

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29 avril 2025
Par M^{me} Emeline MENRATH**

**INDEX KAPPA ET SCLÉROSE EN PLAQUES : RETOUR D'EXPÉRIENCE
SUR 1 AN AU CHU DE LILLE**

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Thierry BROUSSEAU, PU-PH, CHU Lille

Directeur de thèse : M. le Docteur Nicolas NEZRY, AS, CHU Lille

Asseseurs : M^{me} le Docteur Lucie VAUDRAN, PH, CHU Lille
M^{me} le Docteur Tifanie ALBERTO, PH, CHU Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Thierry Brousseau

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Biochimie.

Chef de Pôle, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHU Lille.

Chef de service du laboratoire de Biochimie automatisée, Pathologie des Protéines, Centre de Biologie Pathologie Pierre-Marie Degand, CHU Lille.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Après avoir suivi vos enseignements à la Faculté de Pharmacie, c'est pour moi un plaisir de vous laisser juger mon travail aujourd'hui. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Tifanie Alberto

Praticien Hospitalier, Neurologie.

Service de Neurologie Inflammatoire, Hôpital Roger Salengro, CHU Lille.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je suis honorée de pouvoir vous présenter mon travail, sur ce sujet qui je sais vous tient tout particulièrement à cœur.

Madame le Docteur Lucie Vaudran

Praticien Hospitalier, Biochimie.

Laboratoire de Biochimie automatisée, Pathologie des Protéines, Centre de Biologie Pathologie Pierre-Marie Degand, CHU Lille.

Je te remercie pour ta présence dans ce jury afin d'évaluer mon travail. Que ce soit durant mon semestre au PTI ou aux Protéines, tu as toujours su être de bon conseil. Merci pour tout le temps que tu as pu m'accorder, ainsi que pour ta bonne humeur constante. Ça a été un réel plaisir de travailler à tes côtés.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Nicolas Nezry

Assistant Spécialisé, Biochimie.

Laboratoire de Pathologie des Protéines, Centre de Biologie Pathologie Pierre-Marie Degand, CHU Lille.

Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance en te lançant dans l'aventure de cette thèse ainsi que du temps consacré à tes relectures. Le dévouement que tu portes à ton travail a été pour moi un véritable exemple à suivre. Je tiens également à te dire merci pour ta bienveillance qui m'a été si importante durant cette période. J'espère t'avoir rendu fier pour ta première expérience en tant que directeur de thèse.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance envers toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'accomplissement de ce travail.

Au service de Pathologie des Protéines, pour m'avoir si bien accueillie durant ce semestre. Un grand merci à Susanna, Brigitte, François, Patrice, Lucie et Nicolas pour le temps passé à me former et votre écoute. Je remercie également l'ensemble des techniciens pour leur joie de vivre contagieuse dans ce service, si agréable au quotidien.

Au trio de choc d'immuno, Perrine, Juliette et Fabien. Merci d'avoir été des piliers, que ce soit pendant le stage ou lors de nos nombreuses vadrouilles. Ces quelques mois précédant la thèse ont été difficiles, et je vous remercie d'avoir rendu chaque jour à vos côtés moins stressant.

A Angèle, Emma, Antoine, Julien et Perrine, sur qui j'ai la chance de compter depuis mes débuts en tant que bébé pharmacienne. C'est un plaisir de vous avoir eu à mes côtés pendant toutes ces années et d'avoir pu évoluer tous ensemble.

A Anne-Claire, Angèle, Nicolas G, Ramzi et Fabien avec qui j'ai eu la joie de partager ma première année d'internat. Merci d'avoir toujours pris soin de moi comme la petite dernière du groupe. Cette année dans le metaverse restera à coup sûr gravée dans ma mémoire.

A la team BDL, Juliette, Lucie, Manon, Denys, Marc, Nico et Ronny, pour tous ces bons moments à vos côtés. Je ne pensais pas rencontrer autant de belles personnalités durant mon internat. Merci pour votre bienveillance à mon égard, c'est très important à mes yeux de pouvoir compter sur vous.

Aux fins gourmets, Juliette, Perrine, Alizé, Nico, Fabien, Julien et Ramzi. Que ce soit au restau, au karaoké ou pendant les soirées jeux, c'est toujours un plaisir de partager ces moments précieux avec vous tous.

A Sophie, Joan, Wissal, Amine, Mehdi, Juliette F, Max, Luc, Apolline, Nolan, Clara, Lilian, qui sont tout autant de belles rencontres, même si je n'ai pas eu le plaisir de partager un stage avec vous. Je vous souhaite tout le meilleur pour la suite !

A mes parents, mes premiers supporters, dont les encouragements et le dévouement mériteraient une thèse à eux seuls. J'espère avoir été à la hauteur en tant qu'unique héritière de vos gènes !

A Quentin, pour ta présence au quotidien et ton soutien pendant ces quelques mois de rédaction de thèse mais surtout pour toutes ces années. C'est pour moi une réelle fierté de t'avoir à mes côtés aujourd'hui.

Table des matières

Table des matières	16
Index des tableaux	18
Index des figures	19
Liste des abréviations	20
Introduction	22
I) Sclérose en plaques	24
1) Définition	24
2) Épidémiologie	24
3) Physiopathologie	25
a) Activation périphérique de lymphocytes T CD4+ auto-réactifs.....	26
b) Infiltration du système nerveux central.....	28
c) Amplification du processus lésionnel	28
4) Étiologies	30
a) Facteurs génétiques.....	30
b) Facteurs environnementaux	31
5) Clinique	34
a) Formes évolutives.....	34
b) Symptômes	36
6) Diagnostic	38
a) Dissémination dans le temps (DIT)	38
b) Dissémination dans l'espace (DIS).....	38
c) Critères de McDonald.....	39
7) Traitements	41
a) Traitements des poussées.....	42
b) Traitements de fond	43
c) Traitements symptomatiques	44
II) Mise en évidence de la synthèse intrathécale d'immunoglobulines	45
1) Iso-électrofocalisation	46
a) Principe	46
b) Interprétation.....	48
2) Index IgG	49
a) Quotient albumine (Q_{alb}).....	49
b) Quotient IgG (Q_{IgG}).....	50
c) Index IgG et diagramme de Reiber	50
3) Limites de l'IEF et de l'Index IgG	52
III) Index KFLC	53
1) Structure des immunoglobulines	53
2) Chaînes légères libres	54
3) Dosage des chaînes légères libres	55
4) Calcul et interprétation de l'Index KFLC	57
a) Calcul de l'Index KFLC.....	57
b) Interprétation de l'Index KFLC.....	57
c) Facteurs pouvant impacter la valeur de l'Index KFLC.....	58

5)	Seuils utilisés au CHU de Lille	60
6)	Objectif de l'étude	62
IV)	Matériel et méthodes.....	63
1)	Patients	63
2)	Dosages	63
3)	Statistiques.....	64
a)	Tests de comparaison	65
b)	Étude des délais.....	65
V)	Résultats	66
1)	Analyse descriptive de la population	66
2)	Application des seuils à notre population.....	67
3)	Comparaison entre la SEP et les autres diagnostics	67
a)	Âge.....	68
b)	Sexe	68
c)	Index KFLC	69
4)	Comparaison entre les formes de SEP	70
a)	Âge.....	70
b)	Sexe	71
c)	Index KFLC	71
5)	Données relatives au laboratoire.....	72
a)	Diagramme de Reiber	72
b)	Place par rapport à l'IEF	73
c)	Délais	74
VI)	Discussion.....	75
1)	Analyse descriptive de la population	75
2)	Application des seuils à notre population.....	75
3)	Comparaison entre la SEP et les autres diagnostics	76
4)	Comparaison entre les formes de SEP	77
5)	Données relatives au laboratoire.....	78
	Conclusion.....	80
	Bibliographie	82

Index des tableaux

Tableau 1 : Critères de McDonald 2017.	39
Tableau 2 : Critères de McDonald 2024.	40
Tableau 3 : Récapitulatif des résultats.	61
Tableau 4 : Caractéristiques des patients des différents groupes.	66
Tableau 5 : Comparaison des différentes caractéristiques entre les groupes SEP, pré-SEP et non SEP.	67
Tableau 6 : Comparaison des différentes caractéristiques entre les formes de SEP.	70
Tableau 7 : Taux d'IEF évitées au cours de l'année étudiée.	73
Tableau 8 : Évaluation du pouvoir discriminant de l'IEF.	73
Tableau 9 : Comparaison des délais de réalisation de l'IEF et de l'Index <i>KFLC</i> .	74

Index des figures

Figure 1 : Carte représentant la prévalence de la SEP pour 100 000 personnes (2020) (8).	24
Figure 2 : Atteinte du système nerveux central au cours de la SEP (9).	25
Figure 3 : Schéma de différenciation classique d'un lymphocyte T CD4+ naïf (d'après Patente et al) (13).	27
Figure 4 : Physiopathologie de la sclérose en plaques (14).	29
Figure 5 : Mécanisme potentiel d'association entre infection à EBV et déclenchement d'une SEP (23).	32
Figure 6 : Formes évolutives de la SEP.	36
Figure 7 : Expanded Disability Status Scale, d'après Kurtzke (image Medipedia SEP) (35).	41
Figure 8 : Vue des méninges en trois dimensions (41).	45
Figure 9 : Principe de l'iso-électrofocalisation (44).	46
Figure 10 : Exemple de gel d'IEF réalisé au CHU de Lille.	47
Figure 11 : Les différents profils rencontrés lors de l'iso-électrofocalisation du LCS (46).	48
Figure 12 : Diagramme de Reiber (42).	51
Figure 13 : Classification des différents types d'immunoglobulines.	53
Figure 14 : Structure d'une immunoglobuline (51).	54
Figure 15 : Mécanisme de filtration rénale des chaînes légères libres (56).	55
Figure 16 : Dosage de chaînes légères libres par la technique Freelite® (58).	56
Figure 17 : Diagramme de Reiber appliqué aux CLL <i>K</i> (60).	58
Figure 18 : Algorithme décisionnel de l'interprétation de l'Index <i>KFLC</i> .	62
Figure 19 : Répartition des différents diagnostics retenus.	66
Figure 20 : Box-plot représentant la répartition des âges dans les groupes SEP, pré-SEP et non SEP.	68
Figure 21 : Box-plot représentant la répartition des Index <i>KFLC</i> dans les groupes SEP, pré-SEP et non SEP.	69
Figure 22 : Box-plot représentant la répartition des âges dans les groupes SEP-RR, SEP-PP et SEP autre.	70
Figure 23 : Box-plot représentant la répartition des Index <i>KFLC</i> dans les groupes SEP-RR, SEP-PP et SEP autre.	71
Figure 24 : Application du diagramme de Reiber à notre étude (groupe SEP).	72
Figure 25 : Box-plot représentant les délais de réalisation de l'Index <i>KFLC</i> et de l'IEF.	74

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AMI	Autre Maladie Inflammatoire
BCR	B-Cell Receptor
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BOC	Bande Oligoclonale
CD	Cluster de Différenciation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLL	Chaîne Légère Libre
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
DIS	Dissemination In Space
DIT	Dissemination In Time
EBNA	Epstein-Barr Nuclear Antigen
EBV	Epstein-Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
Fab	Fragment « antigen binding »
Fc	Fragment cristallisable
GS	Gold Standard
HAS	Haute Autorité de Santé
HGS	Hors Gold Standard
HLA	Human Leukocyte Antigen
IEF	Iso-Électrofocalisation
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
iTreg	Lymphocyte T régulateur induit
KFLC	Kappa Free Light Chains
Lc	Lymphocyte
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
MBP	Myelin Basic Protein
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
NEDA	No Evidence of Disease Activity

NI	Non Inflammatoire
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
PAMP	Pathogen Associated Molecular Patterns
PRR	Pattern Recognition Receptor
SCI	Syndrome Clinique Isolé
Se	Sensibilité
SEP	Sclérose En Plaques
SNC	Système Nerveux Central
Sp	Spécificité
SRI	Syndrome Radiologique Isolé
TNF	Tumor Necrosis Factor
UI	Unité Internationale
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VLA	Very Late Antigen

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune à l'origine d'une démyélinisation du système nerveux central (SNC). Avec une prévalence estimée à plus de 130 000 personnes en France en 2021, elle représente la maladie inflammatoire démyélinisante la plus répandue dans les pays industrialisés (1).

Bien que la première description de cas de SEP puisse remonter au XIV^{ème} siècle, il a fallu attendre 1866 pour que le neurologue français Jean-Martin Charcot livre la première description clinique de la maladie. Depuis, de nombreux mécanismes physiopathologiques ont pu être décrits, ce qui a permis d'aboutir à la mise sur le marché de traitements de fond ayant amélioré le quotidien des patients.

La SEP étant actuellement considérée comme la première cause de handicap non traumatique du sujet jeune, elle constitue une véritable problématique de santé publique (2). Les patients ayant en moyenne entre 25 et 35 ans au moment du diagnostic, la SEP les affecte au cours d'une des périodes les plus actives de leur vie et bouleverse leur quotidien autant sur le plan professionnel que personnel (1).

L'un des enjeux majeurs dans la prise en charge de la pathologie réside dans la rapidité du diagnostic, afin d'atteindre une capacité de prise en charge la plus efficace possible. Toutefois, en raison de la variété des symptômes pouvant se manifester et de l'absence de marqueurs spécifiques, le diagnostic peut parfois s'avérer difficile.

Le diagnostic de SEP repose ainsi sur la recherche d'un faisceau d'arguments associant le tableau clinique, l'imagerie médicale ainsi que la biologie. Malgré tout, il a été montré que chez les patients atteints de SEP, le délai moyen avant qu'un diagnostic ne soit posé variait de quelques mois à parfois plus de 2 ans (3,4). Durant cette période d'errance médicale, les symptômes progressent et altèrent le quotidien des patients.

Le laboratoire a donc un véritable rôle à jouer en proposant l'utilisation de marqueurs dont les résultats peuvent être disponibles toujours plus rapidement, sans remettre en cause leur sensibilité ou leur spécificité.

C'est dans ce contexte qu'a émergé le développement d'un nouveau biomarqueur, l'Index *K*FLC (Kappa Free Light Chains). Son dosage via une technique immuno-turbidimétrique automatisée semble prometteur pour améliorer le délai de rendu des résultats, et donc poser un diagnostic à un stade plus précoce. De plus, ce marqueur quantitatif permet une interprétation simplifiée par rapport à la technique de référence, l'iso-électrofocalisation (IEF).

L'objectif de cette thèse sera de réaliser un retour d'expérience afin d'évaluer l'impact clinico-biologique de l'Index *K*FLC à la suite de son instauration dans la pratique courante au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

I) Sclérose en plaques

1) Définition

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central affectant le cerveau et la moelle épinière. Elle entraîne une destruction de la myéline, substance formant une gaine protectrice autour de l'axone des neurones, ce qui a pour conséquence de ralentir l'influx nerveux. Cette démyélinisation progressive peut conduire à des séquelles irréversibles, responsables de handicaps chez les sujets touchés (5).

2) Épidémiologie

La SEP est une pathologie affectant particulièrement le jeune adulte. Les patients présentent généralement leurs premiers symptômes entre 20 et 40 ans, avec une nette prédominance féminine, puisque le sex-ratio est de 2 à 3 femmes pour 1 homme (6).

L'existence d'un gradient Nord-Sud a été mise en évidence par les données épidémiologiques démontrant que la prévalence de la SEP augmente lorsqu'on s'éloigne de l'Équateur. En effet, on observe une prévalence doublée dans les pays scandinaves par rapport aux pays méditerranéens (7). (Figure 1)



Figure 1 : Carte représentant la prévalence de la SEP pour 100 000 personnes (2020) (8).

3) Physiopathologie

La SEP est une maladie auto-immune démyélinisante du SNC. Cette atteinte neuronale résulte de l'apparition de deux mécanismes distincts, qui peuvent parfois coexister :

- d'une part, on observe une destruction de la gaine de myéline entraînant une altération de l'influx nerveux et une inflammation locale. La réparation myélinique est encore possible à ce stade via les oligodendrocytes.
- d'autre part, on peut également observer des atteintes axonales. Ces lésions sont quant à elles irréversibles et peuvent conduire à un handicap permanent pour les patients (5). (Figure 2)

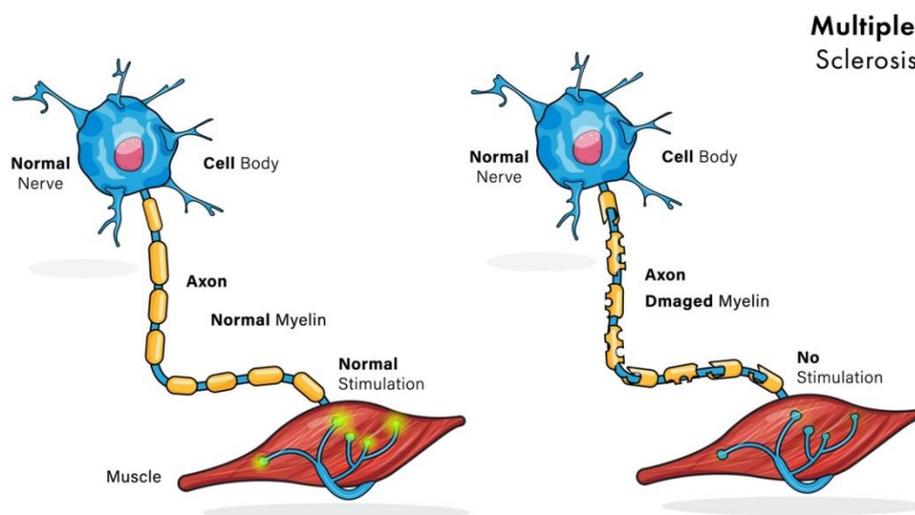


Figure 2 : Atteinte du système nerveux central au cours de la SEP (9).

Comme pour toutes les maladies auto-immunes, le déclenchement de la SEP est dû à une rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi, conduisant à une activation inappropriée du système immunitaire qui touche en premier lieu les lymphocytes T CD4+ (CD : cluster de différenciation). Les principales protéines mises en cause dans cette rupture de tolérance seraient la myelin basic protein (MBP) et la myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), qui sont exprimées au sein du SNC (10,11).

a) Activation périphérique de lymphocytes T CD4+ auto-réactifs

Le mécanisme par lequel l'initiation d'une réponse immunitaire se développe n'est pas encore établi à l'heure actuelle. Les deux principales hypothèses sont :

- L'activation intrinsèque (« inside-out »), dans laquelle l'apparition d'une lésion tissulaire initiale dans le système nerveux central conduit au relargage d'antigènes du SNC en périphérie, notamment par drainage via les ganglions lymphatiques. Ce relargage antigénique induit ensuite une réponse immunitaire pathologique vis-à-vis de ces antigènes.
- L'activation extrinsèque (« outside-in »), pour laquelle l'évènement déclencheur a lieu en dehors du SNC, possiblement dans le cadre d'un épisode infectieux, ce qui conduit à une réponse immunitaire aberrante vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes du SNC, possiblement induite via un mécanisme de mimétisme moléculaire (12).

Lors de l'initiation d'une réponse immunitaire, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), particulièrement les cellules dendritiques, sont activées par les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) exprimés par les pathogènes.

La cellule dendritique présente par la suite son antigène au lymphocyte (Lc) T qui se différenciera via divers stimuli.

