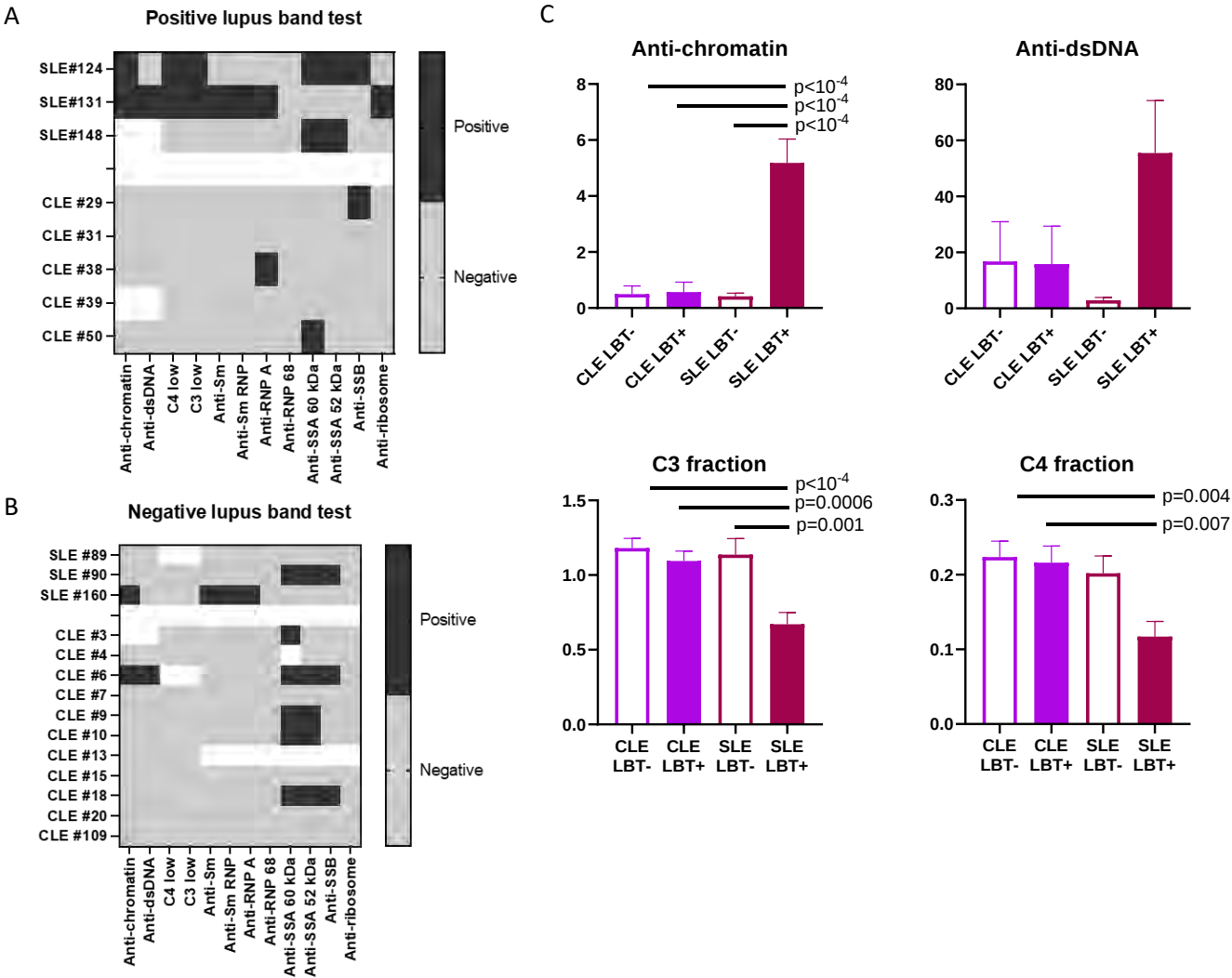


Table 1. Clinical characteristics of lupus erythematosus (LE) patients compared to non-LE patients. LE subgroup includes patients with cutaneous (C)LE and systemic (S)LE. ¹Hematological manifestations characterized by one or multiple of the following criteria: anemia, thrombopenia, lymphopenia. Statistics are indicated when p<0.01 between LE and non-LE patients (*) and between CLE and SLE patients (#).

