UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Apports de l'index kappa dans le diagnostic de la Sclérose en Plaques (SEP)

Présentée et soutenue publiquement le 15/10/2024 à 14h

Au Pôle Formation

par Axel FLOWER

JURY

Président :

Madame le Professeur Myriam LABALETTE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud KWIATKOWSKI

Monsieur le Docteur Vincent HUIN

Madame le Docteur Lucie VAUDRAN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Vincent CHIEUX

Liste des abréviations

SEP : Sclérose en plaques

SNC : Système nerveux central

MSIF : Fédération internationale de la sclérose en plaque

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

EBV : Virus Epstein-Barr

UV : Rayonnements ultraviolets

IFN : Interféron

LCS : Liquide cérébrospinal

CRP : Protéine C réactive

IL : Interleukine

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CAM : Molécules d'adhésion

TCR : Récepteur des lymphocytes T

Ig : Immunoglobulines

BOC : Bande oligoclonale

SCI : Syndrome cliniquement isolé

IRM : Imagerie par résonance magnétique

DIS : Dissémination spatiale

DIT : Dissémination temporelle

SI : Synthèse intrathécale

κ : Kappa

λ : Lambda

γ : Gamma

CDR : Régions déterminant la complémentarité

CLL : Chaînes légères libres

DIP : Déficit immunitaire primitif

IFE : Focalisation isoélectrique

pI : Points isoélectriques

Liste des figures et des tableaux

Figure 1: Atlas de la Sclérose en Plaques (SEP) (2) 11

Figure 2: Les chimiokines attirent les différentes cellules immunitaires qui infiltrent le SNC au cours de la SEP(38) 23

Figure 3: Séquence T1 de l'IRM dans la SEP et image réhaussée au gadolinium (82) 42

Figure 4: T2 IRM dans la SEP (82) 43

Figure 5: Critères de McDonald (2017) (85) 45

Figure 6: Critères de McDonald 2017 chez les SEP primaire progressive (85) 47

Figure 7: Recombinaison V(D)J(89) 52

Figure 8: Immunoglobuline (Ig) entière (90) 55

Figure 9: Électrophorèse des protéines sérique normales du sang (114) 60

Figure 10: Électrophorèse des protéines du LCS normal(115) 62

Figure 11: Électrophorèse des protéines du LCS sur un patient atteint de SEP (120) 63

Figure 12: Bandes oligoclonales (BOC) (121) 63

Figure 13: Focalisation isoélectrique (IFE) du laboratoire du GHICL 67

Figure 14: Synthèse intrathécale dans pathologies inflammatoires du SNC autre que SEP (130) 70

Figure 15: Focalisation isoélectrique du laboratoire du GHICL avec artéfacts 71

Figure 16: Turbidimétrie et néphélométrie (127) 75

Figure 17: Differentes pathologies avec index kappa élevé (159) 88

Figure 18: Algorithme proposé par Marlas et al. (2022) (153) 90

Tableau 1 : Allèles de susceptibilité à la sclérose en plaques identifiés dans le complexe majeur d'histocompatibilité (13) 14

Tableau 2: Sensibilité et spécificité de l'IEF selon Freedman et al. (2005) (128) 68

Tableau 3: Formule de l'index IgG (116,130)..... 73

Tableau 4: Sensibilité et spécificité recueillies de l'index Kappa et de la BOC dans différentes études..... 83

Tableau 5: Sensibilité et spécificité des differents seuils de l'index Kappa(150)..... 86

Tables des matières

Première partie : Présentation de la pathologie SEP 10

I. Définition 10

II. Épidémiologie 10

III. Étiologies 12

A. Facteurs génétiques 12

B. Facteurs environnementaux 14

1. Vitamine D et exposition au soleil 15
2. Infection virale 16
3. Tabagisme 18
4. Obésité 19

IV. Physiopathologie 21

A. Dérégulation du système immunitaire 21

1. Modèle intrinsèque 21
2. Modèle extrinsèque 22
3. Passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) 22
4. Les lymphocytes T 24
5. Les lymphocytes B 27
6. Système immunitaire innée 28

B. Atteinte lésionnelle du système nerveux central 28

C. Mécanisme compensatoire : La remyélinisation 30

V. Clinique 30

A. Les poussées 30

B. Phase progressive 31

C. Forme clinique 31

1. La forme rémittente-récurrente 31
2. La forme secondairement progressive 32
3. La forme primaire progressive 32

D. Symptômes inauguraux de la SEP 32

1. Myélite 33
2. Névrite optique 33
3. Ophtalmoplégie internucléaire 34

E. Les autres symptomes 34

1. Troubles sensitifs 35
2. Troubles moteurs 35
3. Troubles de la vision 36
4. Atteinte du tronc cérébral 37
5. Atteinte du cervelet 38
6. Troubles génito-sphinctériens 38
7. Fatigue et trouble mentaux 39
8. Sensibilité à la chaleur (phénomène d'Uhthoff) 39

VI. Diagnostic 40

A. Dissémination temporelle (DIT) 40

B. Dissémination spatiale (DIS) 41

C. Imagerie cérébrale 41

D. Analyse du LCS 44

E. Critère de McDonald (2017) 44

Deuxième partie : Synthèse intrathécale (SI) des immunoglobulines (Ig)..... 48

I. Molécules d'immunoglobulines 48

A. Structure et fonction 48

B. Diversité des immunoglobulines (Ig) 49

1. Recombinaison V(D)J 49

2. Hypermutation somatique 50

3. Commutation isotypique 50

C. Fragment cristallisable (Fc) 53

D. Fragment Antigen-Binding (Fab) 53

E. Chaines légères d'immunoglobulines (Ig) 54

F. Variation pathologique 55

1. Augmentation 56

2. Diminution 57

II. Les immunoglobulines (Igs) dans la SEP 58

III. Méthode de détection de la synthèse intrathécale (SI) d'immunoglobulines (Ig) 59

A. Méthodes qualitatives 59

1. Électrophorèse des protéines 59

2. Focalisation isoélectrique (IEF) 65

3. Avantage de l'IEF pour le diagnostic 68

4. Limites de l'IEF 69

B. Méthode quantitative : Index IgG 71

1. Néphélométrie et turbidimétrie 73

2. Avantages et limites de l'index IgG 75

IV. Apport du dosage des chaines légères libres 76

V. Chaines légères libres (CLL) dans la SEP 78

VI. Index Kappa 80

A. Méthode de dosage 81

B. Performance de l'index Kappa 81

1. BOC vs Index Kappa 81

2. Interprétation de l'index kappa 85

3. Intérêt diagnostic 85

4. Intérêt dépistage 88

5. Intérêt pronostic 89

6. Algorithme diagnostic proposé 90

Troisième partie : Perspectives et mémoire 91

Conclusion : 93

Première partie : Présentation de la pathologie SEP

I. Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique et inflammatoire qui affecte le système nerveux central (SNC). Il s'agit d'une affection auto-immune étant donné que le système immunitaire est dysfonctionnel. La gaine de myéline qui constitue la membrane isolante et protectrice des fibres nerveuses (axones) est la cible principale du système immunitaire défectueux. La SEP entraine l'apparition de lésions du SNC (cerveau et moelle épinière) appelées plaques de démyélinisation qui se propagent de manière variable d'un individu à l'autre, donnant donc lieu à un polymorphisme clinique. Elle aboutit à une détérioration progressive des cellules nerveuses, ce qui en fait une maladie neurodégénérative (1).

II. Épidémiologie

Selon la fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF), en 2023, il existe 2,9 millions de personnes atteintes par la maladie dans le monde (2). La MSIF est un réseau international ayant de multiples missions, dont une aide à l'instauration d'une collaboration entre les différentes organisations nationales de lutte contre la SEP à travers le monde. Cette coopération internationale permet un recueil mondial de données épidémiologiques de la maladie mettant en évidence des inégalités d'accès au diagnostic, aux traitements et aux soins entre les pays. La MSIF a élaboré l'Atlas de la SEP (Figure 1) ; il s'agit d'une source de données mondiales avec les informations les plus récentes fournies par les pays participants. L'atlas couvre désormais 125 pays, soit 91 % de la population mondiale (2). On constate une augmentation du nombre de personnes atteintes par la SEP au cours des dernières décennies à l'échelle mondiale. Cette tendance est expliquée par l'amélioration des

techniques diagnostiques et de prise en charge des malades ainsi que les progrès du recueil des données épidémiologiques (3).

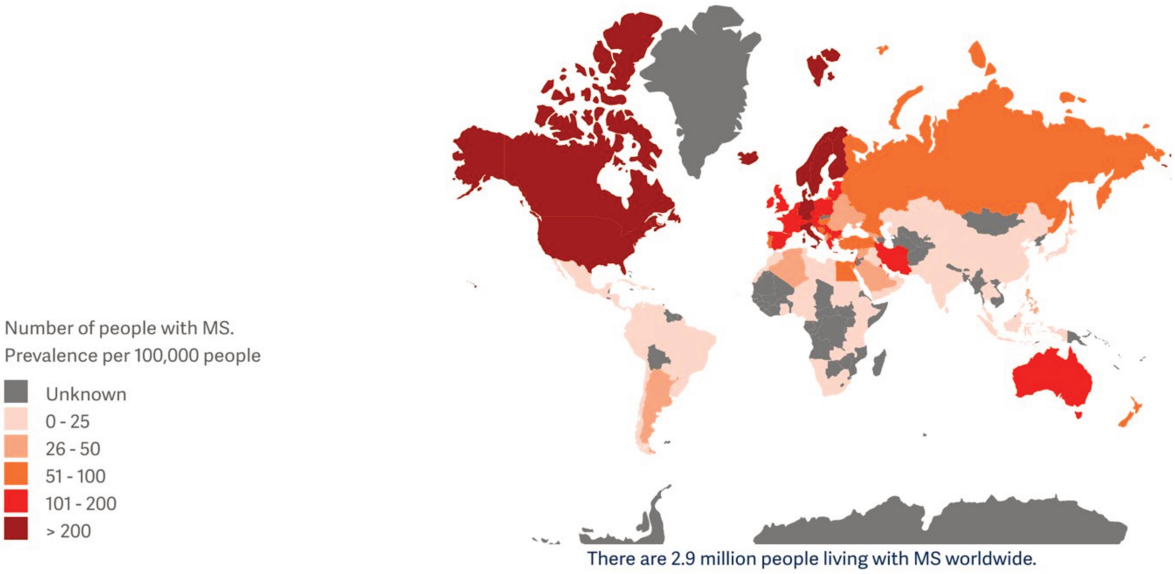


Figure 1: Atlas de la Sclérose en Plaques (SEP) (2)

Atlas : Étude mondiale de l'épidémiologie de la sclérose en plaques (SEP). Les données montrent que le nombre de personnes atteintes de SEP dans le monde est passé de 2,3 millions en 2013 à 2,8 millions en 2020 et 2,9 en 2023.

Selon l'Atlas de la sclérose en plaques (SEP) de la MSIF, la prévalence mondiale moyenne de la SEP est estimée à environ 35,9 pour 100 000 habitants (2). Cependant, plusieurs études ont montré une disparité géographique de la pathologie qui suit un gradient de latitude Nord-Sud ; la SEP est plus fréquente quand on s'éloigne de l'équateur. Par exemple, la maladie est plus observée dans les régions du nord de l'Amérique et de l'Europe comme la France (4,5). L'existence de ce gradient est habituellement admise, néanmoins, il ne doit pas être considérer comme une causalité simple et linéaire. La distribution géographique de la maladie est le

résultat d’une interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux et sociaux (6).

Selon le Ministère de la Santé, 120 000 personnes en France sont atteintes de SEP. A peu près 3000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Au cours des dernières décennies, la prévalence de la SEP a augmenté significativement chez les femmes. Il existe une nette prédominance féminine avec un sex-ratio estimé à environ 3 femmes pour 1 homme. La SEP peut toucher des personnes de tous âges, mais reste principalement diagnostiquée chez les adultes jeunes, entre 25 et 35 ans. Elle représente la première cause de handicap sévère non traumatique du jeune adulte (7).

En France, un gradient latitudinal classique est observé, avec une prévalence plus élevée dans le nord-est et plus faible dans le sud-ouest. Cependant, des études suggèrent que ce gradient pourrait être influencé par les mouvements migratoires de la population. En effet, la mobilité des habitants contribue à modifier le schéma traditionnel de répartition entre le nord et le sud du pays (8,9).

III. Étiologies

La maladie a une origine multifactorielle, résultant d'une interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux, qui semblent jouer un rôle clé dans son déclenchement.

A. Facteurs génétiques

La SEP n'est pas associée à un gène unique, mais à une susceptibilité génétique qui peut augmenter le risque de développer la maladie. Bien qu'elle ne soit pas héréditaire au sens strict, une vulnérabilité génétique peut être transmise au sein des familles. Cela se traduit par une prévalence et une incidence plus élevées chez les

membres d'une même famille. Le risque de développer la SEP est accru lorsque des informations génétiques sont partagées. Les études sur les jumeaux ont montré un taux de concordance de 30 % chez les jumeaux monozygotes, contre 3 à 7 % chez les dizygotes (10,11).

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un groupe de gènes situés sur le chromosome 6, également appelés gènes HLA, qui codent pour des glycoprotéines de surface essentielles à la reconnaissance du soi par le système immunitaire. Ce mécanisme de reconnaissance est fondamental, car il permet à l'organisme de distinguer ses propres antigènes (le soi) des agents étrangers (le non-soi), garantissant ainsi une réponse immunitaire adaptée et évitant les attaques contre les cellules de l'organisme. Les gènes du CMH sont hautement polymorphes et jouent un rôle clé dans la prédisposition à diverses maladies auto-immunes, dont la SEP. Le CMH se divise en deux classes principales. Le CMH de classe I, qui s'exprime principalement à la surface des cellules nucléées et est impliqué dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T cytotoxiques. Le CMH de classe II, qui est principalement exprimé sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA) telles que les monocytes, macrophages, lymphocytes B et cellules dendritiques, et joue un rôle dans l'activation des lymphocytes T auxiliaires (12). Une association entre l'expression du gène HLA-DRB1*15:01, appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, et la sclérose en plaques (SEP) est bien établie depuis plusieurs années. Ce gène constitue le principal facteur génétique lié à un risque accru de développer la maladie, avec un odds ratio estimé à environ 3 (Tableau 1) (13,14). D'autres haplotypes liés au système HLA, tels que HLA-DQA1 et HLA-DQB1, ainsi que d'autres gènes non-HLA sont également associés à une susceptibilité accrue à la SEP. Les associations génétiques avec la SEP varient

selon les régions en raison des différences de fréquence des haplotypes et des variations génétiques entre les populations. Néanmoins, l'association la plus forte reste à ce jour celle avec le gène HLA-DRB1*15:01, qui présente l'odds ratio le plus élevé (Tableau 1) (11,13,14).

	HLA-DRB1*15:01	**HLA-A*02:01**	**HLA-DRB1*03 :01-DQB1*02 :01**	**HLA-DRB1*13:03-DQB1*03:01**	**Rs9277535_G**
OR	3.10	1.37	1.26	2.40	1.28
RAF	13.3%	25.9%	14.6%	0.9%	24.9%

Tableau 1 : Allèles de susceptibilité à la sclérose en plaques identifiés dans le complexe majeur d'histocompatibilité (13)

RAF (Risk Allele Frequency) indique la fréquence des allèles dans la population britannique.

OR=odds ratio.

La liste des gènes associés à la SEP demeure incomplète à ce jour, et l'étude de leur interaction avec le développement de la maladie est encore en cours. Les recherches indiquent clairement une prédisposition génétique à la SEP. Cependant, il a également été démontré que ces variations génétiques peuvent être présentes chez des individus en bonne santé. Cela suggère que la SEP est une maladie multifactorielle, influencée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (11).

B. Facteurs environnementaux

L’exposition aux facteurs environnementaux commence dès la petite enfance, souvent plusieurs années avant l’apparition des premiers symptômes. Les études migratoires montrent que le risque de sclérose en plaques (SEP) varie selon l’âge auquel la migration a eu lieu. Les personnes ayant migré d’un pays à faible risque

vers un pays à haut risque avant l'adolescence présentent un risque similaire à celui des résidents du pays à haut risque. En revanche, les migrants adultes en provenance de pays à faible risque, lorsqu'ils s'installent en Europe, conservent un faible risque de développer la SEP. Ces dernières années, plusieurs facteurs environnementaux ont été associés à un risque accru de SEP, notamment une exposition réduite au soleil, la carence en vitamine D, l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV), le tabagisme et l'obésité (15).

1. Vitamine D et exposition au soleil

La vitamine D provient à la fois de l'alimentation et de la synthèse cutanée sous l'effet des rayonnements ultraviolets (UV). Ces rayons UV sont corrélés à une réduction du risque de SEP (16). L'une des explications du gradient latitudinal observée dans l'incidence de la SEP est le niveau d'exposition aux UV : plus on s'éloigne de l'équateur, plus l'intensité des UV diminue (6). Sur le plan alimentaire, le poisson gras constitue une source majeure de vitamine D, et les populations qui en consomment régulièrement présentent un risque réduit de SEP, même avec une faible exposition solaire (15). Par exemple, dans les pays scandinaves, on observe une inversion du gradient latitudinal, avec une prévalence plus faible de la SEP dans les régions nordiques. En Scandinavie, l'apport alimentaire en vitamine D est nettement supérieur à celui des autres pays européens, en particulier en hiver. En Scandinavie péninsulaire, cet apport varie entre 6,0 et 9,9 µg/jour, tandis qu'il se situe entre 2,0 et 3,3 µg/jour dans le reste de l'Europe (4). Bien qu'il n'existe pas de preuves directes que la carence en vitamine D ou une faible exposition solaire soient responsables de la SEP, de nombreuses études montrent une corrélation (16,17). Cette association est particulièrement marquée chez les individus n'ayant pas été suffisamment exposés au soleil durant l'enfance et l'adolescence (18).

2. Infection virale

Il existe des arguments suggérant que certaines infections virales pourraient contribuer au déclenchement et à la progression de la SEP (19–21).

La protéine MxA est une protéine induite par les interférons de type I (IFN-α (alpha), IFN-β (bêta)) et possèdent une large activité antivirale. Lors d'une infection virale, les interférons (IFN) de type I sont produits et déclenchent une cascade de signalisation qui conduit à l'expression de protéines inhibant différentes étapes du cycle viral, empêchant ainsi la propagation de l'infection. En plus de leur rôle antiviral, les interférons de type I jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire grâce à leurs propriétés immunomodulatrices. Ils influencent l'activité de diverses cellules immunitaires et modulent la réponse inflammatoire. Si l'on considère que la SEP pourrait être influencée par une infection virale, l'activité des interférons de type I serait fortement liée à l'évolution de cette maladie auto-immune (22,23).

La protéine MxA présente des avantages significatifs en tant que biomarqueur d'infection virale et de la biodisponibilité des interférons de type I (IFN-α et IFN-β), en raison de sa faible concentration basale et de sa longue demi-vie. Les études menées sur le sujet, ont révélé des niveaux significativement plus élevés de MxA dans le sang périphérique des patients souffrant de certaines infections virales ainsi que chez ceux atteints de SEP, comparativement à des témoins sains (21). De nombreuses recherches ont également étudié la relation entre les niveaux sanguins de MxA et l'activité de la maladie dans la SEP. Il a été observé que les patients cliniquement stables présentaient des niveaux de MxA plus élevés que ceux montrant des signes cliniques et paracliniques d'activité de la maladie (22,23).

Ces observations soutiennent l'hypothèse selon laquelle que certaines infections virales pourraient être associées au développement de la SEP. L'altération du

fonctionnement des interférons, mise en évidence par les variations des niveaux de MxA, pourrait influencer la pathogenèse de la SEP. Ainsi, la mesure de MxA pourrait servir de biomarqueur pronostique de l'activité à long terme de la maladie (21,22,24).

Parmi les virus potentiellement impliqués, le virus Epstein-Barr (EBV) est souvent mis en avant (15). L'EBV est un herpesvirus qui infecte la majorité de la population humaine. Bien qu'il entraîne souvent des infections latentes bénignes, il peut également être impliqué dans le développement de certains cancers et de maladies auto-immunes (25). L'EBV est généralement transmis par voie orale durant l'enfance dans les pays en développement, tandis que dans les pays développés, l'infection survient plus fréquemment à l'adolescence ou à l'âge adulte. Une infection par l'EBV qui se manifeste par une mononucléose infectieuse double le risque de développer la SEP (15,25).

L'EBV agit comme un facteur stimulant du système immunitaire. Une infection latente et persistante provoque une stimulation antigénique chronique. Plusieurs antigènes de l'EBV, tels que l'EBNA1, sont ciblés par des anticorps qui, au cours de la SEP, développent des réactions croisées. Ces anticorps dirigés contre l'EBV peuvent également se lier à des antigènes du soi, entraînant une réactivité croisée entre les antigènes viraux et les auto-antigènes, impliquant à la fois des réponses immunitaires cellulaires et humorales. Des taux élevés d'anticorps anti-EBNA1 ont été détectés dans le sérum et le liquide cérébrospinal (LCS) des patients atteints de SEP. Des études ont montré que les anticorps présents dans le LCS de ces patients, ciblant l'épitope EBNA1, présentent une affinité pour les molécules d'adhésion cellulaire gliale du système nerveux central (GlialCAM). Ce phénomène illustre un cas de mimétisme moléculaire, où le système immunitaire confond les antigènes viraux avec des molécules endogènes, attaquant ainsi à la fois l'EBNA1 et le

GlialCAM (25). Il semble exister une fenêtre critique durant laquelle une infection par l'EBV accroît le risque de développer la SEP. Une infection contractée à l'adolescence ou à l'âge adulte est associée à un risque accru de SEP, contrairement à une infection survenant pendant l'enfance. Par ailleurs, il a été observé que les gènes de susceptibilité HLA interagissent de manière synergique avec l'EBV, renforçant ainsi le risque (15).

Malgré ces observations, il est important de souligner que l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV) à elle seule ne suffit pas à provoquer la sclérose en plaques (SEP). Cette maladie complexe résulte de l'interaction entre divers facteurs génétiques et environnementaux. L'EBV pourrait agir comme un déclencheur chez les individus génétiquement prédisposés, mais des incertitudes persistent quant aux mécanismes précis par lesquels ce virus contribue à l'apparition de la maladie.

3. Tabagisme

La cigarette est associée au développement de plusieurs maladies auto-immunes comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou encore la SEP. L'effet du tabac sur le système immunitaire n'est pas parfaitement élucidé (26).

Cependant il est établi que la fumée de la cigarette déclenche une cascade pro-inflammatoire qui active le système immunitaire. Une inflammation chronique, caractérisée par des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires tels que la protéine C réactive (CRP), le fibrinogène et des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6), en association avec l'activation des cellules immunitaires, pourrait favoriser le développement de processus auto-immuns (26).

Les quantités élevées de particules et de radicaux libres présentes dans la fumée de cigarette altèrent également la tolérance immunitaire. L'un des mécanismes

probables réside dans le stress oxydatif induit par les radicaux libres, qui entraîne des modifications post-traductionnelles des peptides. Ces peptides modifiés, lorsqu'ils sont présentés aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), peuvent provoquer une réaction croisée avec des antigènes du soi du SNC (comme les antigènes de la myéline dans le cas de la SEP). Cette réaction est le résultat du mimétisme moléculaire, où des épitopes communs à deux antigènes distincts sont reconnus par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (15,26,27).

La fumée de la cigarette contient aussi de nombreux éléments neurotoxiques qui endommagent directement l'ensemble du SNC. L'exposition aux gaz nocifs comme le monoxyde de carbone affecte l'oxygénation des tissus nerveux et entraine la démyélinisation. Le tabagisme interagit avec des facteurs génétiques pour augmenter le risque de développer la maladie, plus précisément, chez les fumeurs porteurs de l'allèle HLA-DRB1*15:01 (15,26,27).

Le tabagisme passif a également été associé à un risque accru de développer la maladie. La cigarette influence également négativement l'évolution de la maladie et l'efficacité des traitements. L'exposition à la fumée de cigarette apparaît comme un facteur de risque environnemental modifiable pour la SEP, qui contribue à la fois à augmenter la susceptibilité à la maladie et à accélérer son évolution (15,28).

4. Obésité

L'adolescence semble être la période critique où le poids affecte le risque de développer la maladie. Cette association est largement confirmée chez les individues de sexe féminin. Les mécanismes impliqués dans l'association entre l'obésité et la SEP ne sont pas bien clairs. Cependant, l'obésité se caractérise par une inflammation chronique dit de bas grade (15). Il y a une production par les tissus

adipeux de médiateurs pro-inflammatoires qui stimulent de façon excessive les cellules immunitaires (29,30).

Les adipokines sont des cytokines produites par les tissus adipeux qui ont pour rôle de réguler le métabolisme énergétique, inflammatoire ainsi que les réponses immunitaires. Ces adipokines sont sécrétées en excès chez un individu obèse. Chez les patients atteints de SEP, on retrouve des adipokines dans le sérum et dans le LCS. Il existe une possible corrélation entre les niveaux d'adipokines dans le sang ou le LCS et la SEP, ainsi que l'évolution de la maladie. L'adipokine peut donc potentiellement servir de biomarqueurs dans la SEP (29,30).

L'obésité entraine également une diminution de la biodisponibilité de la vitamine D. Des taux plus faibles en vitamine D ont été associés à des risques accrus de SEP (30). Il s'agit d'un facteur de risque modifiable donc il est important d'évaluer son impact sur l'apparition et la progression de la maladie ainsi que son influence sur la prise en charge thérapeutique.