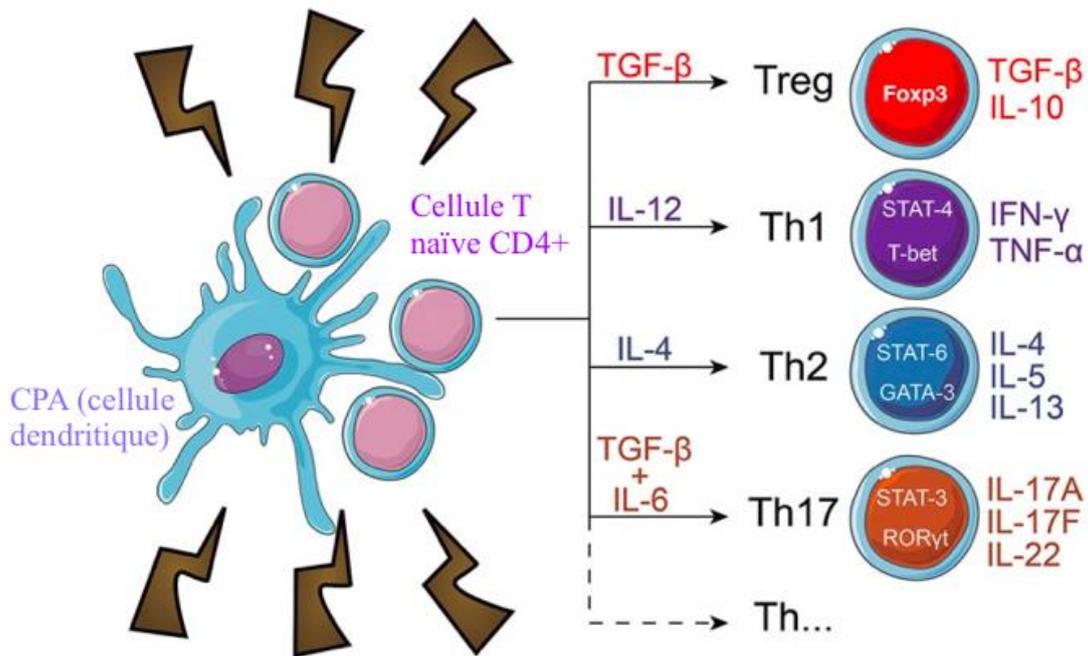


Figure 3 : Schéma de différenciation classique d'un lymphocyte T CD4+ naïf (d'après Patente et al) (13).

Selon le signal reçu et les différentes cytokines produites, le Lc T Helper (Th0) se différencie en 4 types : Th1, Th2, Th17 et iTreg (LcT régulateur induit).

Dans la SEP, l'activation des LcT CD4+ auto-réactifs aboutit à la prolifération de lymphocytes Th1 et Th17 qui coexpriment des molécules d'adhésion, comme l'intégrine VLA-4 (Very Late Antigen 4) et de migration, comme la sphingosine-1-phosphate (11).

Les Lc Th1 produisent essentiellement des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IFN γ (interféron gamma), l'IL2 (interleukine 2) et le TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha). Ils sont particulièrement adaptés dans la réponse immunitaire contre un pathogène intracellulaire.

Les Lc Th17 produisent quant à eux de l'IL17, 21 et 22. Ils joueraient un rôle dans l'entretien du processus inflammatoire de la SEP (11). En effet, on observe de nombreux Lc Th17 dans les lésions actives par rapport aux lésions inactives, ainsi que dans la perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique (BHE), puisque les cellules endothéliales de la BHE expriment des récepteurs pour l'IL17 et 22 (14,15). (Figure 3)

b) Infiltration du système nerveux central

Ces lymphocytes rejoignent donc la BHE dans laquelle ils pénètrent via l'interaction entre VLA-4 et leur récepteur VCAM1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) situé sur les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, ce qui a pour effet d'entraîner une augmentation de la perméabilité vasculaire.

Une fois dans le SNC, les LcT sont réactivés par les CPA locales à savoir les macrophages et les cellules microgliales.

Les LcT CD4+ activés induisent alors :

- Une apoptose des oligodendrocytes
- Une activation des macrophages
- Une activation des cellules microgliales
- Une activation des cellules dendritiques
- Une synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL17)
- Une cytotoxicité directe via la libération de métalloprotéases, dérivés réactifs de l'oxygène

Tous ces mécanismes permettent ainsi d'entretenir le processus inflammatoire mais aussi de l'amplifier (2,11,12).

c) Amplification du processus lésionnel

Dans un second temps, les LcT CD4+ vont être à l'origine du recrutement d'autres cellules immunitaires, à savoir les LcT CD8+ et les LcB.

Les LcT CD8+ mettent en place le processus de démyélinisation via l'exocytose de vésicules contenant deux molécules cytotoxiques, la perforine et la granzyme. La perforine forme des pores au niveau de la membrane de la cellule-cible et permet l'entrée des granzymes entraînant quant à elles l'apoptose de la cellule (11,16).

Les LcB vont quant à eux produire des immunoglobulines, comme les anticorps anti-myéline, qui vont dans un second temps permettre d'activer la voie du complément (11,17). (Figure 4)

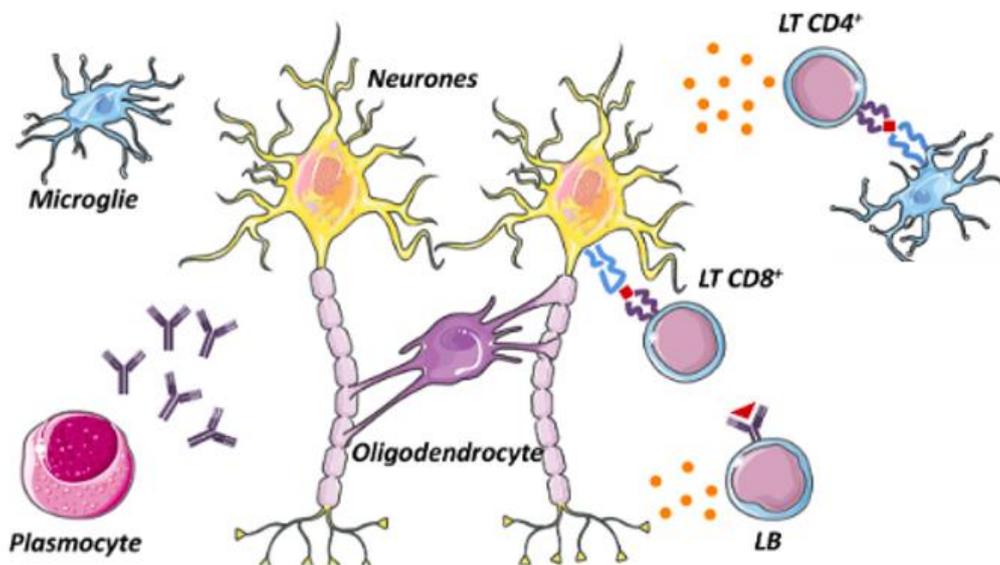


Figure 4 : Physiopathologie de la sclérose en plaques (14).

Au sein d'une lésion jeune, on observera donc des infiltrats inflammatoires dans lesquels sont présents des lymphocytes T, B et des macrophages. Les lésions peuvent à ce stade être réversibles.

Dans une lésion ancienne, les astrocytes prolifèrent et témoignent de la sclérose des tissus nerveux. La démyélinisation est dès lors irréversible. Lorsque l'atteinte axonale apparaît, elle entraîne alors un handicap permanent pour le patient (12,16).

Ces lésions, selon leur localisation, sont à l'origine des symptômes variés que l'on peut observer chez les sujets atteints de SEP.

4) Étiologies

La sclérose en plaques est désignée comme une maladie multifactorielle, ce qui signifie qu'elle se développe du fait de l'association de facteurs génétiques et environnementaux (18). L'un des enjeux actuels dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques repose donc sur l'identification de ces différents facteurs.

a) Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie héréditaire. Cependant on parle parfois pour cette pathologie de l'existence d'un terrain génétique.

L'un des premiers arguments en faveur de cette susceptibilité génétique a été de mettre en évidence que chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance, de l'ordre de 20 à 25%, est plus élevé que chez les hétérozygotes, pour lesquels on l'estime entre 3 et 5% (2).

Des études ont par la suite montré que les personnes ayant une SEP ont une fréquence plus élevée de certains allèles de gènes HLA (Human Leukocyte Antigen) contrôlant la réponse immunitaire. Il a été par exemple démontré que les porteurs de l'allèle HLA DRB1*15:01 ont un risque de développer la maladie multiplié par 3 par rapport aux individus non porteurs (12,19).

La combinaison de ces allèles pourrait donc contribuer à rendre le système immunitaire plus réactif. Cependant, de nombreuses personnes portant ces variants alléliques ne seront jamais atteintes de SEP ou d'autres maladies auto-immunes au cours de leur vie.

Ces facteurs génétiques sont ainsi dits favorisants mais non causaux. La coexistence d'autres paramètres, probablement environnementaux, semble donc nécessaire au déclenchement de la pathologie.

b) Facteurs environnementaux

○ Epstein Barr Virus (EBV)

Au fil des années, de nombreuses données épidémiologiques et sérologiques se sont accumulées pour étayer le rôle étiologique de l'EBV dans le développement de la SEP.

Il a en effet été mis en évidence que la quasi-totalité des patients atteints de SEP présentent une sérologie montrant la positivité d'anticorps (Ac) dirigés contre ce virus (20). Plus tard, il a été montré que des titres élevés d'Ac anti-EBNA1 (Epstein Barr Nuclear Antigen) sont associés à un risque plus important de développer une SEP (12,21).

L'une des plus larges études sur la recherche de facteurs de risques environnementaux de SEP a été menée en 2022 sur 10 millions de soldats américains suivis pendant 20 ans. Les résultats indiquent que le risque de développer la pathologie serait 15 fois supérieur chez les personnes ayant souffert d'une infection EBV pendant l'enfance, et 30 fois supérieur pour ceux infectés à l'âge adulte (22).

La principale explication se trouverait dans l'existence d'une réaction croisée entre l'EBV et des antigènes (Ag) du soi. Plus particulièrement, des recherches ont montré que, via l'existence d'un mimétisme moléculaire, des Lc T dirigés contre l'EBV pouvaient également devenir auto-réactifs contre la MBP et induire un déclenchement pathologique de SEP (23,24). (Figure 5)

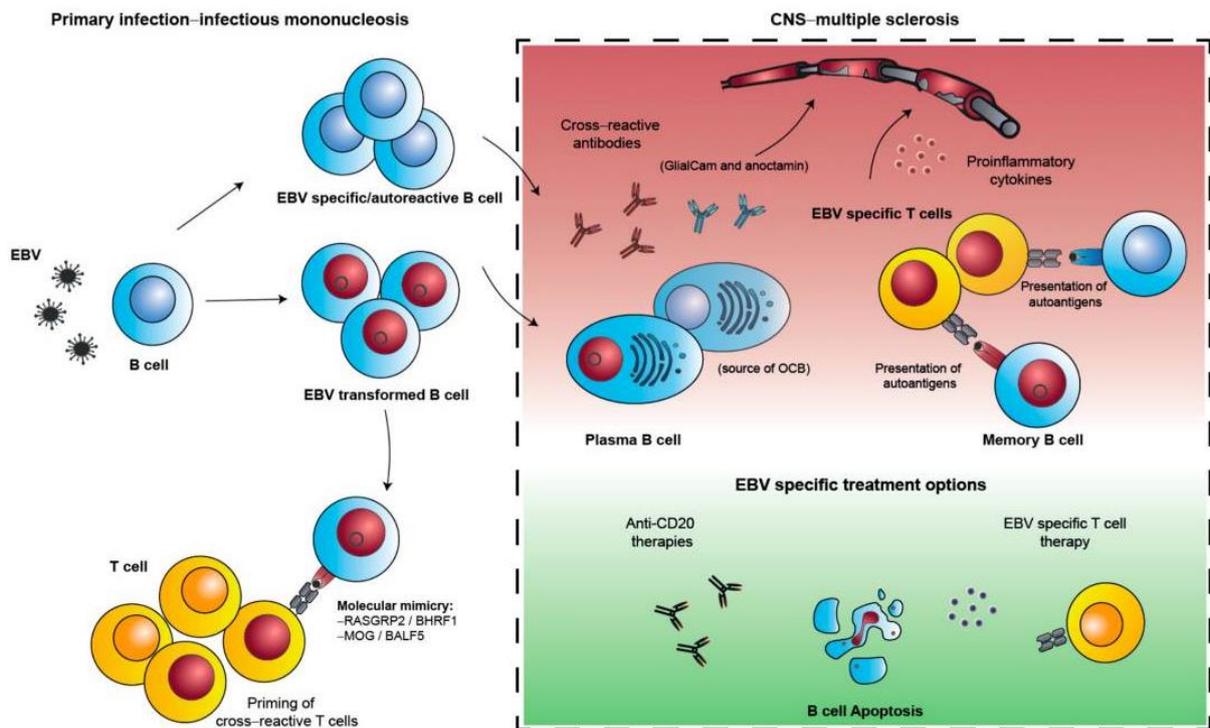


Figure 5 : Mécanisme potentiel d'association entre infection à EBV et déclenchement d'une SEP (23).

- Tabac

Le tabagisme fait partie des facteurs de risque environnementaux modifiables. Il serait associé à un risque 1,5 fois plus élevé de développer une SEP (25). Ce risque serait dose-dépendant, puisqu'il a été montré que l'incidence de la SEP augmente proportionnellement au nombre de cigarettes fumées quotidiennement. De plus, cette corrélation a également été retrouvée pour le tabagisme passif (20,25,26).

Le lien entre tabagisme et SEP reste pour autant encore mal connu. Dans certaines populations, comme en Suède, où il est coutume de consommer du tabac non fumé (« tobacco snuff »), il n'a été montré aucune augmentation du risque de SEP. Cette observation écarterait le rôle de la nicotine et orienterait plutôt vers un composant nocif contenu dans la cigarette (25,26).

A l'heure actuelle, l'une des molécules les plus suspectes semble être le monoxyde d'azote, qui a déjà été reconnu comme responsable de démyélinisation et de perte axonale.

- Vitamine D

La carence en vitamine D constitue également un facteur de risque, comme le montrent les données géo-épidémiologiques ayant permis de mettre en évidence le gradient Nord-Sud (16).

Cette observation a par la suite été étayée par la réalisation de dosages de 25-OH-vitD3, ou cholécalciférol, l'un des métabolites de la vitamine D, qui a montré des concentrations diminuées chez la majorité des patients (20,24).

L'un des mécanismes possibles expliquant l'association entre ces deux phénomènes pourrait être lié au rôle immunomodulateur de la vitamine D. Il a en effet été montré que la vitamine D stimule les LcT régulateurs, entraînant entre autres la sécrétion d'IL10 ainsi que la diminution du taux de Lc Th17 pro-inflammatoires (27).

Il est essentiel de rappeler que l'association entre carence en vitamine D et SEP représente un véritable cercle vicieux pour le patient. En effet, plus le handicap s'installe, moins le patient a tendance à pratiquer d'activités en extérieur et moins il s'expose donc aux UVB, ce qui a pour effet d'intensifier la carence préexistante. De plus, de nombreux sujets sont atteints du phénomène d'Uhthoff, défini par l'exacerbation transitoire de symptômes liés à la sclérose en plaques lorsque la température corporelle augmente. Les patients atteints ont ainsi tendance à éviter d'autant plus l'exposition solaire (16,27).

Chez les patients souffrant de SEP, il a donc été proposé d'administrer de la vitamine D par voie orale afin d'observer un éventuel ralentissement de la progression de la maladie. Toutefois, les résultats obtenus sont contradictoires selon les études (2,24). En attendant, il reste tout de même recommandé d'administrer des doses modérées, de l'ordre de 2000 à 4000 unités internationales (UI) par jour par voie orale de vitamine D3, ne serait-ce que pour corriger une carence vitaminique préexistante (24,27).

5) Clinique

Le tableau clinique est très variable puisqu'il dépend de la localisation des lésions démyélinisantes. La SEP peut ainsi être de présentation mono ou pluri-symptomatique (19). Toutefois, il est nécessaire de souligner qu'une multiplicité de signes cliniques ne correspond pas obligatoirement à une multiplicité de lésions.

La vie des patients atteints de SEP est rythmée entre des phases dites de poussées et de progression.

La poussée se définit par l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, qui s'installent de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours, avec une récupération plus ou moins complète. La durée d'une poussée est au minimum de 24 heures. Par définition, deux poussées doivent être séparées d'au moins un mois. L'apparition d'une fatigue seule, ou de symptômes survenant dans un contexte de fièvre, n'est pas considérée comme une poussée.

La progression est quant à elle caractérisée par une aggravation continue, sur une période d'au moins 6 mois, de symptômes neurologiques. Une fois commencée, la progression ne s'interrompt plus et devient ainsi une cause majeure de handicap chez les patients (16).

En fonction de la combinaison de ces deux événements, on distingue différentes formes cliniques de SEP. La classification « historique » a été proposée par Lublin en 1996.

a) Formes évolutives

○ Syndrome clinique isolé (SCI)

La SEP doit être envisagée devant un patient jeune présentant des symptômes neurologiques visuels ou médullaires, qui sont définis comme un SCI. Les individus touchés doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de repérer tout élément évocateur d'une seconde poussée qui signerait une conversion vers la SEP.

L'une des plus importantes études prospectives utilisant une cohorte de patients SCI a permis de démontrer que le taux de conversion vers une SEP s'élevait à 43% après 5 ans, et atteignait 63% après 20 ans (2).

- Syndrome radiologique isolé (SRI)

Ce terme, introduit en 2009, est utilisé pour désigner les individus qui présentent des lésions démyélinisantes à l'IRM typiques de SEP en l'absence de tout signe clinique (2).

- Forme récurrente-rémittente

Ce type de SEP se compose uniquement de poussées qui peuvent laisser des séquelles réversibles ou non. Entre chacun de ces épisodes, les atteintes causées par les poussées précédentes restent stables (6).

La SEP récurrente-rémittente constitue la forme majoritaire de SEP. En effet, elle représente 85% des formes observées au début de la pathologie.

- Forme secondairement progressive

Elle est l'évolution naturelle de la forme récurrente-rémittente, en moyenne après 10 à 15 ans. Les poussées sont encore possibles à ce stade mais les phases de rémission sont partielles. Il y a alors une aggravation continue du handicap (19).

- Forme progressive primaire (ou progressive d'emblée)

Ce type de SEP concerne environ 15% des patients. Ici, la progression est présente dès le commencement, sans poussées (6). La SEP progressive primaire est observée plus fréquemment dans les formes d'apparition « tardive », vers 40 ans. (Figure 6)

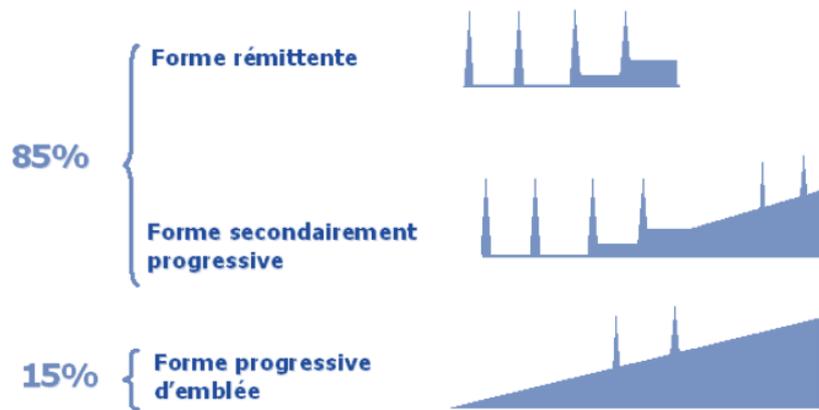


Figure 6 : Formes évolutives de la SEP.

b) Symptômes

Les symptômes observés dans la phase inaugurale de la forme récurrente-rémittente sont multiples. Les syndromes les plus évocateurs sont :

- Myélite partielle

La myélite partielle représente 25 à 30% des cas de découverte de SCI. Elle est l'expression d'un syndrome sous-lésionnel avec atteinte des voies longues. Elle se caractérise par un déficit sensitif et/ou moteur pouvant affecter les 4 membres en épargnant la face. On peut également retrouver des troubles sphinctériens ou des signes dysautonomiques, tels que l'hypotension orthostatique (28).

Les troubles sensitifs correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges. Le signe de Lhermitte est très évocateur : il s'agit d'une impression de décharge électrique très brève le long de la colonne vertébrale, parfois des membres, se déclenchant électivement à la flexion de la tête vers l'avant. Il reflète une démyélinisation des cordons postérieurs de la moelle cervicale (16).

Les troubles moteurs sont, quant à eux, de présentation variée mais la plupart du temps unilatéraux ou bilatéraux asymétriques.