	LE versus other skin disorders (non-LE patients)		LE subsets	
	All LE (CLE + SLE) n = 93	Other skin disorders N=65	CLE n = 56	SLE n = 37
Mean age (+/- SEM) at the date of skin biopsy	48.8 +/- 1.7	50.2 +/- 2.1	51.4 +/- 2	45 +/- 2.9
Sex ratio (women/men)	3.04	2.61	2.11	6.4
Acute/subacute LE	-	-	20/40 (50%)	-
Chronic/discoid LE	-	-	19/40 (47.5%)	-
Lupus tumidus	-	-	1/40 (2.5%)	-
Skin photosensitivity, n (%)	18/67 (26.8%)*	2/65 (3%)	11/37 (29.7%)	7/30 (23.3%)
Cutaneous rash, n (%)	12/67 (17.9%)	3/65 (4.6%)	7/37 (19%)	5/30 (16.6%)
Arthritis, n (%)	24/67(35.8%)*	2/65 (3%)	5/37 (13.5%)	19/30 (63.3%)#
Lupus nephritis, n (%)	10/67 (14.9%)*	0/65	0/37	9/30 (30%)#
Hematological manifestations ¹ , n (%)	17/67 (25.3%)*	0/65	3/37 (8.1%)	14/30 (46.6%)#
Neurological manifestations, n (%)	4/67 (5.9%)	0/65	0/37	4/30 (13.3%)
Oral ulcers, n (%)	6/67 (8.9%)	0/65	1/37 (2.7%)	5/30 (16.6%)
Pleural/pericardial effusion, n (%)	3/67 (4.5%)	0/65	0/37	3/30 (10%)
Raynaud/sicca syndrome, n (%)	13/67 (19.4%)*	1/65 (1.5%)	3/37 (8%)	10/30 (33%)#
Hydroxychloroquine treatment, n (%)	38/69 (55.1%)*	8/65 (12.3%)	22/39 (56.4%)	16/30 (53.4%)
Steroids treatment, n (%)	10/69 (14.5%)	3/65(4.6%)	3/39 (7.7%)	7/30 (23.3%)
Immunosuppressive treatment, n (%)	8/69 (11.6%)	6/65 (9.2%)	1/39 (2.5%)	7/30 (23.3%)

Table 2. Lupus band test (LBT), histological and biological characteristics among patients with lupus erythematosus (LE) as compared to other non-LE patients. LE subgroup includes patients with cutaneous (C)LE and systemic (S)LE. Statistics are indicated when $p < 0.01$ between LE and non-LE patients (*) and between CLE and SLE patients (#). Abbreviations: LE : Lupus Erythematosus (including CLE+SLE patients) ; SLE : Systemic Lupus Erythematosus ; CLE : Cutaneous Lupus Erythematosus; Ab: autoantibody, ANA: antinuclear Ab.

	LE versus other skin disorders (non-LE patients)		LE subsets	
	All LE (CLE + SLE) n = 93	Other skin disorders N=65	CLE n = 56	SLE n = 37
Lupus band test (LBT)				
Positive LBT	46/93 (49.4%)	13/65 (20%)	26/56 (46%)	20/37 (54%)
Positive LBT with C3 staining	29/93 (31.2%)	7/65 (10/8%)	16/56 (28.6%)	13/37 (35.1%)
Positive LBT with abundant staining	38/93 (40.9%)	5/65 (7.7%)	21/56 (37.5%)	17/37 (45.9%)
Positive LBT with granular staining	36/93 (38.7%)	11/65 (16.9%)	19/56 (33.9%)	17/37 (45.9%)
Histological parameters				
Basal vacuolar change	17/32 (53.1%)*	1/20 (5%)	11/19 (57.8%)	6/13 (46.1%)
Hyperkeratosis	8/32 (25%)	9/20 (45%)	6/19 (31.6%)	2/13 (15.3%)
Thickening of the basement membrane	9/32 (28.1%)*	0/20	6/19 (31.6%)	3/13 (23%)
Mucin imbibition in the dermis	15/32 (46.8%)	5/20 (25%)	11/19 (57.8%)	4/13 (30.7%)
Apoptotic keratinocytes	15/32 (46.8%)	3/20 (15%)	10/19 (52.6%)	5/13 (38.5%)
Pigmentary incontinence in the dermis	9/32 (28.1%)	2/20 (10%)	6/19 (31.6%)	3/13 (23%)
Serological parameters				
ANA (titer $\geq 1/160$)	46/67 (68.6%)	14/28 (50%)	19/34 (55.8%)	27/33 (81.8%)#
Anti-chromatin Ab	17/69 (24.6%)	1/27 (3.7%)	2/38 (5.3%)	15/31 (48.3%)#
Anti-dsDNA Ab	16/68 (23.5%)	0/28	4/38 (10.5%)*	12/30 (40%)#

C4 < 0.11 g/L	13/62 (20.9%)	0/24	2/35 (5.7%)	11/27 (40.7%) [#]
C3 < 0.72 g/L	14/63 (22.2%)	1/24 (4.2%)	3/36 (8.3%)	11/27 (40.7%) [#]
Anti-Sm Ab	7/77 (9.0%)	1/36 (2.7%)	2/42 (4.8%)	5/35 (14.2%)
Anti-Sm RNP Ab	8/77 (10.4%)	1/35 (2.8%)	2/42 (4.8%)	6/35 (17.1%)
Anti-RNP A Ab	10/77 (12.9%)	2/35 (5.7%)	2/42 (4.7%)	8/35 (22.8%)
Anti-RNP 68kDa Ab	1/75 (1.3%)	1/35 (2.8%)	0/42	1/33 (3%)
Anti-SSA 60 kDa Ab	26/75 (34.6%)*	1/36 (2.7%)	14/40 (35%)	12/35 (34%)
Anti-SSA 52 kDa Ab	15/77 (19.4%)	1/36 (2.7%)	6/42 (14.2%)	9/35 (25.7%)
Anti-SSB Ab	11/32 (34.4%)	2/36 (5.5%)	6/42 (14.3%)	5/35 (8.6%)
Anti-ribosome Ab	5/77 (6.5%)	0/36	0/42	5/35 (14.3%)