L'étiologie de la SEP reste inconnue à ce jour, mais l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux contribue à une meilleure compréhension de la maladie. Un nombre croissant de ces facteurs sont désormais identifiés comme des éléments de vulnérabilité ou d'aggravation de la SEP. Bien que la période exacte de susceptibilité puisse varier d'un individu à l'autre en fonction du patrimoine génétique et des facteurs environnementaux, l'enfance et l'adolescence apparaissent comme des périodes particulièrement critiques pour le développement de la maladie, comme cela a été précédemment suggéré.

IV. Physiopathologie

Tel que discuté ultérieurement, le système immunitaire joue un rôle crucial dans la maladie. Une réponse immunitaire qui cible le SNC est à l'origine de la pathologie. Le système immunitaire associe deux composantes : Le système immunitaire innée et adaptatif. Le système immunitaire inné constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les agents étrangers. Il s'agit d'un mécanisme de défense non spécifique qui réagit immédiatement ou dans l'heure qui suit la rencontre avec l'antigène. Ce système comprend les neutrophiles, les macrophages, les protéines du complément ou encore les barrières de défenses comme la peau et les muqueuses. Le système immunitaire adaptatif est beaucoup plus spécifique que le système inné. Ce système permet à l'organisme une réponse plus ciblé et efficace contre les agents pathogènes. Les cellules du système adaptatif comprennent les lymphocytes T et B (31).

A. Dérégulation du système immunitaire

L'étiologie de la réponse immunitaire inadaptée n'est pas complètement élucidée. Il existe tout de même deux modèles hypothétiques explicatifs concernant l'initiation de la maladie : un modèle intrinsèque et extrinsèque (32).

1. Modèle intrinsèque

Le modèle intrinsèque suggère que l'évènement initial débute au sein du SNC. Des dommages intrinsèques seraient causés par des facteurs génétiques, environnementaux ou éventuellement des infections virales. Cette hypothèse stipule que la maladie se révèle par une dégénérescence des structures neuronales et que la réponse immunitaire est secondaire au relargage d'antigènes causé par la dégradation. Cette réponse immunitaire auto-immune s'attaque par la suite au SNC (33,34).

2. Modèle extrinsèque

Le modèle extrinsèque offre une autre perspective de la maladie. Cette hypothèse mentionne un évènement initial à l'extérieur du SNC. Ce modèle se concentrent sur les facteurs environnementaux qui pourrait contribuer à la maladie ainsi que leurs interactions avec les facteurs génétiques (32,35). Le mimétisme moléculaire est considéré comme le mécanisme potentiel déclenchant la maladie. Des antigènes étrangers introduits dans le corps ayant des similitudes avec des protéines qui composent le SNC, active le système immunitaire. La réponse immune dirigée contre l'antigène étranger réagit donc contre les structures nerveuses (17,32,36).

Ces deux principales hypothèses impliquent donc le franchissement de cellules immunitaires à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) ainsi que la constitution de dégâts tissulaires par les cellules du système immunitaires (32).

3. Passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

La BHE est une structure composée de cellules endothéliales qui a pour but de réguler le passage de cellules et de molécules entre la circulation sanguine et le SNC. Elle protège le SNC des agents nuisibles tout en permettant l'entrée des nutriments et de l'oxygène essentiel au bon fonctionnement neuronal.

Un nombre limité de cellules immunitaires peuvent traverser la BHE de manière physiologique dans le cadre de la surveillance du SNC. Cependant lors d'une inflammation ou de certaines pathologies comme la SEP, le passages des cellules immunitaires à travers la BHE peut être augmenté (36,37).

L'endommagement de la BHE est un processus complexe impliquant divers facteurs dont l'activation pro-inflammatoire des cellules endothéliales. Cette activation est causée par une sécrétion abondante de cytokines pro-inflammatoires produits par les

cellules lymphocytaires. L'inflammation des cellules endothéliales entraine une production de chimiokines pro-inflammatoires, une altération des jonctions serrées et une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion (CAM).

Les chimiokines induisent la migration des cellules immunitaires et permettent la circulation de ces cellules vers les sites inflammatoires au sein du SNC (Figure 2). Les protéines composant les jonctions serrées sont altérées par les cytokines pro-inflammatoires (IFN-γ, IL17). L'augmentation de l'expression endothéliale des molécules d'adhésion (CAM) favorise la capture des cellules immunitaires périphériques ; en effet ces molécules d'adhésion se lient à l'intégrine des cellules leucocytaires. Une surexpression des CAM favorise l'adhésion des lymphocytes et donc participe au dysfonctionnement et à l'augmentation de la perméabilité de la BHE. Tous ces facteurs contribuent aux mécanismes de rupture de la BHE et permettent la pénétration des cellules au sein du SNC (36–38).

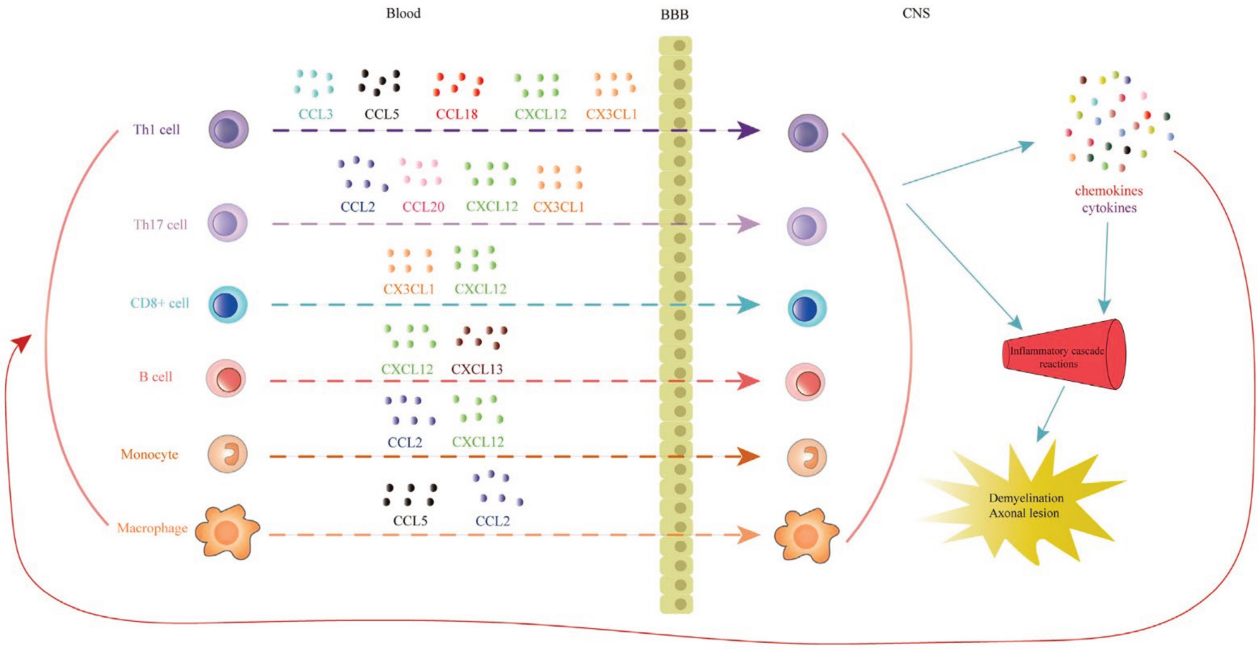


Figure 2: Les chimiokines attirent les différentes cellules immunitaires qui infiltrent le SNC au cours de la SEP (38)

Lors de la SEP actives, les lymphocytes T, B, les macrophages et les monocytes infiltrent le SNC. Ces cellules immunitaires activées initient une cascade de cytokines pro-inflammatoires dans le SNC, ce qui conduit à la démyélinisation, la formation de cicatrices gliales et des lésions axonales.

Après le franchissement de la BHE, ces cellules dysfonctionnelles attaquent principalement les antigènes constituant la myéline. La myéline est une gaine protectrice qui entoure les axones et assure une propagation efficace de l'influx nerveux. Les axones myélinisés conduisent le potentiel d'action beaucoup plus rapidement que les axones non myélinisés. Les oligodendrocytes et divers structures neuronales constituent d'autres cibles potentielles du système immunitaire. Les oligodendrocytes sont impliqués dans un large éventail de fonction neurologique. Ils jouent un rôle essentiel dans la protection des neurones, car ils sont chargés de produire les gaines de myélines. En conséquence, les dommages causés à ces zones peuvent perturber le bon fonctionnement du névraxe (1,32,39).

4. Les lymphocytes T

La réponse du système immunitaire adaptatif contre le SNC est importante dans la SEP. L'activation des lymphocytes T autoréactifs contre les constituants nerveux semble être une des étapes initiales du développement de la maladie (32).

Le récepteur des lymphocytes T (TCR) qui se trouve à la surface des lymphocytes T est unique et responsable de la reconnaissance d'un antigène spécifique. Pour être reconnu, les antigènes doivent être présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sur la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). L'antigène à l'origine du processus auto-immun est indéterminé. Il

n’existe que des hypothèses concernant sa nature exacte (35). La liaison du TCR et de l’antigène active les lymphocytes T conduisant à la prolifération et la différentiation en lymphocytes T effecteurs (Lymphocyte T CD8+ et T CD4+) et lymphocytes T mémoires (31).

Les lymphocytes T CD4+ (LT CD4+) (lymphocytes T auxiliaires) (T helper, th) jouent un rôle crucial dans l’orchestration et la régulation de la réponse immunitaire. Le T CD4+ facilite l’intervention d’autres cellules immunitaires dans la défense contre les agents étrangers tel que les lymphocytes B ou encore les macrophages. Les lymphocytes auxiliaires se différencient en plusieurs sous-types ayant des activités inflammatoires différentes (31,40). Les principaux sous-ensembles impliqués dans la SEP sont les lymphocytes Th1 et Th17 (32). En effet, les cytokines synthétisées par ces lymphocytes ont des effets neurotoxiques en contribuant activement à la démyélinisation (41,42).

Le sous-type Th1 est impliqué dans la défense contre les pathogènes intra-cellulaires (virus, bactéries…). Une des fonctions majeures du Th1 est l’activation des cellules phagocytaires par la production d’interférons-gammas (IFN-γ). L’IFN-γ est une importante cytokine pro-inflammatoire qui active principalement les macrophages (31). Dans le cadre de la maladie, ces lymphocytes entrainent une infiltration importante des macrophages dans le SNC, en particulier au niveau des sites lésionnels présentant une démyélinisation active (43). L’IFN-γ est un inducteur de l’expression des molécules du complexe majeur d’histocompatibilité de classe II, ce qui entraine la re-stimulation des lymphocytes T effecteurs, favorisant ainsi une réponse immunitaire plus forte (40). Les lymphocytes Th1 perturbent aussi l’intégrité de la BHE et permettent le passage d’un plus grand nombre de cellules immunitaires.

Les lymphocytes Th17 contribuent à l'inflammation en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine 17. TH17 a pour effet de favoriser le recrutement des polynucléaires neutrophiles. Ces lymphocytes sont impliqués dans la pathogénèse de maladies inflammatoires chroniques et de plusieurs maladies auto-immunes, dont la SEP. Ils contribuent à la rupture de la BHE et ont un effet neurotoxique (31,41,44).

L'impact de ces lymphocytes dans la maladie se manifeste par divers mécanismes, notamment la production de cytokines pro-inflammatoires, l'altération de l'intégrité de la BHE, le recrutement d'autres cellules immunitaires, et l'induction de lésions de démyélinisation (40,44). Une expression excessive des lymphocytes Th1 et Th17 est non seulement associée à la SEP, mais également à d'autres maladies auto-immunes et inflammatoires (40).

Les fonctions des autres sous-types Th2 et lymphocytes T régulateurs (Treg) semble moins impliqués dans la physiopathologie de la SEP. Th2 a pour fonction principale de soutenir les réponses allergiques et l'immunité humoral en promouvant la production d'anticorps par les lymphocytes B. Treg a pour rôle de maintenir et de contrôler la tolérance et les réponses immunitaires, empêchant donc le développement de maladies auto-immunes. Leur dysfonctionnement contribue à la progression de la maladie (31,40). Les Th2 semblent jouer un rôle dans le processus de récupération en contribuant à atténuer les réponses immunitaires dirigées contre le SNC (45).

Les lymphocytes T CD8+ (lymphocytes T cytotoxiques) jouent un rôle crucial dans la défense immunitaire, principalement en ciblant et en éliminant les cellules infectées par des agents pathogènes et les cellules tumorales. Leur fonction repose sur une interaction spécifique avec les cellules cibles via le complexe majeur

d'histocompatibilité de classe I (CMH I) (31). En infiltrant le SNC, ces lymphocytes dans le cadre de la maladie exercent une activité cytotoxique en attaquant et détruisant les cellules constituant la myéline et d'autres structures nerveuses (41,46). Les lymphocytes cytotoxiques amplifient aussi l'inflammation et les dommages tissulaires de la maladie en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires de type IFN-γ et TNFα. Les T CD8+ constituent la population lymphocytaire la plus importante retrouvée dans les lésions inflammatoires des patients atteints de SEP (32,40).

Les lymphocytes T effecteurs pénètrent donc le SNC, établissent et maintiennent un environnement inflammatoire qui contribuent aux lésions de plusieurs zones du système nerveux.

5. Les lymphocytes B

Les principales fonctions des lymphocytes B sont la production d'anticorps qui nécessitent une différenciation en plasmocytes et peuvent également agir en tant que CPA (31).

La contribution pathologique des lymphocytes B est signifiante. Les anticorps produits par ces lymphocytes ont pour cible les composants du SNC, notamment la myéline. Les lymphocytes B sécrètent diverses cytokines qui contribuent à l'environnement inflammatoire caractéristique de la maladie et leur activité de CPA exacerbe la réponse auto-immune. Il y a une accumulation de lymphocytes B et de plasmocytes dans les méninges et les espaces périvasculaires remplies de LCS. Ils sont à l'origine d'une production intrathécale d'immunoglobulines (Ig) (anticorps), essentiellement des IgG révélées sous forme de bande oligoclonale (BOC) constituant un biomarqueur diagnostic de la maladie (47,48).

Les lymphocytes B contribuent aussi à la formation de structures lymphoïdes ectopiques dans les méninges. Il s'agit d'une structure qui mime l'activité des ganglions lymphatiques. Elle participe à la maturation des cellules immunitaires dans les méninges, entraine une inflammation locale et une stimulation de la réponse immunitaire (43).

6. Système immunitaire inné

Concernant le système immunitaire inné, les macrophages ont la propriété d'ingérer et de détruire des particules par phagocytose. Les cellules de la microglie sont des macrophages qui résident dans le SNC.

L'infiltration des macrophages dans le SNC, ainsi que l'activité des cellules microgliales, participent à l'aggravation des conditions pathologiques en maintenant un environnement pro-inflammatoire. Elles agissent en tant que CPA et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires. Les macrophages et les cellules microgliales phagocytent les débris de la myéline et participent aussi à la démyélinisation. En effet, Ils produisent des composés neurotoxiques de type radicaux libres oxygénés qui provoquent des lésions nerveuses (31,32,35,49).

B. Atteinte lésionnelle du système nerveux central

La SEP est une maladie inflammatoire chronique qui provoque des lésions focales caractérisées par une démyélinisation préalable de la substance blanche, mais également de la substance grise. La démyélinisation consiste en la perte de la gaine de myéline constituant des lésions appelées des plaques (32). Ces lésions présentent une profonde hétérogénéité avec une infiltrations de cellules immunitaires variables qui reflètent leurs activités inflammatoire et démyélinisante. En effet, les lésions aiguës ou actives présentent généralement une forte densité de cellules immunitaires, dont les lymphocytes (T CD8+ principalement), les macrophages et les

cellules microgliales activées ; tandis que les lésions inactives peuvent présenter moins de cellules (1,50,51). Dans le SNC, le processus auto-immun agit sur les fonctions des cellules résidentes du SNC comme les cellules microgliales, les oligodendrocytes ou les astrocytes (44).

Le processus auto-immun s'attaque aux oligodendrocytes, les cellules responsables du maintien, de la production et réparation de la gaine de myéline. Donc leur dysfonctionnement contribue activement à la démyélinisation (52).

Les astrocytes jouent un rôle essentiel dans le support et la protection des neurones. Dans les lésions actives, les astrocytes sont activés de manière anormaux, participent à la cicatrisation au niveau des lésions et libèrent des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires, contribuant à l'environnement inflammatoire observé des lésions. Ces changements morphologiques et fonctionnels que subissent les astrocytes sont appelés l'astrogliose (44,50).

Lors de la démyélinisation, les axones sont partiellement préservés. En fonction de l'activité et de l'intensité inflammatoire des lésions, la détérioration de la gaine de myéline peut entrainer une altération des fibres nerveuses sous-jacentes. Ces dommages contribuent à l'aspect neurodégénératif de la sclérose en plaques(17,43,53).

Cette détérioration se dissémine de manière variable d'un individue à l'autre dans la substance blanche et grise du cerveau et de la moelle épinière.

Certaines publications ont révélé une corrélation entre l'infiltration de cellules immunitaires dans les méninges et les lésions cérébrales sous-jacentes associées à la maladie (54).

L'un des aspects d'évolution probable de la SEP est l'atrophie cérébrale, c'est-à-dire la perte irréversible des tissus cérébraux entrainant une réduction du volume cérébrale. Cette atrophie est une conséquence de la neurodégénérescence, qui peut être déclenchée par l'inflammation chronique (53).

C. Mécanisme compensatoire : La remyélinisation

Initialement, il existe un processus compensatoire contre la démyélinisation ; il s'agit de la remyélinisation qui permet la réparation de certaines lésions entrainant le rétablissement de la conduction nerveuse et de ralentir le processus neurodégénératif en protégeant les axones. Le processus de remyélinisation est variable et dépend de la localisation du SNC. La capacité de la remyélinisation diminue avec l'âge, la durée de la maladie et l'altération des oligodendrocytes. Les macrophages et les cellules microgliales sont impliqués dans la remyélinisation. Ces cellules phagocytaires présentent deux phénotypes : pro-inflammatoire et anti-inflammatoire (M1 et M2). Le phénotype anti-inflammatoire (M2) est impliqué dans la remyélinisation et la neuroprotection (32,43).

La présentation clinique de la SEP dépend de l'altération hétérogène et progressive des fonctions du névraxe.

V. Clinique

Les lésions neurologiques causées par la SEP sont complexes et hétérogènes, associées à une grande diversité clinique. Cette diversité se manifeste par une multitude de symptômes, des formes cliniques variées et une évolution imprévisible.

A. Les poussées

Les symptômes neurologiques se présentent le plus souvent en poussées. Une poussée est la période durant laquelle un nouveau symptôme apparait ou des

symptômes existants s'aggravent. Cette exacerbation clinique est caractéristique de l'activité de la maladie et dure un minimum de 24 heures. Chacune de ces poussées est suivie en général d'une récupération clinique progressive complète ou incomplète. En effet, Les récupérations semblent être beaucoup plus fréquentes et efficaces lors de la phase initiale de la maladie. Plus les rechutes de poussées se produisent plus le processus de récupération perd en efficacité et a tendance à laisser des séquelles. Ces récupérations semblent être médiées par les lymphocytes Th2 et le processus de remyélinisation. Deux poussées distinctes sont séparées par une période d'au moins 1 mois (17,45).

B. Phase progressive

Les symptômes de la maladie peuvent également évoluer de manière progressive, ce qui correspond à la phase progressive. Durant cette phase, les lésions nerveuses s'aggravent de façon continue et lente, avec une prédominance de l'expansion des lésions préexistantes dans la substance blanche et grise. Une inflammation chronique à bas bruit, principalement médiée par le système immunitaire inné, est présente. Les symptômes persistent sur une période d'au moins six mois sans récupération notable et peuvent entraîner un handicap majeur (45,55).

A partir de ces deux aspects cliniques, la distinction de 3 formes cliniques a été faites.

C. Formes cliniques

1. La forme rémittente-récurrente

La forme rémittente-récurrente est la forme la plus courante ; elle concerne 85% des patients. Elle est caractérisée par une alternance entre les poussées et les rémissions. Divers symptômes neurologiques peuvent être présents durant ces

épisodes. La fréquence des poussées est variable d'une personne à l'autre mais elle ne dépasse que très rarement 1,5 par année. Plusieurs facteurs ont été identifiés comme étant des déclencheurs potentiels des poussées ; Les infections, sans agents pathogènes clairement identifiés, la grossesse et le stress sont considérés comme des potentiels déclencheurs (45,56).

2. La forme secondairement progressive

La forme secondairement progressive représente une évolution de la maladie. En général, les formes rémittentes-récurrentes progressent vers une phase progressive après un délai moyen de 15 à 20 ans. Cette phase se caractérise par une progression continue des symptômes neurologiques, indépendante des poussées. Plusieurs facteurs prédictifs de cette transition ont été identifiés, notamment la fréquence et la gravité des poussées, le sexe masculin, une atteinte de la moelle épinière, ainsi qu'un âge plus avancé au moment de l'apparition de la maladie, pouvant raccourcir le délai de progression. L'évolution de la sclérose en plaques secondairement progressive n'est pas uniforme, avec des périodes relativement stables (45).

3. La forme primaire progressive

Contrairement aux autres formes cliniques de la SEP, la forme primaire progressive est caractérisée par une progression continue de la maladie dès le début, sans poussée ou période de rémission. Cette forme affecte environ 15% des malades et a tendance à se manifester chez les personnes plus âgées. La progression est également non uniforme (45,56).

D. Symptômes inauguraux de la SEP

La gaine de myéline, cible du système immunitaire, est affectée dans diverses zones du SNC, notamment le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière, ce qui

explique la diversité des symptômes. En général, la maladie se manifeste initialement sous la forme d'un syndrome cliniquement isolé (SCI). Les symptômes inauguraux de la SEP sont variés, mais certains tableaux cliniques sont évocateurs de la maladie. Le tableau clinique initial peut être mono- ou polysymptomatique, selon la localisation des lésions. Les zones les plus fréquemment atteintes incluent le nerf optique, la moelle épinière, le tronc cérébral et le cervelet. Dans la majorité des cas, aucune lésion n'est détectée à l'imagerie à ce stade précoce (17,45).

1. Myélite

La myélite est l'une des présentations cliniques initiales de la SEP. Elle correspond à une inflammation de la moelle épinière, perturbant la transmission des signaux nerveux. La première poussée peut se manifester par une myélite transverse, qui se présente cliniquement comme un syndrome médullaire complet, affectant potentiellement n'importe quel segment de la moelle épinière, avec des déficits bilatéraux. Toutefois, l'atteinte est souvent partielle, provoquant des déficits asymétriques (myélite transverse partielle). Les myélites associées à la SEP ont une prédominance sensitive, avec des symptômes tels que des picotements, des engourdissements, des douleurs, des sensations de brûlure, des décharges électriques, ainsi qu'une hypoesthésie ou une anesthésie. Ces troubles sensitifs peuvent être accompagnés de déficits moteurs affectant les membres supérieurs et/ou inférieurs. Les symptômes varient en fonction du niveau de la moelle épinière touché (57–59).

2. Névrite optique

Le nerf optique, composé d'axones myélinisés, est l'une des cibles de la SEP. Une manifestation clinique initiale typique de la maladie est la névrite optique, une inflammation du nerf optique qui peut entraîner une baisse de l'acuité visuelle et des

douleurs oculaires, particulièrement lors des mouvements des yeux. Ce trouble peut également provoquer une dyschromatopsie, caractérisée par une altération de la perception des couleurs, notamment entre le rouge et le vert. Dans deux tiers des cas, l'inflammation se situe derrière le globe oculaire (névrite optique rétrobulbaire). Au fil de l'évolution de la maladie, d'autres troubles visuels peuvent apparaître (60–62).

3. Ophtalmoplégie internucléaire

L’ophtalmoplégie internucléaire est un syndrome pouvant faire partie des tableaux initiaux potentiels de la SEP. L’ophtalmoplégie internucléaire résulte de l’atteinte d’une lésion du faisceau longitudinal médial. Ce faisceau est une structure du tronc cérébral, jouant un rôle crucial dans la coordination des mouvements oculaires. Ce trouble est caractérisé par des anomalies des mouvements horizontaux des yeux. Les symptômes incluent une difficulté d’adduction (regard vers l’intérieur) d’un œil et des tremblements (nystagmus) de l’autre œil en abduction (regard vers extérieur). L’atteinte peut être uni ou bilatérale. Dans la SEP, elle est majoritairement bilatérale (61,63).

Il existe d’autres symptômes initiaux comme des vertiges, des troubles de l’équilibre et de la coordination (ataxie), des troubles de l’humeurs ou encore des difficultés à contrôler la vessie. Ces symptômes sont moins présents lors de la phase inaugurale de la SEP mais ils peuvent éventuellement apparaître lors d’une phase plus avancée de la maladie (63).

E. Les autres symptômes

A mesure que la maladie progresse, les symptômes s’aggravent.

1. Troubles sensitifs

Les troubles sensitifs sont des symptômes fréquents et variés chez les personnes atteintes de la SEP. Ils résultent des différentes atteintes des voies sensitives du SNC. Ces symptômes constituent une expérience subjective inconfortable pour le patient. Différents types de sensations ont été décrits.

La dysesthésie est un terme général qui englobe les sensations cutanées désagréables, caractérisées par une diminution ou une exagération de la sensibilité. Ces symptômes sont déclenchés par des stimuli normalement non douloureux, en l'absence d'anomalies cutanées primaires. Ils incluent des sensations de brûlure, de picotement, de prurit, d'hyperesthésie (sensibilité douloureuse) ou d'anesthésie. Les sensations anormales mais non douloureuses sont appelées paresthésies. Les dysesthésies sont paroxystiques : elles apparaissent soudainement, durent quelques secondes ou minutes, puis disparaissent. Elles peuvent affecter n'importe quelle partie du corps, mais touchent généralement les extrémités des membres dans le cadre de la SEP, souvent en lien avec des lésions de la moelle épinière (60,64–66).