- Névrite optique

Le tableau clinique de névrite optique est révélateur de la maladie dans 25% des cas. Elle se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle s'installant sur quelques heures à jours. Une douleur périorbitaire accompagne la névrite optique dans 80 % des cas, et est favorisée par la mobilisation du globe oculaire. La gêne est variable et peut aller d'un simple flou à une absence complète de perception lumineuse.

La névrite optique, notamment lors d'un premier épisode, est une urgence diagnostique. Si, dans la SEP, le pronostic est généralement bon, il ne faut pas méconnaître certains diagnostics différentiels dont le pronostic est bien plus défavorable, comme les troubles du spectre de neuromyéélite optique (NMOSD), ou la baisse d'acuité visuelle observée dans les cas d'hypertension intracrânienne. Le bilan à réaliser en urgence inclut un examen ophtalmologique comprenant :

- la mesure de l'acuité visuelle (on évaluera la sévérité de l'atteinte visuelle)
- l'évaluation du champ visuel (on recherchera un scotome et son étendue)
- la réalisation d'un fond d'œil (à la recherche d'un œdème papillaire) (16,28)

- Atteinte du tronc cérébral/cervelet

Elle se définit par l'atteinte d'une ou plusieurs paires de nerfs crâniens. Ce tableau clinique est moins fréquemment observé pendant les prémices de la maladie, il serait plutôt caractéristique de la phase d'état. Les symptômes associés comprennent :

- Des troubles oculomoteurs, parmi lesquels on retrouve la diplopie et l'ophtalmoplégie internucléaire, qui se manifeste par une parésie voire une paralysie complète de l'adduction de l'œil controlatéral à la lésion.
- Une atteinte des hémisphères ou des pédoncules cérébelleux, se traduisant cliniquement par une ataxie cérébelleuse.
- Une atteinte du nerf trijumeau, à l'origine de névralgies trigéminales. Ces dernières sont caractérisées par l'apparition d'une douleur électrique unilatérale sur l'hémiface du patient (28).

6) Diagnostic

Il n'existe à l'heure actuelle pas de test unique permettant d'identifier la SEP. Le diagnostic repose donc sur la recherche d'un faisceau d'arguments permettant de juger de la dissémination des symptômes et/ou des lésions dans le temps et dans l'espace.

Ces critères ont été développés initialement par McDonald en 2001, puis révisés régulièrement jusqu'en 2024 (29).

a) Dissémination dans le temps (DIT)

La dissémination dans le temps peut être évoquée si le patient a présenté deux épisodes de poussées, puisque par définition ces dernières doivent être espacées d'un mois. S'il n'a été observé qu'une unique poussée, différentes possibilités existent afin de valider les critères de DIT.

Il est en premier lieu possible de placer le patient sous surveillance médicale et d'attendre l'apparition d'une seconde poussée. Sinon, le clinicien peut également réaliser une IRM, qui pourra permettre de visualiser d'autres lésions préexistantes, ou encore réaliser une ponction lombaire à la recherche de bandes oligoclonales (BOC) dans le liquide cérébro-spinal (LCS).

b) Dissémination dans l'espace (DIS)

La dissémination dans l'espace est révélée lors de la mise en évidence de la présence d'au moins deux lésions distinctes dans le SNC. La DIS peut être prouvée si le patient présente un tableau clinique ne pouvant être expliqué que par la présence d'au moins deux lésions. Dans le cas contraire, la réalisation d'une IRM permettra d'estimer le nombre de lésions (16,30).

c) Critères de McDonald

Lors de la révision des critères en 2017, la recherche de BOC dans le LCS a été réintroduite dans les critères diagnostiques. Chez un patient répondant aux critères de DIS, la réalisation d'une IEF avec mise en évidence de BOC permet ainsi de poser le diagnostic de SEP. La recherche de BOC ne permet pas de démontrer à elle seule une DIT mais peut se substituer à l'obligation de démontrer ce critère (31,32). (Tableau 1)

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de la SEP
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'1 lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'1 lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR

Tableau 1 : Critères de McDonald 2017.

Les critères de McDonald ont été révisés en 2023 et présentés en 2024. Les principales modifications apportées par rapport à ceux de 2017 sont :

- L'inclusion de l'atteinte du nerf optique mise en évidence par IRM, potentiel évoqué visuel ou tomographie par cohérence optique comme cinquième topographie d'intérêt pour valider la dissémination spatiale.
- La présence d'au moins 6 lésions veino-centrées peut servir de critère additionnel en l'absence de DIS et DIT avérée.
- L'ajout de l'Index KFLC qui peut, en cas d'élévation, remplacer la recherche de BOC par IEF. (Tableau 2)

Dorénavant, chez un patient présentant une forme clinique typique évocatrice d'une SEP, la présence d'au moins 4 topographies d'intérêt à l'IRM est suffisante pour poser le diagnostic. En cas de mise en évidence de 2 ou 3 topographies d'intérêt, un critère additionnel parmi la DIT, la positivité du LCS ou la présence d'au moins 6 lésions veino-centrées est requis pour poser le diagnostic. La présence d'une seule topographie d'intérêt à l'IRM nécessite quant à elle 2 critères additionnels parmi ceux cités précédemment, avec au moins la positivité du LCS ou la DIT (33).

Lésions à l'IRM	Données supplémentaires nécessaires pour poser le diagnostic de SEP
≥ 4 topographies d'intérêt	Aucun argument paraclinique requis
2 ou 3 topographies d'intérêt	1 critère additionnel requis : <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une DIT - Positivité du LCS (présence de BOC à l'IEF ou Index KFLC positif) - Présence d'au moins 6 lésions veinocentrées
1 topographie d'intérêt	2 critères additionnels requis, dont l'un des deux doit obligatoirement être la positivité du LCS ou la DIT.

Patient asymptomatique avec au moins 2 topographies d'intérêt : le diagnostic de SEP peut désormais être posé si mise en évidence d'un critère additionnel.

Tableau 2 : Critères de McDonald 2024.

Il est important de garder à l'esprit que les critères de McDonald ont été développés et validés pour identifier la SEP chez des patients ayant une présentation clinique typique de SCI, mais pas pour différencier la SEP d'autres maladies. La recherche de diagnostics différentiels, comme les NMOSD, ne doit donc pas être négligée.

7) Traitements

Le traitement de la SEP repose sur une prise en charge pluridisciplinaire. Il est primordial que les différentes spécialités médicales et paramédicales se coordonnent afin d'assurer un encadrement complet du patient tout au long de sa maladie.

Parmi les différentes options thérapeutiques disponibles actuellement, on distingue :

- Les traitements des poussées qui ont pour but d'accélérer la récupération des symptômes survenant lors des poussées.
- Les traitements de fond utilisés pour ralentir la fréquence des poussées.
- Les traitements symptomatiques qui sont utilisés afin de traiter les symptômes résiduels (34).

En pratique, on se base sur différentes échelles afin d'évaluer la réponse des patients aux traitements. L'une des plus fréquemment utilisées est l'EDSS (Expanded Disability Status Scale), qui est un outil de mesure de l'évolution du handicap chez les personnes atteintes de la SEP. (Figure 7)

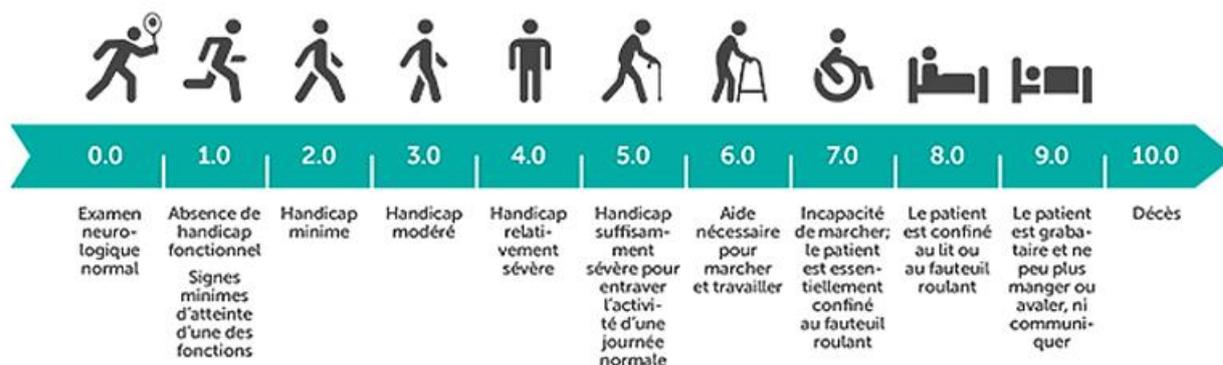


Figure 7 : Expanded Disability Status Scale, d'après Kurtzke (image Medipedia SEP) (35).

Actuellement, en l'absence de traitement curatif, l'objectif thérapeutique majeur repose sur l'absence d'activité inflammatoire de la maladie. Un des concepts utilisés afin d'estimer cette inactivité est le NEDA, ou « no evidence of disease activity ». Ce dernier se mesure en général six mois après l'introduction d'un traitement et se base sur trois critères afin de juger de la non-évolution de la maladie :

- pas de nouvelles poussées cliniques.
- pas d'évolution du handicap, se traduisant par une échelle EDSS stabilisée.
- pas de nouvelles lésions à l'IRM, voire une régression des lésions préexistantes (36).

Les patients répondant à l'ensemble de ces trois critères obtiennent ainsi un statut « NEDA-3 ». L'obtention d'un NEDA-3 dans les deux ans après instauration d'une thérapeutique serait associée à une valeur prédictive positive de 80 à 90% de n'avoir aucune aggravation du handicap dans les années suivantes (37).

a) Traitements des poussées

Dans la prise en charge des épisodes de poussées, on utilise essentiellement des corticoïdes, qui sont de puissants anti-inflammatoires, à forte dose, de l'ordre d'1 gramme par jour pendant trois jours, avec une administration per os ou intraveineuse. La principale molécule administrée est la méthylprednisolone. Ces traitements n'ont en revanche aucune action de prévention dans le risque de rechute des poussées (36).

La mise en place d'une corticothérapie doit faire l'objet d'une surveillance clinico-biologique renforcée. En effet, elle peut entraîner la survenue de nombreux effets indésirables, tels qu'une augmentation du risque d'infections, l'apparition de troubles métaboliques et hormonaux ou encore d'une hypertension artérielle.

b) Traitements de fond

Parmi eux, on trouve deux catégories majeures, qui sont les traitements immunomodulateurs et les immunosuppresseurs.

○ Immunomodulateurs

Ces traitements ont pour objectif d'entraîner une down regulation du système immunitaire, afin de limiter le processus inflammatoire et la démyélinisation. Les principaux composés utilisés sont l'interféron β pégylé, l'acétate de glatiramère, le teriflunomide, ou encore le diméthylfumarate (36).

Ces médicaments, qui présentent comme effets indésirables majeurs la survenue d'anomalies sanguines et rénales, doivent être soumis à une surveillance biologique régulière et ne peuvent être prescrits que par des neurologues.

○ Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont plutôt prescrits en cas d'échec des traitements immunomodulateurs.

Ces molécules étaient historiquement la mitoxantrone et le fingolimod. Cependant, depuis quelques années, des anticorps monoclonaux ont été développés. Le premier ayant reçu une autorisation de mise sur le marché a été le Natalizumab, qui est un anticorps humanisé anti-VLA4.

Puis, plus récemment, sont apparus l'Alemtuzumab, un anti-CD52 entraînant la lyse lymphocytaire T et B périphérique, ainsi que l'Ocrélizumab, un anti-CD20 dirigé contre les lymphocytes B (36).

La Haute autorité de santé (HAS) estime actuellement que l'Ocrélizumab constitue un traitement de première intention de la SEP progressive primaire à un stade précoce, mais que son utilisation ne doit pas être envisagée dans les formes plus sévères, en particulier chez les patients souffrant d'un handicap avancé. De plus, elle considère également l'Ocrélizumab comme un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes-rémittentes (38,39).

c) Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques ne sont pas actifs contre la progression de la maladie, mais ils permettent d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les plus utilisés sont :

- Les antispastiques, comme le baclofène.
- Les médicaments contre les tremblements, en particulier les β -bloquants non cardio-sélectifs.
- Les traitements des troubles de la marche, tels que la Fampridine, un inhibiteur des canaux potassiques qui améliore la conduction nerveuse du SNC.
- La prise en charge des troubles urinaires, avec notamment la prévention des infections urinaires par acidification des urines à la vitamine C associée à la réalisation d'examens cyto bactériologiques des urines préventifs. Il est également possible d'utiliser des antispasmodiques anticholinergiques afin de pallier aux problèmes d'incontinence (36).

L'accumulation de ces traitements associée à l'installation de séquelles irréversibles chez des patients jeunes peut alors représenter un véritable traumatisme.

Le diagnostic précoce est donc essentiel afin de ralentir la fréquence des poussées et de prévenir la progression du handicap. Comme vu précédemment, les biomarqueurs pouvant permettre de prouver une atteinte du SNC ont une place primordiale dans la stratégie diagnostique de la SEP. C'est pourquoi le développement de biomarqueurs toujours plus performants reste un enjeu majeur dans la prise en charge des patients.

II) Mise en évidence de la synthèse intrathécale d'immunoglobulines

Le LCS désigne le liquide biologique dans lequel baigne le SNC et qui est situé entre les structures osseuses (crâne, canal rachidien). Il est produit majoritairement par les plexus choroïdes puis s'écoule dans les espaces sous-arachnoïdiens, entre l'arachnoïde et la pie-mère. Il rejoint par la suite le système veineux via les villosités arachnoïdiennes. La production de LCS est variable au cours de la vie. On l'estime à environ 500mL par jour chez l'adulte jeune contre 250mL par jour pour l'individu âgé. (Figure 8)

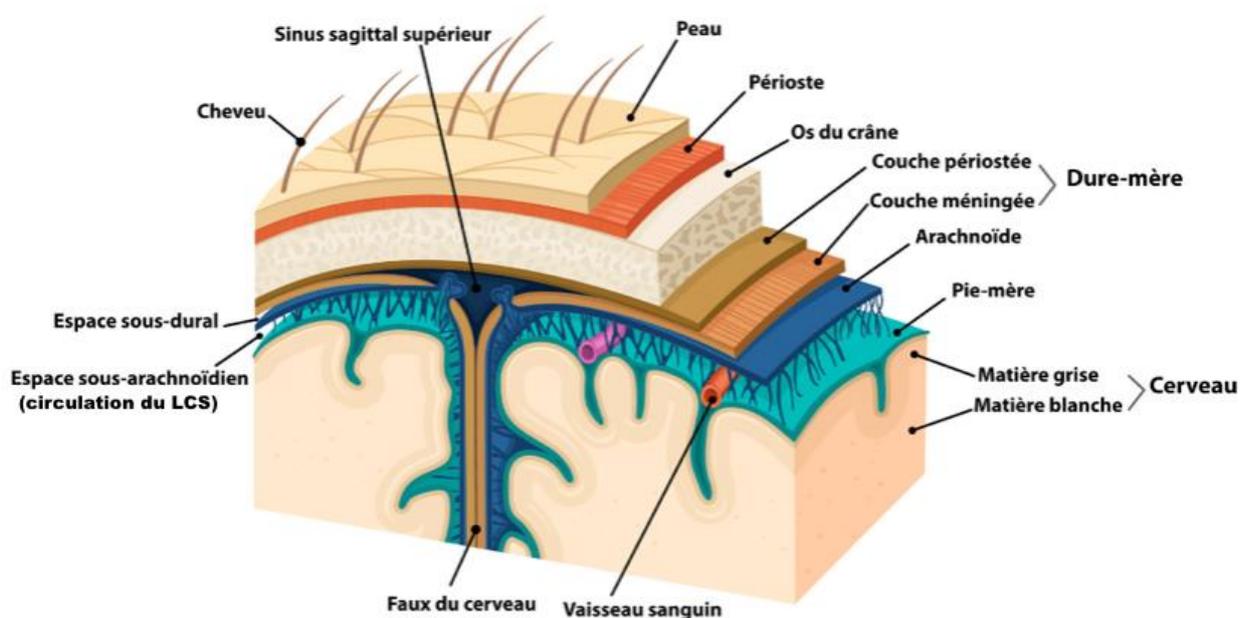


Figure 8 : Vue des méninges en trois dimensions (40).

En dehors de tout processus pathologique, on considère que la concentration des protéines du LCS est approximativement 200 fois plus faible que celle du plasma. La majorité des protéines du LCS, comme l'albumine et les immunoglobulines (Ig) sont donc transsudées à partir du sang tandis qu'une part minoritaire comme la β 2-transferrine ou la cystatine C est synthétisée directement dans le SNC.

Chez les patients souffrant de sclérose en plaques, le LCS présente en général peu d'anomalies : leucocytes $< 50/\text{mm}^3$, protéinorachie légèrement augmentée voire normale dans 75% des cas, glycorachie et lactates normaux (41).

En revanche, la présence anormale de LcB synthétisant des Ig directement dans le SNC est à l'origine de bandes oligoclonales. Le test biologique historique permettant de visualiser ces bandes est l'iso-électrofocalisation. Cette méthode développée en 1954 représente actuellement le gold-standard afin de mettre en évidence une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (42).

1) Iso-électrofocalisation

a) *Principe*

L'iso-électrofocalisation consiste en une séparation des protéines du LCS et du sérum en parallèle en fonction de leur charge. Pour ce faire, on dépose les échantillons sur un gel d'agarose soumis à un gradient de pH et un haut voltage, puis on laisse les protéines migrer jusqu'à leur point isoélectrique. Le point isoélectrique correspond au pH pour lequel une molécule possède une charge globale neutre. Par la suite, l'étape de révélation se fait via une immunofixation des IgG à l'aide d'un anti sérum anti-IgG marqué à la peroxydase (Figure 9). Au CHU de Lille, l'IEF est réalisée à partir de la technique Hydrasys Focusing Sebia® (43). (Figure 10)

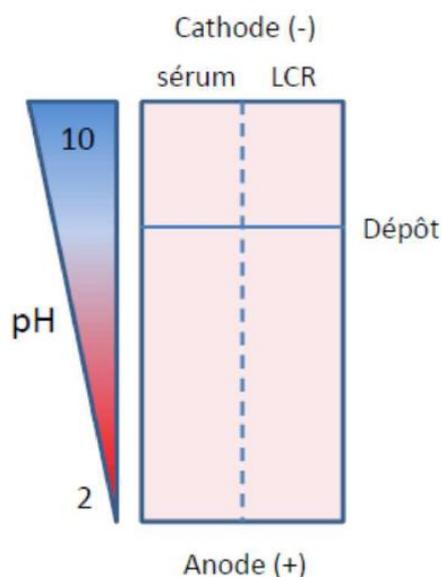


Figure 9 : Principe de l'iso-électrofocalisation (43).

L'iso-électrofocalisation nécessite quelques prérequis analytiques, tels que :

- La nécessité d'avoir des prélèvements de sang et de LCS datant du même jour.
- Disposer d'au moins 600 μL de LCS.
- Le dosage au préalable des concentrations d'IgG du sérum et du LCS sur le même automate.
- L'utilisation d'un témoin positif pour chaque plaque (44).