Bibliography

1. Arbuckle, M. R. et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 349, 1526–1533 (2003).
2. Dema, B. & Charles, N. Autoantibodies in SLE: Specificities, Isotypes and Receptors. *Antibodies (Basel)* 5, E2 (2016).
3. Fabré, V. C., Lear, S., Reichlin, M., Hodge, S. J. & Callen, J. P. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence. *Arch Dermatol* 127, 1006–1011 (1991).
4. Pablos, J. L. et al. Keratinocyte apoptosis and p53 expression in cutaneous lupus and dermatomyositis. *J Pathol* 188, 63–68 (1999).
5. Burnham, T. K., Neblett, T. R. & Fine, G. The Application of the Fluorescent Antibody Technic to the Investigation of Lupus Erythematosus and Various Dermatoses. *Journal of Investigative Dermatology* 41, 451–456 (1963).
6. Cormane, R. H. " BOUND " GLOBULIN IN THE SKIN OF PATIENTS WITH CHRONIC DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *The Lancet* 283, 534–535 (1964).
7. Reich, A., Marcinow, K. & Bialynicki-Birula, R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *TCRM* 27 (2011) doi:10.2147/TCRM.S10145.
8. Cardinali, C., Caproni, M. & Fabbri, P. The composition of the lupus band test (LBT) on the sun-protected non-lesional (SPNL) skin in patients with cutaneous lupus erythematosus (CLE). *Lupus* 8, 755–760 (1999).
9. Zec̆evic, R. D., Pavlovic, M. D. & Stefanovic, D. Lupus band test and disease activity in systemic lupus erythematosus: does it still matter? *Clinical and Experimental Dermatology* 3 (2006).
10. Mehta, V., Sarda, A. & Balachandran, C. Lupus band test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 76, 298 (2010).
11. Der, E. et al. Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways. *Nat Immunol* 20, 915–927 (2019).
12. Dolff, S., Abdulahad, W. H., Bijl, M. & Kallenberg, C. G. M. Regulators of B-cell activity in SLE: a better target for treatment than B-cell depletion? *Lupus* 18, 575–580 (2009).

13. Wenzel, J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 15, 519–532 (2019).
14. Kuhn, A. & Landmann, A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* 48–49, 14–19 (2014).
15. Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40, 1725 (1997).
16. Velthuis, P. J., Kater, L., van der Tweel, I., de la Faille, H. B. & van Vloten, W. A. Immunofluorescence microscopy of healthy skin from patients with systemic lupus erythematosus: more than just the lupus band. *Annals of the Rheumatic Diseases* 51, 720–725 (1992).
17. Baltaci, M. & Fritsch, P. Histologic features of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 8, 467–473 (2009).
18. McCauliffe, D. Cutaneous diseases in adults associated with Anti-Ro/SS-A autoantibody production. *Lupus* 6, 158–166 (1997).
19. Xue, D. et al. A lupus-like syndrome develops in mice lacking the Ro 60-kDa protein, a major lupus autoantigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 7503–7508 (2003).
20. Provost, T. T., Andres, G., Maddison, P. J. & Reichlin, M. Lupus Band Test in Untreated SLE Patients: Correlation of Immunoglobulin Deposition in the Skin of the Extensor Forearm with Clinical Renal Disease and Serological Abnormalities. *Journal of Investigative Dermatology* 74, 407–412 (1980).
21. Gangaram, H. B. Lupus Band Test in Systemic Lupus Erythematosus. 59, 11 (2004).
22. Fisman, S. et al. Circulating chromatin-anti-chromatin antibody complexes bind with high affinity to dermo-epidermal structures in murine and human lupus nephritis. *Lupus* 18, 597–607 (2009).
23. Hanrotel-Saliou, C., Segalen, I., Le Meur, Y., Youinou, P. & Renaudineau, Y. Glomerular antibodies in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 40, 151–158 (2011).
24. Correa-Rodríguez, M. et al. Clinical and serological associations of autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med jim-2021-001887* (2021) doi:10.1136/jim-2021-001887.
25. Hedberg, A., Fisman, S., Fenton, K. A., Mortensen, E. S. & Rekvig, O. P. Deposition of chromatin-IgG complexes in skin of nephritic MRL-lpr/lpr mice is associated with increased local matrix metalloprotease activities. *Exp Dermatol* 19, e265-274 (2010).

26. Lee, Y. et al. Ultraviolet irradiation-induced inhibition of histone deacetylase 4 increases the expression of matrix metalloproteinase-1 but decreases that of type I procollagen via activating JNK in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 101, 107–114 (2021).
27. Cardinali, C., Caproni, M. & Fabbri, P. The utility of the lupus band test on sun-protected non-lesional skin for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. 6.
28. Gilliam, J. N. The Significance of Cutaneous Immunoglobulin Deposits In Lupus Erythematosus And Nzb/Nzw F1 Hybrid Mice. *Journal of Investigative Dermatology* 65, 154–161 (1975).
29. Harriot, T. J. & Mihm, M. C. The specificity and clinical usefulness of the lupus band test. *Arthritis & Rheumatism* 23, 479–490 (1980).
30. George, R., Mathai, R. & Kurian, S. CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS IN INDIA: IMMUNOFLUORESCENCE PROFILE. *Int J Dermatol* 31, 265–269 (1992).
31. Merola, J. F. et al. RNA tape sampling in cutaneous lupus erythematosus discriminates affected from unaffected and healthy volunteer skin. *Lupus Sci Med* 8, e000428 (2021).
32. Xiang, M. et al. Bioinformatic analysis of key biomarkers and immune infiltration of skin biopsy in discoid lupus erythematosus. *Lupus* 30, 807–817 (2021).
33. Niewold, T. B. et al. Proteome study of cutaneous lupus erythematosus (CLE) and dermatomyositis skin lesions reveals IL-16 is differentially upregulated in CLE. *Arthritis Res Ther* 23, 132 (2021).
34. Huang, C. et al. Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 108, 102391 (2020).

