

# L'Intérêt De L'électrophorèse Du Lcs Et L'Index Des Immunoglobulines, Dans Le Diagnostic Positif De La Sclérose En Plaques

Branya J, Lebbar Z, El Boukhrissi F, Slaoui A, Aissaoui M, Mahmoud M, Benbella I

Unité De Biochimie, Centre Universitaire Hospitalier Hassan Ii, Fes

Service De Biochimie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès

Faculté De Médecine, De Pharmacie Et De Médecine Dentaire Université Sidi Med Ben Abdellah, Fès

Chef Du Service De Biochimie, Centre Universitaire Hospitalier Hassan Ii, Fès

## Résumé :

La sclérose en plaque (SEP), est responsable d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines, témoin d'une forte réaction immunitaire locale. Cette synthèse intrathécale d'IgG est prouvée soit de manière qualitative par la présence de bandes oligoclonales IgG spécifiques au liquide cérébrospinal (LCS), soit de manière quantitative par l'augmentation de l'index IgG (l'index de tibbling et link).

Nous avons réalisé une étude rétrospective concernant 86 patients dont les couples LCS-sérum ont été analysés au laboratoire des analyses biologiques de CHU de Fès, Plus de 44,18 % des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) présentent dans le LCS des bandes oligoclonales de classe IgG non détectables dans le sérum.

L'index d'IgG (l'index de tibbling et link) est quant à lui, élevé chez environ 63.8 % des patients atteints de SEP. Néanmoins, en raison de sa faible sensibilité diagnostique, cet index ne peut pas être recommandé pour remplacer l'étude électrophorétique du LCS dans le diagnostic de la SEP, mais, lorsqu'il est élevé, il constitue une preuve supplémentaire d'une réponse immunitaire accrue dans le SNC, compatible avec la SEP.

Date of Submission: 07-06-2024

Date of Acceptance: 17-06-2024

## I. Introduction :

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune inflammatoire chronique, destructrice de la myéline qui entraîne une dégénérescence des fibres nerveuses. Elle est en ce sens une maladie inflammatoire et dégénérative du système nerveux central en particulier le cerveau, les nerfs et la moelle épinière (1). C'est la première cause d'handicap par maladie neurologique du sujet jeune. L'âge de début se situe entre 20 et 40 ans dans 70% des cas, avec un pic à 30 ans, les femmes étant 1,7 fois plus touchées que les hommes. Aujourd'hui, elle affecte plus de 2.3 millions de personnes dans le monde (1). Son évolution se fait le plus souvent en 2 phases : rémittente et progressive.

Le diagnostic positif repose sur 2 critères principaux : la dissémination des lésions dans le temps, avec évolution par poussées et la dissémination des lésions dans l'espace (2).

L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'analyse du LCS viennent confirmer ce diagnostic(1).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et médullaire permet de détecter les plaques de démyélinisation au niveau de la substance blanche du système nerveux central (SNC) des patients atteints de SEP.

L'étude du liquide cérébrospinal, recueilli après ponction lombaire apporte, quant à elle, deux types de renseignements essentiels au diagnostic de SEP : l'affirmation d'une réaction inflammatoire dans le SNC et l'élimination d'une autre étiologie (processus infectieux ou malin en particulier) (3).

Le LCS est considéré comme inflammatoire si des bandes oligoclonales sont individualisées par la technique d'immunofixation (3).

L'analyse quantitative d'albumine et des immunoglobulines dans le LCS comparativement au sérum permet d'évaluer l'état de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique BHE. (3) qui peut être altérée au cours de la sclérose en plaques.

Nous avons mené une étude sur l'apport de la technique d'électrophorèse suivie d'immunodétection G et l'index de tibbling et link, dans le cadre du diagnostic de la SEP L'objectif principal de notre étude consistait à souligner l'importance de la détection de bandes oligoclonales d'IgG en utilisant la méthode la plus sensible

disponible, à savoir l'immunofixation des IgG. De plus, nous avons cherché à démontrer l'utilité de l'index de Tibbling et du quotient de Link en tant que complément diagnostique de la sclérose en plaques et à comparer leur sensibilité à celle de l'électrophorèse du LCS.