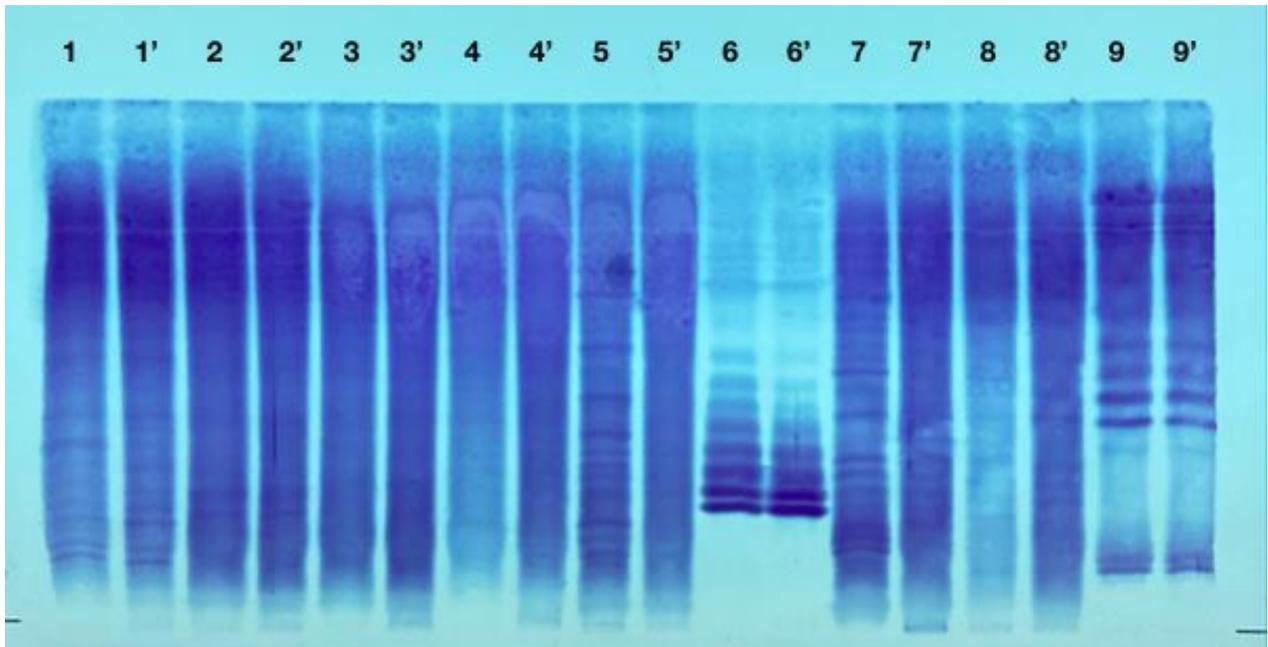


Figure 10 : Exemple de gel d'IEF réalisé au CHU de Lille.

b) Interprétation

Après réalisation d'une IEF, on peut observer jusqu'à cinq profils différents qui conduisent à des interprétations distinctes.

Pour un profil normal, on ne détecte aucune BOC que ce soit dans le LCS ou dans le sérum (piste 1).

On peut mettre en évidence la synthèse intrathécale d'IgG soit si l'on observe des bandes isolées dans le LCS et pas dans le sérum (piste 2), soit s'il y a des bandes communes entre sérum et LCS mais qu'on dénombre des bandes surnuméraires intrathécales (piste 3). On considère un profil comme oligoclonal s'il y a au moins 2 bandes surnuméraires dans le LCS.

Le profil est dit « en miroir » lorsqu'on note la présence identique d'IgG oligoclonales dans le LCS et le sérum (piste 4).

Enfin, en cas de gammopathie monoclonale, les deux pistes sont identiques et l'aspect « en barreaux d'échelle » est évocateur d'une Ig monoclonale (piste 5) (45). (Figure 11)

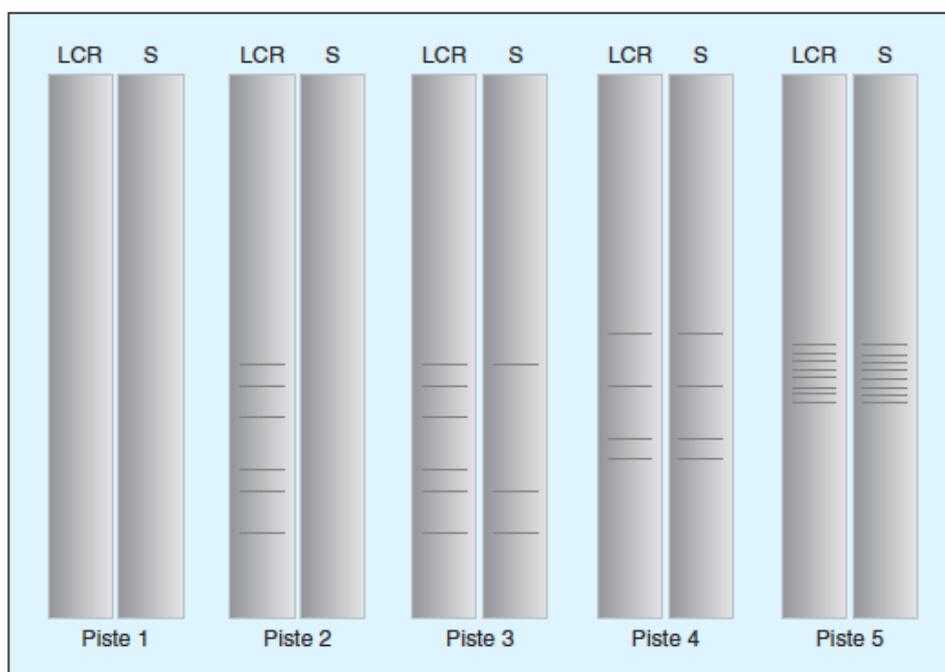


Figure 11 : Les différents profils rencontrés lors de l'iso-électrofocalisation du LCS (45).

Les BOC sont présentes chez environ 80% des patients présentant un SCI et chez environ 95% des patients atteints de SEP (46,47). Cependant, elles peuvent également être le signe d'une autre pathologie inflammatoire du SNC telle que la maladie de Behçet ou la neurosarcoïdose.

En parallèle de cette technique dont la lecture reste subjective, différents rapports ont été développés afin d'aider à l'interprétation globale du bilan. Toutefois, ces méthodes d'évaluation quantitative de la synthèse intrathécale d'IgG présentent une sensibilité inférieure à l'IEF. A ce titre, elles représentent un complément informatif d'aide à l'interprétation des IEF mais ne permettent en aucun cas de s'y substituer.

2) Index IgG

Pour faire la différence entre des IgG synthétisées et transsudées, la formule la plus utilisée en routine est l'Index IgG ou rapport de Delpech, qui se base sur le quotient albumine (Q_{alb}) ainsi que le quotient IgG (Q_{IgG}).

a) *Quotient albumine (Q_{alb})*

L'albumine est un marqueur des échanges neuro-méningés. Le calcul de son quotient, via le rapport de la concentration d'albumine dans le LCS sur celle de l'albumine sanguine, permet ainsi d'évaluer le taux de transsudation. En effet, étant donné que c'est une protéine à synthèse strictement hépatique, sa présence dans le LCS ne peut provenir que du sang.

<p><u>Quotient albumine (Q_{alb})</u></p> $Q_{alb} = \frac{\text{albumine}_{LCS} \text{ (mg/L)} * 10^{-3}}{\text{albumine}_{\text{sérum}} \text{ (g/L)}}$
--

Le Q_{alb} permet donc de traduire l'état de la BHE. La perméabilité de cette dernière s'altérant au cours de la vie, l'interprétation de ce quotient doit donc tenir compte de l'âge du patient. Dans la SEP, on observe généralement une faible altération de la BHE chez les personnes atteintes (46).

<p>Seuil Q_{alb} selon l'âge = $\left(4 + \frac{\text{âge}}{15}\right) * 10^{-3}$ soit environ :</p>	<p>< 5 de 1 à 40 ans < 8 de 40 à 60 ans < 9 au-delà de 60 ans</p>
--	--

b) Quotient IgG (Q_{IgG})

Le quotient IgG, obtenu par le rapport de la concentration des IgG dans le LCS sur celle des IgG dans le sang, permet pour sa part d'apprécier la diffusion des Ig du sang vers le LCS. En l'absence de synthèse intrathécale, le Q_{IgG} augmente proportionnellement au Q_{alb} . Une augmentation des IgG du LCS peut ainsi provenir soit :

- d'une synthèse accrue en périphérie
- d'une altération de la BHE
- d'une synthèse intrathécale

Il est également possible que plusieurs de ces mécanismes co-existent (10,46).

$$\text{Quotient d'IgG } (Q_{IgG})$$
$$Q_{IgG} = \frac{IgG_{LCS} * 10^{-3} (mg/L)}{IgG_{s\acute{e}rum} (g/L)}$$

c) Index IgG et diagramme de Reiber

L'Index IgG se calcule donc par le rapport du quotient IgG sur le quotient albumine. Il y a ainsi une augmentation de l'Index IgG en cas de synthèse intrathécale.

$$\text{Index IgG} = \frac{Q_{IgG}}{Q_{alb}} = \frac{IgG_{LCS}/IgG_{s\acute{e}rum}}{\text{albumine}_{LCS}/\text{albumine}_{s\acute{e}rum}}$$

Pour améliorer l'interprétation des Index IgG, le professeur Reiber a établi des diagrammes sur la base de données expérimentales obtenues sur plusieurs milliers de patients. L'interprétation la plus fiable de cet Index IgG reste à ce jour faite à partir de l'utilisation du diagramme de Reiber (46).

Lors de ses travaux, Reiber observe sur un panel de 4300 patients que quel que soit le fonctionnement de leur BHE, les Index IgG observés se répartissent autour d'une courbe qui ne passe pas par l'origine des axes.

On peut ainsi tracer une ligne, le Q_{lim} , qui correspond aux Index IgG les plus élevés observés en dehors de toute synthèse intrathécale et, parallèlement à cette

droite, une deuxième ligne qui correspond aux Index IgG bas. La zone délimitée par ces deux droites peut ensuite être elle-même divisée en deux zones si l'on trace une droite partant de la valeur normale du Q_{alb} .

La partie correspondant à des Q_{alb} inférieurs à cette norme est la zone « normale » et la partie correspondant à des Q_{alb} supérieurs à cette norme est la zone des valeurs observées au cours des altérations de la BHE.

Tout index situé au-dessus du Q_{lim} révèle une réponse humorale locale avec ou sans altération de la barrière sang-LCS suivant la position du Q_{alb} (41). (Figure 12)

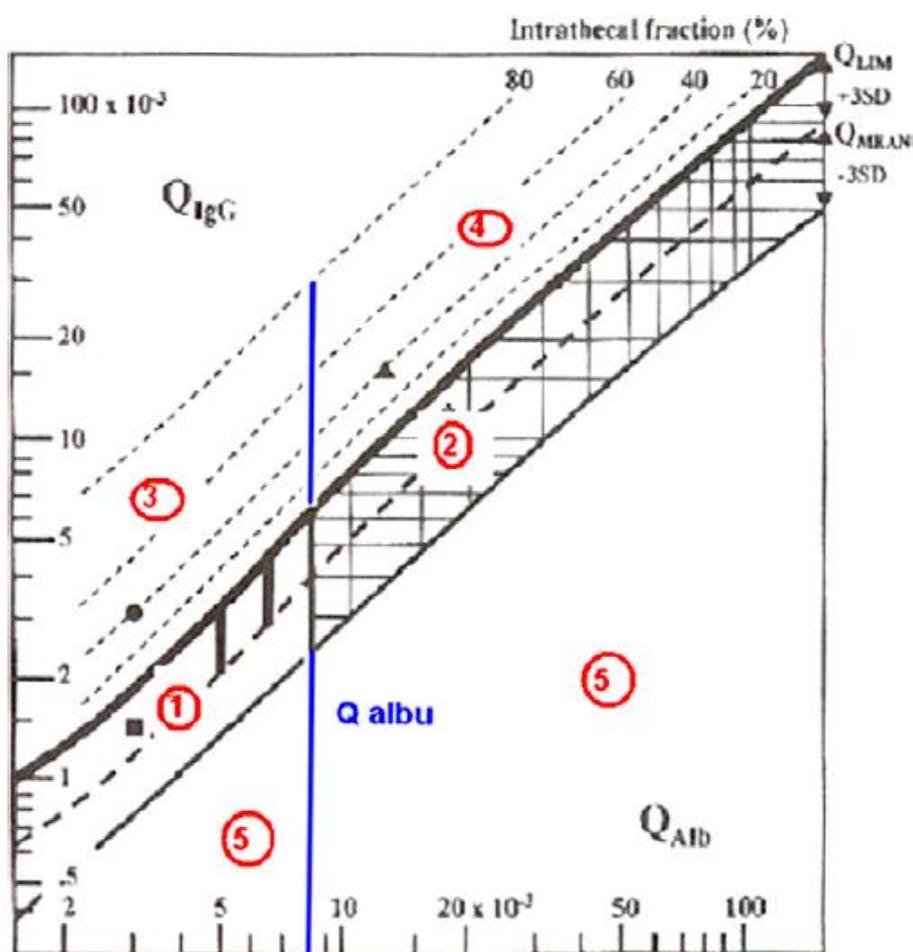


Figure 12 : Diagramme de Reiber (41).

1. zone normale (pas d'atteinte de la BHE, pas de synthèse intrathécalle)
2. altération de la BHE sans synthèse intrathécalle
3. synthèse intrathécalle sans altération de la BHE
4. synthèse intrathécalle et altération de la BHE
5. erreur analytique

3) Limites de l'IEF et de l'Index IgG

La réalisation d'une IEF est chronophage puisqu'elle demande environ 3 heures de manipulation technique. Elle nécessite également d'être interprétée par du personnel entraîné à la lecture des gels, étant donné que la présence ou l'absence d'une bande peut faire la différence.

De plus, elle ne donne qu'un résultat qualitatif et non quantitatif, et n'est représentative que de la synthèse intrathécale d'IgG, et pas d'IgA ou d'IgM qui sont pourtant associés à un pronostic défavorable de SEP (10,41,48).

La mise en place de nouveaux marqueurs pourrait donc permettre d'améliorer la recherche de synthèse intrathécale d'immunoglobulines et réduire le délai de rendu des résultats. A l'heure actuelle, l'un des marqueurs les plus intéressants dans la stratégie diagnostique de la SEP est l'Index *KFLC*.

III) Index KFLC

1) Structure des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des protéines sécrétées par les plasmocytes ainsi que par les lymphocytes B. On les trouve sous forme soluble, dans les liquides biologiques, ou membranaire. Dans ce dernier cas, ils constituent le récepteur du lymphocyte B qu'on appelle aussi BCR (B-Cell Receptor).

Les Ig sont des glycoprotéines impliquées dans la réponse immunitaire à médiation humorale. Chez l'Homme, on distingue 5 classes : les IgG, IgM, IgA, IgE et IgD. (Figure 13)

Classe	Chaîne lourde	Sous-classe	Chaîne légère
IgG	γ	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	K ou λ
IgM	μ	/	K ou λ
IgA	α	$\alpha 1, \alpha 2$	K ou λ
IgE	ϵ	/	K ou λ
IgD	δ	/	K ou λ

Figure 13 : Classification des différents types d'immunoglobulines.

Leur structure de base est composée de 4 chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes (=heavy chains) et deux chaînes légères (=light chains). Les chaînes lourdes sont reliées entre elles par au moins deux ponts disulfures et chaque chaîne lourde est liée à sa chaîne légère par au minimum un autre pont disulfure.

Chacune de ces chaînes est elle-même composée de domaines constants et variables. Ainsi, une chaîne lourde possède 3 ou 4 domaines constants (CH) et 1 domaine variable (VH), tandis que les chaînes légères comportent 1 domaine constant (CL) permettant de définir l'isotype Kappa ou Lambda et 1 domaine variable (VL).

La région qui couvre les domaines VH et VL se nomme le paratope, qui est la partie de l'Ig permettant de reconnaître un épitope qui lui est spécifique et donc de fixer l'antigène. Une immunoglobuline contient donc 2 paratopes identiques qui lui permettront de fixer à deux reprises le même antigène.

Les Ig sont également des molécules bifonctionnelles, composées de 2 fragments. Le fragment cristallisable ou Fc permet la fixation de l'Ig aux cellules effectrices, tandis que le fragment « antigen binding » ou Fab est impliqué dans la reconnaissance de l'épitope (49). (Figure 14)

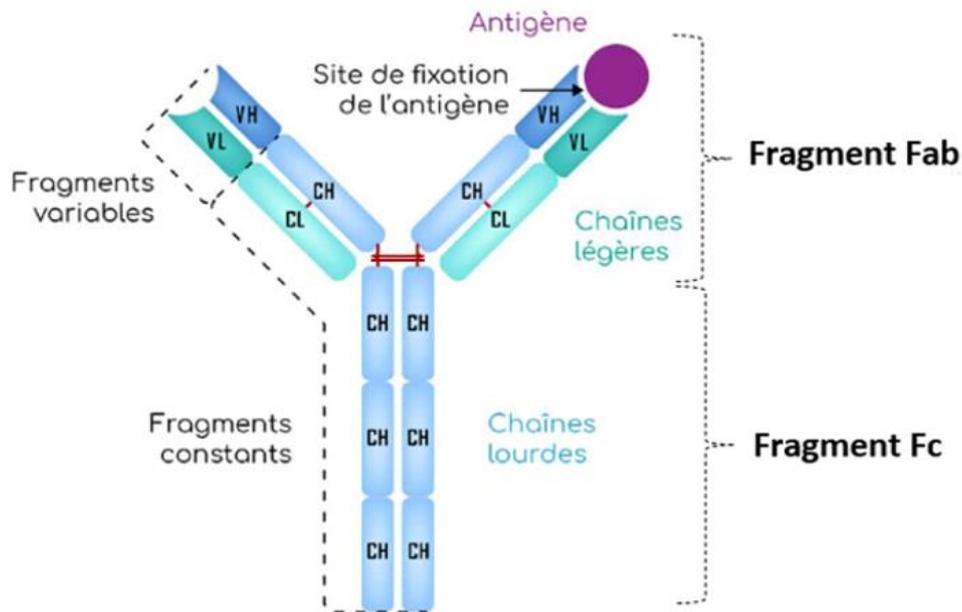


Figure 14 : Structure d'une immunoglobuline (50).

2) Chaînes légères libres

Au cours de la SEP, il existe une infiltration du SNC par des LcB qui sécrètent des Ig dirigées contre des protéines de la myéline. Lors de cette synthèse d'Ig, les chaînes lourdes et légères sont produites de façon asynchrone puis assemblées dans le réticulum endoplasmique des LcB. Les chaînes légères sont alors produites en excès d'environ 10 à 40% par rapport aux chaînes lourdes. Ce surplus sera par la suite déversé dans la circulation périphérique et représente environ 500mg par jour de chaînes légères libres (CLL) polyclonales (51–54).

Les CLL K circulantes sont le plus souvent retrouvées sous forme de monomères contrairement aux CLL λ qui sont plutôt sous forme de dimères. Elles ont également une demi-vie de 2 à 6h, bien plus courte comparativement aux IgG pour lesquelles la demi-vie est de 21 jours (53,54).

Par la suite, au niveau rénal, les CLL sont filtrées par les glomérules puis presque totalement réabsorbées au niveau du tubule proximal, avec une capacité de réabsorption journalière estimée entre 10 et 30 grammes. Ainsi, en condition physiologique, on retrouve des taux de CLL urinaires très faibles, de l'ordre de 5 à 10mg par jour (54,55). (Figure 15)

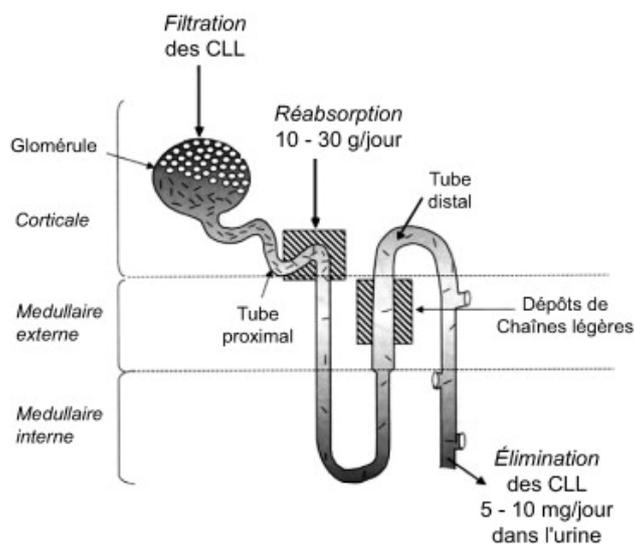


Figure 15 : Mécanisme de filtration rénale des chaînes légères libres (55).

En l'absence de toute pathologie, le ratio K/λ sanguin est en moyenne de 0,6 (0,26-1,65). Ce rapport peut s'expliquer par le fait qu'étant organisées en dimères, les CLL λ doublent leur poids moléculaire et sont donc excrétées plus lentement (53,54).