Conclusion et perspectives

A travers l'étude rétrospective monocentrique menée sur 158 patients sélectionnés au laboratoire d'Immunologie du CHU de Toulouse sur la période de janvier 2010 à décembre 2020, nous avons souhaité ré-évaluer la place du LBT ainsi que l'intérêt de le combiner à d'autres paramètres clinico-biologiques dans le diagnostic et le diagnostic différentiel des formes cutanées et systémiques de LE. Sur l'ensemble des patients sélectionnés, plus de 80% des demandes d'analyse étaient issues des services de dermatologie et les 20% restants étaient issus des services de médecine interne, de néphrologie et des centres hospitaliers extérieurs au CHU de Toulouse.

La composition de notre cohorte rétrospective présente les limites suivantes :

Lors de l'extraction des données clinico-biologiques, 47 patients ont été exclus en raison du manque d'informations (absence de diagnostic final et/ou de données biologiques, patients perdus de vue).

Comme évoqué dans le chapitre sur le LBT, la zone de prélèvement de la biopsie ainsi que l'exposition aux UV-B sont des paramètres essentiels à prendre en compte dans son interprétation^{58,60,63,64,85-89}. De ce fait, de nombreux échantillons et résultats ont été exclus de l'analyse en raison d'une mauvaise identification de la zone de prélèvement (en peau malade ou saine, couverte ou découverte). De très faibles effectifs ont été observés lors de la comparaison entre différents types de prélèvements (peaux malades versus peaux saines ; peaux couvertes versus peaux découvertes), parfois inférieurs à 10 échantillons, compliquant ainsi les analyses et l'interprétation en pratique courante.

Après discussion avec les cliniciens, nous proposons d'améliorer ce recueil d'information grâce un formulaire (papier ou informatisé) à remplir lorsqu'une biopsie pour suspicion de lupus est réalisée (en annexe un exemple de fiche de renseignements comprenant les items d'intérêt à adresser au laboratoire).

Lors de la sélection des patients, nous avons décidé d'être restrictifs sur l'étude du type de dépôt à la jonction dans le but d'analyser les combinaisons d'Ig (+/- complément) les plus fréquemment décrites dans la littérature et d'avoir un test le plus spécifique du lupus. En effet, selon l'étude de A. Reich et collaborateurs (2011), la spécificité et la VPP pour le lupus sont directement liées au nombre d'Ig et dépôts de complément présents à la jonction. Lorsque du complément et des IgA sont retrouvés à la jonction la valeur prédictive du LBT est meilleure qu'avec des IgM seules. De plus, selon l'étude de R. D. Zecevic et collaborateurs (2006), les patients avec des dépôts d'IgM à la jonction dermo-épidermique associés à d'autres isotypes d'immunoglobulines (IgG, IgA) ou associés à du complément présentaient une forme plus active de la maladie, évaluée par le score SLEDAI. Dans cette même étude,

des résultats similaires ont été montrés lorsque les IgG étaient combinées à d'autres isotypes ou du complément. Ces conclusions sont confirmées par l'expérience du laboratoire. Par conséquent nous n'avons pas sélectionné les patients avec des dépôts d'IgG ou IgM seuls.

Le point fort de notre étude réside dans le fait que nous avons comparé la population lupique à une population de patients malades atteints de dermatoses (lucite, rosacée, alopécie, eczéma, etc.) ou atteints d'autres pathologies non dermatologiques mais présentant des atteintes cutanées (mycose, syphilis, etc.). Le LBT présente donc un réel intérêt dans le diagnostic différentiel du lupus et des autres dermatoses mais ne permet pas, seul, d'orienter le diagnostic vers une forme cutanée ou systémique.

Le diagnostic du lupus érythémateux repose sur un faisceau d'arguments cliniques, anatomopathologiques et biologiques et l'exploration des combinaisons ou associations de certains de ces paramètres permet de mieux orienter le diagnostic.

Dans ce contexte, lorsque l'on s'intéresse à la population lupique de l'étude (sans présager d'une forme cutanée ou systémique), la combinaison du LBT avec certains paramètres cliniques retrouvés dans la classification EULAR du SLE nous a permis de démontrer une association avec des atteintes hématologiques ou encore avec la néphrite lupique (son association avec le LBT étant classiquement décrite dans la littérature comme marqueur d'activité de la maladie^{63,90}).

En revanche, nous n'avons pas noté d'association du test vis-à-vis d'autres paramètres d'atteinte systémique comme la présence d'arthrite, d'ulcères buccaux, de péricardite ou de pleurésie qui sont des éléments cliniques fréquents du SLE ou encore des manifestations neurologiques qui sont des complications moins fréquentes de la maladie. Il est possible que notre cohorte manque de puissance pour décrire ces associations.

En combinant l'étude du LBT avec la sérologie, nous avons pu mettre en évidence de nombreuses associations du LE avec certains auto-anticorps comme les anti-ADNdb (association fréquemment décrite^{63,90}), avec les anti-Sm (décrite par Provost et collaborateurs, 1980), les anti-RNP A ou encore les anti-Sm RNP (Provost et collaborateurs, 1981). Les associations LBT positif, anti-ribosomes et anti-chromatine, retrouvées dans notre étude, restent peu décrites dans la littérature, même s'il existe une association démontrée entre la présence d'anti-ribosomes et l'activité de la maladie (score SLEDAI) ou encore la néphrite lupique⁹¹.