Une des manifestations courantes liée à l’atteinte démyélinisante de la moelle épinière est le signe de Lhermitte. Il s’agit d’une douleur neuropathique de type décharge électrique le long de la colonne vertébrale, se déclenchant par le fléchissement du cou (60,64–66).

2. Troubles moteurs

La SEP affecte fréquemment les voies motrices, entraînant des troubles moteurs. L'évolution progressive des lésions inflammatoires et de la neurodégénérescence contribue à l'apparition d'un handicap majeur, dans lequel la spasticité joue un rôle important.

La spasticité est l'un des symptômes les plus fréquents de la sclérose en plaques. Elle se caractérise par une augmentation anormale du tonus musculaire, entraînant une rigidité et des contractions musculaires involontaires. Les manifestations cliniques peuvent varier d'une simple raideur musculaire à des spasmes douloureux et incontrôlables. Leur gravité et distribution dépendent de l'anamnèse du patient et de la localisation des lésions. La spasticité peut être localisée à certains segments du corps ou se généraliser. Les membres inférieurs sont souvent les plus touchés, entraînant fréquemment une paraparésie spastique (67,68).

La faiblesse musculaire est un symptôme fréquent de la sclérose en plaques, touchant différentes parties du corps, notamment les membres et le tronc. Cette faiblesse peut altérer l'équilibre, la posture et la coordination, entraînant des difficultés dans les mouvements et les activités quotidiennes (69).

Il n'est donc pas surprenant que les déséquilibres, les troubles de la marche et les chutes soient fréquents chez les personnes atteintes de SEP. Ces anomalies varient considérablement en raison de l'impact de la maladie sur les différentes zones du SNC (68–70).

3. Troubles de la vision

La SEP peut affecter diverses structures des voies visuelles, notamment le nerf optique, les fibres nerveuses optiques, l'uvée, la rétine et le cortex visuel. En plus de la névrite optique et de l'ophtalmoplégie internucléaire, d'autres atteintes peuvent se manifester.

Des inflammations oculaires telles que les uvéites ou les inflammations des veines rétiniennes, connues sous le nom de périphlébites rétiniennes, peuvent survenir. Les

lésions des voies oculomotrices peuvent entraîner des mouvements oculaires involontaires et une vision double (diplopie).

La SEP est également associée à divers déficits visuels, avec des altérations du champ visuel pouvant être diffuses ou focales. Les scotomes centraux, qui se manifestent par des zones noires dans la partie centrale du champ visuel, sont souvent observés lors de la névrite optique (62).

La perte de vision et des anomalies de la motilité oculaire participe au handicap global des personnes atteintes.

La SEP peut en effet affecter diverses parties du cerveau et de la moelle épinière, y compris le cervelet et le tronc cérébral. Lorsque la SEP affecte ces régions, elle peut entrainer une variété de symptômes moteurs, sensitifs et oculaires.

4. Atteinte du tronc cérébral

Le tronc cérébral joue un rôle essentiel dans la communication entre le cerveau et la moelle épinière. Il est responsable de plusieurs fonctions dont la régulation des fonctions autonomes vitales (respiration, fréquence cardiaque…). Il sert de voie de passage pour de nombreux signaux nerveux et constituent le lieu d'émergence de dix des douze paires des nerfs crâniens. Il en résulte une sémiologie très diverse lors des atteintes du tronc cérébral.

Les symptômes peuvent inclure des dysfonctionnements des nerfs crâniens, tels que des paralysies faciales, des troubles de la sensibilité ou des douleurs au visage, des problèmes d'équilibre, des vertiges, des troubles de la vision (comme la diplopie ou l'ophtalmoplégie internucléaire), ainsi que des dysphagies, des dysarthries ou des dysautonomies. Ces dysautonomies peuvent se manifester par des difficultés à réguler la température corporelle, la pression artérielle, ou encore par des

incontinences urinaires. Ces symptômes, liés au dérèglement du système nerveux autonome, sont présents dans les formes graves et avancées de la maladie.

Outre ces symptômes sensori-moteurs, des troubles du sommeil ou le syndrome de jambes sans repos peuvent être associés (69,71).

5. Atteinte du cervelet

Dans la sclérose en plaques avancée, l'atteinte cérébelleuse est fréquente. Le rôle physiologique du cervelet est important car il est impliqué dans la coordination motrice, le langage, et certaines fonctions cognitives et comportementales. En second lieu, le cervelet fonctionne en étroite collaboration avec le reste du système nerveux central (SNC) pour assurer ces fonctions.

Tout comme le tronc cérébral, le cervelet participe à des boucles fonctionnelles avec le reste du cortex cérébral et ceci constitue un facteur important dans la variété des manifestations cliniques des lésions cérébelleuses. Les atteintes cérébelleuses peuvent entrainer une ataxie, un nystagmus, des troubles du langages et des tremblements. L'ataxie cérébelleuse est une affection qui se traduit par des troubles de coordination des mouvements volontaires des membres supérieures et inférieures. Il en résulte une démarche instable décrite comme ébrieuse (71–73).

6. Troubles génito-sphinctériens

Les troubles urinaires sont souvent associés à la maladie. Ces troubles résultent de dommages des voies nerveuses (moelle épinière, tronc cérébral,) qui contrôlent la vessie et les sphincters urinaires.

La SEP est souvent associée à des troubles urinaires tels que l'urgenturie, la rétention et l'incontinence. Les dysfonctionnements sexuels affectent tant les hommes que les femmes. Ils peuvent se manifester par des troubles de la libido, des

problèmes d'excitation sexuelle (comme la dysfonction érectile), ainsi que des difficultés liées à l'éjaculation et à l'orgasme. Ces symptômes peuvent être dus non seulement à des lésions affectant les voies nerveuses impliquées dans les fonctions physiologiques de la sexualité, mais aussi aux limitations physiques causées par la maladie, telles que des douleurs, une réduction de la mobilité ou une faiblesse musculaire. De plus, les conséquences psychologiques et émotionnelles de la SEP peuvent également jouer un rôle dans ces dysfonctionnements (69,74,75).

7. Fatigue et trouble mentaux

Parmi le large éventail de symptômes, la fatigue et les troubles psychiatriques sont particulièrement fréquents. Les troubles psychiatriques sont nettement plus communs chez les patients atteints de SEP que dans la population générale. La dépression peut être liée aux changements neurologiques provoqués par la maladie, ainsi qu'à l'impact psychologique de vivre avec une maladie chronique. Les autres troubles mentaux possible sont les troubles anxieux, les troubles bipolaires, les troubles psychotiques, l'abus de substances, les troubles de la personnalité et les troubles cognitifs (problèmes de mémoire, de concentration ou de prise de décision).

La fatigue est l'un des symptômes les plus fréquemment signalés dans la SEP. Elle est souvent citée comme le symptôme le plus gênant par les patients atteints de SEP, ayant un impact sur les fonctions physiques, cognitives et sur la qualité de vie en général. La fatigue est reconnue comme une source d'invalidité et affecte les activités professionnelles, sociales et de loisirs (76).

8. Sensibilité à la chaleur (phénomène d'Uhthoff)

Le phénomène d'Uhthoff est une exacerbation transitoire des symptômes neurologiques chez les personnes atteintes de SEP lorsqu'elles sont exposées à une augmentation de la température corporelle. Cette augmentation peut être due à

plusieurs facteurs comme l'exercice physique, la fièvre ou un environnement chaud (66).

VI. Diagnostic

Le diagnostic de la sclérose en plaque (SEP) nécessite une évaluation clinique et paraclinique complète. La démarche diagnostic s’appuie sur des critères bien définies dont la dissémination temporelle et spatiale.

A. Dissémination temporelle (DIT)

La dissémination temporelle (DIT) désigne la progression des lésions neurologiques au fil du temps dans la SEP. Elle indique que les dommages neurologiques se manifestent de manière successive. La dissémination temporelle peut être confirmée cliniquement par un interrogatoire détaillé ainsi que par des examens d'imagerie.

L'anamnèse du patient peut révéler des symptômes survenus à des moments distincts (avec un intervalle minimum d'un mois entre chaque épisode), suggérant des poussées, ou une évolution progressive des signes cliniques sur une période minimale de six mois.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) permet de détecter l'apparition de nouvelles lésions par rapport à une IRM antérieure ou de visualiser des lésions de différents âges coexistantes. L'utilisation du produit de contraste (gadolinium) permet de différencier les lésions actives des lésions inactives : les lésions rehaussées par le gadolinium correspondent à des zones inflammatoires récentes. L'association de nouvelles lésions inflammatoires rehaussées avec des lésions plus anciennes constitue une preuve de dissémination temporelle dans le cadre de la SEP (77,78).

B. Dissémination spatiale (DIS)

La dissémination spatiale (DIS) signifie que différentes parties du cerveau et de la moelle épinière ont été endommagées. Cette dissémination est prouvée à l'aide de données cliniques typiques d'une atteinte précise d'une zone du SNC ou à par l'utilisation de l'imagerie médicale (IRM) (77,78).

Des règles de déterminations précises de la DIT et DIS sont décrites dans le critère de McDonald (voir ci-dessous).

C. Imagerie cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen d'imagerie de référence de la SEP. En effet, l'IRM offre des avantages significatifs dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi de la SEP.

En plus de l'apport de preuves d'une dissémination temporelle et spatial des lésions, cette imagerie avec les séquences pondérées en T1 et T2 permet la distinction des lésions démyélinisantes caractéristiques de la SEP.

Avec la séquence T1, les lésions apparaissent souvent comme une zone d'hypo-intensité (zone plus sombre) appelées trous noirs. L'administration de gadolinium, un agent de contraste, peut mettre en évidence des lésions actives sur ces séquences. La rupture de la BHE permet au produit de contraste de pénétrer le SNC. Les lésions qui captent le gadolinium sont réhaussées et deviennent hyper-intenses (plus lumineux) (Figure 3). Les lésions plus anciennes ne réhaussent pas après l'injection de gadolinium. Ces lésions anciennes apparaissent souvent iso-intenses, c'est-à-dire qu'elles ont une intensité similaire à celle du tissu environnant. L'iso-intensité de ces lésions suggère un état inflammatoire atténué, accompagné d'une barrière hémato-encéphalique (BHE) moins perméable et d'un processus de remyélinisation. Le

degré de capacité de réparation est variable en fonction des individus et du stade de la maladie. Donc la persistance de lésions apparaissant hypo-intenses après une période de 6 à 12 mois reflètent une démyélinisation irréversible et le plus souvent une perte axonale. Il s'agit de lésions dite chroniques (79–81).

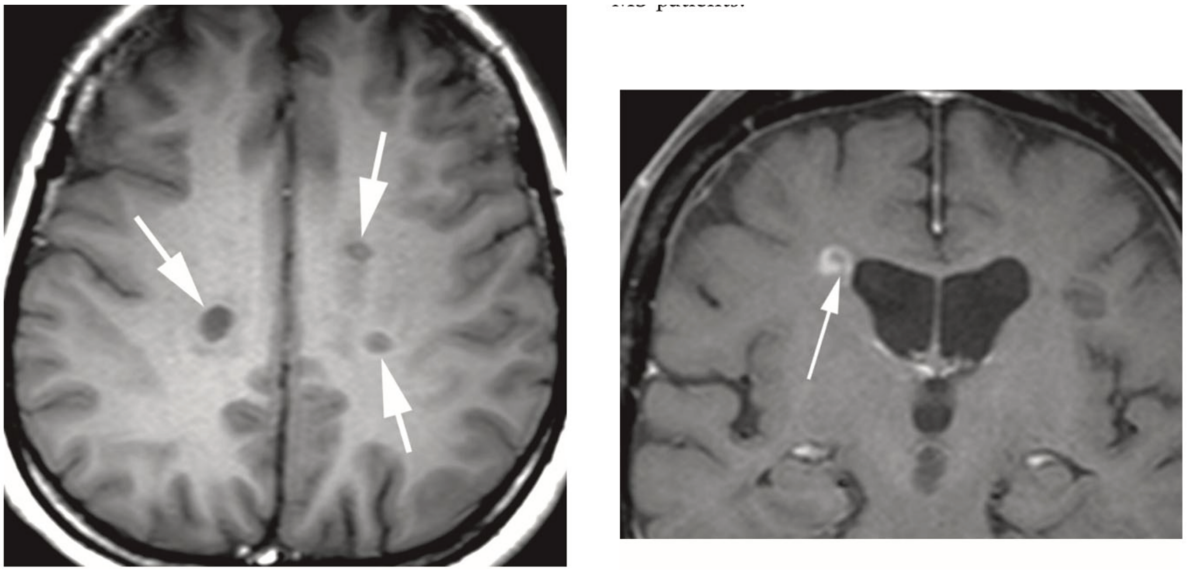


Figure 3: Séquence T1 de l'IRM dans la SEP et image réhaussée au gadolinium (82)
L'image axiale pondérée en T1 montre de multiples lésions hypointense de la substance blanche profonde (flèches). L'image coronale rehaussée par le gadolinium montre une lésion périventriculaire.

Les lésions démyélinisantes apparaissent typiquement comme des zones hyper-intenses sur les séquences en T2. Cependant, ces lésions hyper-intenses ne sont pas spécifique à la démyélinisation ; ces lésions peuvent refléter différents processus pathologie comme une inflammation, une remyélinisation, des pertes axonales et un œdème. Cette variabilité pourrait expliquer la modeste corrélation entre la clinique et le nombre de lésions aperçues à l'imagerie T2. Des techniques avancés (IRM de diffusion, spectroscopie, transfert d'aimantation) peuvent accroître la spécificité des

lésions et permettre d'améliorer la corrélation clinique. Malheureusement, ces techniques restent limitées dans leur usage au quotidien (complexité d'utilisation et manque de disponibilité) et nécessite d'autres études. L'IRM reste à ce jour la pierre angulaire pour la visualisation des lésions, pour suivre l'évolution de la maladie et évaluer l'efficacité des traitements (79–81).

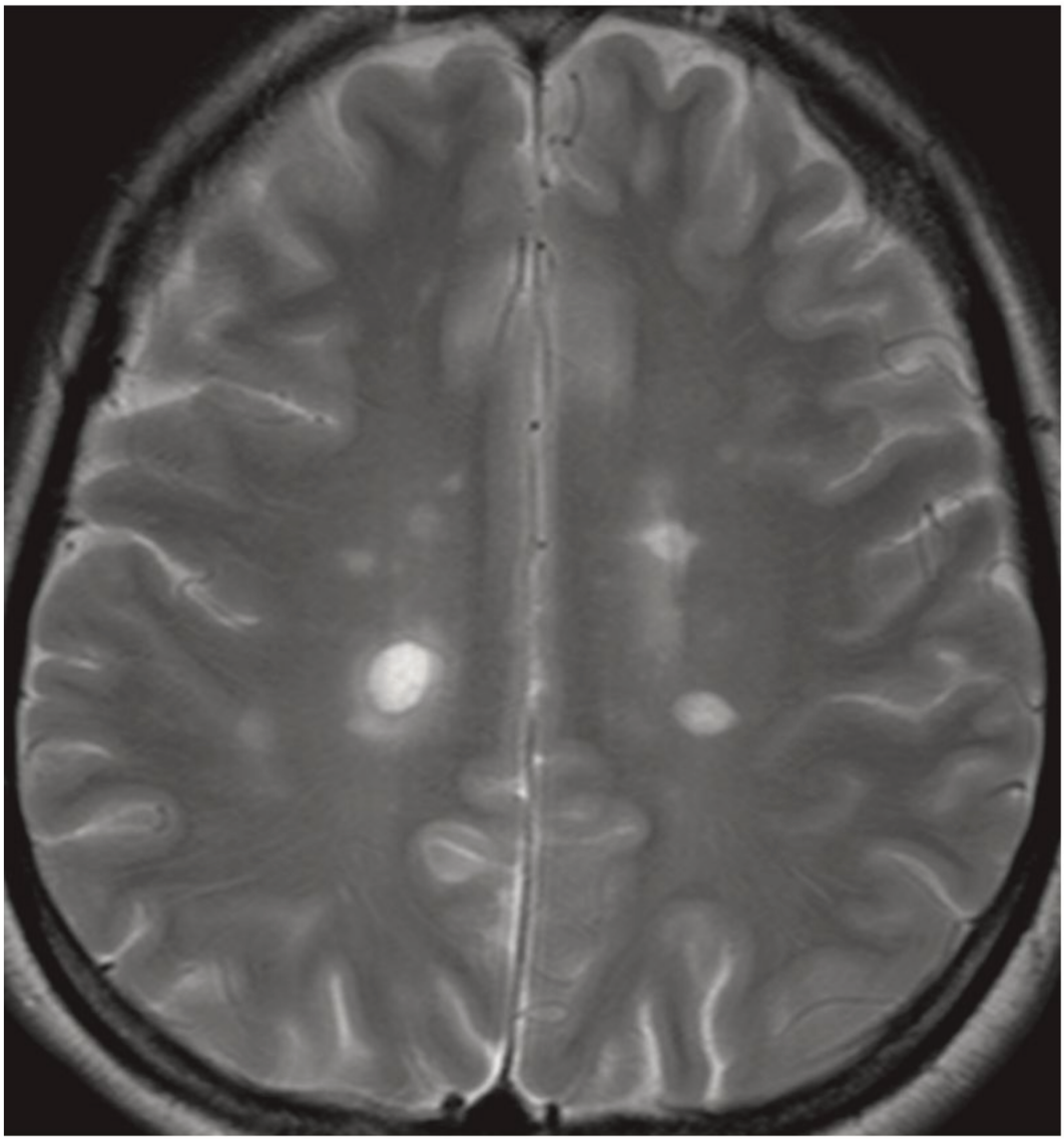


Figure 4: T2 IRM dans la SEP (82)

IRM axiale pondérée en T2 montre de multiples lésions ovoïdes hyper-intenses dans la substance blanche profonde.

Une atrophie cérébrale anormalement avancée par rapport à l'âge peut survenir à tout moment de l'évolution de la SEP. Ce phénomène est mesurable par IRM et se manifeste par une réduction du volume de certaines régions du système nerveux central ou du cerveau dans son ensemble. La perte progressive de tissu cérébral est cliniquement significative car elle est fortement associée aux troubles cognitifs et au handicap physique. En effet, l'atrophie cérébrale présente le lien le plus étroit avec le handicap physique et les troubles cognitifs, surpassant les paramètres IRM lésionnels standard en termes de pertinence clinique (79,80).

D. Analyse du LCS

L'analyse du LCS joue un rôle crucial dans le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP). Bien que le diagnostic de la SEP puisse reposer principalement sur des critères cliniques et radiologiques, dans les situations douteuses, l'analyse du LCS fournit des informations supplémentaires précieuses qui confirment le diagnostic ou au contraire aident à considérer d'autres diagnostics différentiels. Des analyses qualitatives et quantitatives peuvent être réalisé et retrouvent des anomalies qui sont très évocatrices de la SEP (83).

E. Critère de McDonald (2017)

En 2000, un groupe d'experts internationaux s'est réuni pour réévaluer les critères diagnostiques de la sclérose en plaques (SEP) et recommander, si nécessaire, des ajustements appropriés. Leur travail a abouti à l'élaboration des critères diagnostiques connus sous le nom de critères de McDonald (84). Ces critères ont été révisés à plusieurs reprises pour tenir compte des progrès dans la compréhension et le diagnostic de la SEP, avec des mises à jour en 2005, 2010 et, plus récemment, en 2017 (Figure 5). L'objectif de ces révisions successives est d'améliorer la précision diagnostique en intégrant non seulement des données cliniques, mais aussi des

examens d'imageries médicales et d'autres examens paracliniques. Chaque nouvelle version introduit des critères actualisés, reflétant les avancées technologiques d'imageries et de biologies ainsi que les résultats des recherches sur la maladie (85).

Critères diagnostiques Mc Donald 2017 Histoire clinique débutant par une poussée*		
Nombre de poussée clinique	**Nombre de lésion clinique objectivée**	**Données supplémentaires nécessaires pour poser le diagnostic de SEP**
≥ 2	≥ 2	Aucune (IRM fortement conseillée)
≥2	1 (ainsi qu'une preuve historique nette d'une poussée précédente impliquant une lésion située dans une région anatomique distincte)	Aucune (IRM fortement conseillée)
≥2	1	DIS démontrée par une atteinte clinique d'une autre zone du SNC ou à l'IRM
1	≥2	DIT démontrée par une nouvelle atteinte clinique d'une autre zone du SNC ou à l'IRM **OU** par la présence de bandes oligoclonales spécifiques du LCR
1	1 NOUVEAU	DIS démontrée par une nouvelle atteinte clinique d'une autre zone du SNC ou à l'IRM ET DIT démontrée par une nouvelle atteinte clinique d'une autre zone du SNC ou à l'IRM **OU** par la présence de bandes oligoclonales spécifiques du LCR

Figure 5: Critères de McDonald (2017) (85)

Si les critères de McDonald 2017 sont remplis et s'il n'y a aucune meilleure explication pour la présentation clinique, le diagnostic est la SEP. Si une SEP est suspectée en raison d'un SCI mais que les critères de McDonald 2017 ne sont pas complètement remplis, le diagnostic est : SEP possible. Si un autre diagnostic survient lors de l'évaluation qui correspond mieux à la présentation clinique, le diagnostic est : absence de SEP. L'IRM de la moelle épinière ou des tests LCS doivent être considérés chez des patients avec un manque de preuve clinique ou IRM pour poser le diagnostic de SEP, avec une présentation autre qu'un SCI typique ou avec des caractéristiques atypiques. Si l'imagerie ou d'autres tests (ex: LCS) sont entrepris et sont négatifs, des précautions doivent être prises avant de poser un diagnostic de SEP et des diagnostics alternatifs doivent être considérés.

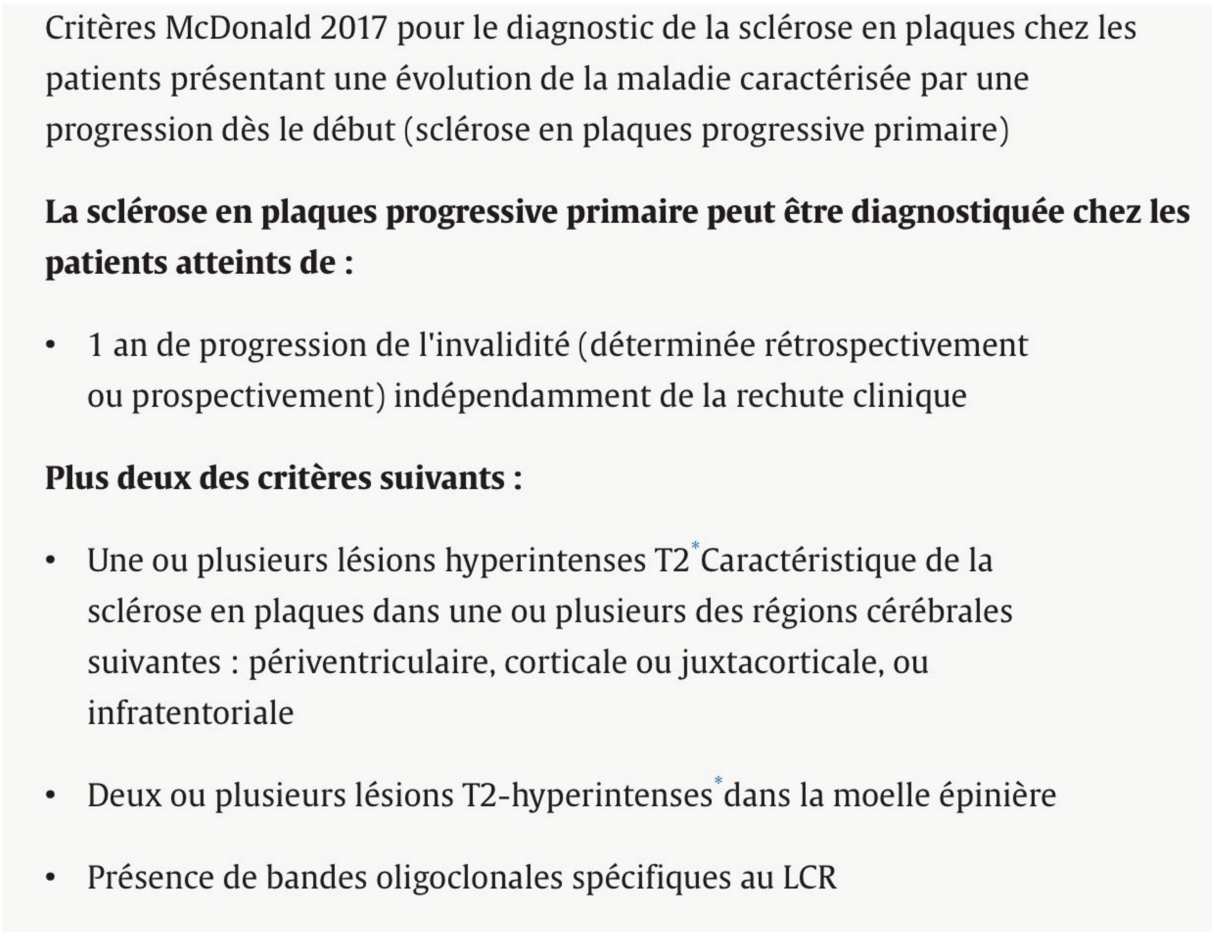
Les critères de McDonald 2017 ont pour objectif de simplifier et clarifier certains aspects des critères de McDonald 2010. Ils visent à faciliter un diagnostic plus précoce lorsque la sclérose en plaques (SEP) est fortement suspectée, mais ne peut être confirmée avec les critères de 2010. Tout en préservant la spécificité des critères de 2010, ils encouragent une application adéquate afin de réduire les erreurs de diagnostic (85).