3) Dosage des chaînes légères libres

Bien que la présence de ces CLL dans le LCS ait été observée depuis les années 1980, leur dosage n'a pas été retenu à l'époque dans la stratégie diagnostique de la SEP, notamment en raison des difficultés posées par leur méthode de quantification, par technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) à l'époque.

Le problème principal posé par le dosage de ces CLL était de pouvoir s'assurer de doser uniquement les formes libres et non celles associées aux chaînes lourdes. La découverte d'épitopes « masqués » lors de la liaison de la chaîne légère à sa chaîne lourde a alors constitué une véritable avancée. La première technique

d'immuno-analyse automatisable de haute sensibilité a été développée par Bradwell et al. en 2001 et a permis de rendre le dosage des CLL bien plus accessible (51,56).

C'est dans ce contexte qu'a été commercialisé le test Freelite, par The Binding Site®, qui cible un épitope cryptique situé sur le domaine constant des chaînes légères, ce qui permet de diminuer les réactions croisées avec les chaînes légères liées. (Figure 16)

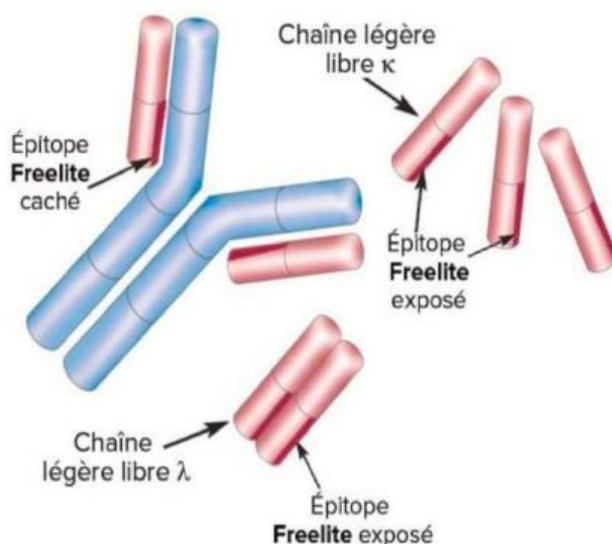


Figure 16 : Dosage de chaînes légères libres par la technique Freelite® (57).

Le dosage des CLL dans le sérum et le LCS est réalisé par immunoturbidimétrie. Cette méthode se base sur le principe que dans une solution, la fixation d'un Ag à son Ac correspondant aboutit à la création d'un trouble, proportionnel à la quantité d'antigène fixé. Ici, on utilise un réactif composé d'un Ac polyclonal anti-CLL K, qui reconnaît donc un des épitopes cachés de la chaîne légère (55).

Le dosage des chaînes légères libres K dans le sérum et le LCS permet alors de calculer le quotient CLL K, ou Q_{CLLK} , obtenu par le rapport :

$$Q_{CLLK} = \frac{CLL K_{LCS} \text{ (mg/L)}}{CLL K_{s\acute{e}rum} \text{ (mg/L)}}$$

4) Calcul et interprétation de l'Index KFLC

a) *Calcul de l'Index KFLC*

Le calcul de l'Index KFLC se fait par le ratio du Q_{CLLK} sur le Q_{alb} . On utilise le quotient albumine, de la même manière que dans l'Index IgG, pour faire la différence entre des chaînes légères de synthèse intrathécale et celles apportées par le système périphérique via la BHE. Cet index est primordial afin d'interpréter correctement les dosages des CLL K puisqu'en raison de leur faible poids moléculaire, elles peuvent diffuser passivement à travers la BHE (53).

$$\text{Index KFLC} = \frac{Q_{CLLK}}{Q_{alb}} = \frac{\text{CLL K}_{LCS} / \text{CLL K}_{\text{sérum}}}{\text{albumine}_{LCS} / \text{albumine}_{\text{sérum}}}$$

b) *Interprétation de l'Index KFLC*

On distingue les augmentations monoclonales et polyclonales des chaînes légères libres sériques, chacune ayant une signification clinique distincte. Lors d'une augmentation monoclonale, on retrouve un ratio K/λ perturbé. Les principales étiologies sont le myélome multiple, la maladie de Waldenström ou encore l'amylose. Dans le cas des maladies auto-immunes et notamment de la SEP, l'augmentation des chaînes légères libres est polyclonale, ce qui se traduit par un ratio K/λ conservé (54).

La présence de CLL K dans le LCS ne serait pas seulement due à la présence d'IgG, mais également d'IgM et d'IgA. Cette hypothèse permettrait d'expliquer pourquoi on détecte chez certains patients des taux significatifs de CLL K alors que l'IEF n'a montré aucune BOC, ce qui aurait pu mener à conclure à tort à un manque de spécificité de ces chaînes légères libres. En effet, il a été démontré que 98% des patients ayant une synthèse intrathécale d'IgM et/ou d'IgA ont obtenu des taux positifs de CLL K dans le LCS. Il reste malgré tout impossible de déterminer une sensibilité des CLL K vis-à-vis de la synthèse intrathécale d'IgM et A, puisqu'il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode comparable à l'iso-électrofocalisation pour les mettre en évidence (58).

Afin d'aider à l'interprétation de l'Index KFLC, Reiber a proposé en 2019 une version mise à jour de son diagramme appliqué aux CLL K, de la même manière que pour l'Index IgG. (Figure 17)

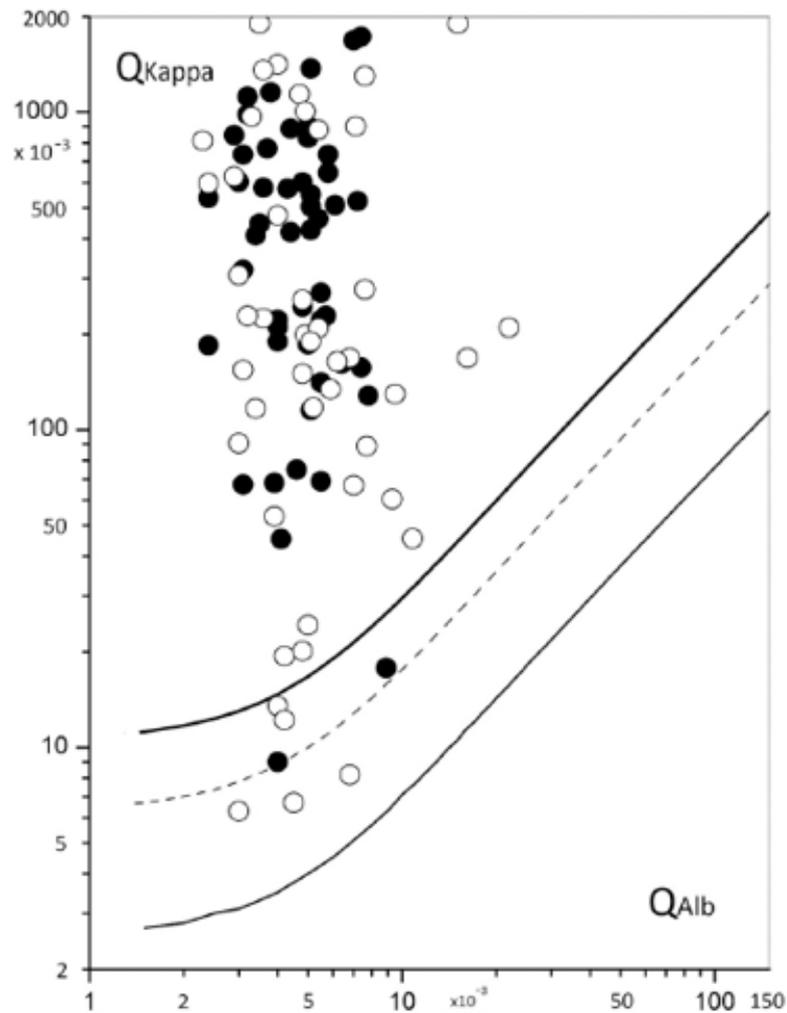


Fig. 5. MS and CIS patient data in the FLC-K Reibergram. Filled circles are Multiple sclerosis patients ($N = 45$) and open circles represent Clinically isolated syndrome patients, later found as MS ($N = 50$).

Figure 17 : Diagramme de Reiber appliqué aux CLL K (59).

On peut alors observer que 95,5% des patients souffrant de SEP se situent au-dessus du Q_{lim} , ainsi que 90% des patients présentant un SCI (59).

c) Facteurs pouvant impacter la valeur de l'Index KFLC

L'identification de facteurs influençant les taux d'albumine et de CLL K dans le sérum et le LCS est essentielle afin de proposer une interprétation plus juste de l'Index KFLC. Plusieurs facteurs ont pu être étudiés, parmi lesquels on trouve l'insuffisance rénale ou encore la contamination sanguine.

- Fonction rénale

En raison de l'élimination rapide des CLL K au niveau du tubule proximal, l'altération de la fonction rénale a été l'un des principaux facteurs étudiés pour son impact sur l'Index $KFLC$. Il a été observé que lors d'une atteinte de la fonction rénale, le taux d'albumine sérique tend plutôt à diminuer. En condition physiologique, cette protéine étant non filtrée par le glomérule, elle est très peu retrouvée dans les urines. Lors d'une atteinte rénale, l'albumine passe ainsi de manière accrue à travers la membrane glomérulaire, ce qui a pour conséquence d'augmenter l'albuminurie. Le Q_{alb} augmenterait donc ainsi en cas d'insuffisance rénale.

Pour les CLL K , les taux sériques sont augmentés en réponse à la diminution d'élimination rénale. Cependant, il a été montré que les CLL intrathécales augmentent également. En conséquence, le Q_{CLLK} reste peu impacté par une altération de la fonction rénale.

Au total, l'Index $KFLC$ aurait tendance à diminuer artificiellement en cas d'insuffisance rénale, et serait donc à prendre en compte lors de son interprétation (60).

- Contamination sanguine

La contamination sanguine, notamment lors d'une ponction traumatique, est un élément primordial à intégrer lors de l'interprétation de l'index IgG afin d'éviter tout risque de surestimation. L'étude de son impact lors du calcul du Q_{CLLK} a donc logiquement montré son intérêt.

Ainsi, le dosage des CLL K serait moins sujet à la contamination sanguine que les IgG. Une étude a montré qu'en provoquant artificiellement une contamination sanguine de 0,1mL chez des participants pour qui on n'avait préalablement mis en évidence aucune synthèse intrathécale d'IgG, la valeur du Q_{IgG} se positivait dans près de 90% des cas, tandis que le dosage des CLL K restait non impacté.

Une des explications possibles serait qu'en raison de la faible taille des chaînes légères libres (22,5 kDa pour les CLL K contre 150 kDa pour les IgG), le ratio LCS/sérum est à l'origine plus élevé et la concentration dans le LCS est donc moins affectée par une contamination sanguine (58).

5) Seuils utilisés au CHU de Lille

Afin d'évaluer la performance de l'Index $KFLC$ dans la recherche d'une synthèse intrathécale d'Ig, une étude monocentrique prospective a été réalisée en 2020 au CHU de Lille. Pour ce faire, 90 patients âgés d'au moins 18 ans ont été inclus. Ces derniers ont été divisés en 4 groupes :

- Groupe « SEP-gold standard » (GS), composé de 14 patients remplissant les critères de McDonald 2017 de DIS et DIT via l'IRM et qui ont présenté des BOC après réalisation d'une IEF.
- Groupe « SEP-hors gold standard » (HGS), dans lequel les 13 sujets remplissaient également les critères de DIT et DIS, sans forcément la présence de BOC. Parmi eux, on trouvait 3 patients pour lesquels la recherche de BOC s'est révélée négative.

L'addition des groupes SEP-GS et SEP-HGS a alors permis de former un groupe dit « SEP-total », qui est donc formé de 27 patients, dont 24 (soit 88,9%) présentaient des BOC.

- Groupe « autre maladie inflammatoire » (AMI) du SNC, dans lequel on retrouve 20 sujets dont 6 possédant des BOC à l'IEF.
- Groupe « non inflammatoire » (NI), composé de 43 patients atteints de maladies neurologiques non inflammatoires. Dans ce groupe, on a mis en évidence 2 cas de BOC.

Par la suite, les dosages d'albumine et de CLL K dans le LCS et le sérum de l'ensemble de ces patients ont été réalisés afin de calculer leurs Index $KFLC$. Ces derniers ont alors pu être comparés selon les différents groupes. (Tableau 3)

Groupe		Effectif	Médiane Index KFLC
SEP	SEP GS	14	137,9
	SEP HGS	13	24,7
	SEP total	27	99,3
AMI		20	3,8
NI		43	3,2

Tableau 3 : Récapitulatif des résultats.

On observe alors que le groupe SEP-total présente une médiane d'Index KFLC significativement plus élevée (p -value < 0.0001) que les groupes AMI et NI. Ces premiers résultats semblent donc confirmer l'intérêt de l'utilisation de l'Index KFLC dans la stratégie diagnostique de la SEP.

Dans un second temps, cette étude s'est penchée sur la détermination de seuils utilisables dans la pratique courante.

Le seuil d'Index KFLC $\geq 6,08$ permettait d'obtenir un test positif pour tous les patients atteints de SEP, avec une sensibilité (Se) de 100%. Cependant, avec ce seuil, la spécificité (Sp) n'était alors que de 74,6%, ce qui implique que de nombreux patients souffrant d'autres maladies inflammatoires du SNC obtiendraient également un Index KFLC positif. Toutefois, il est essentiel de garder à l'esprit que la mise en évidence d'une synthèse intrathécale ne permet pas de poser à elle seule le diagnostic de SEP. Les patients ayant un Index KFLC positif devront également présenter un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

Il a alors fallu déterminer un seuil plus élevé permettant d'améliorer la spécificité. En retenant la valeur de 11,9, cette dernière est évaluée à 92,6% avec une sensibilité qui diminue, quant à elle, à 84,1%. Avec cette valeur, 25 patients du groupe SEP-total présentaient un Index KFLC positif, dont 2 qui étaient initialement négatifs pour la recherche de BOC.

Actuellement, on utilise ces 2 seuils afin d'évaluer la synthèse intrathécale d'Ig. Un Index KFLC inférieur à 6 permet d'exclure l'hypothèse d'une synthèse intrathécale d'Ig alors qu'un Index KFLC supérieur à 11 permet de valider l'hypothèse d'une synthèse intrathécale d'Ig. Entre 6 et 11, il est nécessaire de réaliser une IEF à la recherche de BOC.

L'utilisation de ces seuils et de l'algorithme décisionnel permettent d'obtenir une spécificité de 92,6% tout en gardant une sensibilité de 100%. (Figure 18)

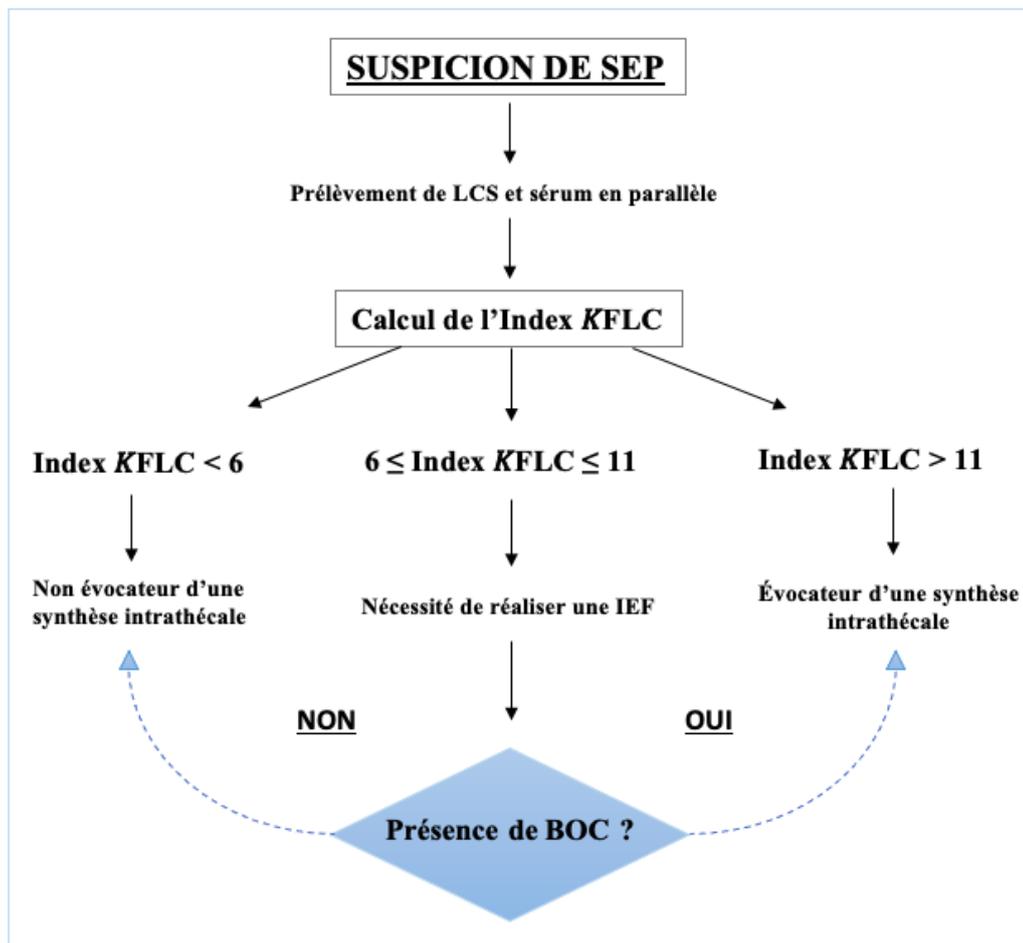


Figure 18 : Algorithme décisionnel de l'interprétation de l'Index KFLC.

L'utilisation de cet algorithme décisionnel dans la pratique courante au CHU de Lille a donc permis de placer l'Index KFLC comme un outil de screening permettant de diminuer le nombre d'IEF à réaliser.

6) Objectif de l'étude

Le but de ce travail de thèse consiste à faire un retour d'expérience de 1 an sur l'utilisation de ces seuils au cœur de la stratégie diagnostique de la SEP.

Cette étude constitue ainsi la contre épreuve de celle réalisée en 2020 en collaboration avec le service de Neurologie du CHU de Lille qui a permis l'établissement des seuils d'interprétation de l'Index KFLC.

IV) Matériel et méthodes

1) Patients

Nous avons conduit une étude monocentrique prospective au sein du CHU de Lille. Pour ce faire, nous avons étudié les demandes d'Index *KFLC* reçues sur une période d'un an s'étalant du 1^{er} septembre 2023 au 31 août 2024. En accord avec le service de Neurologie du CHU de Lille, ces analyses ont été réalisées dans un contexte bien spécifique de suspicion de SEP avec mise en évidence de lésions évocatrices à l'IRM.

Nous avons ainsi obtenu un total de 73 patients, pour lesquels un recueil des données clinico-biologiques telles que la valeur d'Index *KFLC*, l'âge au moment du prélèvement ou encore le diagnostic retenu a été effectué.

Chaque patient a été suivi durant une période de 6 mois après son hospitalisation en Neurologie afin de suivre d'éventuelles évolutions dans le diagnostic final.

2) Dosages

Les dosages des CLL *K* dans le sérum et le LCS ont été réalisés à partir de l'automate Optilite® avec le test turbidimétrique Freelite® (The Binding Site®, Birmingham, UK). Les dosages d'albumine et d'IgG dans le sérum et le LCS ont été effectués par néphélométrie sur l'automate BN II® (Siemens®). Les IEF ont quant à elles été réalisées sur l'Hydrasys 2 Scan Focusing® fourni par Sebia®.

Chez les patients pour qui le taux de CLL *K* dans le LCS était inférieur à la limite de détection communiquée par le fournisseur, à savoir 0,33 mg/L, nous avons décidé en accord avec la littérature de leur attribuer par défaut la valeur de 0,33 mg/L (61,62).

Pour rappel, l'étude initiale sur l'Index *KFLC* avait été réalisée en 2020 sur l'automate SPAplus® (The Binding Site®, Birmingham, UK). Lors du changement d'automate, des études de corrélation ont démontré que les seuils mis en place sur le SPAplus® pouvaient être transposés sur l'Optilite®. Le coefficient de corrélation de Pearson retrouvé à cette occasion était $r = 0,988$.