## **II. Matériel Et Méthodes :**

Une étude rétrospective descriptive a été réalisée incluant 86 patients hospitalisés au service de neurologie de CHU Hassan II de Fès entre janvier 2018 et février 2021 pour suspicion de SEP. Nous avons procédé à une étude quantitative et qualitative du LCS sur les prélèvements reçus au sein de notre unité afin de détecter une éventuelle synthèse intrathécale d'immunoglobulines, dans le but de contribuer au diagnostic de la SEP. Tous les patients ont bénéficié d'une électrophorèse du LCS, et du calcul du score de tibbling et link. Les informations cliniques ont été recueillies à partir des dossiers des patients. Les patients sans renseignement cliniques ont été exclues de notre étude. L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Epi-info.

## **III. Paramètres Explorés**

### **Calcul de l'index d'IgG (Index de Tibbling et Link)**

Dans le LCS, les immunoglobulines sont normalement présentes en faible quantité. Une augmentation de leur concentration suggère une possible synthèse intrathécale d'IgG. L'index IgG, également connu sous le nom d'index de Tibbling et Link, repose sur le dosage simultané des immunoglobulines G et de l'albumine dans le sérum et le LCS, ce qui permet de distinguer entre une synthèse intrathécale d'IgG et une fuite d'IgG depuis le plasma.

Cet index est calculé comme suit :

Index IgG =  $(\text{IgG LCS} / \text{IgG sérum} \times \text{albumine sérum} / \text{albumine LCS})$ . Sa valeur considérée anormale au-delà du seuil de 0,65.

Le dosage des IgG dans le LCS et le sérum a été réalisé par méthode immunoturbidimétrique. (4) Le rapport entre les niveaux d'IgG dans le LCS et le sérum est couramment désigné sous le terme "rapport IgG LCS/Sérum". Ce rapport est souvent utilisé pour évaluer la présence d'oligoclonalité des bandes IgG dans le LCS. Un rapport IgG LCS/Sérum supérieur à 0,7 est considéré anormal et peut indiquer la présence de bandes oligoclonales dans le LCS (4) Pour l'albumine, elle est dosée par technique colorimétrique utilisant le vert de bromocrésol qui se lie spécifiquement à l'albumine pour former un complexe coloré (5). L'étude du rapport albumine LCS/ albumine sérum permet d'évaluer l'état de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Il est normalement inférieur à  $5.9.10^{-3}$  chez l'adulte jeune et à  $7.9. 10^{-3}$  chez le sujet âgé (3-6).

### **L'électrophorèse et l'immunofixation des IgG du LCS sur gel agarose haute résolution**

Une étude électrophorétique des protéines est systématiquement réalisée en parallèle sur sérum et LCS concentré, Cette démarche vise à permettre l'observation de toutes les catégories de protéines en les séparant par migration sur gel d'agarose.

Nous utilisons un kit réactif HYDRAGEL-MINI HR de Sébia, conçu spécifiquement pour l'électrophorèse, dans le cadre d'une technique manuelle.

La méthode la plus utilisée est la technique sensibilisée de Sebia, spécialement conçue pour les échantillons de LCS non concentrés. Cette méthode implique l'utilisation du gel HYDRAGEL 6 CSF et est exécutée en utilisant le semi-automate Hydrasis de Sebia.

Le résultat est considéré positif par présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G (IgG) dans le LCS sans présence de ces dernières dans le sérum correspondant. Le résultat peut également être considéré comme positif, lorsque des bandes sont individualisées dans le sérum et le LCS avec certaines de ces bandes exclusives au LCS. Ces bandes spécifiques pouvant être produites par le système nerveux central ou résulter d'un processus de transsudation. (7-8)

## **IV. Résultats :**

Durant la période de notre étude, 86 prélèvements ont été reçus à l'unité de biochimie du CHU Hassan II de Fès. L'âge moyen des patients a été de 36 ans avec une prédominance féminine avec un sexe ratio (F/H) de 1,5.

Un diagnostic de sclérose en plaques a été posé chez 38 patients (44.18%) (**Figure1**), ce diagnostic étant confirmé par la présence exclusive de bandes oligoclonales de classe IgG dans le LCS (**Figure3**). Parmi ces patients atteints de SEP, un index IgG positif a été observé chez 52,63%, tandis qu'il était négatif chez 47,37% d'entre eux (**figure 2**).

Pour le reste :

- 15 patients étaient atteints d'une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC) autre que la sclérose en plaques, avec un résultat négatif à l'électrophorèse des protéines du liquide cébrospinal retrouvé chez 17,44% et un index IgG positif chez 26,66%

- 11 patients souffrant de maladies non inflammatoires du SNC avaient un résultat négatif autant pour l'index IgG que pour l'électrophorèse du LCS.
- Enfin, 22 patients ont reçu un diagnostic indéterminé ou n'étaient pas atteint de troubles neurologiques avec 27,27% (n=6) d'entre eux, affichant un résultat d'électrophorèse des protéines du LCS négatif mais un index IgG positif.