Les critères de McDonald s'appliquent essentiellement aux patients présentant un syndrome clinique isolé (SCI) typique, définissent les critères de dissémination des lésions du système nerveux central (SNC) dans le temps et dans l'espace (DIT et DIS) et soulignent l'importance de s'assurer qu'il n'existe aucune explication meilleure pour la présentation clinique (85).

Les révisions des critères de McDonald en 2017 introduisent la possibilité d'utiliser la présence de bandes oligoclonales (BOC) dans le LCS pour la démontrer la dissémination dans le temps (DIT) chez les patients présentant un syndrome cliniquement isolé (CIS) typique et répondant aux critères cliniques ou IRM de dissémination dans l'espace (DIS). Les lésions IRM, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques, peuvent être prises en compte pour établir les critères de DIS et de DIT, à l'exception des lésions du nerf optique chez les patients atteints de névrite optique. Par ailleurs, les lésions corticales sont désormais considérées pour satisfaire aux critères IRM de DIS (85).

Les critères diagnostiques pour la SEP progressive d'emblée (Figure 6) restent inchangés entre 2010 et 2017, à l'exception de deux modifications : la suppression

de la distinction entre les lésions symptomatiques et asymptomatiques, ainsi que l'inclusion des lésions corticales dans l'évaluation diagnostique (85).



Critères McDonald 2017 pour le diagnostic de la sclérose en plaques chez les patients présentant une évolution de la maladie caractérisée par une progression dès le début (sclérose en plaques progressive primaire)

La sclérose en plaques progressive primaire peut être diagnostiquée chez les patients atteints de :

- 1 an de progression de l'invalidité (déterminée rétrospectivement ou prospectivement) indépendamment de la rechute clinique

Plus deux des critères suivants :

- Une ou plusieurs lésions hyperintenses T2* Caractéristique de la sclérose en plaques dans une ou plusieurs des régions cérébrales suivantes : périventriculaire, corticale ou juxtacorticale, ou infratentoriale
- Deux ou plusieurs lésions T2-hyperintenses* dans la moelle épinière
- Présence de bandes oligoclonales spécifiques au LCR

Figure 6: Critères de McDonald 2017 chez les SEP primaire progressive (85)

La conférence ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) est un évènement qui se consacre à la promotion de la recherche et des traitements pour la sclérose en plaques. En 2024, elle aura lieu en Septembre et il est probable que les critères de McDonald soit mis à jour (86).

Deuxième partie : Synthèse intrathécale (SI) des immunoglobulines (Ig)

Dans la SEP, les méninges sont le siège d'une inflammation chronique, entretenue par les structures lymphoïdes ectopiques. Cette inflammation contribue à la formation des lésions de démyélinisation et à la neurodégénérescence. L'accumulation des lymphocytes, en particulier des lymphocytes B contribue à la production locale d'immunoglobulines (anticorps) et d'autres médiateurs de l'inflammation (43,48).

I. Molécules d'immunoglobulines

A. Structure et fonction

Les immunoglobulines (Ig), également connues sous le nom d'anticorps, jouent un rôle crucial dans le système immunitaire. Elles permettent la reconnaissance et la neutralisation des agents pathogènes. Elles sont produites par les cellules plasmocytaires qui ont pour précurseur les lymphocytes B (31).

Les immunoglobulines (Ig) possèdent une structure caractéristique en forme de "Y". Elles sont constituées de deux types de chaînes polypeptidiques : les chaînes lourdes et les chaînes légères. Deux chaînes lourdes sont reliées entre elles par des ponts disulfures, formant l'armature du "Y". À chaque chaîne lourde est attachée une chaîne légère par un autre pont disulfure (87,88).

Pour assurer une reconnaissance efficace des antigènes ainsi qu'une activation appropriée des effecteurs de la réponse immunitaire, plusieurs processus essentiels doivent se dérouler correctement (87).

Les chaînes lourdes et légères sont constituées de deux régions distinctes : une région constante et une région variable. Les chaînes lourdes comprennent plusieurs

domaines constants et un domaine variable, tandis que les chaînes légères possèdent un seul domaine constant et un domaine variable. Ces domaines sont influencés par trois principaux mécanismes génétiques au cours de la maturation et de la différenciation des lymphocytes B, permettant ainsi la diversité et la spécificité des anticorps (87).

B. Diversité des immunoglobulines (Ig)

1. Recombinaison V(D)J

La région variable est codée par une séquence d'ADN résultant de l'assemblage de segments de gènes : V (Variable), D (Diversity) et J (Joining) pour les chaines lourdes, et V et J pour les chaines légères. Ces segments V(D)J subissent une recombinaison, où les segments sont sélectionnés de manière aléatoire parmi tous les segments disponibles dans le génome. Ce processus se produit uniquement au cours des premiers stades de la maturation des lymphocytes B. Seules les recombinaisons aboutissant à un anticorps fonctionnel sont sélectionnées pour la maturation (87).

La partie constante des immunoglobulines est la région de l'anticorps qui reste la même entre les différents anticorps d'une même classe. Cette région ne participe pas directement à la reconnaissance des antigènes mais elle joue un rôle crucial dans la fonction de l'anticorps. Les différents isotypes d'immunoglobulines sont déterminés par le gène de la région constante, en aval du segment V(D)J réarrangé. Ce sont les domaines constants des chaînes lourdes qui déterminent donc les différents isotypes d'immunoglobulines (Ig), à savoir : IgM, IgG, IgA, IgD et IgE. Pour l'isotype IgG, il existe également plusieurs sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 et l'IgA peut également être divisée en IgA1 et IgA2 (87,89).

Il existe deux isotypes de chaînes légères : kappa (κ) et lambda (λ). Le domaine variable de l'isotype κ résulte de la recombinaison des segments de gènes V et J, tandis que le domaine constant est codé par un unique gène constant. L'organisation génétique de l'isotype λ diffère de celle de l'isotype κ, notamment en ce qui concerne la disposition des segments J et des gènes constants. Dans le cas de l'isotype λ, chaque gène constant est associé à un segment J spécifique. La recombinaison s'effectue de manière aléatoire entre l'un des gènes V et un segment J associé à un des complexes J-C (Figure 7) (87,89).

2. Hypermutation somatique

Après l'activation des lymphocytes B par un antigène, ceux-ci se multiplient. Au cours de ce processus, un mécanisme supplémentaire de diversification des Ig est activé : l'hypermutation somatique. Ce phénomène joue un rôle crucial dans l'ajustement de l'affinité des anticorps pour leur antigène cible (87,89).

3. Commutation isotypique

Les fonctions effectrices des Ig dépendent des régions constantes des chaînes lourdes et varient selon les isotypes. Pour répondre plus efficacement à l'infection ou pour mieux s'adapter à différents contextes physiopathologiques, le lymphocyte B peut changer l'isotype d'anticorps qu'il produit sans changer la spécificité pour l'antigène. Ce processus est appelé commutation isotypique ou changement de classe.

L'IgG est le type d'anticorps le plus abondant dans le sang. Il est crucial pour la défense contre les infections bactériennes et virales. Les IgG peuvent traverser le placenta pour protéger le fœtus (87).

Les IgA sont principalement trouvé dans les muqueuses, comme celles des voies respiratoires et du tube digestif, ainsi que dans les sécrétions corporelles comme la salive et les larmes. Les IgA protègent les surfaces corporelles exposées aux agents pathogènes (87).

L'IgM est le premier type d'anticorps produit lors d'une réponse immunitaire (87).

L'IgE est lié aux réponses allergiques et à la défense contre les parasites (87).

L'IgD est présente en petite quantité dans le sang, il joue un rôle dans l'activation des lymphocytes B (87).

La commutation isotypique est un processus complexe au cours duquel les gènes des anticorps subissent une recombinaison pour produire un nouveau type d'anticorps, tout en conservant la même région variable qui reconnaît l'antigène spécifique. Ce réarrangement permet aux lymphocytes B de changer l'isotype de l'anticorps qu'ils expriment, répondant ainsi plus efficacement aux signaux et à l'environnement qu'ils rencontrent. Les facteurs environnementaux et les signaux cellulaires influencent le choix de l'isotype vers lequel les lymphocytes B se dirigent, adaptant ainsi la réponse immunitaire aux besoins spécifiques de l'organisme (87,89).

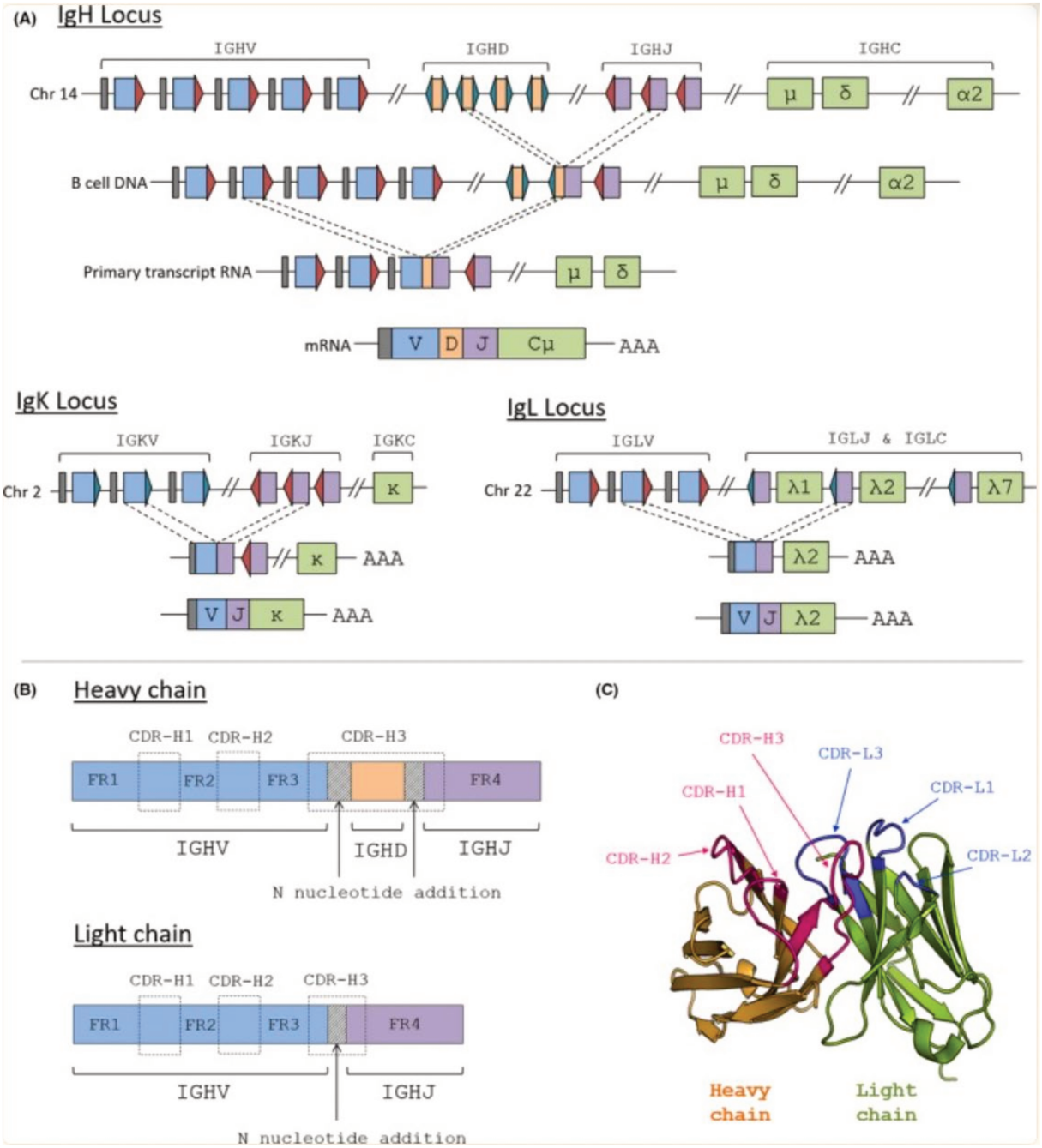


Figure 7: Recombinaison V(D)J(89)

(a) Les segments de gènes variables (V), de diversité (D) et de jonction (J) sont disposés dans un état non fonctionnel dans la lignée germinale. Lors de la recombinaison V(D)J, un segment de gène V, un segment de gène D et un segment de gène J (seulement V et J dans le cas des chaînes légères) sont réunis au hasard. Les rectangles bleus, orange et violets représentent les segments de gènes V, D et J, respectivement.

Les exons de la région constante sont représentés par des rectangles verts. (b) Les régions variables fonctionnelles sont composées de quatre régions cadres structurelles conservées (FR) et de trois régions déterminant la complémentarité (CDR) plus diversifiées. (c) Les boucles CDR sont celles qui entrent le plus en contact avec l'antigène.

C. Fragment cristallisable (Fc)

Le fragment cristallisable, ou Fc, est le siège de la fonction effectrice des anticorps. Composé uniquement des domaines constants des chaînes lourdes, il constitue la région « queue » de l'anticorps. Ce domaine interagit avec divers composants du système immunitaire via des récepteurs Fc et certaines protéines du système du complément. Ces interactions déclenchent des réponses immunitaires essentielles, telles que l'activation du complément, la phagocytose, ou la lyse des cellules cibles (87) (Figure 8).

D. Fragment Antigen-Binding (Fab)

La région Fab (Fragment Antigen-Binding) est responsable de la reconnaissance spécifique des antigènes. Elle comprend une chaîne légère complète, qui inclut à la fois la partie variable et constante, ainsi qu'une partie de la chaîne lourde, composée d'un fragment variable et d'un des fragments constants qui ne fait pas partie de la région Fc. Les régions variables des chaines lourdes et légères se situent à l'extrémité des bras du "Y" (Figure 8) et sont directement responsables de la reconnaissance des antigènes. Les domaines variables des anticorps se distinguent par une variabilité considérable d'un anticorps à l'autre, notamment au niveau des régions déterminant la complémentarité (CDR). Ces CDR sont des zones hypervariables qui forment le site de liaison aux antigènes. Cette diversité des CDR permet aux anticorps de reconnaître un large éventail d'antigènes. Ainsi, les CDR

jouent un rôle central dans la spécificité des anticorps, en facilitant une interaction précise et ciblée avec un antigène particulier (87–89).

E. Chaines légères d'immunoglobulines (Ig)

Normalement, ces chaînes légères s'associent aux chaînes lourdes pour former des immunoglobulines intactes. Un léger excès de chaînes légères est habituellement produit par les plasmocytes et constitue les chaînes légères libres (CLL) (Figure 8) (90). Ces CLL circulent librement dans le sérum, sans être associées à des chaînes lourdes. Ces CLL peuvent exister sous forme de monomères ou de dimères. Les CLL dimériques sont composés de deux CLL monomériques identiques (κ ou λ) qui se lient l'un à l'autre par des liaisons covalentes ou non covalentes. Les CLLλ ont une plus forte tendance à la dimérisation que les CLLκ (Figure 8) (90,91).

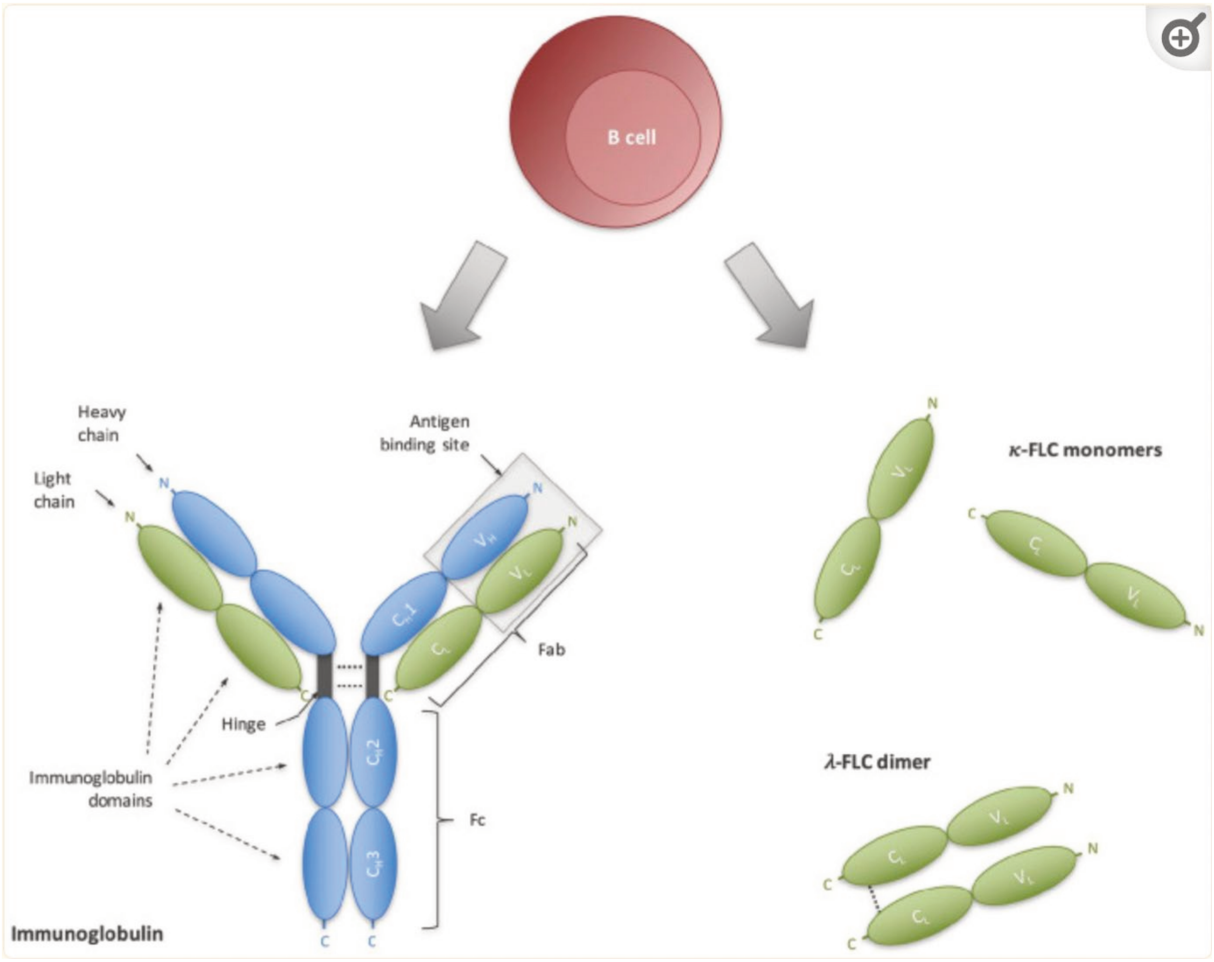


Figure 8: Immunoglobuline (Ig) entière (90)

Les lymphocytes B produisent des immunoglobulines intactes composées de chaînes légères (vertes) et de chaînes lourdes (bleues) liées, ainsi que des CLL en excès.

CH : domaine de chaîne lourde constante ; CL : domaine de chaîne légère constante : Fab : fragment se liant à l'antigène ; Fc : fragment cristallisable ; FLC : chaîne légère libre ; VH : domaine de la chaîne lourde variable ; VL : domaine de la chaîne légère variable.

F. Variation pathologique

Les variations pathologiques des immunoglobulines peuvent se manifester par une augmentation ou une diminution de leur concentration dans le sang. Ces variations peuvent être le signe de diverses conditions pathologiques.

1. Augmentation

L'augmentation peut être polyclonale, c'est-à-dire qu'elle résulte de la surproduction de plusieurs classes d'immunoglobulines par les plasmocytes (92). Ces anticorps sont sécrétés par différentes lignées de lymphocytes B, chacun réagissant contre un épitope spécifique d'un antigène donné (l'épitope étant la partie de l'antigène reconnue par l'anticorps) (93,94). Un même antigène peut comporter de multiples épitopes (identiques ou différents) (95). L'association entre la majoration des Ig polyclonales et un ensemble hétérogène d'affections est bien documentée. Parmi celles-ci, les hépatopathies sont la cause la plus fréquente. Les autres causes importantes sont les maladies auto-immunes tel que les connectivites, les infections, les maladies onco-hématologiques et les tumeurs non hématologiques (92,96,97). Cependant, les mécanismes immunologiques précis qui conduisent à l'activation de multiples lignées de lymphocytes B restent encore mal compris (92,98).

L'augmentation peut aussi être monoclonale. Cette augmentation est caractérisée par la présence d'un seul type d'immunoglobuline synthétisé par un clone de lymphocytes B. Ce phénomène peut résulter d'une hémopathie maligne comme un myélome, maladie de Waldenström ou encore un lymphome. La présence de ces Ig n'est pas nécessairement synonyme de malignité ; elle peut également être associée à une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Il s'agit d'une condition bénigne caractérisée par une petite quantité d'immunoglobulines détectée dans le sang, sans manifestation clinique de malignité (99). Cette prolifération monoclonale est généralement le résultat d'une transformation maligne ou d'une dérégulation, souvent liée à des mutations génétiques (100). D'autres hypothèses suggèrent que la prolifération pourrait émerger d'une activation

initialement polyclonale des lymphocytes B, à partir de laquelle un composant monoclonal se développe (101,102).

Les immunoglobulines peuvent également être oligoclonales, ce qui signifie qu'elles dérivent d'un nombre limité de clones de lymphocytes B. Contrairement aux immunoglobulines polyclonales, qui résultent d'une réponse immunitaire impliquant une activation diffuse de nombreux clones de lymphocytes B en réponse à un antigène, les Ig oligoclonales proviennent d'une activation d'un nombre restreint de clones de lymphocytes B (103,104). Cet aspect est retrouvé dans divers maladies neurologiques ou sanguines, en particulier dans la SEP. Il est aussi associé aux infections, aux maladies auto-immunes, à la sarcoïdose ou encore à des néoplasies (105,106).

2. Diminution

La diminution des immunoglobulines expose les individus à un risque accru d'infections récurrentes, chroniques ou atypiques. Ces infections comprennent les bronchites, les otites, les méningites, les pneumonies, les infections des sinus et les infections cutanées. Ces déficits peuvent entrainer en plus des infections des complications variées en fonction de la pathologie (dilatation des bronches, tumeur, maladie auto-immune...) (107).

La diminution des immunoglobulines peut être due à des causes primaires ou secondaires. Les causes primaires correspondent à un groupe hétérogène de maladies génétiques caractérisées par un défaut intrinsèque de production d’anticorps ou un défaut de leurs fonctions. On parle de déficit immunitaire primitif (DIP). Les causes d'origines secondaires sont dues à des facteurs externes ou acquis qui affectent la production ou la durée de vie des immunoglobulines. Les déficits d'origines secondaires sont trente fois plus nombreux que les DIP (108). Ils

peuvent être dues à des conditions médicales ou à des traitements qui affectent la production ou la survie des Ig comme certaines maladies auto-immunes, des cancers ou certains traitements chimiothérapiques ou radiothérapiques (107,108).

Le dosage dans le sang et les liquides extravasculaires tels que l'urine et le LCS est essentiel pour diagnostiquer et surveiller diverses maladies immunologiques, infectieuses et inflammatoires.

II. Les immunoglobulines (Ig) dans la SEP

Il est établi que les anticorps jouent un rôle important dans la physiopathologie de la SEP. La synthèse intrathécale (SI) d'Immunoglobulines G (IgG) oligoclonales est un marqueur caractéristique de la maladie (109), et cette synthèse est observée chez la majorité des patients. De plus, il existe une concordance entre la présence de ces IgG et l'activité de la maladie, avec une prédominance des lésions cérébrales et une atrophie cérébrale qui sont souvent associées à un handicap fonctionnel (54). Il est important de souligner que les réponses immunitaires oligoclonales associées à cette maladie varient considérablement d'un patient à l'autre. La plupart des patients présentent des IgG exclusivement dans le LCS. D'autres, en revanche, montrent la présence d'IgG à la fois dans le sang et dans le LCS (109,110). Plus rarement, d'autres isotypes d'Ig peuvent être détectés. Par exemple, la présence d'immunoglobulines M (IgM) a été observée dans certains cas, et ces dernières semblent avoir une valeur pronostique, étant associées à une évolution plus sévère de la maladie (111).

Les immunoglobulines (Ig) sont non seulement impliquées dans les mécanismes pathologiques de la sclérose en plaques, mais elles contribuent également au diagnostic.

III. Méthodes de détection de la synthèse intrathécale (SI) d'immunoglobulines (Ig)

La détection de la synthèse intrathécale (SI) d'Ig dans la sclérose en plaques (SEP) est essentielle pour confirmer le diagnostic de la maladie. La SI peut être mise en évidence par diverses méthodes, qu'elles soient qualitatives ou quantitatives, reposant généralement sur une comparaison entre le contenu du LCS et du sérum. La synthèse intrathécale ne peut être attestée que si les IgG sont présentes de manière sélective dans le LCS ou si leur concentration y est significativement plus élevée que dans le sérum (83). Ces méthodes nécessitent la réalisation d'une ponction lombaire et d'un prélèvement de sang le même jour et la réalisation des analyses en parallèle sur ces deux prélèvements.

A. Méthodes qualitatives

Des analyses qualitatives permettent de préciser la présence ou l'absence des Ig visant à rechercher une SI en faveur de la maladie.

1. Électrophorèse des protéines

L'électrophorèse des protéines est une technique de laboratoire qui consiste à appliquer un champ électrique sur un gel dans lequel les protéines sont déposées. En raison de leur charge électrique, les protéines migrent à travers le gel à des vitesses variables, influencées par leur taille et leur charge. Ce processus de migration permet la séparation de ces protéines, facilitant ainsi leur identification et leur analyse.