Dans la population des patients SLE, nous avons pu démontrer une association forte du LBT avec les auto-anticorps anti-ADNdb, anti-chromatine et avec la diminution pondérale des fractions C3 et C4 du complément.

Enfin, la combinaison du LBT avec les auto-anticorps anti-chromatine notamment pourrait permettre de prédire, à l'échelle de notre cohorte, une évolution d'une forme initialement cutanée de la maladie vers une forme systémique. L'implication de ces autoanticorps au niveau des dépôts présents sur la biopsie (LBT) n'a pas été décrite dans la littérature et serait à explorer, sur le modèle de ce qui a été décrit sur le rôle des anti-ADN dans la néphrite lupique. Leur chronologie d'apparition dans la maladie par rapport aux anticorps anti-ADN et anti-histones est aussi mal connue. La technique actuelle de détection des anti-ADNdb (Bioplex, Biorad) permet également le dosage des anti-chromatine, non rendus aux cliniciens. A la lumière de ces résultats de futures études seront menées au sein du laboratoire pour réévaluer la place de ces auto-anticorps.

Concernant les anti-ADNdb et le LBT, nous aurions pu nous attendre à une association significative dans la prédiction d'évolution d'une forme cutanée vers systémique car comme décrit précédemment, ces auto-anticorps sont des marqueurs d'une maladie active systémique. La faiblesse de l'association est probablement due au manque de données de notre cohorte.

Les données manquantes dans notre étude ont limité nos interprétations et ont certainement eu un impact dans la recherche d'associations entre les différents paramètres. Par conséquent, une étude prospective de l'ensemble des patients suspects de lupus ou diagnostiqués CLE nous permettrait alors de mieux déterminer quels marqueurs pourraient prédire une évolution d'une forme cutanée vers une forme systémique et de confirmer que l'association d'un LBT et de la présence d'anti-chromatine et/ou une diminution des fractions C3 et C4 du complément pourraient présager d'une évolution vers une forme systémique.

En parallèle de ce travail de thèse, une biobanque (EMA) sous la responsabilité scientifique du Docteur Bost Chloé a été proposée et soumise à l'approbation du Comité de Protection des Personnes afin de constituer une collection clinico-biologique permettant d'effectuer des projets de recherche sur de nombreuses maladies auto-immunes systémiques, dont le lupus. Cette source de données et d'échantillons permettra de mieux identifier le rôle des auto-anticorps du lupus, leur cinétique d'apparition et d'approfondir les connaissances physiopathologiques de la maladie.

Références bibliographiques

1. Felten, R., Lipsker, D., Sibilia, J., Chasset, F. & Arnaud, L. The history of lupus throughout the ages. *Journal of the American Academy of Dermatology* S0190962220307726 (2020)
doi:10.1016/j.jaad.2020.04.150.
2. Hargraves, M. M., Richmond, H. & Morton, R. Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E. cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* **23**, 25–28 (1948).
3. Coons, A. H. Immunofluorescence. *Public Health Rep* **75**, 937–943 (1960).
4. Burnham, T. K., Neblett, T. R. & Fine, G. The Application of the Fluorescent Antibody Technic to the Investigation of Lupus Erythematosus and Various Dermatoses. *Journal of Investigative Dermatology* **41**, 451–456 (1963).
5. Teruel, M. & Alarcón-Riquelme, M. E. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *J Autoimmun* **74**, 161–175 (2016).
6. Moulton, V. R. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol* **9**, 2279 (2018).
7. Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P. & Zhang, W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* **56**, 1945–1961 (2017).
8. Watad, A. *et al.* Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* **82**, 13–30 (2017).
9. Medlin, J. L., Hansen, K. E., Fitz, S. R. & Bartels, C. M. A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late- versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* **45**, 691–697 (2016).
10. Yurkovich, M., Vostretsova, K., Chen, W. & Aviña-Zubieta, J. A. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **66**, 608–616 (2014).

11. Bernatsky, S. *et al.* Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **54**, 2550–2557 (2006).
12. Jarrett, P. & Werth, V. P. A review of cutaneous lupus erythematosus: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *JMDH Volume* **12**, 419–428 (2019).
13. Kaul, A. *et al.* Systemic lupus erythematosus. *Nature reviews disease primers* (2016)
doi:<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>.
14. Wenzel, J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* **15**, 519–532 (2019).
15. Munoz, L. E. *et al.* SLE—a disease of clearance deficiency? *Rheumatology* **44**, 1101–1107 (2005).
16. Mathian, A., Arnaud, L. & Amoura, Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne* **35**, 503–511 (2014).
17. Achtman, J. C. & Werth, V. P. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* **17**, 182 (2015).
18. Fetter, T. & Wenzel, J. Cutaneous lupus erythematosus: The impact of self-amplifying innate and adaptive immune responses and future prospects of targeted therapies. *Exp Dermatol* **29**, 1123–1132 (2020).
19. Ahmad, R. & Ahsan, H. Singlet oxygen species and systemic lupus erythematosus: a brief review. *J Immunoassay Immunochem* **40**, 343–349 (2019).
20. Kaplan, M. J. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* **112**, 210–218 (2004).
21. Mahajan, A., Herrmann, M. & Muñoz, L. E. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Front Immunol* **7**, (2016).
22. Granger, V., de Chaisemartin, L. & Chollet-Martin, S. La pêche miraculeuse des filets du neutrophile. *Med Sci (Paris)* **30**, 544–549 (2014).
23. Brinkmann, V. & Zychlinsky, A. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? *Journal of Cell Biology* **198**, 773–783 (2012).