L'indice d'IgG (l'index de tibbling et link.) égal au rapport entre les IgG du LCS et l'albumine du LCS et du sérum, est élevé chez environ 44,73 % des patients atteints de SEP.

Dans notre étude l'index IgG pour une valeur seuil pathologique de 0,7 donne une sensibilité de 44,18 % et une spécificité de 38,16% dans le groupe des SEP

Dans les cas de sclérose en plaques cliniquement définis, nous avons constaté une sensibilité de 95 % et une spécificité de 96 %.

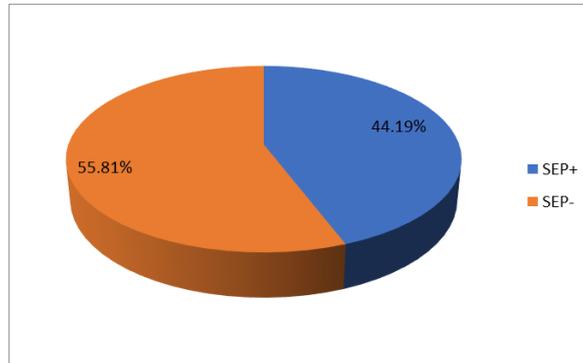


Figure 1 : Répartition en pourcentage des patients dont le profil électrophorétique était en faveur d'une SEP

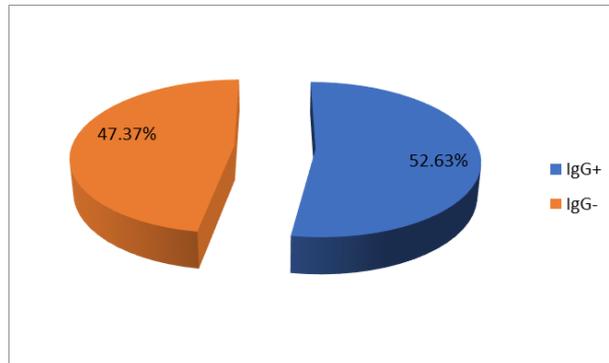


Figure 2 : Variations de l'index de tibbling et link chez les patients SEP positive

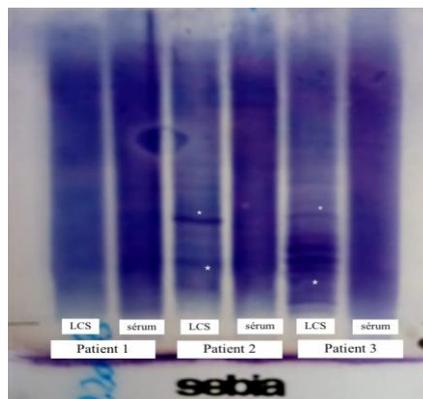


Figure 3: Profils électrophorétiques du LCS

Patient 1: Electrophorèse LCS négative.

Patient 2-3 : Electrophorèse LCS positif avec présence de bandes oligoclonales

\* : bandes IgG dans le LCS.

## V. Discussion :

L'exploration biochimique de la SEP repose sur deux analyses : une analyse quantitative des immunoglobulines et d'albumine présentes dans le LCS et une analyse qualitative à la recherche de bandes oligoclonales d'immunoglobulines IgG par électrophorèse et immunofixation.

Dans notre étude l'index IgG pour une valeur seuil pathologique de 0,7 donne une sensibilité de 44,18 % et une spécificité de 38,16% dans le groupe des SEP, montrant une performance de cet indice inférieure à celle de la recherche des bandes oligoclonales.

Les études réalisées par Olsson et al; et Stangel et al, ont également trouvé que l'index IgG n'était pas spécifique à la SEP, avec une spécificité diagnostique estimée respectivement entre 61% -63% et 51,12 %-58 ,15 % et une sensibilité située respectivement entre 55%- 68% et 50 % -75 % chez les patients atteints de cette maladie (17, 11).

Christenson et Behlmaer, ont quant à eux, constaté que l'index IgG présentait des limites en termes d'efficacité pour le diagnostic positif de la SEP (12). Plusieurs facteurs peuvent expliquer les faux positifs et les faux négatifs générés par l'utilisation de cet index, notamment l'exposition antérieure à des antigènes spécifiques (virus, bactéries ou allergènes), la vaccination et les médicaments tels que les corticostéroïdes ou les immunosuppresseurs. Par ailleurs, il est important d'interpréter l'index en fonction de l'âge du patient. En effet ce dernier va naturellement affecter les niveaux d'albumine dans le liquide cérébro-spinal et donc son interprétation. D'un autre côté, lorsque la barrière sang-LCS est fortement altérée, il est possible d'observer un index IgG supérieur à 0,7 même en l'absence de synthèse intrathécale (9,10).