La technique d'électrophorèse, développée il y a plusieurs décennies, a permis la séparation des protéines sériques des échantillons en cinq fractions distinctes : l'albumine, ainsi que les globulines α1, α2, β et γ (Figure 9). Ces fractions peuvent être visualisées sous forme de bandes distinctes sur le gel, ou sous forme de

courbes dans un densitogramme, offrant ainsi une représentation de la composition protéique de l'échantillon (111,112). La préalbumine, également appelée transthyrétine, est une protéine présente dans le sérum sanguin qui migre devant l'albumine lors d'une électrophorèse des protéines sériques. Cependant, elle est généralement en faible concentration et ne constitue pas une fraction distincte identifiable sur un tracé d'électrophorèse standard, surtout si la méthode utilisée ne permet pas une résolution très fine (113).

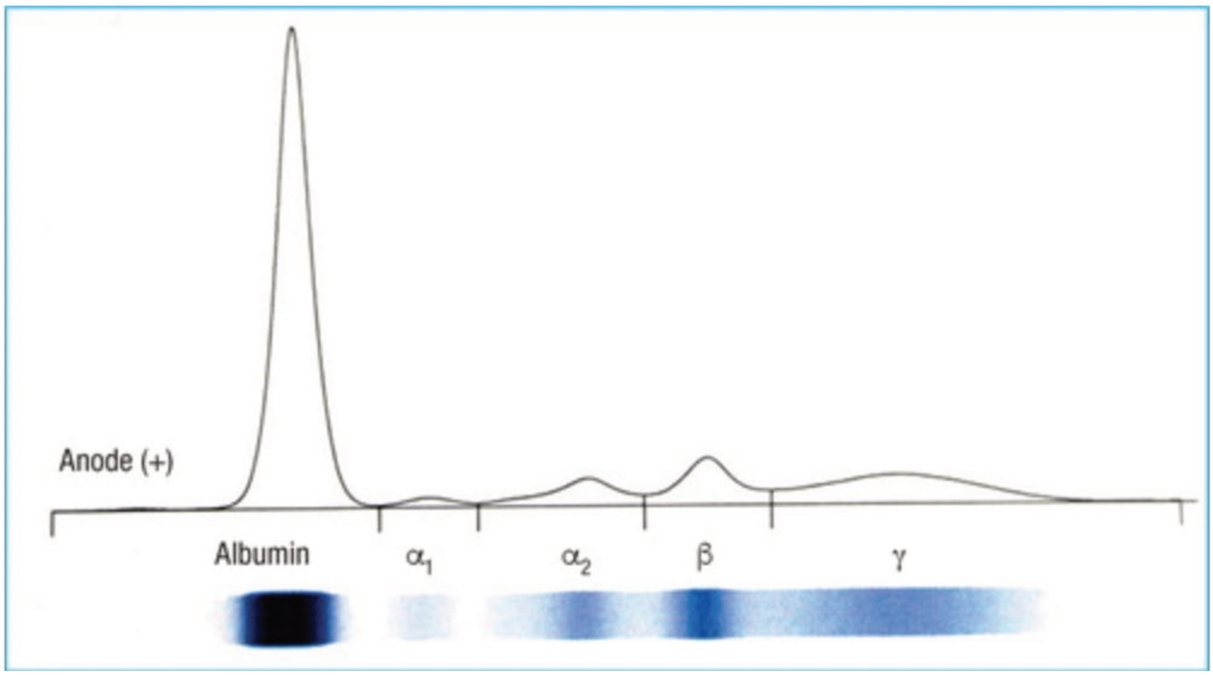
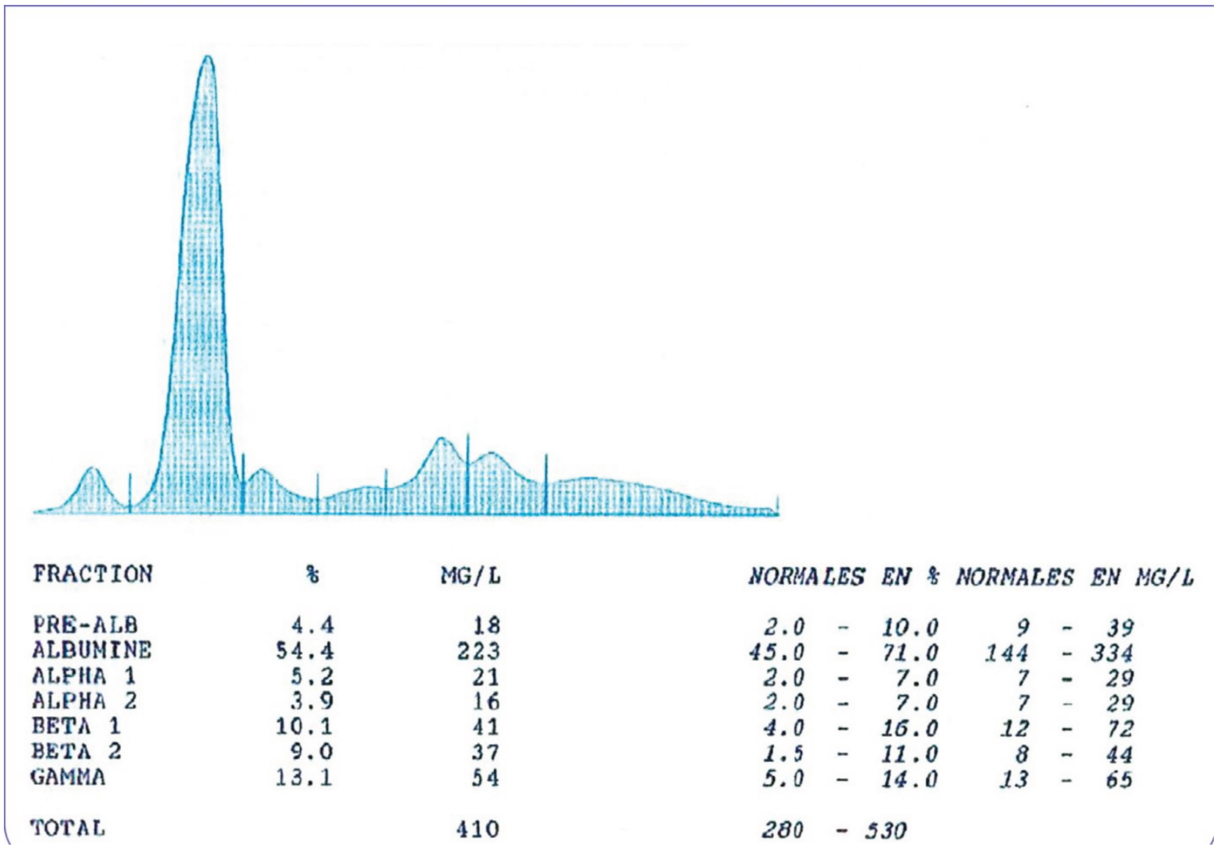


Figure 9: Électrophorèse des protéines sérique normales du sang (114)

Électrophorèse des protéines sériques normales du sang montrant un pic dans la mesure de l'albumine (la protéine la plus abondante dans le sang), des niveaux plus faibles des autres protéines, regroupées en zones étiquetées alpha 1 et 2, bêta (avec deux bosses également connues sous le nom de 1 et 2) et gamma, qui est l'endroit où les protéines des anticorps se situent.

L'analyse électrophorétique des protéines est systématiquement effectuée en parallèle sur le sérum et le LCS concentré. En effet, le LCS, étant beaucoup moins riche en protéines que le sérum, nécessite une concentration préalable afin d'accroître la sensibilité du test et de permettre la détection de quantités plus faibles de protéines (115,116).

Un LCS physiologique a un aspect limpide ou eau de roche. Il se compose majoritairement d'eau, de glucose et de protéines, d'exceptionnels lymphocytes, monocytes et macrophages. Les lymphocytes sont non activés et majoritairement de phénotypes T (1 % de phénotype B) (117). Les protéines du LCS proviennent principalement de deux sources : Le plasma sanguin et la synthèse locale au sein du système nerveux central (SNC). Une grande partie des protéines présentes dans le LCS est issue du plasma sanguin, ayant traversé la BHE. Par ailleurs, certaines protéines sont synthétisées directement dans le SNC (115). Par exemple, la préalbumine peut être produite par le plexus choroïde, une structure située dans les ventricules cérébraux (118). Le profil électrophorétique d'un LCS normal ressemble au profil plasmatique (Figure 10) (115).



FRACTION	%	MG/L	NORMALES EN %	NORMALES EN MG/L
PRE-ALB	4.4	18	2.0 - 10.0	9 - 39
ALBUMINE	54.4	223	45.0 - 71.0	144 - 334
ALPHA 1	5.2	21	2.0 - 7.0	7 - 29
ALPHA 2	3.9	16	2.0 - 7.0	7 - 29
BETA 1	10.1	41	4.0 - 16.0	12 - 72
BETA 2	9.0	37	1.5 - 11.0	8 - 44
GAMMA	13.1	54	5.0 - 14.0	13 - 65
TOTAL		410	280 - 530	

Figure 10: Électrophorèse des protéines du LCS normal(115)

L'électrophorèse des protéines normales du LCS montre une distribution équilibrée des fractions protéiques. Le profil typique révèle une fraction de pré-albumine faible, suivie par l'albumine. L'albumine est prédominante et constitue aussi la majeure partie des protéines dans le LCS. Les globulines, incluant les fractions alpha-1, alpha-2, bêta, et gamma, sont également présentes mais en quantités beaucoup plus faibles.

Dans le contexte de la SEP, l'analyse électrophorétique révèle une élévation marquée des γ-globulines, caractérisée par la présence de bandes spécifiques et de plusieurs pics étroits dans la zone des γ-globulines du densitogramme (Figure 11 et 12). Les immunoglobulines (Ig), à quelques exceptions près, migrent principalement dans cette région. Les bandes spécifiques observées sont connues sous le nom de bandes oligoclonales (BOC) (112,119).

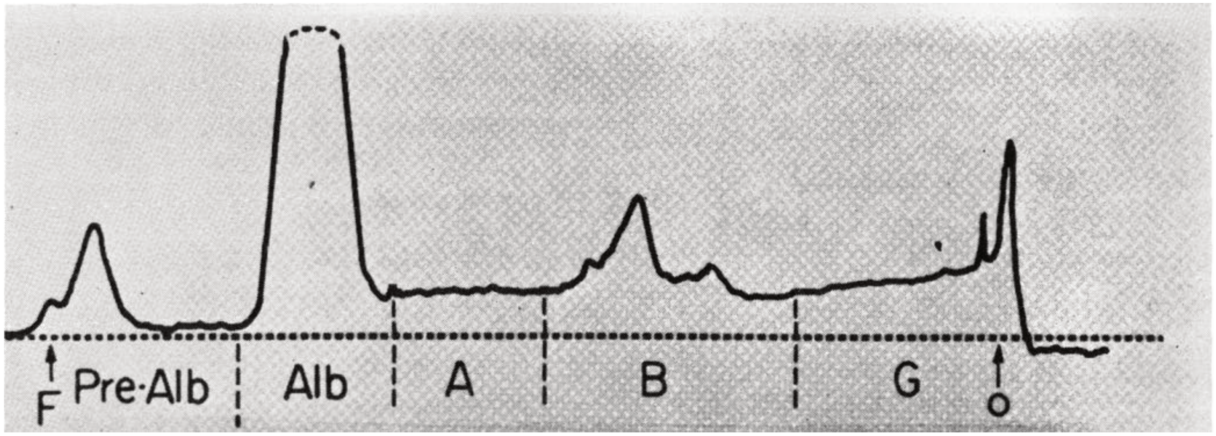


Figure 11: Électrophorèse des protéines du LCS sur un patient atteint de SEP (120)

L'aspect typique est la présence d'une bande oligoclonale, qui se manifeste par plusieurs pics étroits et bien définis dans la région des γ-globulines.

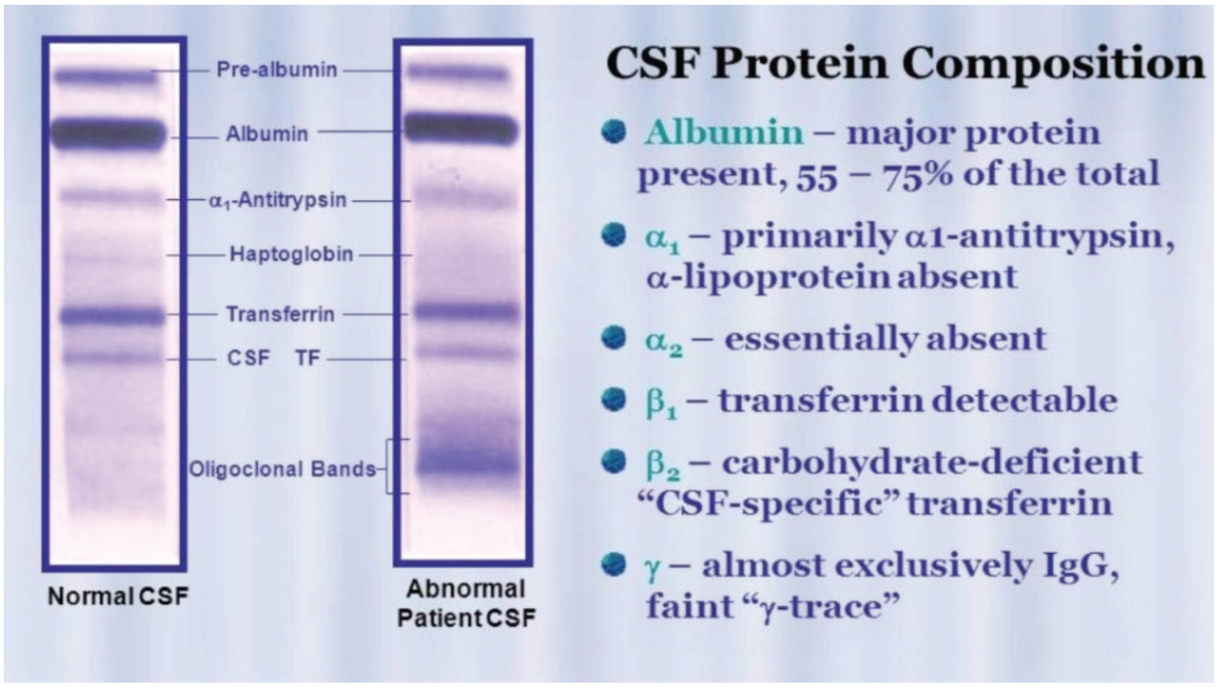


Figure 12: Bandes oligoclonales (BOC) (121)

Un aperçu de la composition des protéines du LCS peut être obtenu en réalisant une électrophorèse sur gel d'agarose sur un échantillon qui a été concentré de 80 à 100 fois. Cette bande indique la présence de plusieurs clones de lymphocytes B produisant des Ig, souvent des IgG, de manière restreinte mais distincte.

Les BOC sont majoritairement constituées d'isotypes IgG. Les bandes oligoclonales (BOC) de type IgM sont moins fréquentes, mais peuvent être présentes dans certains cas (47).

Les IgM et IgA peuvent apparaître à l'électrophorèse sous forme de plusieurs pics dont la mobilité varie en fonction de leur degré de polymérisation. En effet, ces immunoglobulines existent sous différentes formes polymériques, telles que des monomères, des dimères ou des pentamères. Par conséquent, la fraction des gammaglobulines observée lors de l'électrophorèse des protéines reflète principalement la présence des IgG (119).

La comparaison entre l'analyse du sérum et celle du LCS permet de détecter des bandes oligoclonales (BOC) dans la zone des γ-globulines, absentes dans le sérum. Cette observation constitue un argument solide en faveur du diagnostic de la sclérose en plaques (SEP). Ce résultat suggère une SI d'immunoglobulines (Ig), confirmant que ces anomalies ne proviennent pas d'une transsudation, même si une légère altération de la BHE peut être observée dans certains cas de SEP (116).

La zone des γ-globulines n'est pas exclusivement composée d'Ig ; de plus, l'électrophorèse standard manque de spécificité pour les différencier des fractions immunologiques. Ainsi, toute anomalie observée dans la région des γ-globulines doit être vérifiée par des méthodes complémentaires. L'immunofixation associée à l'électrophorèse des protéines est un outil diagnostique crucial pour la détection et la caractérisation des BOC. L'immunofixation utilise des anticorps spécifiques pour identifier les Ig (IgG, IgA, IgM, etc.) présentes dans ces fractions. En combinant ces deux techniques, on peut non seulement confirmer la présence des BOC, mais aussi déterminer leur type (121,122).

L’électrophorèse des protéines présente des limites en termes de sensibilité et de spécificité à partir des concentrats de LCS, étant donné la révélation de toutes les protéines, et non pas spécifiquement des immunoglobulines. De plus, la résolution faible de l'électrophorèse peut rendre difficile la séparation claire des protéines, limitant encore plus la capacité à identifier les protéines (123). Avec les progrès technologiques des techniques de migration des protéines, d’autres techniques ont été développés dont la focalisation isoélectrique (IFE) qui permet une meilleure résolution (111,112).

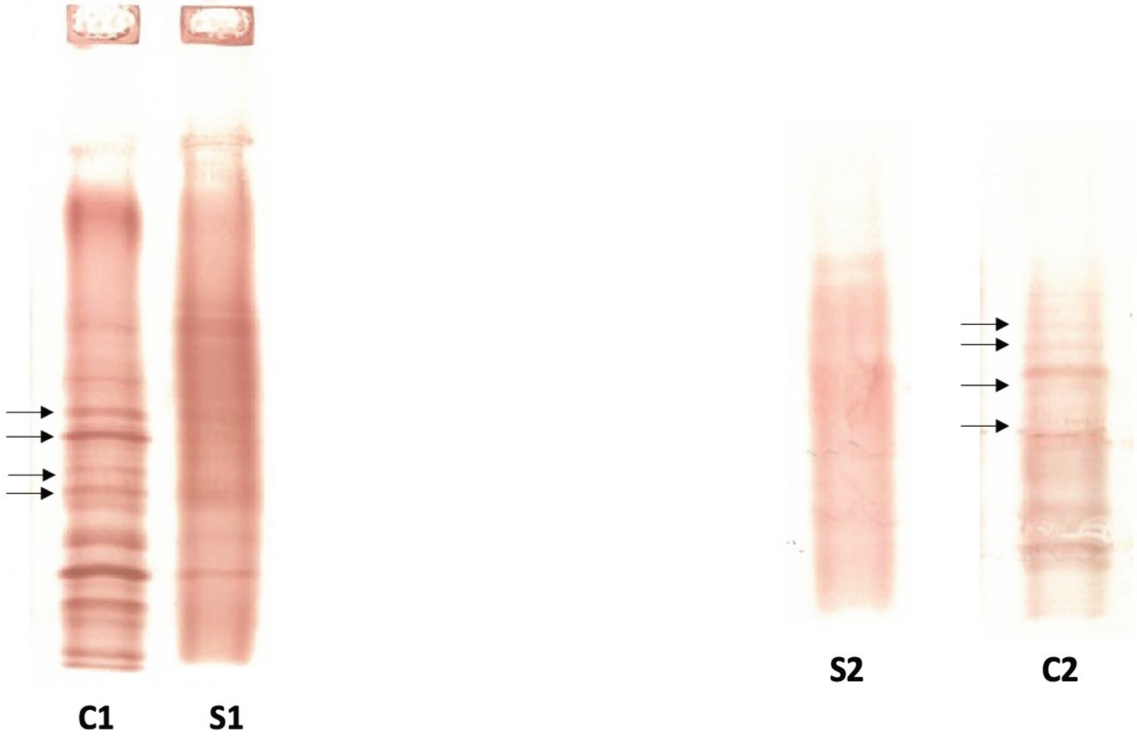
2. Focalisation isoélectrique (IEF)

L’IEF est la méthode de référence pour la détection de la sécrétion intrathécale d’immunoglobulines (Ig). Il s’agit d’un type particulier d’électrophorèses. Cette technique consiste à la séparation de molécules basée sur leurs points isoélectriques(pI). Le pI est le pH pour lequel les molécules ne possèdent aucune charge électrique nette. Chacune des molécules possède un pI unique. À ce pH précis, la molécule arrête sa migration.

L’IEF est associé à une technique d’immunodétection qui permet la meilleure détection des composants des bandes oligoclonales. Les techniques utilisées le plus souvent sont l’immunoblot et l’immunofixation. Elles consistent à l’utilisation d'anticorps spécifiques marqués par une enzyme pour détecter des protéines cibles. La détection de ces bandes oligoclonales d’IgG se fait à l’aide d’un anticorps spécifique anti-IgG (112,124).

L'analyse des échantillons du LCS et du sérum est réalisée en parallèle. Il existe cinq profils standardisés pour l’interprétation des analyses des électrophorèses : le type 1 correspond à l’absence de bandes dans le sérum et le LCS ; le type 2 correspond à la présence de BOC dans le LCS, indiquant une SI ; le type 3 correspond à un profil

où on observe des bandes oligoclonales (BOC) dans le LCS et le sérum, avec des bandes supplémentaires uniquement dans le LCS, indiquant une SI ; le type 4 indique la présence de BOC identiques dans le sérum et le LCS, « modèle miroir » ; et le type 5 correspond à la présence d'une bande monoclonale dans le sérum et le LCS (Figure 13) (106,111).



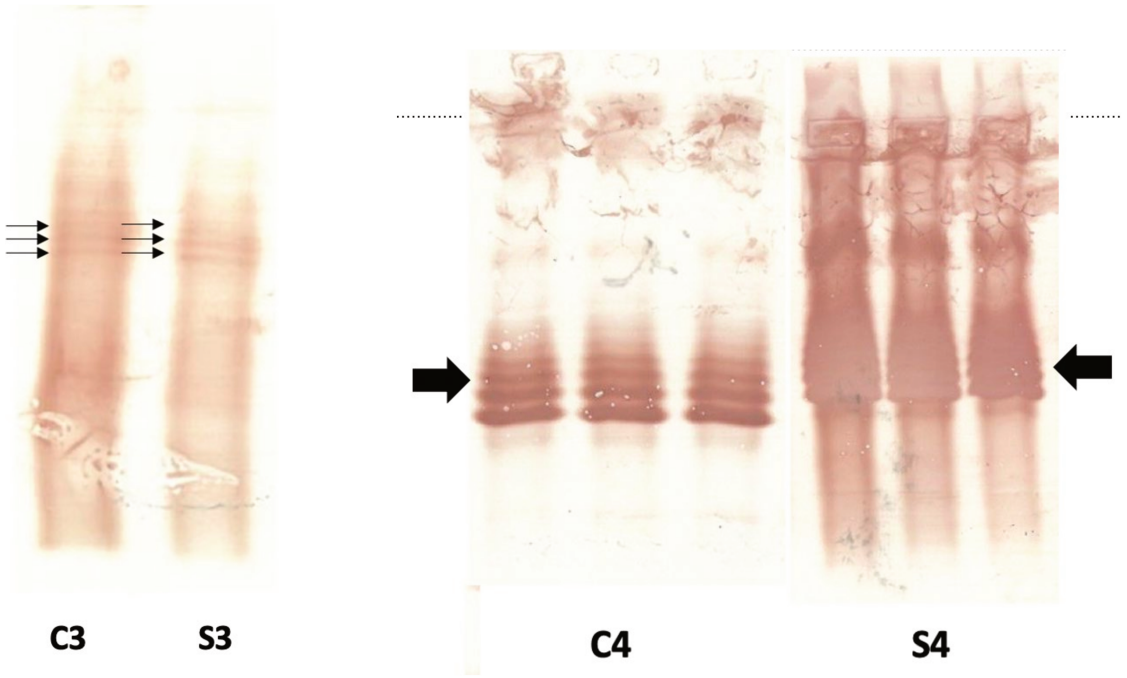


Figure 13: Focalisation isoélectrique (IFE) du laboratoire du GHICL

IEF sur gel d'agarose avec immunoblotting. Des exemples de profils 2 (S1-C1, S2-C2), un profil 4 (S3-C3) et un profil 5 (S4-C4) sont présentés. Les bandes du sérum et du LCS sont indiquées par des flèches. S : sérum ; C : liquide cérébrospinal (LCS). Si des bandes oligoclonales distinctes (séparation claire des protéines) sont présentes dans le LCS et absentes dans le sérum, cela suggère une synthèse intrathécale (SI).

Parmi les kits disponibles dans le marché, la firme HELENA BIOSCENCE a développé le kit IgG IEF®. Cette technique identifie des bandes oligoclonales (BOC) spécifiques des IgG dans le sérum et le LCS par focalisation isoélectrique et immunoblotting (125).

La firme SEBIA a développé le kit HYDRAGEL CSF ISOFOCUSING®. Il s'agit d'une technique d'IFE sur gel d'agarose dans un système semi-automatique HYDRASYS®, complétée par une immunofixation (126,127).

La mise en évidence de la SI par les techniques d'électrophorèses des protéines et par l'IEF se fait par l'apparition de les bandes oligoclonales (BOC) représentées par aux moins deux bandes ou plus, car les anticorps oligoclonaux proviennent de plusieurs lignées de lymphocytes B (112).

3. Avantage de l'IEF pour le diagnostic

La sensibilité de IEF pour détecter les BOC dans le LCS est généralement très élevée. En effet, la plupart des personnes atteintes de SEP présentent des BOC détectables par cette méthode, avec une sensibilité aux alentours de 95% (Tableau 2). L'absence de BOC détectées a une valeur prédictive négative (VPN) importante. Un résultat négatif doit faire envisager d'autres diagnostics (83,106).