Les dosages des IgG et de l'albumine dans le sérum et le LCS sont réalisés du lundi au vendredi au sein du laboratoire. Les CLL *K* sont quant à elles dosées 2 fois par semaine. Les IEF sont réalisées par séries de 8 patients, 2 à 3 fois par semaine en fonction de la disponibilité du personnel technique. Les analyses des patients de notre étude ont été intégrées dans le flux de la routine du laboratoire.

Les conclusions indiquées sur les comptes rendus de résultats étaient standardisées en fonction des seuils utilisés par le laboratoire.

3) Statistiques

Les analyses statistiques présentées par la suite ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS.

Tout d'abord, les patients ont été séparés en 3 groupes principaux qui ont permis de réaliser nos premières statistiques :

- Groupe « SEP » rassemblant toutes les formes de SEP.
- Groupe « pré-SEP » dans lequel on a regroupé les patients SCI et SRI.
- Groupe « non-SEP » avec les patients pour lesquels un autre diagnostic a été retenu.

Dans un second temps, une étude statistique approfondie a été réalisée au sein des différents types de SEP. Nous avons alors comparé les données des patients atteints de SEP-RR, SEP-PP et les autres formes de SEP. Dans ce dernier groupe, on trouve les patients présentant une SEP inactive ou encore ceux avec une forme atypique difficilement classifiable. La forme SEP-SP n'a pas pu être étudiée ici étant donné qu'il n'y avait qu'un seul cas dans notre base de données.

a) Tests de comparaison

Pour commencer, nous avons vérifié si les variables étudiées dans nos différents groupes suivaient une loi normale. Nous avons utilisé le test de Shapiro-Wilk pour les échantillons de moins de 30 sujets ainsi que le test de Kolmogorov-Smirnov pour ceux de plus de 30 sujets. On considère que les variables suivent une distribution normale si $p\text{-value} > 0,05$. Dans les cas où le test de normalité était validé, nous avons réalisé un test de Levene afin de voir si les variances étaient égales.

Puis, si tous ces critères étaient validés, nous avons effectué un test de Student. A l'inverse, si les conditions permettant d'utiliser un test paramétrique n'étaient pas remplies, nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis.

Pour étudier la distribution des sex-ratios entre les groupes, nous avons utilisé un tableau de contingence à partir duquel nous avons pu appliquer le test du V de Cramer.

b) Étude des délais

Par la suite, une comparaison des délais de rendu des résultats a été réalisée pour l'Index *KFLC* et l'IEF. Pour obtenir un effectif d'IEF similaire à nos Index *KFLC*, nous avons sélectionné aléatoirement sur la même période (01/09/23-31/08/24) 6 IEF par mois afin d'en obtenir 72.

Pour calculer ces délais, nous avons pris pour point de départ l'arrivée des prélèvements au laboratoire de Pathologie des Protéines marquée par le scan du tube. La fin du délai a été déterminée par l'heure de validation du résultat par le biologiste.

Une vérification du respect des conditions pré-analytiques a également été réalisée. En effet, les recommandations officielles stipulent que les prélèvements de sérum et la ponction lombaire doivent être réalisés le même jour. Nous avons donc extrait pour chaque prélèvement les heures de réception des tubes de LCS et de sérum afin d'en vérifier la conformité. Dans nos échantillons, aucun de ces délais n'excédait 24 heures.

V) Résultats

1) Analyse descriptive de la population

Nos critères de sélection nous ont permis de retenir un total de 73 patients au cours de l'année étudiée. Toutefois, une patiente a été exclue en raison de ses résultats discordants, qui étaient en faveur d'une erreur analytique.

Parmi les 72 sujets inclus, on dénombre 48 femmes (66,6%) pour 24 hommes (33,3%), avec un sex-ratio à 2F:1H. La moyenne d'âge de la population étudiée était de 43,4 ans.

Les patients de notre étude ont par la suite été séparés en 4 groupes en fonction de leurs pathologies. Les caractéristiques de ces groupes sont présentées dans le tableau ci-après. (Tableau 4)

Diagnostic \ Caractéristiques	SEP	SCI	SRI	Autre maladie
n	56	6	4	6
Sex-ratio (F/H)	1,6	5	3	5
Âge (années)	38,0	46,0	54,0	54,5

Tableau 4 : Caractéristiques des patients des différents groupes.

Puis nous avons séparé les patients SEP selon leurs formes cliniques. La répartition détaillée des différents diagnostics retenus de chaque patient est résumée ci-après. (Figure 19)

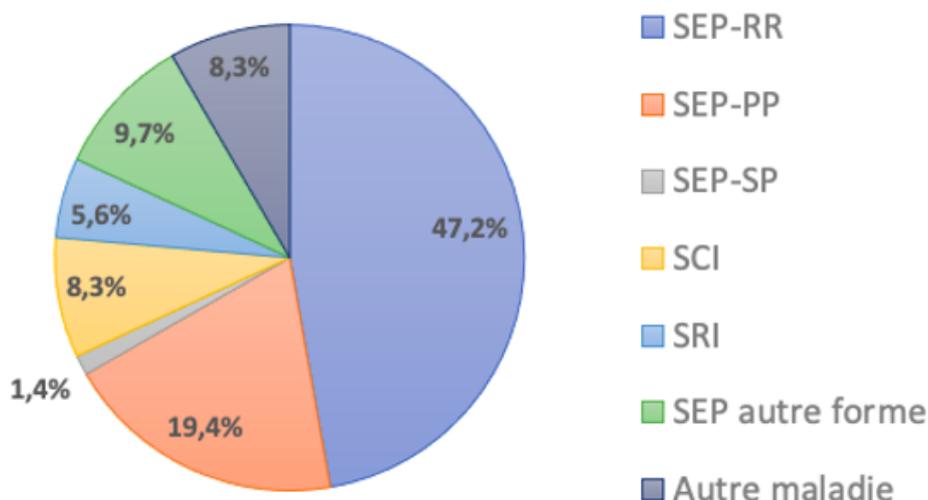


Figure 19 : Répartition des différents diagnostics retenus.

On a ainsi retrouvé 34 formes récurrentes-rémittentes (47,2%), 14 formes progressives primaires (19,4%), 7 formes non actives ou difficilement classifiables (9,7%) et 1 forme secondairement progressive (1,4%).

2) Application des seuils à notre population

Dans un premier temps, nous avons pu appliquer les seuils d'interprétation décrits précédemment à nos différents groupes afin d'évaluer la sensibilité et la spécificité de l'Index *KFLC* au cours de la période étudiée.

Parmi les 56 patients atteints de SEP, 53 ont obtenu un Index *KFLC* ≥ 6 soit une sensibilité de 94,6%. A l'inverse, chez les 6 patients atteints d'autres maladies, on retrouvait un Index *KFLC* ≤ 11 pour 4 d'entre eux, soit une spécificité de 66,7%.

3) Comparaison entre la SEP et les autres diagnostics

Nous avons ensuite comparé l'âge, le sex-ratio et la médiane d'Index *KFLC* au sein des groupes SEP, pré-SEP et non SEP. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. (Tableau 5)

Variables \ Groupes	SEP (n=56)	pré-SEP (n=10)	non SEP (n=6)	p _{SEP vs préSEP}	p _{SEP vs nonSEP}	p _{préSEP vs nonSEP}
Âge (années)	38,0	52,0	54,5	0,88		
Sex-ratio (F/H)	1,6	4	5	0,37		
Index <i>KFLC</i>	54,4 [22,6;89,3]	8,0 [5,6;55,2]	5,5 [4,2;18,1]	0,009	0,002	0,254

Tableau 5 : Comparaison des différentes caractéristiques entre les groupes SEP, pré-SEP et non SEP.

a) Âge

Le premier critère ayant été étudié au sein de ces populations est la médiane d'âge des patients via un test de Kruskal-Wallis. Les résultats sont présentés ci-dessous. (Figure 20)

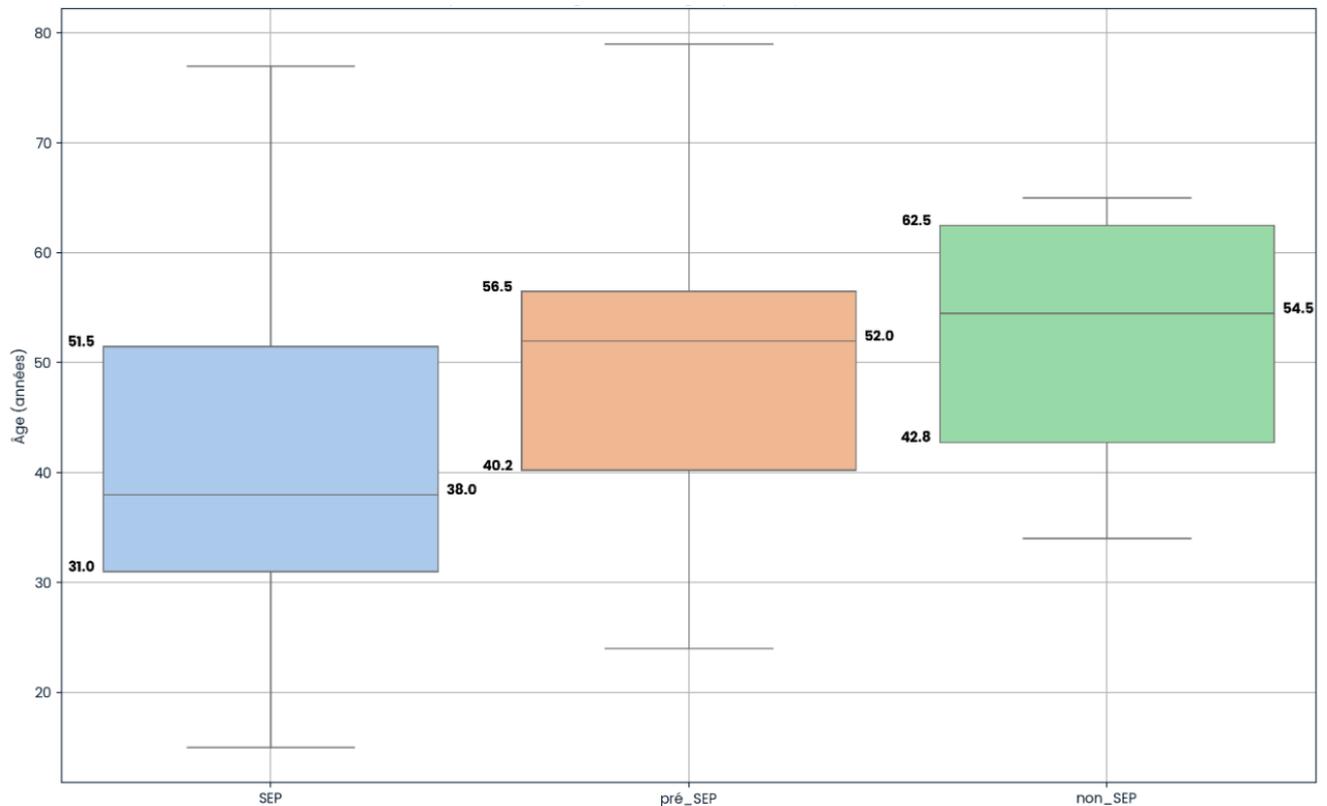


Figure 20 : Box-plot représentant la répartition des âges dans les groupes SEP, pré-SEP et non SEP.

Avec une p-value calculée à 0,88, on n'observe pas de différence significative pour l'âge entre ces groupes.

b) Sexe

Puis nous avons voulu étudier la répartition des sexes entre les patients atteints de SEP, d'un état « pré » SEP ou d'une autre maladie. L'analyse statistique a montré qu'il n'y a pas de différence significative entre les sex-ratios des différents groupes (p-value = 0,37).

c) Index KFLC

Enfin, une comparaison des médianes d'Index KFLC entre ces groupes a été faite à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis, dont les résultats sont présentés ci-après. (Figure 21)

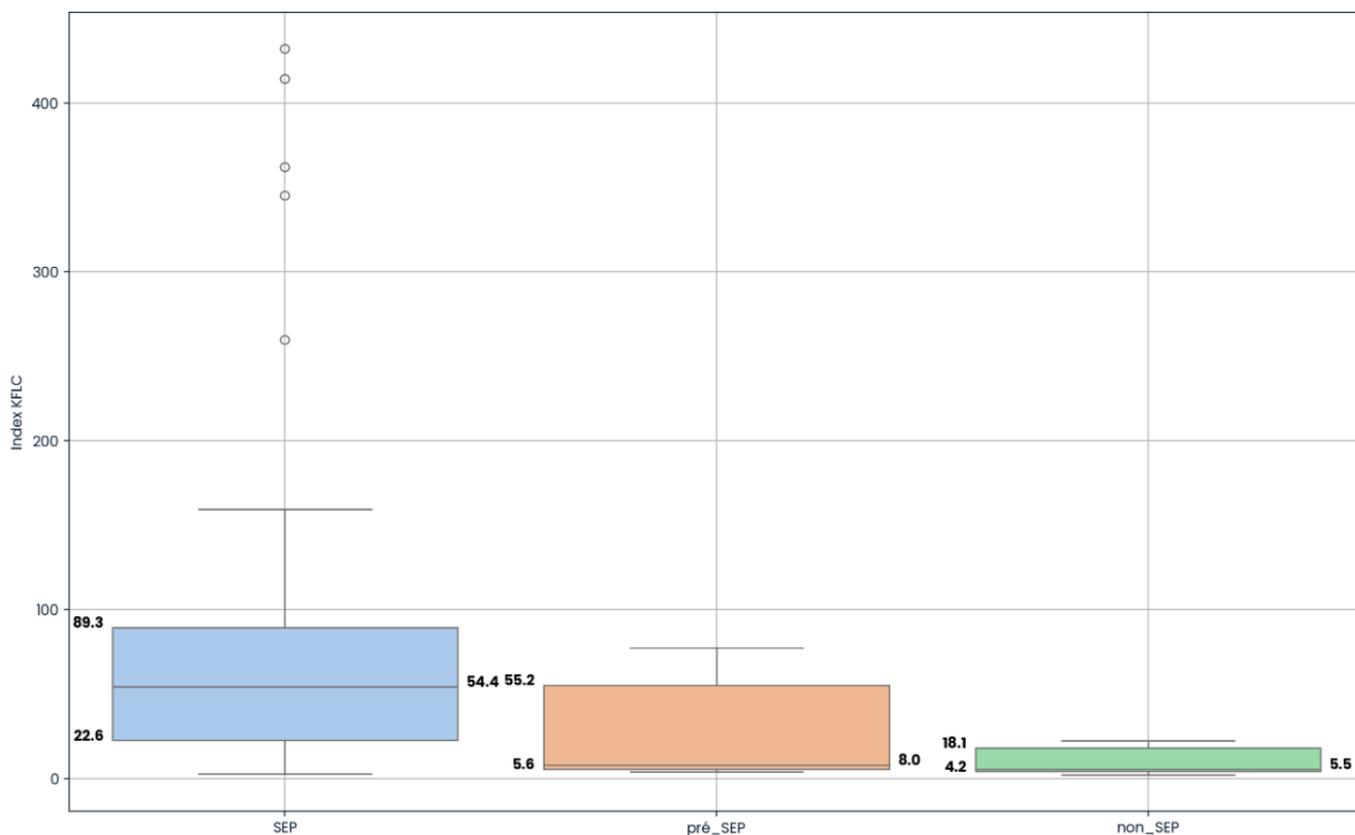


Figure 21 : Box-plot représentant la répartition des Index KFLC dans les groupes SEP, pré-SEP et non SEP.

Les médianes d'Index KFLC sont de 54,4 [22,6 ; 89,3] pour le groupe SEP, 8,0 [5,6 ; 55,2] pour le groupe pré-SEP et enfin 5,5 [4,2 ; 18,1] pour le groupe non SEP. On observe alors qu'il existe une différence significative d'Index KFLC entre les groupes SEP et pré-SEP (p -value = 0,009) ainsi qu'entre les groupes SEP et non SEP (p -value = 0,002). En revanche, il n'a pas été montré de différence significative entre les groupes pré SEP et non SEP (p -value = 0,254).

4) Comparaison entre les formes de SEP

Par la suite, nous avons recherché s'il existait des différences au niveau de l'âge, du sex-ratio et des médianes d'Index KFLC au sein des différentes formes de SEP. Un tableau récapitulatif de nos résultats se trouve ci-dessous. Nous avons comparé les groupes deux à deux, à savoir SEP-RR vs SEP-PP, SEP-PP vs SEP autre, et enfin SEP-RR vs SEP autre. (Tableau 6)

Groupes Variables	SEP-RR (n=34)	SEP-PP (n=14)	SEP autre (n=7)	p_{SEP-RR} vs SEP- PP	p_{SEP-RR} vs SEPautre	p_{SEP-PP} vs SEPautre
Âge (années)	34,0	50,5	53,0	< 0,001	< 0,001	0,569
Sex-ratio (F/H)	1,6	1,3	6	0,41		
Index KFLC	58,8 [30,5;88,2]	47,8 [24,1;147,5]	34,4 [17,4;79,4]	0,51	0,314	0,874

Tableau 6 : Comparaison des différentes caractéristiques entre les formes de SEP.

a) Âge

Ici, les critères d'utilisation des tests paramétriques ont été validés et nous ont permis d'utiliser un test de Student. (Figure 22)

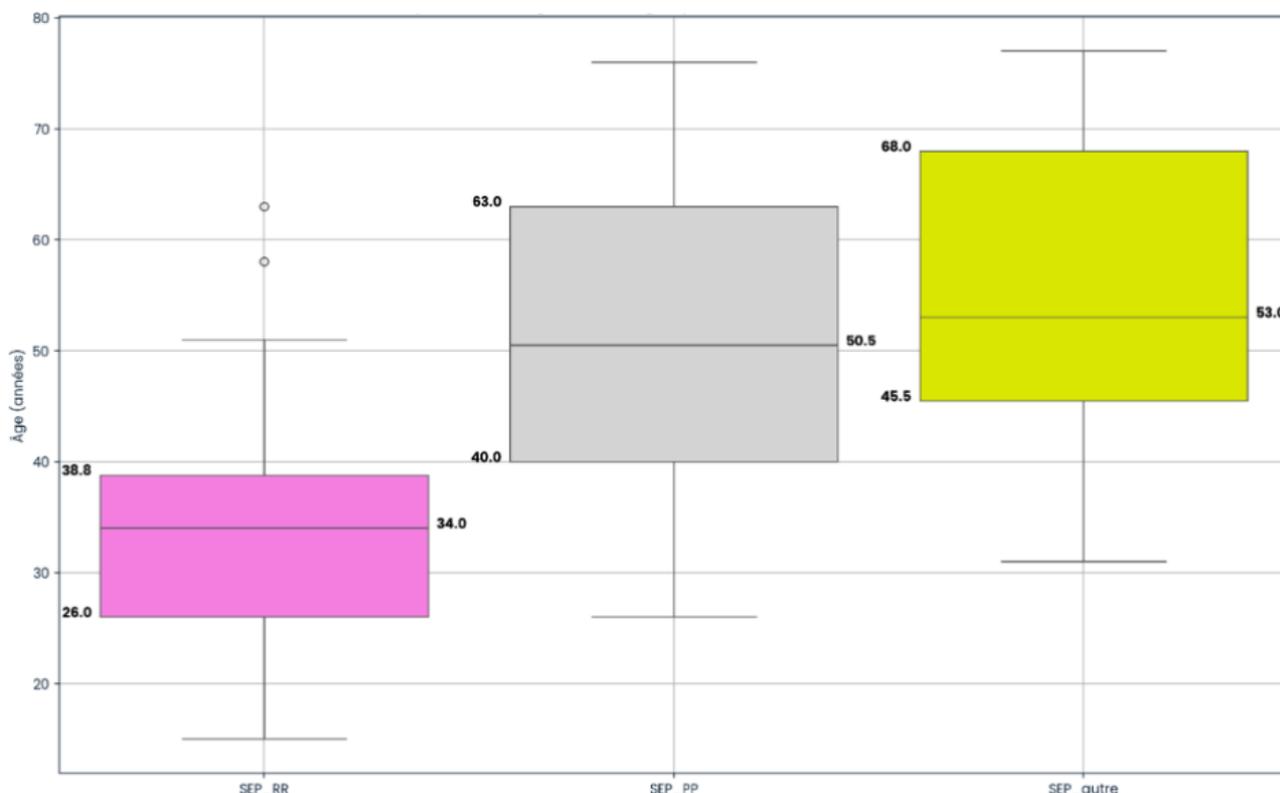


Figure 22 : Box-plot représentant la répartition des âges dans les groupes SEP-RR, SEP-PP et SEP autre.