Les données obtenues à partir des marqueurs tels que l'index IgG et la synthèse intrathécale d'IgG concordent avec les résultats retrouvés dans des études antérieures (13, 14, 15,16).

Par conséquent, l'index IgG ne peut être, à lui seul, considéré comme une option de diagnostic pour la SEP. En effet, l'étude de lalive menée en 2011, considère l'analyse du LCS comme étant la seule analyse biologique qui satisfait les critères diagnostiques de la sclérose en plaques avec une sensibilité supérieure à 90 % (24).

La sensibilité de 95 % que nous avons observés dans les cas de SEP cliniquement définis dans notre étude correspond tout à fait aux résultats rapportés par plusieurs études de grande envergure (13, 20, 21,22). De même, notre spécificité de 96 % est concordance avec les données de littérature (13,22). En effet, selon la conférence de consensus de 2004, la méthode de référence la plus sensible pour détecter une distribution oligoclonale est l'immunoélectrophorèse et l'immunofixation (conférence de consensus de 2004) (13,18, 19,23).

Ainsi, les bandes oligoclonales dans le LCS ont une valeur prédictive pour l'évolution vers la SEP indépendamment de l'IRM (14).

## VI. Conclusion :

A travers les résultats de notre étude et les données de la littérature, il est important de noter que les techniques quantitatives et les techniques qualitatives ne sont pas interchangeables.

En effet, vu sa faible sensibilité diagnostique, l'indice d'IgG ne peut pas être recommandé comme alternative à la recherche des bandes oligoclonales au sein du LCS. Ainsi l'électrophorèse de LCS suivie d'immunofixation G reste le gold standard dans le diagnostic biologique de la SEP et l'exploration d'une synthèse intrathécale.

## Référence :

- [1] <https://Solidarites-Sante.Gouv.Fr/Soins-Et-Maladies/Maladies/Maladies-Neurodegeneratives/Article/La-Sclerose-En-Plaques>.
- [2] Link H. Csf Igg And Its Congeners. In: Thompson Ej, Editor. *Advances In Csf Protein Research And Diagnosis*. Falcon House Lancaster England: Mtp Press Limited; 1987. P. 49–88.
- [3] Anderson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Et Al. Cerebrospinal Fluid In The Diagnosis Of Multiplesclerosis: A Consensus Report. *J Neurolneurosurg Psychiatry* 1994;57:897–902.
- [4] Desplat-Jego S, Bernard D, Garnier-Khalfallah I, Boucraut J. Sclérose En Plaques : Diagnostic En 2000. *Feuilles De Biologie* 2000; Xxxx(235):53–60
- [5] Caudie C. Bandes Oligoclonales d'igg Dans Les Maladies Neurologiques Inflammatoires: Aspects Méthodologiques Et Apport Diagnostique. *Spectrabiol*. 2008;(169):63–97
- [6] Luxton Rw, Mac Lean Bn, Thompson Ej. Iso-Electric Focusing Ver-Sus Quantitative Measurements The Detection Of Intrathecal Localsynthesis Of Igg. *Clinchimacta* 1990;187:297–308.
- [7] Caudie C, Allausen O, Bancel J. [Detection Of Oligoclonal Igg Bands In In Cerebrospinal Fluid By Immunofixation After Electrophoretic Migration In The Automated Hydrasyssebja System]. *Ann Biolclin (Paris)*. 2000 Jun;58(3):376–9.
- [8] Keir G, Luxton Rw, Thompson Ej. Isoelectric Focusing Od Cerebrospinal Fluid Immunoglobulin G: An Annotated Update. *Ann Clin Biochem* 1990;27:436–43
- [9] Delaroche O, Evreux B, Bigot-Corbel E, Wiertlewsky S, Bailly F, Loubersac V, Et Al. Étude Biochimique Du Liquide Céphalorachidien Dans Le Cadre De La Sclérose En Plaques. *Immuno-Anal Biolspéc*. 2003 Apr 1;18(2):86–91
- [10] Tibbling G, Link H, Öhman S. Principles Of Albumin And Igg Analyses In Neurological Disorders. 1. Establishment Of Reference Values. *Scand J Clin Lab Invest* 1977;37:385–90