24. Villanueva, E. *et al.* Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* **187**, 538–552 (2011).
25. Knight, J. S. & Kaplan, M. J. Lupus neutrophils: ‘NET’ gain in understanding lupus pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* **24**, 441–450 (2012).
26. Terrier, B. & Mouthon, L. Lupus érythémateux systémique: Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes. *Med Sci (Paris)* **29**, 65–73 (2013).
27. Herrada, A. A. *et al.* Innate Immune Cells’ Contribution to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* **10**, 772 (2019).
28. Bruschi, M. *et al.* Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *J Rheumatol* **47**, 377–386 (2020).
29. Svensson, B. O. Serum factors causing impaired macrophage function in systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* **4**, 145–150 (1975).
30. Cairns, A. P., Crockard, A. D., McConnell, J. R., Courtney, P. A. & Bell, A. L. Reduced expression of CD44 on monocytes and neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with apoptotic neutrophils and disease activity. *Ann Rheum Dis* **60**, 950–955 (2001).
31. Botto, M. *et al.* Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* **19**, 56–59 (1998).
32. Sharma, M., Vignesh, P., Tiewsoh, K. & Rawat, A. Revisiting the complement system in systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology* **16**, 397–408 (2020).
33. Reefman, E. *et al.* Is disturbed clearance of apoptotic keratinocytes responsible for UVB-induced inflammatory skin lesions in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther* **8**, R156 (2006).
34. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C. & Sullivan, K. E. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* **12**, 716–730 (2016).
35. Farkas, L., Beiske, K., Lund-Johansen, F., Brandtzaeg, P. & Jahnsen, F. L. Plasmacytoid Dendritic Cells (Natural Interferon- γ -Producing Cells) Accumulate in Cutaneous Lupus Erythematosus Lesions. **159**, 7 (2001).

36. Möckel, T., Basta, F., Weinmann-Menke, J. & Schwarting, A. B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmunity Reviews* **20**, 102736 (2021).
37. Zhang, J. *et al.* Cutting Edge: A Role for B Lymphocyte Stimulator in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* **166**, 6–10 (2001).
38. Pan, L., Lu, M.-P., Wang, J.-H., Xu, M. & Yang, S.-R. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr* **16**, 19–30 (2020).
39. Cheema, G. S., Roschke, V., Hilbert, D. M. & Stohl, W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* **44**, 1313–1319 (2001).
40. Roth, D. A. *et al.* Elevated BLYS levels in patients with systemic lupus erythematosus: Associated factors and responses to belimumab. *Lupus* **25**, 346–354 (2016).
41. Yap, D. Y. H. & Chan, T. M. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis-Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *Int J Mol Sci* **20**, E6231 (2019).
42. Gao, N. *et al.* Impaired suppressive capacity of activation-induced regulatory B cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* **66**, 2849–2861 (2014).
43. Dörner, T., Jacobi, A. M., Lee, J. & Lipsky, P. E. Abnormalities of B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* **363**, 187–197 (2011).
44. Dolff, S. *et al.* Disturbed Th1, Th2, Th17 and Treg balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology* **141**, 197–204 (2011).
45. Zhou, H. *et al.* Dysregulated T Cell Activation and Aberrant Cytokine Expression Profile in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators of Inflammation* **2019**, 1–11 (2019).
46. Lit, L. C.-W. *et al.* Elevated Gene Expression of Th1/Th2 Associated Transcription Factors Is Correlated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* **8**.

47. Hsu, H.-C. *et al.* Interleukin 17–producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* **9**, 166–175 (2008).
48. Saxena, R., Mahajan, T. & Mohan, C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther* **13**, 240 (2011).
49. Ramanujam, M. *et al.* Phoenix from the flames: Rediscovering the role of the CD40–CD40L pathway in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Autoimmunity Reviews* **19**, 102668 (2020).
50. Vera-Recabarren, M. A., García-Carrasco, M., Ramos-Casals, M. & Herrero, C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients: Comparison of subacute and chronic cutaneous LE. *British Journal of Dermatology* **162**, 91–101 (2010).
51. Kuhn, A. & Landmann, A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* **48–49**, 14–19 (2014).
52. Kamen, D. L. & Strange, C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* **31**, 479–488 (2010).
53. Anders, H.-J. *et al.* Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* **6**, 1–25 (2020).
54. Tan, E. *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (1982).
55. Petri, M. *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* **64**, 2677–2686 (2012).
56. Gladman, D. D., Ibañez, D. & Urowitz, M. B. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *The Journal of Rheumatology* **4** (2000).
57. Cormane, R. H. " BOUND " GLOBULIN IN THE SKIN OF PATIENTS WITH CHRONIC DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *The Lancet* **283**, 534–535 (1964).