On a ainsi retrouvé une différence d'âge significative entre les patients SEP-RR et SEP-PP (p -value $< 0,001$), entre les patients SEP-RR et SEP autre (p -value $< 0,001$) mais pas entre les patients SEP-PP et SEP autre (p -value = 0,569).

b) Sexe

Puis, de la même manière, une étude de la répartition des sexes a été réalisée au sein des différents types de SEP. Ces analyses statistiques n'ont pas montré de différence significative entre les différentes formes cliniques de SEP (p -value = 0,41).

c) Index KFLC

Enfin, nous avons voulu savoir s'il pouvait exister des différences dans les valeurs d'Index KFLC entre les différentes formes de SEP. Pour ce faire, un test de Kruskal-Wallis a été utilisé. (Figure 23)

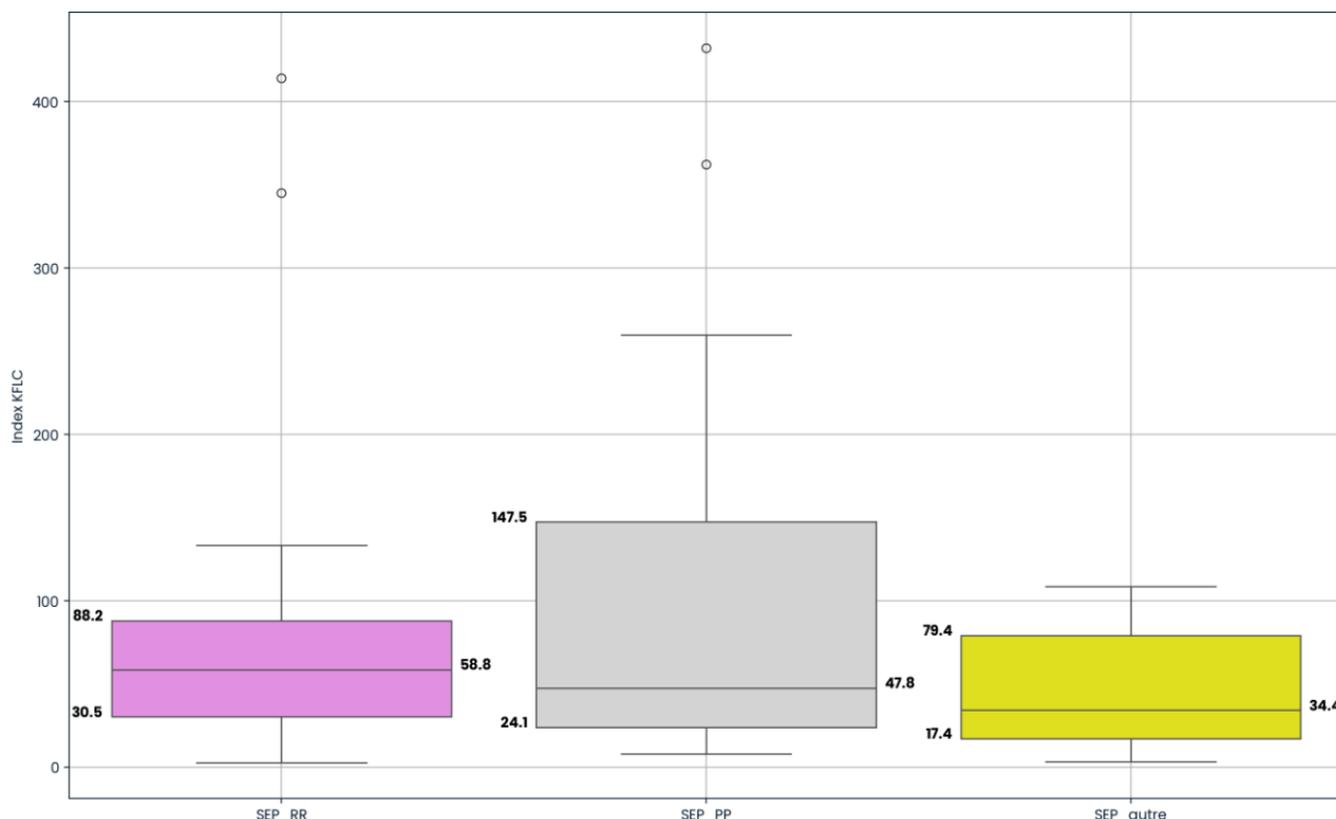


Figure 23 : Box-plot représentant la répartition des Index KFLC dans les groupes SEP-RR, SEP-PP et SEP autre.

Les médianes d'Index KFLC sont de 58,8 [30,5 ; 88,2] pour les patients SEP-RR, 47,8 [24,1 ; 147,5] pour la SEP-PP et 34,4 [17,4 ; 79,4] pour le groupe SEP autre. On observe qu'il n'y a pas de différence significative d'Index KFLC retrouvés dans les différentes formes de SEP (p -value respectivement à 0,51, 0,314 et 0,874).

5) Données relatives au laboratoire

a) *Diagramme de Reiber*

Dans un premier temps, nous avons utilisé le diagramme de Reiber appliqué aux CLL *K* afin d'y placer les valeurs de nos patients atteints de SEP. L'objectif était de voir si les patients atteints de SEP se situaient bien au-dessus du Q_{lim} . Ce diagramme est présenté ci-après. (Figure 24)

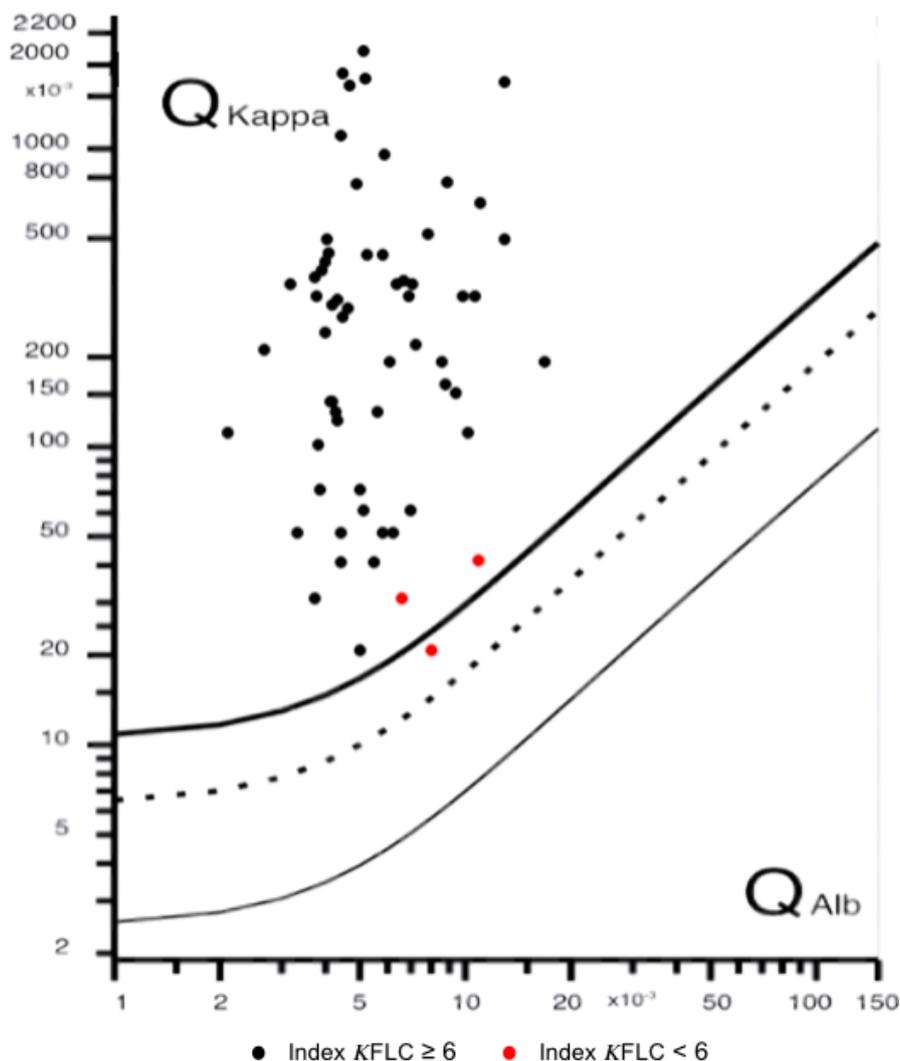


Figure 24 : Application du diagramme de Reiber à notre étude (groupe SEP).

On constate donc qu'un seul de ces patients se situe en dessous du Q_{lim} . Parallèlement, en utilisant l'Index KFLC, on n'avait pas mis en évidence de synthèse intrathécale d'Ig pour 3 patients, représentés ici en rouge. Pour 2 patients du groupe SEP, nous retrouvons donc des points sur le diagramme de Reiber se situant au-dessus du Q_{lim} malgré leurs Index KFLC < 6 , non évocateurs d'une synthèse intrathécale d'Ig.

b) Place par rapport à l'IEF

Afin d'étudier l'intérêt de l'Index *KFLC* dans la pratique du laboratoire, nous nous sommes ensuite intéressés au nombre d'IEF qui ont pu être évitées depuis son instauration. Pour ce faire, nous avons utilisé l'algorithme décisionnel afin d'exclure les Index *KFLC* dont les valeurs étaient inférieures à 6 ou supérieures à 11 et qui ne nécessitaient donc pas d'être complétés par une IEF. (Tableau 7)

	IEF non réalisées	IEF réalisées
Index <i>KFLC</i> < 6 ou > 11	64/72 (88,9%)	
Index <i>KFLC</i> entre 6 et 11		8/72 (11,1%)

Tableau 7 : Taux d'IEF évitées au cours de l'année étudiée.

Sur 72 patients, on en retrouve donc 64 pour lesquels on n'a pas réalisé d'IEF, ce qui représente 88,9% d'IEF évitées.

Puis, lorsque la valeur de l'Index *KFLC* était située entre 6 et 11, nous avons voulu savoir si la réalisation d'une IEF était discriminante pour mettre en évidence une synthèse intrathécale d'Ig. Au vu de l'incertitude de mesure du nombre de bande estimée à ± 1 bande, on considérait l'IEF non discriminante si l'on retrouvait 1 ou 2 bandes surnuméraires. (Tableau 8)

	IEF discriminante	IEF non discriminante
Index <i>KFLC</i> entre 6 et 11	7/8 (87,5%)	1/8 (12,5%)

Tableau 8 : Évaluation du pouvoir discriminant de l'IEF.

On peut ainsi voir que dans 87,5% des cas, l'IEF a permis de répondre de façon discriminante sur la synthèse intrathécale d'Ig. De plus, il semblerait que dans cette zone, la valeur d'Index *KFLC* soit proportionnelle au nombre de BOC retrouvées à l'IEF. En effet, les Index *KFLC* proches de 6 étaient plutôt associés à une absence de bande surnuméraire dans le LCS, et les Index *KFLC* proches de 11 étaient ceux dans lesquels on retrouvait la présence de bandes surnuméraires.

c) Délais

Pour comparer les délais de rendu médians des Index *KFLC* par rapport aux IEF, un test de Kruskal-Wallis a été utilisé. Les résultats sont représentés ci-dessous. (Tableau 9)

	Index <i>KFLC</i>	IEF	p-value
Délais	1j 6h 11min	6j 21h 11min	< 0,001

Tableau 9 : Comparaison des délais de réalisation de l'IEF et de l'Index *KFLC*.

On peut ainsi voir qu'il existe une différence significative entre les délais de rendu des résultats des deux analyses (p-value < 0,001). L'Index *KFLC*, avec une médiane de délai de rendu à 1 jour 6 heures et 11 minutes est donc plus rapide à réaliser que les IEF pour laquelle la médiane est de 6 jours 21 heures et 11 minutes. (Figure 25)

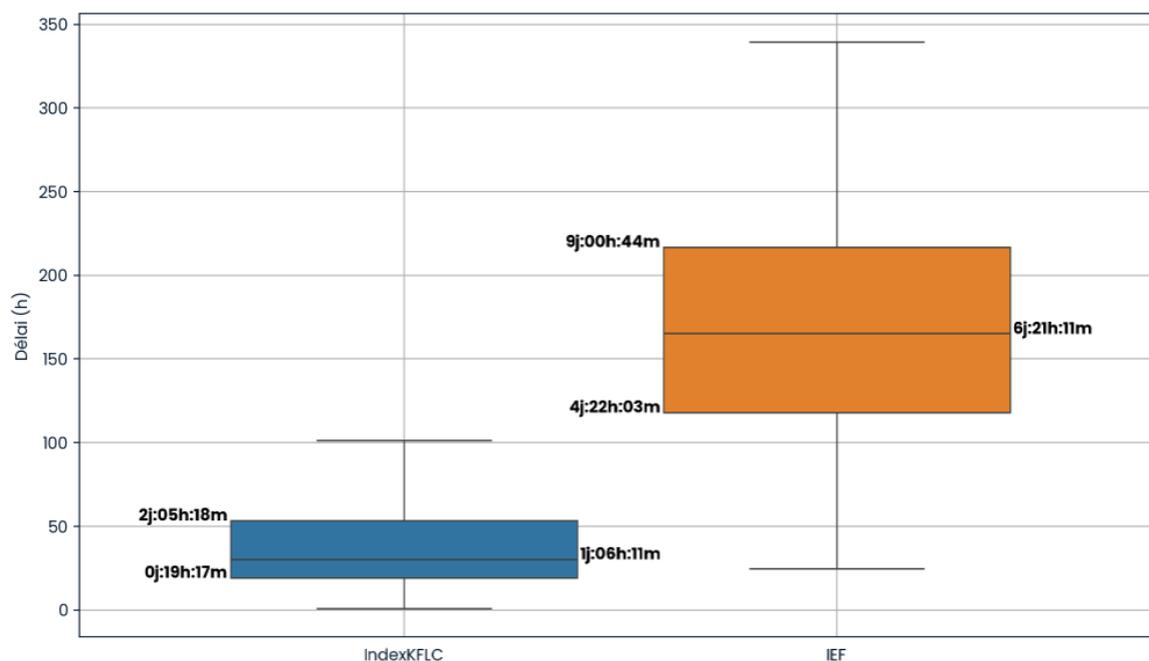


Figure 25 : Box-plot représentant les délais de réalisation de l'Index *KFLC* et de l'IEF.

VI) Discussion

1) Analyse descriptive de la population

Lors de l'extraction des demandes d'Index *KFLC* au cours de l'année étudiée, nous avons obtenu un échantillon de 73 patients. Toutefois, nous avons dû exclure une patiente pour laquelle les résultats étaient évocateurs d'une erreur analytique. En effet, le Q_{alb} augmenté mettait en évidence une altération de la BHE. Cependant, le dosage de CLL *K* dans le LCS revenait inférieur à notre limite de détection (0,33 mg/L), ce qui semble incohérent avec une augmentation de la perméabilité de la BHE. L'hypothèse d'un excès d'Ag a été évoquée, menant par la suite à la réalisation de dilutions du LCS qui ont donné les mêmes résultats.

2) Application des seuils à notre population

Sur le groupe des 56 patients atteints de SEP, 53 ont obtenu un index *KFLC* supérieur à 6. Nous retrouvons ainsi une sensibilité à 94,6%, similaire à celle de l'IEF estimée à 95%. Ces performances diagnostiques équivalentes entre Index *KFLC* et IEF ont également été mises en évidence dans d'autres études (52,63–65). Cela confirme donc que l'Index *KFLC* peut être considéré comme un marqueur efficace dans la recherche d'une synthèse intrathécale d'Ig.

Parmi les 3 patients ayant un index *KFLC* < 6, on trouve un cas de SEP de forme inactive (avec probablement une absence de synthèse intrathécale d'Ig), un cas de SEP-RR pour lequel une IEF a également montré une absence de BOC et enfin un autre cas de SEP-RR pour lequel les lésions observées à l'IRM et les nombreuses poussées cliniques ont permis de poser le diagnostic sans la preuve d'une synthèse intrathécale.

A l'inverse, 2 des 6 patients du groupe « autre maladie », ont présenté un Index *KFLC* supérieur à 11, soit une spécificité de 66,7%. Cette faible valeur peut être expliquée par le fait que les patients de cette étude ont fait l'objet d'une pré-sélection rigoureuse à l'inclusion, à savoir la présence de lésions à l'IRM évocatrices d'une pathologie inflammatoire du SNC et plus particulièrement d'une SEP.

Le premier cas est une patiente souffrant d'une fibromyalgie et consultant pour des troubles de la marche pour lesquels une étiologie psychogène a été retenue malgré un Index *KFLC* à 22,2. Ce résultat discordant avec le tableau clinico-radiologique a mené à la réalisation d'une IEF pour laquelle on n'a pas retrouvé de bande surnuméraire dans le LCS. Cet Index *KFLC* positif pourrait s'expliquer par une synthèse intrathécale d'Ig d'un isotype autre qu'IgG, qui n'aurait donc pas été détecté par l'IEF.

La deuxième patiente souffrait de sensations vertigineuses qui ont motivé la réalisation d'une IRM dans laquelle ont été mises en évidence des lésions périventriculaires. Cependant, en l'absence d'évènements cliniques associés à ces lésions et les critères DIS n'étant pas remplis, la patiente n'a à l'époque pas réuni les critères de SEP ni même de SRI malgré un Index *KFLC* à 22,4. Cette dernière fait donc l'objet d'une surveillance clinique et radiologique renforcée.

3) Comparaison entre la SEP et les autres diagnostics

Lors de l'étude des caractéristiques des populations SEP, pré-SEP et non SEP, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative pour l'âge et le sex-ratio de ces groupes.

Les valeurs d'Index *KFLC* se sont révélées significativement plus élevées pour les patients atteints de SEP par rapport aux autres groupes. En revanche, nous n'avons pu montrer aucune différence entre les médianes d'Index *KFLC* des patients pré-SEP et celles des patients non SEP. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les patients atteints d'un SCI ou d'un SRI se situent pour la plupart dans un état « pré-inflammatoire » et ne présentent possiblement pas encore de synthèse intrathécale d'Ig. De plus, notre groupe non SEP était constitué de patients avec des lésions à l'IRM qui se sont pour la plupart avérés être atteints d'une autre pathologie inflammatoire du SNC, avec éventuellement une synthèse intrathécale d'Ig. La médiane d'Index *KFLC* de ce dernier groupe reste donc plus importante que celle qu'on pourrait retrouver dans une population témoin sans maladie neuro-inflammatoire.

Certaines études ont montré que des taux élevés d'Index *KFLC* seraient associés à un risque de conversion plus précoce du SCI vers la SEP (66). Il serait alors intéressant dans un futur travail de suivre ces patients afin de voir si leurs valeurs d'Index *KFLC* pourraient être corrélées à une conversion vers la SEP.

4) Comparaison entre les formes de SEP

Lors des tests de comparaison des âges, nous avons pu montrer que les patients des formes SEP-PP étaient plus âgés que ceux des formes SEP-RR. Ce résultat semble cohérent puisque la forme progressive primaire est une forme d'apparition plus tardive (6). Le groupe rassemblant les autres formes de SEP était également plus âgé que les formes SEP-RR. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les patients de ce groupe présentaient majoritairement des formes inactives ou complexes dans leur classification. On peut donc supposer qu'ils ont mis plus de temps avant de consulter pour leurs symptômes et également que le diagnostic a pu être plus tardif.

Bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative entre les sex-ratios des différentes formes de SEP, nous pouvons observer que la forme progressive primaire est celle pour laquelle le ratio tend le plus vers la parité. Ces observations ont déjà été décrites dans la littérature et pourraient être expliquées par les effets des hormones sexuelles dans le développement de la SEP. En effet, les œstrogènes joueraient un rôle dans le développement du processus inflammatoire en raison de la présence de récepteurs des hormones sexuelles sur les cellules immunitaires. Le risque serait donc lié au niveau d'expression de ces récepteurs, plus important chez la femme en raison de taux d'hormones sexuelles plus élevé. Dans la forme progressive primaire, l'âge d'apparition est plus tardif, aux alentours de 40 ans. A cet âge, les différences hormonales entre hommes et femmes sont moins prononcées que chez le jeune adulte, ce qui pourrait expliquer pourquoi les hommes sont plus représentés dans cette forme (67,68).

Lors de notre étude, l'index *KFLC* n'a pas permis de discriminer les différentes formes de SEP. Dans la littérature, les résultats obtenus lors de tests de comparaison similaires variaient selon les sources. Certains auteurs n'ont également pas pu mettre en évidence de différence significative entre les formes de SEP (63,69). Un autre article a montré des taux d'Index *KFLC* plus élevés chez les patients atteints de SEP-

RR par rapport à la SEP-PP (70). Cependant, la p-value associée se situait à la limite du seuil de significativité (p-value = 0,05). Dans tous les cas, la classification entre les formes de SEP doit se faire à l'aide du tableau clinique présenté par le patient et ne peut être déterminée uniquement via l'Index *KFLC*.

5) Données relatives au laboratoire

L'utilisation du diagramme de Reiber appliqué aux CLL *K* nous a permis de montrer que 55 patients (98,2%) du groupe SEP se situent bien au-dessus du Q_{lim} . Ces résultats démontrent bien l'existence d'un processus neuro-inflammatoire dans notre groupe de patients atteints de SEP.

Toutefois, parmi les 3 patients atteints de SEP pour lesquels l'Index *KFLC* était inférieur à 6, on retrouve pour 2 d'entre eux des points se situant au-dessus du Q_{lim} . Ces données divergentes avaient déjà été décrites par Reiber lors de l'établissement de son diagramme. En effet, l'Index *KFLC*, qui suit une fonction linéaire, serait moins sensible que la fonction hyperbolique du diagramme de Reiber pour mettre en évidence une synthèse intrathécale d'Ig (59). Il pourrait donc être intéressant d'utiliser ce diagramme en tant qu'aide à l'interprétation biologique parallèlement au calcul de l'Index *KFLC*.

Ensuite, nous nous sommes penchés sur les 8 patients pour lesquels l'index *KFLC* était compris dans la zone grise entre 6 et 11 afin de déterminer l'intérêt d'effectuer une IEF dans ces cas-là. Dans 7 cas sur 8 (87,5%), la réalisation d'une IEF a été discriminante et a permis de répondre sur la présence ou non d'une synthèse intrathécale d'Ig. Pour le dernier cas, il s'agissait d'un patient avec un index à 9,2 pour lequel l'IEF a montré un profil en miroir avec une seule bande surnuméraire dans le LCS. Le diagnostic de SEP-RR a tout de même pu être posé au vu des lésions à l'IRM associées au tableau clinique évocateur. Ces données montrent que l'IEF conserve tout son intérêt dans l'algorithme diagnostique de la SEP et que son utilisation en complément de l'Index *KFLC* reste indispensable à l'interprétation du dossier biologique.

Au cours de l'année étudiée, la mise en place de l'Index *KFLC* a permis d'éviter la réalisation de 88,9% d'IEF. Au vu de l'aspect chronophage de l'IEF, l'Index *KFLC* a ainsi pu permettre un rendu des résultats plus rapide pour les patients. En effet, en

plus de permettre une interprétation simplifiée pour le biologiste, l'Index *KFLC* représente également un gain de temps pour les techniciens par rapport à la technique de l'IEF plus fastidieuse. Les résultats obtenus lors des tests de comparaison montraient une médiane de délai de rendu de l'Index *KFLC* d'1 jour 6 heures et 11 minutes, contre 6 jours 21 heures et 11 minutes pour l'IEF. L'instauration de l'Index *KFLC* en routine a donc permis un rendu des résultats bien plus rapide au service prescripteur. Au-delà de l'aspect technique, ce gain de temps présente un véritable intérêt dans la pratique clinique.

Auparavant, les délais plus longs associés à l'IEF ne permettaient pas aux patients d'obtenir l'ensemble de leurs résultats durant leur séjour en Neurologie. Ces derniers étaient donc convoqués un mois plus tard pour une consultation durant laquelle étaient réalisés à la fois l'annonce diagnostique, les conseils hygiéno-diététiques associés ou encore la mise en place d'un éventuel traitement.

Depuis la mise en place de l'Index *KFLC*, les patients hospitalisés en Neurologie pour suspicion de SEP peuvent désormais recevoir leurs résultats au cours de leur séjour. Ainsi, avec l'ensemble des données cliniques, biologiques et radiologiques à disposition, les neurologues sont désormais en mesure de poser ou non le diagnostic de SEP durant l'hospitalisation du patient, ce qui permet de démarrer immédiatement un éventuel traitement.

L'Index *KFLC* présente de ce fait un intérêt dans la gestion émotionnelle de l'annonce du diagnostic de SEP. Désormais, les patients diagnostiqués durant l'hospitalisation peuvent donc consacrer leur consultation de suivi le mois suivant à échanger avec le clinicien sur leurs interrogations par rapport à la maladie, ou encore sur les propositions thérapeutiques. L'annonce du diagnostic pendant l'hospitalisation du patient permet ainsi une meilleure gestion de l'impact psychologique de l'annonce de la pathologie et réduit le stress lié à l'attente des résultats.

Conclusion

Ce travail de thèse avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'Index *KFLC*, tant sur le plan biologique que clinique, à la suite de son instauration dans la stratégie diagnostique de la SEP.

La multiplicité des symptômes pouvant se manifester au cours de la vie des patients fait de la SEP une pathologie particulièrement invalidante. L'absence de marqueurs spécifiques rend le diagnostic parfois difficile et peut entraîner une progression de la maladie pouvant être irréversible en l'absence de traitement. Sur le plan biologique, le principal enjeu est de simplifier la mise en évidence d'une synthèse d'Ig dans le LCS afin de prouver l'existence d'un processus neuro-inflammatoire.

La difficulté majeure associée à l'Index *KFLC* repose sur l'absence de standardisation des techniques de dosage et donc des seuils d'interprétation. Sa mise en place implique donc que chaque centre réalise ses propres études sur sa population de patients SEP afin d'établir des seuils adaptés. Notre étude a permis de réévaluer les seuils mis en place au CHU de Lille et a montré une sensibilité similaire à l'IEF. L'Index *KFLC* peut donc être considéré comme un biomarqueur efficace dans la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'Ig.

L'une des principales limites de l'Index *KFLC* est son manque de spécificité pour la SEP. En effet d'autres maladies neuro-inflammatoires sont susceptibles de positiver les résultats. Toutefois, au CHU de Lille, l'indication de l'Index *KFLC* restreinte uniquement aux suspicions de SEP permet de cibler des patients regroupant des arguments cliniques et radiologiques en faveur de la pathologie et donc de limiter les risques liés à ce défaut de spécificité. Par conséquent, un Index *KFLC* positif ne peut pas orienter à lui seul le diagnostic vers une SEP.

Il est important de rappeler que l'Index *KFLC* ne permet pas à l'heure actuelle de se substituer complètement à l'IEF. Cette dernière reste nécessaire à l'interprétation des résultats, notamment lorsqu'on se trouve dans la zone grise de l'Index *KFLC*. Ces deux analyses restent donc complémentaires afin de permettre une bonne interprétation des résultats.

Au sein du laboratoire, l'utilisation de l'index *KFLC* permet un gain de temps technique et une simplification de l'interprétation biologique. Sa mise en place dans la pratique courante au CHU de Lille a permis de réduire considérablement les délais de rendu des résultats au service prescripteur, aboutissant à un diagnostic plus rapide pour les patients.

A l'avenir, l'évaluation de l'Index *KFLC* comme marqueur pronostic constitue l'un des principaux enjeux dans le suivi des patients. Le calcul de l'Index *KFLC* pourrait alors être utilisé pour prédire le risque de conversion d'un SCI vers une SEP avérée, ou encore l'évolution des comorbidités chez les patients déjà atteints de SEP. L'objectif serait à terme de pouvoir proposer à chaque patient une prise en charge personnalisée et ainsi faciliter leur quotidien.

Bibliographie

1. Pierret C, Mainguy M, Leray E. Prevalence of multiple sclerosis in France in 2021: Data from the French health insurance database. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2024;180(5):429-37.
2. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. avr 2018;38(2):212-25.
3. Barin L, Kamm CP, Salmen A, Dressel H, Calabrese P, Pot C, et al. How do patients enter the healthcare system after the first onset of multiple sclerosis symptoms? The influence of setting and physician specialty on speed of diagnosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2020;26(4):489-500.
4. Fernández O, Fernández V, Arbizu T, Izquierdo G, Bosca I, Arroyo R, et al. Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study). *J Neurol*. sept 2010;257(9):1500-7.
5. Brochet B. Chapitre 4 - Pathogénie et physiopathologie de la sclérose en plaques. In: Tison F, Couratier P, Paccalin M, Erraud J, éditeurs. *Les Maladies Neurodégénératives et Maladies Apparentées en Pratique [Internet]*. Paris: Elsevier Masson; 2022 [cité 8 juill 2024]. p. 39-44. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294763311000045>
6. Rensel M, Gray O. *Fast Facts: Multiple Sclerosis*. Karger Medical and Scientific Publishers; 2016. 146 p.
7. Michalon S. Bilan dans la sclérose en plaques. *Monde Verbe*. 2022;245-9.
8. 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 Houndmills Basingstoke Engl*. déc 2020;26(14):1816-21.
9. Mevel P. La sclérose en plaques, une pathologie chronique handicapante. *Aide-Soignante*. 1 avr 2022;36(236):22-4.
10. Bertho PO, Carpentier M, Carpentier ÉL, Hay-Lombardie A, Bigot-Corbel E. Marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de la sclérose en plaques. *Rev Francoph Lab*. 1 juill 2021;2021(534):66-73.
11. Dadfar S, Yazdanpanah E, Pazoki A, Nemati MH, Eslami M, Haghmorad D, et al. The Role of Mesenchymal Stem Cells in Modulating Adaptive Immune Responses in Multiple Sclerosis. *Cells*. janv 2024;13(18):1556.
12. Lubetzki C. Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 juin 2022;206(6):721-6.
13. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol [Internet]*. 21 janv 2019 [cité 27 févr 2025];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.03176/full>

14. Salou M, Elong Ngonon A, Garcia A, Michel L, Laplaud DA. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. 1 août 2013;34(8):479-86.
15. Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. Les lymphocytes TH17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2011;32(5):292-301.
16. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol*. oct 2004;1(4):415-57.
17. Moreau T, Pasquier RD. La sclérose en plaques. John Libbey Eurotext; 2017. 300 p.
18. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. déc 2018;31(6):752-9.
19. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. janv 2019;26(1):27-40.
20. Michel L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2018;174(6):372-7.
21. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 1 mars 2015;14(3):263-73.
22. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 21 janv 2022;375(6578):296-301.
23. Läderach F, Münz C. Altered Immune Response to the Epstein-Barr Virus as a Prerequisite for Multiple Sclerosis. *Cells*. 4 sept 2022;11(17):2757.
24. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 avr 2018;24(5):590-603.
25. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 13 janv 2011;6(1):e16149.
26. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. sept 2009;73(9):696-701.
27. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. mai 2017;14:35-45.

28. Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al. Chapitre 1 - Signes et symptômes de la sclérose en plaques. In: Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al., éditeurs. La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 24 nov 2024]. p. 3-78. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750205000016>
29. 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.
30. Haki M, AL-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 23 févr 2024;103(8):e37297.
31. Vuksic S. Critères diagnostiques de McDonald 2017 – sfsep.org [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://sfsep.org/criteres-diagnostiques-de-mcdonald-2017/>
32. Kwiatkowski A. Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC*. 1 avr 2019;10(2):118-25.
33. Montalban X. 2024 revisions of the McDonald criteria - ECTRIMS. 2024.
34. VIDAL [Internet]. [cité 9 janv 2025]. Le traitement de la sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep/traitement.html>
35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
36. Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al. Chapitre 4 - Thérapeutiques et prise en charge de la sclérose en plaques. In: Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al., éditeurs. La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 24 nov 2024]. p. 145-216. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97822947502050000168>
37. Prosperini L, Ruggieri S, Haggiag S, Tortorella C, Pozzilli C, Gasperini C. Prognostic Accuracy of NEDA-3 in Long-term Outcomes of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 9 août 2021;8(6):e1059.
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 janv 2025]. Médicaments utilisés dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067012/fr/medicaments-utilises-dans-les-formes-tres-actives-de-sclerose-en-plaques-recurrente
39. HAS. Ocrevus - Synthèse d'avis de la commission de la transparence [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/ocrevus_synthese_ct16833.pdf

40. Leblanc PÉ, Vigué B. Principes de prise en charge initiale du patient traumatisé crânien. *Aide-Soignante*. 1 juin 2022;36(238):10-2.
41. 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-Anal Biol Spéc*. 1 juin 2009;24(3):135-47.
42. Garfin D, Ahuja S. Chapter 2 - Evolution and development of isoelectric focusing. In: *Handbook of Isoelectric Focusing and Proteomics* [Internet]. Academic Press; 2005. p. 368. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149639505800054>
43. Oudart JB. Iso-électrofocalisation des IgG du LCS. 2018.
44. 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.
45. Lefèvre C, Derache N, Grandhomme F, Fradin S, Allouche S. Bande surnuméraire dans le liquide céphalo-rachidien à l'isoélectrofocalisation : faut-il la signaler au prescripteur ? *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 juill 2016;74(4):442-8.
46. Gillain N, Fumal A, Minon JM. Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux central. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 déc 2006;21(6):348-56.
47. 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.
48. Pfuhl C, Grittner U, Gieß RM, Scheel M, Behrens JR, Rasche L, et al. Intrathecal IgM production is a strong risk factor for early conversion to multiple sclerosis. *Neurology*. 8 oct 2019;93(15):e1439-51.
49. Service d'Immunologie F de P de L. Structure d'une Immunoglobuline [Acthera] [Internet]. [cité 24 nov 2024]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/01_structure.html
50. Nutrixeal Info [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Anticorps. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/anticorps/>
51. 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.
52. 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 Houndmills Basingstoke Engl*. févr 2023;29(2):182-95.

53. Micoud E, Gossez M, Poitevin F, Malcus C, Monneret G, Godignon M. Apport du dosage des chaînes légères libres kappa et lambda dans le diagnostic de la sclérose en plaques. *Rev Francoph Lab.* 1 avr 2021;2021(531):58-64.
54. Martellosio JP, Leleu X, Roblot P, Martin M, Puyade M. Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes. *Rev Médecine Interne.* 1 mai 2019;40(5):297-305.
55. Guenet L, Decaux O, Lechartier H, Ropert M, Grosbois B. Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *Rev Médecine Interne.* 1 oct 2007;28(10):689-97.
56. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly Sensitive, Automated Immunoassay for Immunoglobulin Free Light Chains in Serum and Urine. *Clin Chem.* 1 avr 2001;47(4):673-80.
57. Binding Site|What is Freelite [Internet]. [cité 9 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.bindingsite.com.cn/en/our-products/freelite/overview-of-freelite/what-is-freelite/>
58. Hannich MJ, Dressel A, Budde K, Petersmann A, Nauck M, Süße M. Kappa Free Light Chains in the Context of Blood Contamination, and Other IgA- and IgM-Related Cerebrospinal Fluid Disease Pattern. *Cells.* 11 mars 2021;10(3):616.
59. Reiber H, Zeman D, Kušnierová P, Mundwiler E, Bernasconi L. Diagnostic relevance of free light chains in cerebrospinal fluid - The hyperbolic reference range for reliable data interpretation in quotient diagrams. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* oct 2019;497:153-62.
60. Konen FF, Schwenkenbecher P, Wurster U, Jendretzky KF, Möhn N, Gingele S, et al. The Influence of Renal Function Impairment on Kappa Free Light Chains in Cerebrospinal Fluid. *J Cent Nerv Syst Dis.* janv 2021;13:11795735211042166.
61. Monreal E, Fernández-Velasco JI, García-Soidán A, Sainz de la Maza S, Espiño M, Villarrubia N, et al. Establishing the best combination of the kappa free light chain index and oligoclonal bands for an accurate diagnosis of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1288169.
62. Gudowska-Sawczuk M, Tarasiuk J, Kułakowska A, Kochanowicz J, Mroczko B. Kappa Free Light Chains and IgG Combined in a Novel Algorithm for the Detection of Multiple Sclerosis. *Brain Sci.* 27 mai 2020;10(6):324.
63. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Aboulenein-Djamshidian F, Krugluger W, Deisenhammer F, et al. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2016;22(4):502-10.
64. Duranti F. Determination of kFLC and K Index in cerebrospinal fluid: A valid alternative to assess intrathecal immunoglobulin synthesis. *J Neuroimmunol.* 2013;

65. Christiansen M, Gjelstrup MC, Stilund M, Christensen T, Petersen T, Møller HJ. Cerebrospinal fluid free kappa light chains and kappa index perform equal to oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 févr 2019;57(2):210-20.
66. Villar LM, Espiño M, Costa-Frossard L, Muriel A, Jiménez J, Álvarez-Cermeño JC. High levels of cerebrospinal fluid free kappa chains predict conversion to multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 20 nov 2012;413(23):1813-6.
67. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. janv 2019;156(1):9-22.
68. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 nov 2009;286(1-2):35-9.
69. Hassan-Smith G, Durant L, Tsentemidou A, Assi LK, Faint JM, Kalra S, et al. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 15 nov 2014;276(1):175-9.
70. Rosenstein I, Rasch S, Axelsson M, Novakova L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Kappa free light chain index as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis: A real-world investigation. *J Neurochem*. nov 2021;159(3):618-28.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : MENRATH
Prénom : Emeline

Titre de la thèse : Index Kappa et sclérose en plaques : retour d'expérience sur 1 an au CHU de Lille

Mots-clés : sclérose en plaques, index KFLC, chaînes légères libres, immunoturbidimétrie

Contexte : Depuis 2024, l'Index Kappa Free Light Chain (KFLC) fait partie des critères biologiques du diagnostic de la sclérose en plaques (SEP). C'est pourquoi des seuils ont été mis en place au CHU de Lille afin de rechercher une atteinte neuro-inflammatoire via une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Ig). Son dosage et son interprétation simplifiés par rapport à la technique historique de l'iso-électrofocalisation (IEF) permettraient un rendu des résultats plus rapide pour le prescripteur.

Méthode : Nous avons conduit une étude statistique prospective d'un an regroupant 72 patients pour lesquels une SEP était suspectée. L'objectif était d'évaluer les performances de l'Index KFLC ainsi que la place de l'IEF dans cette nouvelle stratégie diagnostique.

Résultats : L'Index KFLC a montré une sensibilité similaire à l'IEF dans la recherche d'une synthèse intrathécale d'Ig. Les seuils utilisés au CHU de Lille permettent de contribuer au diagnostic de SEP, sans pouvoir toutefois discriminer les différentes formes de SEP entre elles. Les délais de rendu des résultats bien plus courts que pour l'IEF ont permis de poser des diagnostics plus rapides. En revanche, notre étude a montré que bien que l'Index KFLC permette d'éviter la réalisation de 88,9% d'IEF, cette dernière reste indispensable lorsque les valeurs de l'Index KFLC se situent dans la zone d'incertitude.

Conclusion : L'utilisation de l'Index KFLC dans la pratique courante permet de faciliter la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'Ig et donc de poser plus rapidement le diagnostic de SEP. A l'avenir, son évaluation comme marqueur pronostique pourrait permettre de proposer une prise en charge personnalisée pour les patients.

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Thierry BROUSSEAU, PU-PH, CHU Lille

Directeur de thèse : M. le Docteur Nicolas NEZRY, AS, CHU Lille

Assesseurs : M^{me} le Docteur Lucie VAUDRAN, PH, CHU Lille
M^{me} le Docteur Tifanie ALBERTO, PH, CHU Lille