Source	**Nombres de patients**	**Nombre de patients avec SEP**	**Sensibilité, %**
Kostulas et al	1114	58	100
McLean et al	1007	82	95
Ohman et al	558	112	96
			Spécificité, %
Beer et al	189	98	87
Paolino	44	26	86

Tableau 2: Sensibilité et spécificité de l'IEF selon Freedman et al. (2005) (128)

Des études regroupant environ 3 000 patients ont été présentées, en s'appuyant sur des publications qui utilisent l'IEF et incluent plus de 500 patients pour évaluer la sensibilité et la spécificité dans des études prospectives, avec un suivi de plus de 2 ans. Les spécificités dépendent du degré de certitude qu'aucune autre cause ne peut expliquer l'inflammation intrathécale.

4. Limites de l’IEF

Bien que l'IEF présente une sensibilité élevée pour la détection de la SEP, la spécificité peut néanmoins varier en fonction des études (Tableau 2). Selon les caractéristiques des cohortes analysées, cette spécificité peut fluctuer entre 94 % et 61 %, comme l'illustre la méta-analyse de Petzold, (2013). La spécificité diagnostique élevée de l'IEF pour la SEP diminue considérablement lorsque d'autres maladies neurologiques inflammatoires sont incluses dans les groupes d'étude (129).

En dehors de la SEP, il existe une longue liste de diagnostics pour lesquels des BOC dans le LCS ont été rapportés (Figure 14). Elles peuvent également être présentes dans d'autres conditions inflammatoires ou infectieuses du système nerveux central (SNC), telles que d'autres maladies auto-immunes, la neurosyphilis ou encore certains cancers. Les BOC détectées dans le LCS ne sont pas spécifiques à la SEP et ne permet pas de poser le diagnostic isolément (83).

La technique d’iso-électrofocalisation (IEF) présente quelques inconvénients. Elle nécessite une bonne expertise technique car il s’agit d’une technique complexe avec plusieurs étapes. De nombreuses interférences comme l’environnement, la température ou encore la qualité du gel peuvent influencer le résultat final et entrainer des artéfacts (Figure 15). L’interprétation peut être difficile et reste assez subjective en fonction des techniques (48,83,106).

Pathologies inflammatoires du SNC
SEP (95 %)
Maladie de Behçet, neurosarcoïdose, neurolupus (< 50 %, souvent bandes en miroir)
Maladie de Wegener, de Whipple, encéphalite de Hashimoto
Syndrome Guillain-Barré (rare)
Pathologies infectieuses
Panencéphalite subaiguë sclérosante (rougeole) (100 % de positivité)
Encéphalite, myélite ou méningite virale :herpes, varicelle-zona, HIV, EBV, oreillon,
Rougeole, papovavirus…
Maladie de Lyme, syphillis, méningite tuberculeuse et fungique ou parasitaire (> 80 %)
Phases tardives des méningites purulentes (rare)
Pathologies tumorales
Lymphome du SNC
Méningite tumorale

Figure 14: Synthèse intrathécale dans pathologies inflammatoires du SNC autre que SEP (130)

La présence d'une synthèse locale intrathécale d'IgG n'est pas spécifique de la SEP puisque mise en évidence dans les maladies inflammatoires du SNC non-SEP et aussi dans quelques rares cas de maladies neurologiques non inflammatoires.

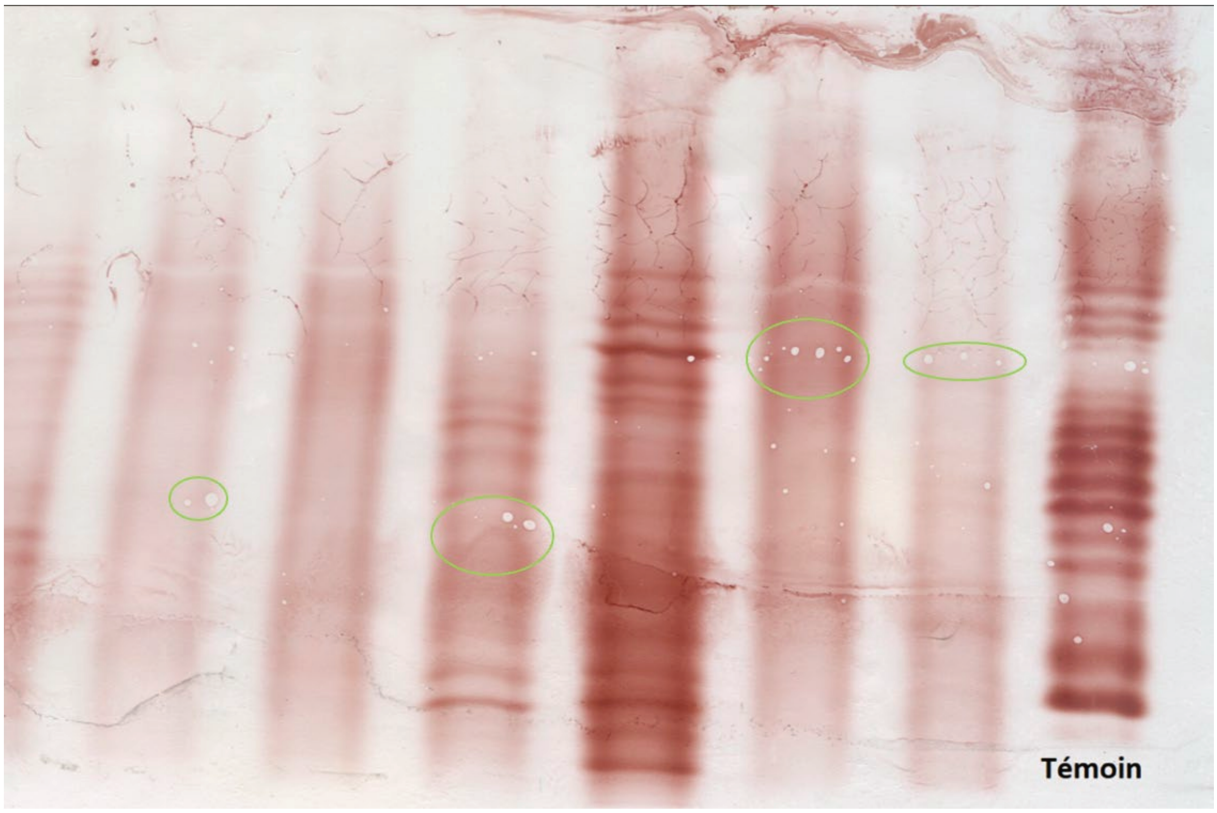


Figure 15: Focalisation isoélectrique du laboratoire du GHICL avec artéfacts

Focalisation isoélectrique où on distingue des BOC mais avec divers artéfacts qui peuvent compliquer l'interprétation. Cercles verts : Artefacts potentiellement liés à des bulles d'air.

B. Méthode quantitative : Index IgG

Les méthodes quantitatives jouent un rôle crucial dans le diagnostic. Contrairement aux méthodes qualitatives, qui se concentrent sur la description et l'interprétation visuelle parfois difficile et imprécise (48) des BOC, les méthodes quantitatives peuvent permettre une mesure précise et objective en fonction des biomarqueurs. L'intérêt principal des méthodes quantitatives réside dans leur capacité à fournir des données mesurables et reproductibles. Ces méthodes offrent ainsi une complémentarité précieuse aux approches qualitatives.

La détection de la synthèse intrathécale (SI) des IgG à l'aide d'une méthode quantitative présente un intérêt significatif. L'index IgG, utilisé pour évaluer la réponse immunitaire de l'organisme, est calculé à partir des concentrations d'IgG et d'albumine dans le liquide cérébrospinal (LCS) et le sérum. Dans le contexte de la sclérose en plaques (SEP), cet index sert donc d'indicateur clé de la SI d'IgG dans le système nerveux central (SNC) (48).

L'albumine est la protéine la plus abondante dans le sérum et le LCS. Elle est principalement synthétisée par le foie. Sa concentration dans le LCS est étroitement liée à sa concentration dans le sang périphérique, mais dépend surtout de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le quotient d'albumine, c'est-à-dire le rapport entre la concentration d'albumine dans le LCS et celle dans le sérum, est considéré comme normal s'il est inférieur à 0,005 ou à 0,009, selon l'âge, sachant que la perméabilité de la BHE diminue avec le vieillissement. En l'absence de toute synthèse intrathécale (SI), une augmentation du taux d'IgG peut survenir en cas de dysfonctionnement de la BHE. C'est pourquoi il est pertinent d'inclure l'albumine dans le calcul de l'index IgG. Dans la SEP, le quotient d'albumine reste généralement normal ou légèrement élevé (123,130).

Cet index permet de différencier une inflammation centrale associée à la SEP d'une simple augmentation des IgG due à une BHE altérée. La première formule de l'index IgG a été introduite par Delpech et Lichtblau (116,131).

$$\text{Index de Delpech} : \frac{\text{IgG(LCS)/Albumine(LCS)}}{\text{IgG(Sérum)/Albumine(Sérum)}}$$

Cette formule a été suivie par de nombreuses tentatives d'amélioration (index d'IgG de Tiblling-Link) ou de création de nouvelles formules (116,131).

TOURTELOTTE (mg/24 h)	$\left[\left(\text{Ig G LCR} - \text{Ig G sérum} \,/\, 369\right) - \left(\text{Alb LCR} - \text{Alb sérum} \,/\, 230\right) \times \text{Ig G sérum} \,/\, \text{Alb sérum} \times 0{,}43\right] \times 0{,}5$ l/24 h concentrations des variables en mg/L
REIBER (mg/l)	$\text{Ig G sérum} \times \left[\text{Ig G LCR} \times 1000 \,/\, \text{Ig G sérum} + 1{,}8 - 0{,}8 \times \sqrt{\left(\text{Alb LCR} \times 1000 \,/\, \text{Alb sérum}\right)^2 + 15}\right]$ concentrations des variables en g/L

Tableau 3: Formule de l'index IgG (116,130)

Les formules de Tourtelotte et Reiber sont utilisées pour analyser le LCS dans le cadre du diagnostic de la SEP. La formule de Tourtelotte aide à détecter la production locale IgG dans le cerveau, ce qui est souvent un signe de SEP. Elle compare la concentration d'IgG dans le LCS et le sang. La formule de Reiber, plus précise, prend en compte la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) en analysant à la fois l'IgG et l'albumine. Ces formules intègrent plusieurs paramètres supplémentaires qui ne sont pas considérés avec l'index IgG.

Tous ces calculs sont fondés sur le même principe : établir le pourcentage d'IgG naturellement transsudées dans le LCS et le pourcentage d'IgG synthétisées localement dans le SNC.

En cas de SI d'IgG, l'index IgG, calculé selon la formule de Delpech, dépasse 0,7. Lorsque la barrière hémato-encéphalique (BHE) est altérée sans SI associée, l'index IgG reste relativement stable, généralement compris entre 0,3 et 0,6, et ne dépasse pas un certain seuil (116,127).

Les immunoglobulines (Ig) et les albumines sont dosées principalement par des techniques de néphélométries et/ou turbidimétrie (127).

1. Néphélométrie et turbidimétrie

La néphélométrie et la turbidimétrie sont deux techniques de dosages basées sur un système de détection optique. Ces deux méthodes reposent sur la détermination de la concentration d’antigènes solubles qui implique une réaction avec un antisérum

spécifique pour former des complexes insolubles. Les propriétés optiques de la solution changent en fonction de la concentration des complexes anticorps-antigènes formés, ce qui permet leur quantification. En fonction du type de mesure (néphélométrie ou turbidimètre), on peut évaluer la concentration des complexes anticorps-antigènes de manière précise (132).

La néphélométrie mesure la lumière diffusée par les particules en suspension dans un liquide. Lorsqu'un anticorps se lie à un antigène pour former un complexe anticorps-antigène, ce complexe peut augmenter la turbidité (teneur du liquide en matières) de la solution. La lumière incidente sur cette solution est alors diffusée dans différentes directions, et l'intensité de la lumière diffusée est proportionnelle à la concentration des complexes formés (132).

Quant à la turbidimétrie, elle mesure la diminution de la lumière transmise à travers l'échantillon. Lorsque les complexes se forment, la turbidité augmente, ce qui réduit la quantité de lumière qui traverse la solution. La quantité transmise est indirectement proportionnelle à la concentration de protéines spécifiques de l’échantillon (132,133).

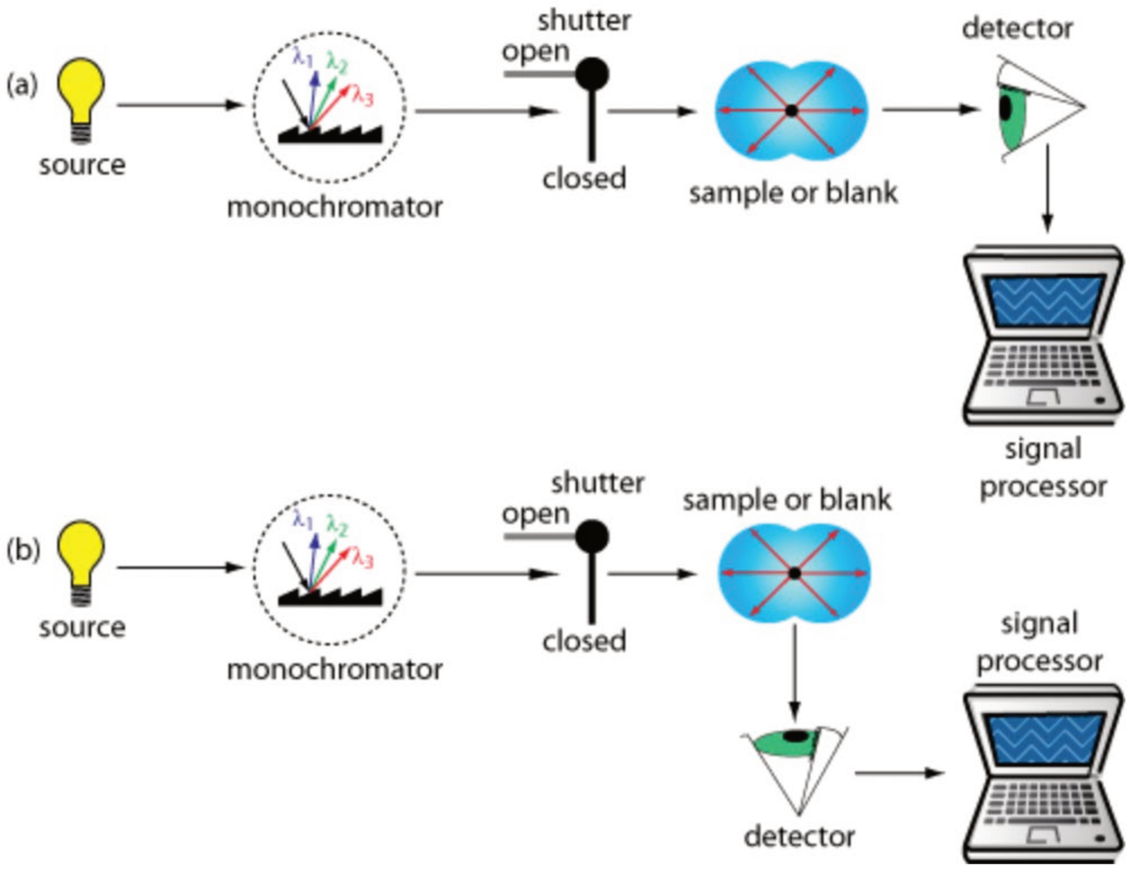


Figure 16: Turbidimétrie et néphélométrie (127)

(a) en turbidimétrie, le détecteur est placé en ligne avec la source et la diminution de la puissance transmise du rayonnement est mesurée ; (b) en néphélémétrie, le rayonnement diffusé est mesuré à un angle le plus souvent droit avec la source.

Ces techniques de mesure sont associées avec des programmes informatiques développés par des sociétés qui permettent une interprétation automatique et rapide des résultats.

2. Avantages et limites de l'index IgG

Le temps d'analyse de la focalisation isoélectrique (IEF) est généralement long. En revanche, le calcul de l'indice IgG est plus rapide, moins coûteux, et repose sur une méthode entièrement automatisée (134).

De nombreuses études ont cependant montré que l'index des IgG et les autres analyses quantitatives des IgG ne sont pas équivalents à l'analyse qualitative par IEF, en raison de leur sensibilité inférieure (83,131,134).

Malgré tout, l'index IgG demeure une méthode valable pour la détection de la SI. Son utilisation en complément des signes cliniques, ainsi que des autres méthodes d'imagerie et d'analyse du LCS, peut s'avérer bénéfique pour le diagnostic de la SEP.

La détermination des paramètres de chaînes légères libres (CLL) kappa d'immunoglobulines dans le LCS semble présenter de nombreux avantages par rapport aux paramètres établis de détection de SI (48).

IV. Apport du dosage des chaines légères libres

Physiologiquement, il existe un léger excès de CLLs produit par les plasmocytes. Ces CLLs sont éliminées par les reins, ce qui fait que leur concentration dépend à la fois de la quantité synthétisée par les plasmocytes et de l'efficacité de la clairance rénale.

L'augmentation monoclonale d'un isotype de CLLs est donc liée à la prolifération d'un clone lymphocytaire B. Les contextes cliniques associés à la présence d'Ig monoclonales dans le sérum et/ou les urines sont variés, incluant des hémopathies telles que le myélome multiple ou la macroglobulinémie de Waldenström. Les CLLs servent ainsi de marqueurs précieux pour le diagnostic et/ou le suivi des gammapathies monoclonales.

La détection des Ig monoclonales repose sur des méthodes qualitatives telles que l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques. Cependant, bien que ces

techniques permettent de détecter la présence de CLLs et d'en identifier le caractère monoclonal, elles ne fournissent pas de quantification précise (135,136).

Des méthodes quantitatives ont été développées par différentes sociétés.

La firme Binding Site propose le test Freelite® sur l'automate Optilite® pour la quantification des CLL κ et λ dans le sérum, les urines ou le LCS. La détection se fait par technique turbidimétrique. Elle est considérée comme une méthode de référence (137).

Les tests de dosage des chaînes légères libres (CLLs) comprennent plusieurs méthodes, dont certaines sont encore à l'étude pour évaluer leur efficacité et leur précision.

Il existe d'autres kits de dosage comme Le N Latex FLC assay® qui est commercialisé par la firme Siemens (135). Le dosage est réalisable par néphélémétrie. La société Sebia a développer récemment une technique Elisa (FLC®) (137).

Cependant, il est primordial de mener des études comparatives approfondies afin d'évaluer et de comparer ces différents tests. De telles recherches permettront de déterminer si d'autres méthodes peuvent offrir des avantages supplémentaires ou une précision diagnostique supérieure au test Freelite®.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le dosage sérique des chaînes légères libres est particulièrement utile comme paramètre de suivi pour orienter la prise en charge thérapeutique dans plusieurs contextes cliniques. Il est indiqué notamment pour le suivi du myélome pauci-sécrétant ou non sécrétant, du myélome à chaînes légères, du plasmocytome, ainsi que de la maladie de dépôt des chaînes légères. De

plus, ce dosage sert également de paramètre de suivi et de critère d'évaluation de la réponse au traitement dans l'amylose AL (136).

Le myélome est une prolifération anormale de plasmocytes qui entraîne une surproduction de chaînes légères. La présence de CLL en excès dans le sang ou l'urine est un marqueur important pour le diagnostic du myélome multiple.

L'amylose AL est une complication de gammapathie monoclonale. C'est une maladie rare qui se caractérise par la présence de dépôts de protéines insolubles dans les tissus. Les protéines amyloïdes sont constituées de chaines variables légères d'immunoglobulines. Le dosage des CLLs sera utile pour le diagnostic, le suivi et comme critère de réponse au traitement (135).

Des études ont démontré que les chaînes légères libres, détectables dans le LCS et le sérum, constituent aussi des biomarqueurs prometteurs pour le diagnostic de la SEP (135).

V. Chaines légères libres (CLL) dans la SEP

Tout comme les immunoglobulines (Ig), les CLL présentes dans le sang et le LCS peuvent refléter et quantifier l'activité des lymphocytes B (90). Les chaînes légères libres lambda (CLL λ) et les chaînes légères kappa (CLL κ), peuvent être détectées dans ces fluides, et leur présence est parfois associée à des maladies neurologiques ou inflammatoires, telles que la sclérose en plaques (SEP). Cependant, l'utilisation des CLL λ dans le diagnostic de la SEP présente plusieurs limites et inconvénients (138–140).

Plusieurs études rapportent un nombre plus élevé de patients présentant des CLL λ dans le LCS par rapport aux CLL κ. La plupart de ces travaux sont anciens (1985, 1987, 1989) (141–143), à l'exception d'une étude plus récente de Arneth et Birklein,

2009 (144). Ce phénomène pourrait s'expliquer par la tendance des CLL λ à se dimériser et à se polymériser, ce qui contribue à prolonger leur demi-vie dans le LCS. Par conséquent, les CLL λ apparaissent comme des marqueurs extrêmement sensibles de l'inflammation du système nerveux central (SNC), où même de légers événements inflammatoires suffisent à augmenter leur concentration. En outre, cette variabilité de la structure et de la conformation des CLL λ est liée à une réactivité variable selon les différentes méthodes de dosage (140).

Cependant, certaines études n'ont pas réussi à détecter de CLL λ chez la majorité des patients. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les polymères λ peuvent être éliminés des échantillons lors d'une centrifugation trop poussée. Ainsi, le traitement préanalytique des échantillons joue un rôle crucial dans la précision des résultats concernant les CLL λ et peut introduire un biais préanalytique (140).

Les études plus récentes montrent des concentrations relativement élevées des isoformes λ et κ dans la SEP. Cependant, l'analyse des performances diagnostiques des CLL λ s'est révélée inférieure à celle des techniques de détections des BOC (48,138,145,146). Selon Leurs et al. (2020), la sensibilité de l'index des CLL λ (équivalent de l'index IgG pour les CLL λ) pour différencier le syndrome clinique isolé (SCI) ou la sclérose en plaques (SEP) des témoins était de 0,66, ce qui est significativement inférieur à celle de la détection des bandes oligoclonales (BOC), qui atteint 0,82 ($p < 0,001$). De même, la spécificité pour distinguer le SCI/SEP des témoins était également plus faible pour l'index des CLL λ (0,86) comparée à celle des BOC (0,92 ; $p = 0,019$) (145).

Le manque de sensibilité et de spécificité des CLL λ pour la SEP, par rapport à d'autres méthodes de dosage décrites dans la littérature, ainsi que l'hétérogénéité des résultats observés entre les différentes publications, contribuent à une

compréhension limitée de l'implication pathogénique des CLL λ dans la SEP. Par conséquent, à ce jour, les CLL λ ne constituent pas un biomarqueur idéal pour le diagnostic de la SEP (91,145).

A l'inverse, les CLL κ ont montré une sensibilité et une spécificité comparables, voire supérieures avec les BOC, pour le diagnostic de la SEP dans certaines études (147).

VI. Index Kappa

Les chaînes légères kappa (CLLκ) dans le LCS, tout comme les immunoglobulines (Ig) et d'autres protéines, peuvent provenir soit du plasma par diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), soit produites localement dans le compartiment intrathécale en réponse à des conditions pathologiques. Il est donc crucial de distinguer la fraction des CLLκ synthétisée localement de celle d'origine plasmatique (comme cela se fait pour l'index IgG), afin de démontrer l'activité intrathécale des lymphocytes B.

L'utilisation d'un indice de mesure est nécessaire. L'index des CLLκ (index κ) est défini par le calcul suivant :

$$\frac{\mathrm{CLL\kappa(LCS)/CLL\kappa(sérum)}}{\mathrm{albumine(LCS)/albumine(sérum)}}$$

La formule tient compte du quotient des chaînes légères kappa (Q CLLκ), qui représente la proportion de CLLκ dans le LCS par rapport à leur concentration dans le sérum, ainsi que du quotient albumine (Qalb), un marqueur bien établi de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (138).

A. Méthode de dosage

Les chaînes légères libres (CLL) sont des marqueurs de production intrathécale d'immunoglobulines (Ig) découvert depuis plusieurs années (145).

De nos jours, les CLLκ sont généralement quantifiées par des méthodes turbidimétriques ou néphélométriques automatisées, en utilisant l'une des méthodes de dosages commerciaux disponibles (148).

Une des méthodes les plus courantes pour le dosage des CLLκ dans le LCS est réalisée sur l'appareil **Optilite®** de la firme The Binding Site. Cet appareil utilise la turbidimétrie pour quantifier les chaînes légères et l'albumine dans les échantillons pour la réalisation de l'index kappa (149,150).

B. Performance de l'index Kappa

L'élévation des CLL dans le cadre de la maladie a suscité de nombreuses recherches visant à évaluer leur pertinence en tant que biomarqueurs diagnostiques et pronostiques de la sclérose en plaques (SEP) et d'autres affections inflammatoires du système nerveux central (SNC). Pour évaluer précisément les performances de l'index kappa, il est essentiel de le comparer au gold standard, à savoir la détection des bandes oligoclonales (BOC) par isofocalisation (IEF) (149,150).

1. BOC vs Index Kappa

Du point de vue du laboratoire, la mesure des chaînes légères libres (CLL) par turbidimétrie présente plusieurs avantages par rapport à l'IEF. Cette méthode automatisée et standardisée permet d'obtenir rapidement des résultats quantitatifs tout en réduisant la nécessité de compétences techniques spécialisées (150,151). Contrairement à l'IEF, dont la reproductibilité inter-laboratoires demeure un défi (152), des études montrent que la mesure des CLLκ est reproductible entre différents

laboratoires. Levraut et al. (2022) ont évalué la reproductibilité des biomarqueurs de CLLκ en comparant les valeurs médianes de l'index kappa chez des patients atteints de SEP dans plusieurs centres. Les résultats ont montré qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les centres de Marseille, Montpellier, Nantes, Nice et les autres (p = 0,268). La majorité de ces centres utilisaient l'Optilite® (138). En outre, la mesure des CLLκ est non seulement techniquement moins exigeante, mais également moins coûteuse que les protocoles basés sur la BOC (140).