58. Gilliam, J. N. The Significance of Cutaneous Immunoglobulin Deposits In Lupus Erythematosus And Nzb/Nzw F1 Hybrid Mice. *Journal of Investigative Dermatology* **65**, 154–161 (1975).
59. Kalsbeek, G. L. & Cormane, R. H. 'BOUND' COMPLEMENT IN THE SKIN OF PATIENTS WITH CHRONIC DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *The Lancet* **284**, 178–180 (1964).
60. Harrist, T. J. & Mihm, M. C. The specificity and clinical usefulness of the lupus band test. *Arthritis & Rheumatism* **23**, 479–490 (1980).
61. Fabré, V. C., Lear, S., Reichlin, M., Hodge, S. J. & Callen, J. P. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence. *Arch Dermatol* **127**, 1006–1011 (1991).
62. Ahmed, A. R. & Provost, T. T. Incidence of a positive lupus band test using sun-exposed and unexposed skin. *Arch Dermatol* **115**, 228–229 (1979).
63. Reich, A., Marcinow, K. & Bialynicki-Birula, R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *TCRM* 27 (2011) doi:10.2147/TCRM.S10145.
64. Weigand, D. A. Lupus band test: Anatomic regional variations in discoid lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology* **14**, 426–428 (1986).
65. Crowson, A. N. & Magro, C. M. Cutaneous histopathology of lupus erythematosus. *Diagnostic Histopathology* **15**, 157–185 (2009).
66. Smith, C. D., Marino, C. & Rothfield, N. F. The Clinical Utility of the Lupus Band Test. *Arthritis & Rheumatism* **27**, 382–387 (1984).
67. Arbuckle, M. R. *et al.* Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* **349**, 1526–1533 (2003).
68. Hal Scofield, R. Ro/SSA Autoantibodies. in *Autoantibodies* 233–238 (Elsevier, 2014). doi:10.1016/B978-0-444-56378-1.00028-9.
69. Franceschini, F. & Cavazzana, I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* **38**, 55–63 (2005).

70. Satoh, M., Fritzler, M. J. & Chan, E. K. L. Anti-U1RNP and -Sm Antibodies. in *Autoantibodies* 151–159 (Elsevier, 2014). doi:10.1016/B978-0-444-56378-1.00018-6.
71. Garaud, S., Youinou, P. & Renaudineau, Y. DNA methylation and B-cell autoreactivity. *Adv Exp Med Biol* **711**, 50–60 (2011).
72. Steinman, C. R. Circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Isolation and characterization. *J Clin Invest* **73**, 832–841 (1984).
73. Rumore, P. M. & Steinman, C. R. Endogenous circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Occurrence as multimeric complexes bound to histone. *J Clin Invest* **86**, 69–74 (1990).
74. Winkler, T. H., Fehr, H. & Kalden, J. R. Analysis of immunoglobulin variable region genes from human IgG anti-DNA hybridomas. *Eur J Immunol* **22**, 1719–1728 (1992).
75. Pisetsky, D. S. & Lipsky, P. E. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* **16**, 565–579 (2020).
76. Wang, X. & Xia, Y. Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies. *Front. Immunol.* **10**, 1667 (2019).
77. Burlingame, R. W. & Cervera, R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) autoantibodies. *Autoimmun Rev* **1**, 321–328 (2002).
78. Carmona-Fernandes, D., Santos, M. J., Canhão, H. & Fonseca, J. E. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med* **11**, 98 (2013).
79. Mahler, M. *et al.* International Multicenter Evaluation of Autoantibodies to Ribosomal P Proteins. *Clin Vaccine Immunol* **13**, 77–83 (2006).
80. Ruiz-Irastorza, G., Crowther, M., Branch, W. & Khamashta, M. A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* **376**, 1498–1509 (2010).
81. Baltaci, M. & Fritsch, P. Histologic features of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* **8**, 467–473 (2009).

82. Satoh, M. *et al.* Prevalence and Sociodemographic Correlates of Antinuclear Antibodies In the United States. *Arthritis Rheum* **64**, 2319–2327 (2012).
83. Damoiseaux, J. *et al.* Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis* **78**, 879–889 (2019).
84. Sinico, R. A., Bollini, B., Sabadini, E., Di Toma, L. & Radice, A. The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus. *J Nephrol* **15 Suppl 6**, S20-27 (2002).
85. Gilliam, J. N., Cheatum, D. E., Hurd, E. R., Stastny, P. & Ziff, M. Immunoglobulin in Clinically Uninvolved Skin in Systemic Lupus Erythematosus ASSOCIATION WITH RENAL DISEASE. *J. Clin. Invest.* **53**, 1434–1440 (1974).
86. Provost, T. T., Andres, G., Maddison, P. J. & Reichlin, M. Lupus Band Test in Untreated SLE Patients: Correlation of Immunoglobulin Deposition in the Skin of the Extensor Forearm with Clinical Renal Disease and Serological Abnormalities. *Journal of Investigative Dermatology* **74**, 407–412 (1980).
87. Gruschwitz, M., Keller, J. & Hornstein, O. P. Deposits of immunoglobulins at the dermo-epidermal junction in chronic light-exposed skin: what is the value of the lupus band test? *Clin Exp Dermatol* **13**, 303–308 (1988).
88. George, R., Mathai, R. & Kurian, S. CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS IN INDIA: IMMUNOFLUORESCENCE PROFILE. *Int J Dermatol* **31**, 265–269 (1992).
89. Cardinali, C., Caproni, M. & Fabbri, P. The utility of the lupus band test on sun-protected non-lesional skin for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. 6.
90. Zec̆evic, R. D., Pavlovic, M. D. & Stefanovic, D. Lupus band test and disease activity in systemic lupus erythematosus: does it still matter? *Clinical and Experimental Dermatology* **3** (2006).
91. Choi, M. Y., FitzPatrick, R. D., Buhler, K., Mahler, M. & Fritzler, M. J. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* **19**, 102463 (2020).