La demi-vie des chaînes légères libres (CLL) dans le sang est relativement courte en raison de leur élimination rapide par voie rénale. Cela suggère une diffusion limitée de ces chaînes légères dans le LCS. Contrairement aux immunoglobulines (Ig) de type IgG, qui peuvent être éliminées du LCS via des mécanismes comme la transcytose pour retourner dans la circulation sanguine, les CLL ne subissent pas de clairance rénale dans le LCS. Les IgG peuvent traverser la BHE via un processus de transcytose médié par des récepteurs. Le récepteur FcRn (récepteur Fc néonatal) est impliqué dans la capture des IgG et leur transport à travers la BHE. En conséquence, les CLL tendent à s'accumuler dans le LCS, ce qui en fait un marqueur sensible de la production intrathécale d'immunoglobulines (153).

Plusieurs études (Tableau 4) ont mis en évidence la performance diagnostique prometteuse de l'index kappa dans la sclérose en plaques (SEP). L'index kappa semble avoir une sensibilité comparable, voire supérieures, à celles des BOC dans certaines études. Cependant, les résultats restent hétérogènes (145,149,151,154–156).

Références	Techniques	Index Kappa Sensibilité (%)	Index Kappa Spécificité (%)	BOC Sensibilité (%)	BOC Spécificité (%)
Bayart et al. (2018)(154)	Turbidimétrie	78	77,1	78	79,5
Gaetani et al. (2020)(155)	Néphélométrie	89	81	83	92
Presslauer et al. (2014)(151)	Néphélométrie	97		94	
Ferraro et al. (2020)(149)	Turbidimétrie	89	84	85	89
Leurs et al. (2019)(145)	Turbidimétrie	88	83	82	92
Bernardi et al. (2021)(156)	Turbidimétrie	83,6	84,2	88,5	90,6

Tableau 4: Sensibilité et spécificité recueillies de l'index Kappa et de la BOC dans différentes études

Selon Marlas et al. (2022), cette variabilité peut être attribuée à plusieurs facteurs. Ceux-ci incluent l'utilisation de valeurs seuils différents pour le diagnostic de la SEP, l'emploi de divers types d'automates, tels que ceux de The Binding Site utilisant la turbidimétrie et de Siemens utilisant la néphélométrie, ainsi que la sélection des groupes de patients étudiés (153).

Face à cette hétérogénéité, une méta-analyse menée par Hegen et al. (2023) a évalué la performance diagnostique de l'index kappa par rapport à la détection des BOC. Cette étude a inclus 32 travaux portant sur des populations aux caractéristiques démographiques et cliniques variées, avec des méthodes de laboratoire également différentes. Les sensibilités et spécificités diagnostiques rapportées ont montré une certaine variabilité, non seulement pour les mesures de l'index kappa, mais aussi pour les BOC. Néanmoins, la méta-analyse conclut que

l'index CLLκ présente une précision diagnostique similaire à celle des BOC dans la SEP, avec des sensibilités et spécificités d'environ 90 %, sans différences significatives relevées entre les deux méthodes (157).

Bien que les critères de McDonald ne spécifient pas le nombre exact de bandes oligoclonales (BOC) requis pour établir un diagnostic, la présence de deux bandes ou plus dans le LCS sans bandes correspondantes dans le sérum est couramment acceptée comme critère de positivité par les laboratoires et les études médicales (112,158). Dans les publications, des CLL ont également été détectés dans le LCS chez une petite proportion de patients diagnostiqués avec une SEP malgré l'absence de BOC détectées (150,156,159,160). Par exemple, Ferraro et al. (2020) ont publié une étude sur une population suspectée de SEP sans présence de bandes oligoclonales (BOC), où un indice kappa élevé a été observé, démontrant une sensibilité supérieure par rapport aux tests des BOC. 25% des patients SEP avec BOC négatives étaient positifs avec l'index kappa (149). Une autre étude, Bernardi et al. (2021), rapporte la présence d'une seule bande d'IgG dans le LCS chez 5,9 % des patients, dont 37,5 % étaient positifs pour les CLLκ. La détection d'une seule bande d'IgG dans le LCS peut passer inaperçue, car, comme nous l'avons déjà mentionné, l'isoélectrofocalisation (IEF) est une procédure complexe, présentant des défis tant dans sa réalisation que dans l'interprétation des résultats. De plus, cette bande peut ne pas être rapportée par le laboratoire, car elle est parfois interprétée comme négative (156). Certaines études suggèrent qu'une seule bande pourrait être en faveur d'une réponse immunitaire précoce (156,158).

L'index kappa permet aussi de détecter la synthèse intrathécale d'autres classes d'immunoglobulines (Ig), telles que l'IgM et l'IgA, qui échappent à la détection par la recherche des bandes oligoclonales (BOC) IgG (149).

2. Interprétation de l’index kappa

Actuellement, il n’y a pas de consensus international pour le seuil de l’index kappa. Les laboratoires doivent donc définir ce seuil en collaboration avec les neurologues, en se basant sur leurs propres recherches, ou adopter les seuils établis dans diverses publications scientifiques.

Des études approfondies ont comparé les différentes mesures de l'index kappa chez des patients présentant divers états cliniques. Il devient de plus en plus évident que l'activité des lymphocytes B dans le système nerveux central (SNC) est plus intense chez les patients atteints de SEP, avec les valeurs les plus élevées de l'index kappa observées dans cette population. Il est crucial de corréler ces valeurs avec les données cliniques et paracliniques des patients afin d'en évaluer l'intérêt médical en pratique courante (153).

3. Intérêt diagnostic

Des analyses de la courbe ROC ont permis de déterminer un seuil optimal de l'index kappa pour le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP), offrant une sensibilité et une spécificité accrues.

Dans diverses études, des seuils compris entre 5,8 (149) ou 5,9 (151) ainsi que 6,6 (145) ont été établis pour le diagnostic de la SEP.

Les CLL ont démontré une supériorité significative par rapport à la BOC dans la distinction entre les patients atteints de SEP et ceux souffrant d'autres maladies neurologiques inflammatoires. En effet, l'index kappa s'est avéré nettement plus performant que la BOC, offrant une meilleure précision diagnostique (149,155). Selon Gaetani et al. (2020) la sensibilité et la spécificité pour différencier la SEP des autres maladies neurologiques inflammatoires étaient respectivement de 83% (95%

IC= 72-90%) et 75% (95% IC= 55-88%) pour les BOC, contre 86% (95% IC= 75-92%) et 83% (95% IC= 64-93%) pour l'index kappa (155). Plus la valeur seuil diminue, plus la sensibilité d'un test augmente. Cela signifie que le test devient capable de détecter des concentrations plus faibles du paramètre mesuré (tableau 5).

	MS diagnosis				OCB		
	OCB	**K-Index >3.045**	**K-Index >6.6**	**K-Index >12.58**	**K-Index >3.045**	**K-Index >6.6**	**K-Index >12.58**
Sensitivity	**0.8889**	**0.9778**	**0.9333**	**0.9111**	**0.9385**	**0.9077**	**0.8923**
95% CI	0.7650–0.9516	0.8843–0.9989	0.8214–0.9771	0.7927–0.9649	0.8522–0.9758	0.8129–0.9570	0.7940–0.9468
Specificity	**0.9086**	**0.8629**	**0.8731**	**0.9036**	**0.9037**	**0.9144**	**0.9519**
95% CI	0.8602–0.9414	0.8079–0.9041	0.8194–0.9125	0.8543–0.9374	0.8530–0.9382	0.8655–0.9466	0.9111–0.9745
Positive predictive value	**0.6897**	**0.6197**	**0.6269**	**0.6833**	**0.7722**	**0.7867**	**0.8657**
95% CI	0.5620–0.7938	0.5034–0.7237	0.5072–0.7328	0.5577–0.7869	0.6683–0.8507	0.6812–0.8642	0.7640–0.9277
Negative predictive value	**0.9728**	**0.9942**	**0.9829**	**0.978**	**0.9769**	**0.9661**	**0.9622**
95% CI	0.9380–0.9883	0.9676–0.9997	0.9508–0.9953	0.9449–0.9914	0.9421–0.9910	0.9280–0.9844	0.9240–0.9816
Likelihood ratio	9.728	7.134	7.355	9.447	9.75	10.61	18.54
n	242	242	242	242	252	252	252

Tableau 5: Sensibilité et spécificité des differents seuils de l'index Kappa(150)

Différents seuils de l'index kappa pour le diagnostic de SEP et le statut BOC. La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives sont présentées. Likelihood ratio, taux du rapport de vraisemblance ; OCB, bandes oligoclonales ; MS, sclérose en plaques ; K-Index, index kappa. Les valeurs de seuil inférieures présentaient une sensibilité et une VPN plus élevées, tandis que les seuils supérieurs présentaient une spécificité, une VPP et un taux du rapport de vraisemblance plus élevées.

En raison de sa grande sensibilité, l'indice kappa peut être un outil précieux pour appuyer le diagnostic d'autres maladies inflammatoires du SNC, où la synthèse intrathécale est souvent moins marquée que dans la SEP (149,155).

En effet, les discordances entre les détections de BOC et l'index kappa (un indice kappa élevé et l'absence de BOC) suggèrent qu'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Ig) est plausible sur la base des diagnostics. Par exemple, des infections du SNC ont été diagnostiquées chez des patients BOC négatifs avec un indice kappa élevé. Cela peut s'expliquer par le fait que les CLL ne sont pas spécifiques de l'isotype IgG, mais incluent également des IgM, IgA, IgD et IgE. Un index kappa élevé pourrait ainsi être dû à la synthèse intrathécale d'IgM, dont la présence a été démontrée chez certains patients atteints de SCI et de SEP. Cependant, cette synthèse peut aussi représenter une réponse primaire dans les infections du SNC, où une production dominante d'IgM est parfois observée (149,159).

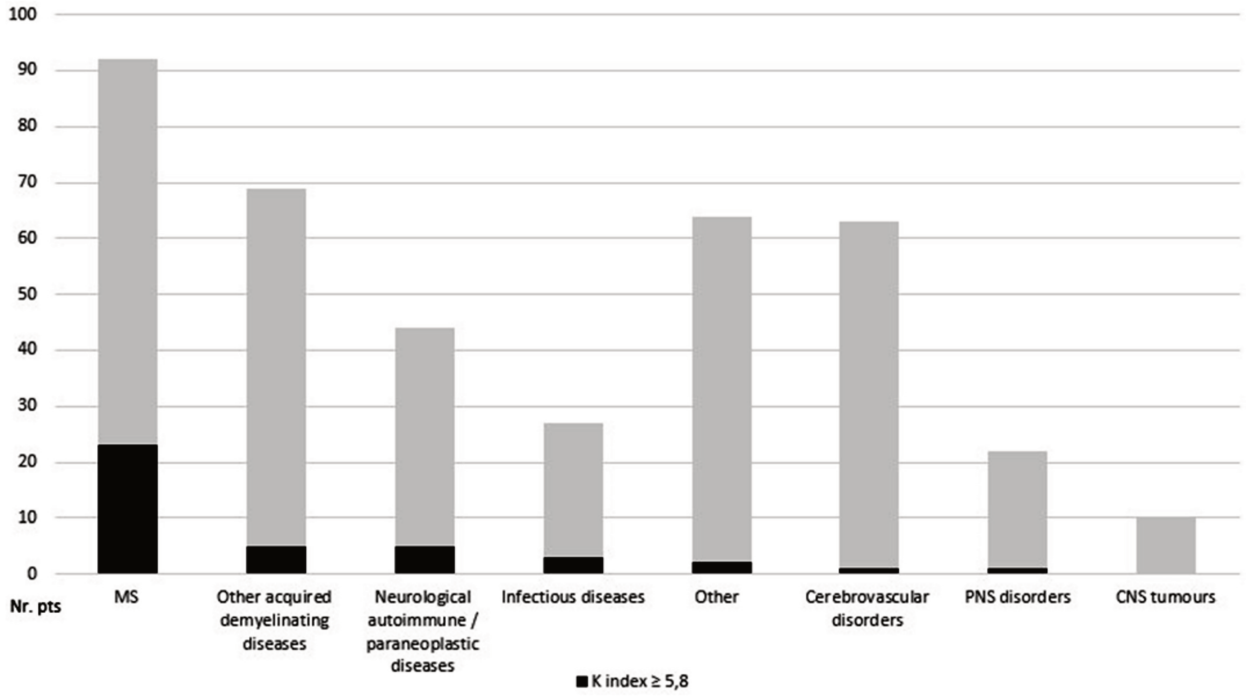


Figure 17: Differentes pathologies avec index kappa élevé (159)

Distribution de l'index kappa élevé parmi les différents groupes de maladies chez les patients négatifs aux bandes oligoclonales (OCB). SNC, système nerveux central ; SEP, sclérose en plaques ; SNP, système nerveux périphérique.

Le seuil diagnostique de la SEP doit tenir compte des suspicions de diagnostics différentiels, notamment en ce qui concerne les maladies neurologiques inflammatoires. Par exemple, lors des situations cliniques de doutes entre la SEP et une maladie neurologique inflammatoire, un seuil diagnostique plus élevé devrait être privilégié (149,155).

4. Intérêt dépistage

La sensibilité élevée et les exigences techniques moindres par rapport à la BOC pourraient faire de l'index kappa un outil test de dépistage. Si l'indice kappa est positif mais que les signes cliniques et les résultats de l'IRM sont atypiques pour la

SEP, l'isoélectrofocalisation pourrait alors être utilisée comme test de confirmation. En général, la sensibilité supérieure et la spécificité inférieure de l'indice kappa par rapport à la BOC pourraient justifier son utilisation en tant que test de première intention, suivi de l'isoélectrofocalisation en cas de résultat positif (149–151).

5. Intérêt pronostic

Bien que l'index kappa soit surtout envisagé pour le diagnostic ou même le dépistage, des études ont montré qu'un index kappa élevé pourrait être associé à un risque accru de progression de la maladie.

Des publications ont démontré que l'index kappa permettait de prédire l'avènement d'une poussée ou l'évolution de la dissémination spatiale et temporelle à l'IRM chez les patients atteints de SCI, avec une bonne précision, légèrement supérieure à celle de la BOC. Plus le taux de l'index kappa serait élevé plus le délai de conversion vers la SEP serai court (138,153).

Par exemple, Menéndez-Valladares et al. (2015) montrent que les patients atteints de SCI avec un index kappa > 10,6 avaient un risque de conversion en SEP 7,34 fois plus élevé que les patients avec un index kappa < 10,62 (161).

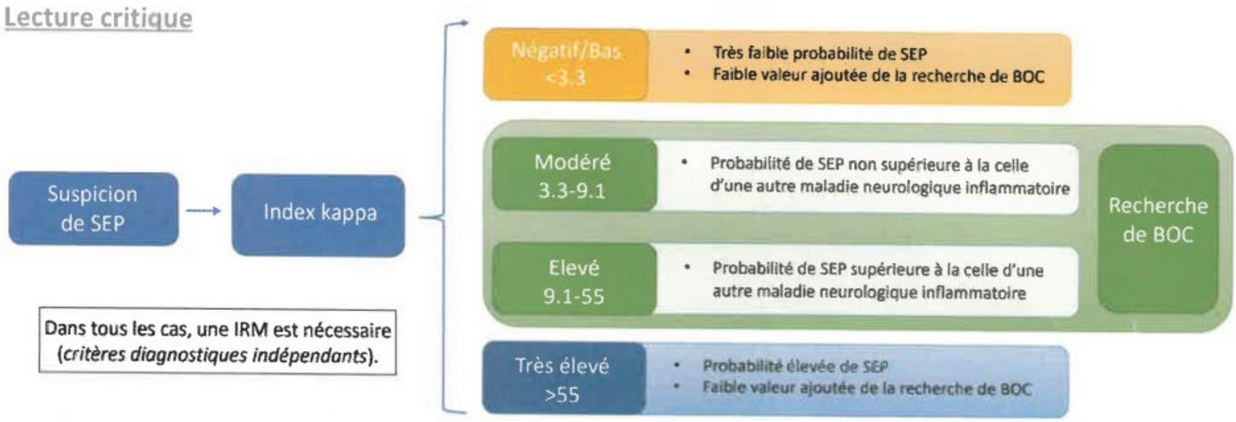
Une autre étude, Gaetani et al. (2020) confirme l'intérêt pronostic de l'index kappa en montrant que 50% des patients avec un index kappa ≥10,6 présentent une conversion de SCI en SEP en 21 mois (155).

L'index kappa pourrait être un outil prometteur pour prédire l'activité de la maladie chez les patients atteints de SEP à un stade précoce, offrant ainsi la possibilité d'une prise en charge optimisée.

6. Algorithme diagnostic proposé

L'intérêt croissant pour le diagnostic et le dépistage précoce de la SEP de l'index kappa a conduit les auteurs de diverses études à proposer des algorithmes diagnostiques spécifiques (153,162). Un indice kappa inférieur à un certain seuil étant fortement associé à un faible risque de SEP, la recherche des BOC n'est généralement pas nécessaire en dessous de ce seuil, et un diagnostic différentiel doit être envisagé. La probabilité de SEP varie de modérée à élevée, voire très élevée, en fonction des valeurs de l'indice kappa.

L'algorithme proposé par les auteurs Marlas et al. 2022 suggère l'utilisation de 3 cut-offs (153) :



Algorithme proposé pour le diagnostic de SEP basé sur l'utilisation de l'index kappa et des BOC (adapté de Marlas et al 2022)

Figure 18: Algorithme proposé par Marlas et al. (2022) (153)

Pour un indice kappa inférieur à 3,3, la recherche des BOC ne semble pas nécessaire. En revanche, pour un indice kappa compris entre 3,3 et 55, il est recommandé de combiner cette mesure avec un test de détection des BOC pour évaluer le diagnostic de SEP. Un indice kappa supérieur à 9,1, seuil diagnostic établi, offre une meilleure performance que le test des BOC seul et pourrait constituer une alternative diagnostique. Enfin, un indice kappa

très élevé (>55) est fortement associé à la SEP et/ou peut indiquer une progression plus rapide de la maladie chez les patients atteints de SCI.

Bien que prometteur, ces algorithmes ne sont pas largement utilisés dans la pratique courante. Leur validation future nécessite des études supplémentaires. Dans tous ces cas, l'indice kappa ne diminue pas l'importance de la réalisation d'autres examens, tels que l'IRM, pour le diagnostic de la SEP. Une probable intégration de l'index kappa dans les révisions des critères diagnostics de McDonald serait envisageable (145,147).

Troisième partie : Perspectives et mémoire

Ce travail bibliographique a été réalisé dans le cadre de l'évolution des méthodes de diagnostiques biologiques de la sclérose en plaques (SEP). A l'issue de cette revue de la littérature, nous avons le projet la mise en œuvre de l'index kappa au laboratoire de biologie médicale du GHICL. L'index kappa présente un intérêt en matière dans le diagnostic de la SEP en raison de ses bonnes sensibilité et spécificité rapportées par les publications. Cet index permet de mesurer de manière précise le niveau de concordance entre les signes cliniques observés, ce qui en fait un outil intéressant pour détecter et diagnostiquer la SEP et les conditions préalables à la SEP, telle que le syndrome cliniquement isolé (SCI). Sa performance, qui semble être équivalente à la recherche de BOC, en fait un choix pertinent pour améliorer la qualité et l'efficacité des processus diagnostiques. L'index kappa présente également un intérêt pronostique dans le contexte de la SEP. Il permet

d'évaluer avec précision la concordance entre différents critères diagnostiques, ce qui en fait un outil précieux pour anticiper l'évolution vers la SEP chez des patients ayant présenté un SCI. L'index kappa contribuerait à aider les cliniciens à adapter les stratégies thérapeutiques en orientant les prises en charge des patients présentant un index élevé.

Au laboratoire, la recherche de BOC par IEF et le calcul du score de Delpech sont réalisés en routine depuis de nombreuses années. Ces recherches se font sur un rythme moyen de 150 par an. Compléter le panel disponible par l'index kappa nous a semblé présenter plusieurs intérêts : (i) les publications montrent que l'index kappa peut trouver sa place en complément à la recherche de BOC ; (ii) sa réalisation est plus aisée que celle de la recherche de BOC ; (iii) nous disposons au laboratoire du GHICL de l'analyseur et d'une partie des réactifs permettant le calcul de l'index kappa.

Nous avons débuté la mise au point de la méthode au laboratoire du GHICL. Les méthodes des dosages des chaines légères libres kappa dans le LCS et de l'albumine dans le sérum sont paramétrées dans l'analyseur Optilite® de la firme The Binding Site.

Pour la réalisation de ce travail de mémoire, nous recueillerons les résultats de l'index kappa, de l'index IgG (score de Delpech) et de la recherche de BOC de manière prospective chez les patients pour lesquels une recherche de BOC est prescrite. Ce recueil nous permettra de rédiger le dossier de validation des méthodes (DVM). Il permettra également de comparer nos performances à celles de la littérature et ainsi de proposer une prestation de conseils adaptée.

Des premiers résultats sont déjà disponibles :

- Répétabilité du dosage de l'albumine sérique (25 dosages) : 1,04 % pour un niveau à 30,2 g/L, 1,62 % pour un niveau à 53,1 g/L

Dans les échantillons de 3 patients de notre sérothèque, nous trouvons les résultats suivants :

Dossiers	BOC sérum	BOC LCS	Index Kappa	Score de Delpech
1	Absence	Présence (6 bandes)	73,03	0,82
2	Absence	Présence (10 bandes)	219,73	1,12
3	Présence (8 bandes)	Présence (8 bandes)	1,63	0,32

Ces tous premiers résultats sont encourageants. En particulier, pour l'échantillon présentant un profil en miroir (dossier 3), l'index kappa est bas ce qui est concordant avec l'absence de SEP.

Conclusion :

Il existe un intérêt croissant pour la détection des chaînes légères libres (CLL) dans le liquide cérébrospinal (LCS). La mesure de l'index kappa émerge comme un marqueur biologique précieux pour le diagnostic et la gestion de la sclérose en plaques (SEP), car elle reflète la production intrathécale d'immunoglobulines (Ig). L'index kappa présente une performance diagnostique comparable, voire supérieure, à celle des méthodes traditionnelles telles que la recherche des bandes oligoclonales (BOC) dans le LCS. Sa sensibilité accrue permet de distinguer avec plus de précision les patients atteints de SEP des autres maladies inflammatoires du système nerveux central. De plus, l'index kappa pourrait jouer un rôle clé non seulement dans le diagnostic initial de la SEP, mais aussi dans l'évaluation pronostique, notamment pour des affections précurseurs comme le syndrome

cliniquement isolé (SCI). Ce marqueur offre ainsi un outil diagnostique complémentaire particulièrement utile en association avec les autres méthodes existantes pour une prise en charge optimale de la SEP.

Reference:

1. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harb Perspect Med. mars 2018;8(3):a028936.
2. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. déc 2020;26(14):1816-21.
4. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van Der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1 oct 2011;82(10):1132-41.
5. Simpson J, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei I, Taylor B. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 19 juin 2019;90:jnnp-2018.
6. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. The Lancet Neurology. 1 mai 2010;9(5):520-32.
7. Admin S, Admin S. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 1 févr 2024]. La sclérose en plaques. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques
8. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. Brain. 1 juill 2010;133(7):1889-99.
9. Ha-Vinh P, Nauleau S, Clementz M, Régnard P, Sauze L, Clavaud H. Geographic variations of multiple sclerosis prevalence in France: The latitude gradient is not uniform depending on the socioeconomic status of the studied population. Mult Scler J Exp Transl Clin. 11 févr 2016;2:2055217316631762.
10. Oksenberg JR, Baranzini SE. Multiple sclerosis genetics—is the glass half full, or half empty? Nat Rev Neurol. août 2010;6(8):429-37.
11. Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. Cold Spring Harb Perspect Med. juill 2018;8(7):a028951.
12. Cruz-Tapias P, Castiblanco J, Anaya JM. Major histocompatibility complex: Antigen processing and presentation. In: Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet] [Internet]. El Rosario University Press; 2013 [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459467/
13. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. The Lancet Neurology. juill 2014;13(7):700-9.
14. Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis: major histocompatibility complexity and antigen presentation. Genome Medicine. 6 nov 2009;1(11):105.
15. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 1 avr 2019;9(4):a028944.
16. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients. 15 juill 2020;12(7):2097.
17. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. janv 2019;26(1):27-40.
18. Tremlett H, Zhu F, Ascherio A, Munger KL. Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. Neurology. 3 avr 2018;90(14):e1191-9.