Annexe : fiche de renseignements pour recherche de LBT

1. SUSPICION CLINIQUE (plusieurs coches possibles si suspicion clinique multiples)

☐ Lupus érythémateux cutané :

☐ Aigu ☐ Subaigu ☐ Chronique ☐ Autre (tumidus, Chilblain, etc)

☐ Biopsie peau malade couverte (préciser le site de la biopsie)

☐ Lupus érythémateux systémique :

☐ Biopsie peau malade couverte (préciser le site de la biopsie)

☐ Biopsie peau péri-lésionnelle couverte (préciser le site de la biopsie)

☐ Biopsie peau saine couverte (préciser le site de la biopsie)

☐ Biopsie de muqueuse (préciser le site de la biopsie)

☐ Lucite :

☐ Biopsie peau saine couverte (préciser le site de la biopsie)

☐ Biopsie peau saine découverte (préciser le site de la biopsie)

☐ Toxicité médicamenteuse :

☐ Biopsie peau péri-lésionnelle (préciser le site de la biopsie)

☐ Autre (préciser) :

2. TRAITEMENTS

☐ Systémiques : ☐ Hydroxychloroquine ☐ Corticoïdes ☐ Immunosuppresseurs (préciser) :

☐ Locaux

☐ Photothérapie

3. RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES ET DOSAGE DU COMPLÉMENT ? ☐ Oui ☐ Non

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RE-EVALUATION OF DIRECT IMMUNOFLUORESCENCE (LUPUS BAND TEST) CONTRIBUTION ALONE AND COMBINED IN LUPUS DIAGNOSIS AND ITS SYSTEMIC FORM

Abstract

A positive lupus band test (LBT) is frequently present in patients with lupus erythematosus (LE) but its capacity to discriminate cutaneous (C)LE from systemic (S)LE is debated, as well as its association with serum antinuclear antibodies (ANA) and complement reduction. Among the 158 patients, 56 received retrospectively the diagnosis of CLE, 37 have SLE and 65 other skin disorders. Considering 29 clinical, histopathologic, LBT, and serological parameters: 5 parameters were effective in distinguishing LE from other skin disorders (e.g. skin photosensitivity, LBT positivity, basal vacuolar changes, thickening of the basement membrane, and anti-SSA-60kDa); and 8 parameters were able to separate SLE from CLE (e.g. arthritis, lupus nephritis, hematological manifestations, Raynaud/sicca manifestations, anti-chromatin, anti-dsDNA, and low levels of C3/4). A positive LBT was further determined to be associated with systemic manifestations when associated with anti-chromatin response and complement reduction, and this triple association predicts the development of systemic symptoms.

Keywords: Lupus Erythematosus, Lupus Band Test, Anti-chromatin, Complement

Supervisors: Pr. RENAUDINEAU Yves, Dr. BOST Chloé

RÉ-ÉVALUATION DE L'APPORT DE L'IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE (RECHERCHE DE LUPUS BAND TEST) SEUL ET COMBINÉ DANS LE DIAGNOSTIC DU LUPUS ET DE SA FORME SYSTÉMIQUE

Résumé en français

Un lupus band test positif (LBT) est fréquemment observé sur biopsie de peau chez des patients atteints de lupus érythémateux (LE) mais sa capacité à discriminer les formes cutanées (CLE) des formes systémiques (SLE) reste discutée, de même que son association avec les auto-anticorps antinucléaires (ANA) et la diminution des fractions du complément. Parmi 158 patients, 56 ont été diagnostiqués CLE, 37 patients SLE et 65 patients ont été identifiés avec des dermatoses autres. 29 paramètres cliniques, anatomopathologiques, du LBT et sérologiques ont été étudiés ; 5 paramètres permettent de distinguer un LE d'une dermatose autre (photosensibilité, LBT positif, vacuolisation basale, épaississement de la membrane basale, auto-anticorps anti-SSA 60 kDa) et 8 paramètres permettent de distinguer une forme cutanée d'une forme systémique du lupus (arthrite, néphrite lupique, perturbations hématologiques, syndrome de Raynaud ou syndrome sec, anti-chromatine, anti-ADN double brin et baisse pondérale des fractions C3/C4 du complément). De plus, un LBT positif est associé à des manifestations systémiques lorsque les anti-chromatine sont positifs et lorsque les fractions C3/C4 du complément sont diminuées. Cette triple association permet de prédire le développement d'atteintes systémiques de la maladie.

Titre et résumé en anglais : voir la dernière page de la thèse

Discipline administrative : Pharmacie

Mots-clés : Lupus Erythémateux, Lupus Band Test, Auto-anticorps anti-chromatine, Complément

Intitulé et adresse de l'UFR ou du laboratoire :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Université Paul Sabatier, Toulouse III
35 chemin des maraîchers. 31062, TOULOUSE Cedex 4

Directeurs de thèse : Pr. RENAUDINEAU Yves, Dr. BOST Chloé