19. Sedighi S, Gholizadeh O, Yasamineh S, Akbarzadeh S, Amini P, Favakehi P, et al. Comprehensive Investigations Relationship Between Viral Infections and Multiple Sclerosis Pathogenesis. Curr Microbiol. 2023;80(1):15.
20. Virtanen JO, Jacobson S. Viruses and Multiple Sclerosis. CNS Neurol Disord Drug Targets. août 2012;11(5):528-44.
21. Chieux V, Chehadeh W, Hautecoeur P, Harvey J, Wattré P, Hober D. Increased levels of antiviral MxA protein in peripheral blood of patients with a chronic disease of unknown etiology. J Med Virol. oct 2001;65(2):301-8.
22. Coerver EME, Strijbis EMM, Petzold LF, Van Kempen ZLE, Jasperse B, Barkhof F, et al. The association between blood MxA mRNA and long-term disease activity in early multiple sclerosis. Front Neurol. 2022;13:907245.
23. Reder AT. MxA: a biomarker for predicting multiple sclerosis disease activity. Neurology. 5 oct 2010;75(14):1222-3.
24. Metz M, Gualdoni GA, Winkler HM, Warenits AM, Stöckl J, Burgmann H, et al. MxA for differentiating viral and bacterial infections in adults: a prospective, exploratory study. Infection. oct 2023;51(5):1329-37.
25. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. Nat Rev Microbiol. janv 2023;21(1):51-64.
26. Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. Cureus. 12(8):e9564.
27. Hedström AK, Katsoulis M, Hössjer O, Bomfim IL, Oturai A, Sondergaard HB, et al. The interaction between smoking and HLA genes in multiple sclerosis: replication and refinement. Eur J Epidemiol. 2017;32(10):909-19.
28. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. Ther Adv Neurol Disord. janv 2012;5(1):13-22.
29. Correale J, Marrodan M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. Frontiers in Immunology [Internet]. 2022 [cité 4 mars 2024];13. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1038393
30. Schreiner TG, Genes TM. Obesity and Multiple Sclerosis-A Multifaceted Association. J Clin Med. 18 juin 2021;10(12):2689.
31. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 12 sept 2018;14(2):49.
32. Lubetzki C. Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 juin 2022;206(6):721-6.
33. Titus HE, Chen Y, Podojil JR, Robinson AP, Balabanov R, Popko B, et al. Pre-clinical and Clinical Implications of « Inside-Out » vs. « Outside-In » Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. Front Cell Neurosci. 2020;14:599717.
34. 't Hart BA, Luchicchi A, Schenk GJ, Stys PK, Geurts JJG. Mechanistic underpinning of an inside-out concept for autoimmunity in multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol. août 2021;8(8):1709-19.
35. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. Cureus. 15(1):e33242.
36. Angelini G, Bani A, Constantin G, Rossi B. The interplay between T helper cells and brain barriers in the pathogenesis of multiple sclerosis. Front Cell Neurosci [Internet]. 15 févr 2023 [cité 18 mars 2024];17. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2023.1101379
37. Zierfuss B, Larochelle C, Prat A. Blood-brain barrier dysfunction in multiple

sclerosis: causes, consequences, and potential effects of therapies. Lancet Neurol. janv 2024;23(1):95-109.
38. Cui LY, Chu SF, Chen NH. The role of chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. Int Immunopharmacol. juin 2020;83:106314.
39. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. N Engl J Med. 2 mars 2006;354(9):942-55.
40. Chi X, Huang M, Tu H, Zhang B, Lin X, Xu H, et al. Innate and adaptive immune abnormalities underlying autoimmune diseases: the genetic connections. Sci China Life Sci. 3 févr 2023;1-36.
41. Kaskow BJ, Baecher-Allan C. Effector T Cells in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. avr 2018;8(4):a029025.
42. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. Front Immunol [Internet]. 23 sept 2022 [cité 30 juin 2024];13. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.996469/full
43. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Handb Clin Neurol. 2018;145:263-83.
44. Kunkl M, Frascolla S, Amormino C, Volpe E, Tuosto L. T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis. Cells. 19 févr 2020;9(2):482.
45. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 4 sept 2018;8(9):a028928.
46. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud DA. Involvement of CD8+ T Cells in Multiple Sclerosis. Front Immunol. 26 nov 2015;6:604.
47. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, et al. The role of B cells in Multiple Sclerosis and related disorders. Ann Neurol. janv 2021;89(1):13-23.
48. Feki S, Damak M, Sakka S, Ben Ali Y, Mejdoub S, Bouattour N, et al. Intrathecal B cell-related markers for an optimized biological investigation of multiple sclerosis patients. Sci Rep. 30 sept 2022;12(1):16425.
49. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 15 avr 2010;221(1-2):7-14.
50. Popescu BFGh, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? Continuum (Minneap Minn). août 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-21.
51. Engelhardt B, Comabella M, Chan A. Multiple sclerosis: Immunopathological heterogeneity and its implications. Eur J Immunol. juin 2022;52(6):869-81.
52. López-Muguruza E, Matute C. Alterations of Oligodendrocyte and Myelin Energy Metabolism in Multiple Sclerosis. Int J Mol Sci. 18 août 2023;24(16):12912.
53. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, et al. Time for a new mechanism-driven framework to define multiple sclerosis progression. Lancet Neurol. janv 2023;22(1):78-88.
54. Pikor NB, Prat A, Bar-Or A, Gommerman JL. Meningeal Tertiary Lymphoid Tissues and Multiple Sclerosis: A Gathering Place for Diverse Types of Immune Cells during CNS Autoimmunity. Front Immunol. 13 janv 2016;6:657.
55. Lassmann H, Bradl M. Multiple sclerosis: experimental models and reality. Acta Neuropathol. févr 2017;133(2):223-44.
56. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. Biomed Res Int. 2015;2015:817238.

57. Fadda G, Flanagan EP, Cacciaguerra L, Jitprapaikulsan J, Solla P, Zara P, et al. Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD. Front Neurol. 2022;13:1011579.
58. Simone CG, Emmady PD. Transverse Myelitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 5 août 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559302/
59. Collongues N. Myélopathies inflammatoires : de la SEP à la NMO. Pratique Neurologique - FMC. 1 mars 2022;13(1):67-70.
60. Labib A, Burke O, Nichols A, Maderal AD. Approach to diagnosis, evaluation, and treatment of generalized and nonlocal dysesthesia: A review. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 déc 2023;89(6):1192-200.
61. Dhanapalaratnam R, Markoulli M, Krishnan AV. Disorders of vision in multiple sclerosis. Clin Exp Optom. janv 2022;105(1):3-12.
62. Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. Clin Ophthalmol. 2010;4:1409-22.
63. Efendi H. Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. Noro Psikiyatr Ars. déc 2015;52(Suppl 1):S1-11.
64. Mirabelli E, Elkabes S. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis and Its Animal Models: Focus on Mechanisms, Knowledge Gaps and Future Directions. Front Neurol. 2021;12:793745.
65. Mross K, Jankowska M, Meller A, Machowska-Sempruch K, Nowacki P, Masztalewicz M, et al. Sensory Integration Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. J Clin Med. 1 sept 2022;11(17):5183.
66. Christogianni A, Bibb R, Davis SL, Jay O, Barnett M, Evangelou N, et al. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. Temperature (Austin). 2018;5(3):208-23.
67. Patejdl R, Zettl UK. Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions. Autoimmunity Reviews. 1 sept 2017;16(9):925-36.
68. Younger DS. Chapter 6 - Multiple sclerosis: Motor dysfunction. In: Younger DS, éditeur. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 21 juill 2024]. p. 119-47. (Motor System Disorders, Part II: Spinal Cord, Neurodegenerative, and Cerebral Disorders and Treatment; vol. 196). Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323988179000168
69. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis—A Review of the Literature. J Clin Med. 25 sept 2020;9(10):3100.
70. Cameron MH, Nilsagard Y. Chapter 15 - Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. In: Day BL, Lord SR, éditeurs. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 22 juill 2024]. p. 237-50. (Balance, Gait, and Falls; vol. 159). Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044463916500015X
71. Yang Y, Wang M, Xu L, Zhong M, Wang Y, Luan M, et al. Cerebellar and/or Brainstem Lesions Indicate Poor Prognosis in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. Front Neurol [Internet]. 29 avr 2022 [cité 22 avr 2024];13. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.874388/full
72. Wilkins A. Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2017;8:312.
73. Zhang Q, Zhou X, Li Y, Yang X, Abbasi QH. Clinical Recognition of Sensory

Ataxia and Cerebellar Ataxia. Front Hum Neurosci. 1 avr 2021;15:639871.
74. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. mars 2009;9(3):341-50.
75. VECCHIO M, CHIARAMONTE R, DI BENEDETTO P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. 1 févr 2022;58(3):387-96.
76. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. Psychiatry Investig. déc 2019;16(12):877-88.
77. Jankowska A, Chwojnicki K, Szurowska E. The diagnosis of multiple sclerosis: what has changed in diagnostic criteria? Pol J Radiol. 12 déc 2023;88:e574-81.
78. Travers BS, Tsang BKT, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. Aust J Gen Pract. avr 2022;51(4):199-206.
79. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 1 mai 2018;8(5):a028969.
80. Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. J Clin Neurol. mai 2023;19(3):217-29.
81. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS: MAGNIMS CONSENSUS GUIDELINES. Lancet Neurol. mars 2016;15(3):292-303.
82. Miki Y. Magnetic resonance imaging diagnosis of demyelinating diseases: An update. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2019;10(S1):32-48.
83. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2019;10:726.
84. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. juill 2001;50(1):121-7.
85. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. févr 2018;17(2):162-73.
86. ECTRIMS2024 - HOME [Internet]. ECTRIMS. [cité 6 août 2024]. Disponible sur: https://ectrims.eu/ectrims2024/
87. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and Function of Immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. févr 2010;125(2 0 2):S41-52.
88. Janda A, Bowen A, Greenspan NS, Casadevall A. Ig Constant Region Effects on Variable Region Structure and Function. Front Microbiol. 4 févr 2016;7:22.
89. Dunn-Walters D, Townsend C, Sinclair E, Stewart A. Immunoglobulin gene analysis as a tool for investigating human immune responses. Immunol Rev. juill 2018;284(1):132-47.
90. Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. Mult Scler. févr 2023;29(2):182-95.
91. Kaplan B, Livneh A, Sela BA. Immunoglobulin Free Light Chain Dimers in Human Diseases. ScientificWorldJournal. 22 mars 2011;11:726-35.
92. Rasel M, Zahra F. Hypergammaglobulinemia (Polyclonal Gammopathy). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 21 août 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585137/
93. Greenspan NS, Cavacini LA. 15 - Immunoglobulin Function. In: Rich RR,

Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM, éditeurs. Clinical Immunology (Fifth Edition) [Internet]. London: Elsevier; 2019 [cité 21 août 2024]. p. 223-233.e1. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702068966000156
94. Smiley RD, Stam CN, Dwivedi HP. Immunoassays: Principles. In: Caballero B, Finglas PM, Toldrá F, éditeurs. Encyclopedia of Food and Health [Internet]. Oxford: Academic Press; 2016 [cité 21 août 2024]. p. 398-403. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012384947200386X
95. Frank SA. Immunology and Evolution of Infectious Disease [Internet]. Princeton (NJ): Princeton University Press; 2002 [cité 21 août 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2394/
96. Fredon G, Martin M, Baillou C, Bainaud M, Lecron JC, Roblot P, et al. Étiologies associées aux hypergammaglobulinémies : caractéristiques biologiques, une étude prospective de cohorte. La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2023;44:A123-4.
97. Zhao EJ, Carruthers MN, Li CH, Mattman A, Chen LYC. Conditions associated with polyclonal hypergammaglobulinemia in the IgG4-related disease era: a retrospective study from a hematology tertiary care center. Haematologica. mars 2020;105(3):e121-3.
98. Sprumont A, Rodrigues A, McGowan SJ, Bannard C, Bannard O. Germinal centers output clonally diverse plasma cell populations expressing high- and low-affinity antibodies. Cell. 7 déc 2023;186(25):5486-5499.e13.
99. Nobile-Orazio E. Chapter 25 - Neuropathy and monoclonal gammopathy. In: Said G, Krarup C, éditeurs. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 22 août 2024]. p. 443-59. (Peripheral Nerve Disorders; vol. 115). Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444529022000254
100. Albagoush SA, Shumway C, Azevedo AM. Multiple Myeloma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 22 août 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/
101. Dhodapkar MV. The immune system in multiple myeloma and precursor states: lessons and implications for immunotherapy and interception. Am J Hematol. mars 2023;98(Suppl 2):S4-12.
102. McCachren SS, Dhodapkar KM, Dhodapkar MV. Co-evolution of Immune Response in Multiple Myeloma: Implications for Immune Prevention. Front Immunol. 26 févr 2021;12:632564.
103. Trbojevic–Cepe M. Detection of Oligoclonal Ig Bands: Clinical Significance and Trends in Methodological Improvement. EJIFCC. 31 août 2004;15(3):86-94.
104. Karaszewski K, Jasiński M, Waszczuk-Gajda A, Rodziewicz-Lurzyńska A, Ciepiela O, Jędrzejczak WW. Oligoclonal gammopathy: An analysis of 253 cases. Adv Clin Exp Med. févr 2024;33(2):127-34.
105. Fuller G, Manford M. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture. In: Fuller G, Manford M, éditeurs. Neurology (Third Edition) [Internet]. Churchill Livingstone; 2010 [cité 22 août 2024]. p. 38-9. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702032240000215
106. Carta S, Ferraro D, Ferrari S, Briani C, Mariotto S. Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. Crit Rev Clin Lab Sci. sept 2022;59(6):391-404.
107. Allaoui A, Mokhantar K, Jeddane L, Ailal F, Elkabli H, Bousfiha AA, et al. Quand faut il suspecter un déficit immunitaire chez l'adulte? Tunis Med. août 2022;100(8):585-91.
108. Viallard JF, Lebail B, Begueret H, Fieschi C. Les déficits immunitaires

communs variables (DICV) : partie 2. Mise à jour clinique et thérapeutique. La Revue de Médecine Interne. 1 juill 2021;42(7):473-81.
109. Villar LM, Masterman T, Casanova B, Gómez-Rial J, Espiño M, Sádaba MC, et al. CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 25 juin 2009;211(1-2):101-4.
110. Yu X, Graner M, Kennedy PGE, Liu Y. The Role of Antibodies in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Front Neurol. 20 oct 2020;11:533388.
111. Cabrera CM. Oligoclonal bands: An immunological and clinical approach. Adv Clin Chem. 2022;109:129-63.
112. Jin H, Lu Q, Gao F, Hao H. Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: a narrative review. Ann Transl Med. 15 avr 2023;11(7):282.
113. Morrison T, Booth RA, Hauff K, Berardi P, Visram A. Chapter One - Laboratory assessment of multiple myeloma. In: Makowski GS, éditeur. Advances in Clinical Chemistry [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 30 août 2024]. p. 1-58. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242318300738
114. Lee AY, Cassar PM, Johnston AM, Adelstein S. Clinical use and interpretation of serum protein electrophoresis and adjunct assays. Br J Hosp Med. 2 févr 2017;78(2):C18-20.
115. Baudin B. Biochimie du liquide cérébrospinal. Revue Francophone des Laboratoires. 1 juill 2023;2023(554):16-21.
116. Avettand-Fenoel V, Celton N, Coulhon MP, Duchassaing D. Étude immunologique des protéines du liquide céphalorachidien dans le contexte de sclérose en plaques : comparaison de techniques qualitatives et quantitatives. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 1 sept 2002;17(4):242-50.
117. Tran S, Villa C. Cytopathologie du liquide céphalorachidien (LCR) ou liquide cérébrospinal (LCS). Revue Francophone des Laboratoires. 1 juill 2023;2023(554):66-74.
118. Fletcher JJ, Nathan BR. Chapter 26 - Cerebrospinal Fluid and Intracranial Pressure. In: Goetz CG, éditeur. Textbook of Clinical Neurology (Third Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007 [cité 30 août 2024]. p. 523-38. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416036180100268
119. Rochat J, Kolopp Sarda MN, Dechomet M, Lombard C. Restriction d'hétérogénéité des gammaglobulines sur l'électrophorèse des protéines sériques. Revue Francophone des Laboratoires. 1 avr 2021;2021(531):48-57.
120. Epstein E, Zak B, Baginski ES, Civin WH. Interpretation of cerebrospinal fluid proteins by gel electrophoresis. Ann Clin Lab Sci. 1976;6(1):27-37.
121. Killingsworth LM. High Resolution Protein Electrophoresis.
122. Karfo R, Kabré E, Safir N, Bouabdellah M, Benchekroun L, Sakandé J, et al. Interprétation délicate de l'immunofixation des protéines sériques. Pan Afr Med J. 14 juin 2018;30:130.
123. Delaroche O, Evreux B, Bigot-Corbel E, Wiertlewsky S, Bailly F, Loubersac V, et al. Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 1 avr 2003;18(2):86-91.
124. Csako G. Isoelectric Focusing in Agarose Gel for Detection of Oligoclonal Bands in Cerebrospinal and Other Biological Fluids. Methods Mol Biol. 2019;1855:387-401.
125. Forzy G, Peyrodie L, Boudet S, Wang Z, Vinclair A, Chieux V. Evaluation of semi-automatic image analysis tools for cerebrospinal fluid electrophoresis of IgG

oligoclonal bands. Pract Lab Med. 10 nov 2017;10:1-9.
126. Mercier Villet A, Borel Giraud N, Caudie C, Ruel JH. Place de l'immunofixation des IgG du LCR dans le diagnostic de sclérose en plaques (SEP). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 1 avr 2004;19(2):89-92.
127. Gillain N, Fumal A, Nève C, Minon JM, Maertens de Noordhout A. Interprétation de l'index IgG et du diagramme de Reiber par Protis 2 dans les maladies inflammatoires du système nerveux central. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 1 juin 2009;24(3):135-47.
128. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Arch Neurol. juin 2005;62(6):865-70.
129. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology. 15 sept 2013;262(1):1-10.
130. Gillain N, Fumal A, Minon JM. Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux central. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 1 déc 2006;21(6):348-56.
131. Boufidou F, Vakrakou AG, Anagnostouli M, Patas K, Paraskevas G, Chatzipanagiotou S, et al. An Updated Evaluation of Intrathecal IgG Synthesis Markers in Relation to Oligoclonal Bands. Diagnostics (Basel). 20 janv 2023;13(3):389.
132. Carvalho L, Silva D, Ribeiro L, Neto S, Cardoso MJ. Nephelometry vs. Immunoturbidimetry assay: Analytical performance on IgG subclasses. J Immunol Methods. sept 2024;532:113725.
133. Garcia-Prat M, Vila-Pijoan G, Martos Gutierrez S, Gala Yerga G, García Guantes E, Martínez-Gallo M, et al. Age-specific pediatric reference ranges for immunoglobulins and complement proteins on the Optilite™ automated turbidimetric analyzer. J Clin Lab Anal. juill 2018;32(6):e22420.
134. Simonsen CS, Flemmen HØ, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Mult Scler J Exp Transl Clin. 22 janv 2020;6(1):2055217319901291.
135. Martellosio JP, Leleu X, Roblot P, Martin M, Puyade M. Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes. La Revue de Médecine Interne. 1 mai 2019;40(5):297-305.
136. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 août 2024]. Dosage sérique des chaînes légères libres. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498746/fr/dosage-serique-des-chaines-legeres-libres
137. Willrich MAV, Murray DL, Rajkumar SV, Bryant SC, Larson D, Pazdernik V, et al. Comparison of two free light chain assays: performance of the involved free light chain ratio and implications for diagnosis of multiple myeloma. Blood Cancer J. 2 sept 2022;12(9):1-4.
138. M L, S LC, X A, K B, M R, S S, et al. Kappa Free Light Chain Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Large Multicenter Cohort Study. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation [Internet]. 14 nov 2022 [cité 6 août 2024];10(1). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36376096/
139. Saadeh RS, Bryant SC, McKeon A, Weinshenker B, Murray DL, Pittock SJ, et al. CSF Kappa Free Light Chains: Cutoff Validation for Diagnosing Multiple Sclerosis. Mayo Clin Proc. avr 2022;97(4):738-51.
140. Arneth B, Kraus J. The Use of Kappa Free Light Chains to Diagnose Multiple Sclerosis. Medicina (Kaunas). 24 oct 2022;58(11):1512.

141. Vakaet A, Thompson EJ. Free light chains in the cerebrospinal fluid: an indicator of recent immunological stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 1985;48(10):995-8.
142. Bracco F, Gallo P, Menna R, Battistin L, Tavolato B. Free light chains in the CSF in multiple sclerosis. J Neurol. 1 juin 1987;234(5):303-7.
143. Gallo P, Tavolato B, Bergenbrant S, Sidén A. Immunoglobulin light chain patterns in the cerebrospinal fluid. A study with special reference to the occurrence of free light chains in cerebrospinal fluid with and without oligoclonal immunoglobulin G. J Neurol Sci. déc 1989;94(1-3):241-53.
144. Arneth B, Birklein F. High sensitivity of free lambda and free kappa light chains for detection of intrathecal immunoglobulin synthesis in cerebrospinal fluid. Acta Neurol Scand. janv 2009;119(1):39-44.
145. Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, van Pesch V, Dujmovic I, Drulovic J, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study. Mult Scler. juill 2020;26(8):912-23.
146. Senel M, Mojib-Yezdani F, Braisch U, Bachhuber F, Lewerenz J, Ludolph AC, et al. CSF Free Light Chains as a Marker of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis in Multiple Sclerosis: A Blood-CSF Barrier Related Evaluation in a Large Cohort. Front Immunol. 29 mars 2019;10:641.
147. Zeman D. Free light chains in the cerebrospinal fluid. Do we still need oligoclonal IgG? Clin Chem Lab Med. 27 juin 2018;56(7):1011-4.
148. Dekeyser C, De Kesel P, Cambron M, Vanopdenbosch L, Van Hijfte L, Vercammen M, et al. Inter-assay diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis. Front Immunol. 2024;15:1385231.
149. Ferraro D, Bedin R, Natali P, Franciotta D, Smolik K, Santangelo M, et al. Kappa Index Versus CSF Oligoclonal Bands in Predicting Multiple Sclerosis and Infectious/Inflammatory CNS Disorders. Diagnostics (Basel). 21 oct 2020;10(10):856.
150. Sanz Diaz CT, de Las Heras Flórez S, Carretero Perez M, Hernández Pérez MÁ, Martín García V. Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure. Front Neurol. 2021;12:676527.
151. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Parigger S, Schneider-Koch G, Bruecke T. Kappa free light chains: diagnostic and prognostic relevance in MS and CIS. PLoS One. 2014;9(2):e89945.
152. Franciotta D, Lolli F. Interlaboratory reproducibility of isoelectric focusing in oligoclonal band detection. Clin Chem. août 2007;53(8):1557-8.
153. Marlas M, Bost C, Dorcet G, Delourme A, Biotti D, Ciron J, et al. Kappa-index: Real-life evaluation of a new tool for multiple sclerosis diagnosis. Clin Immunol. août 2022;241:109066.
154. Bayart JL, Muls N, van Pesch V. Free Kappa light chains in neuroinflammatory disorders: Complement rather than substitute? Acta Neurol Scand. oct 2018;138(4):352-8.
155. Gaetani L, Di Carlo M, Brachelente G, Valletta F, Eusebi P, Mancini A, et al. Cerebrospinal fluid free light chains compared to oligoclonal bands as biomarkers in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 15 févr 2020;339:577108.
156. Bernardi G, Biagioli T, Malpassi P, De Michele T, Vecchio D, Repice AM, et al. The contribute of cerebrospinal fluid free light-chain assay in the diagnosis of multiple sclerosis and other neurological diseases in an Italian multicenter study. Mult Scler. août 2022;28(9):1364-72.

157. Hegen H, Walde J, Berek K, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler. févr 2023;29(2):169-81.
158. Hegen H, Zinganell A, Auer M, Deisenhammer F. The clinical significance of single or double bands in cerebrospinal fluid isoelectric focusing. A retrospective study and systematic review. PLoS One. 15 avr 2019;14(4):e0215410.
159. Ferraro D, Trovati A, Bedin R, Natali P, Franciotta D, Santangelo M, et al. Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light chains in oligoclonal band-negative patients with suspected multiple sclerosis. Eur J Neurol. mars 2020;27(3):461-7.
160. Maglio G, D'Agostino M, Caronte FP, Pezone L, Casamassimi A, Rienzo M, et al. Multiple Sclerosis: From the Application of Oligoclonal Bands to Novel Potential Biomarkers. Int J Mol Sci. 15 mai 2024;25(10):5412.
161. Menéndez-Valladares P, García-Sánchez MI, Cuadri Benítez P, Lucas M, Adorna Martínez M, Carranco Galán V, et al. Free kappa light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker to assess risk conversion to multiple sclerosis. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2015;1:2055217315620935.
162. Agnello L, Lo Sasso B, Salemi G, Altavilla P, Pappalardo EM, Caldarella R, et al. Clinical Use of κ Free Light Chains Index as a Screening Test for Multiple Sclerosis. Lab Med. 8 juill 2020;51(4):402-7.

AUTEUR(E) : Nom : Flower **Prénom : Axel**

Date de soutenance : 15/10/2024

Titre de la thèse : Apports de l'index kappa dans le diagnostic de la Sclérose en Plaques (SEP)

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : Biochimie

DES + FST/option : Biologie médicale

Mots-clés : Sclérose en plaques, index kappa, immunoglobuline

Résumé :
La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central caractérisée par une dégradation de la myéline, entraînant des troubles neurologiques variés.
Traditionnellement, le diagnostic de la SEP repose sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques, notamment la présence de bandes oligoclonales (BOC) dans le LCS. Cependant, ces méthodes peuvent présenter quelques inconvénients.
Ce travail bibliographique met en lumière l'index kappa, un biomarqueur immunologique des chaînes légères libres kappa (κ) dans le liquide cérébrospinal (LCS), qui émerge comme un outil diagnostique prometteur pour la sclérose en plaques (SEP). Ce marqueur est basé sur le ratio entre les concentrations des chaînes légères kappa (CLLκ) dans le LCS et dans le sérum.
L'index kappa présente une sensibilité accrue comparable à celle des techniques de détection des BOC, voir supérieur. L'index kappa semble détecter des anomalies plus précocement, ce qui améliore la détection des formes débutantes de la SEP. La mesure des chaînes légères kappa (CLLκ) nécessite moins de manipulations techniques que les BOC, offrant une méthode plus simple et rapide. En plus de son utilité diagnostique, certaines études suggèrent que l'index kappa pourrait fournir des informations pronostics sur la maladie.
L'intégration de l'index kappa comme un complément aux tests biologiques classiques dans la SEP montre un potentiel à améliorer le diagnostic précoce et la prise en charge des patients.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Madame le Professeur Myriam LABALETTE

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Arnaud KWIATKOWSKI
Monsieur le Docteur Vincent HUIN
Madame le Docteur Lucie VAUDRAN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Vincent CHIEUX