

Mémoire de Maîtrise en médecine No 3452

Sensibilité des bandes oligoclonales dans la sclérose en plaques précoce

(Oligoclonal bands sensibility in early multiple sclerosis)

Etudiante

Bachmann Florine

Tutrice

Dre. Schluép Myriam, PD MER
Dpt des neurosciences cliniques, CHUV

Expert

Prof. Bart Pierre-Alexandre
Dpt de médecine, CHUV

Lausanne, le 31 janvier 2017

Abstract

Contexte

Avec l'avènement des nouveaux traitements immunomodulateurs dont peuvent bénéficier les patients avec un syndrome clinique isolé (SCI), stade précoce de la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP RR), la sélection des patients à risque de développer une SEP par la suite a pris de l'importance. Les bandes oligoclonales d'IgG (BOC), bien qu'elles aient été mises de côté par la dernière révision des critères diagnostiques de McDonald de 2010, gardent une sensibilité élevée dans la SEP. Leur utilité potentielle comme facteur pronostique à un stade précoce de la maladie est encore mal définie. Avec cette étude, nous cherchons à évaluer la prévalence précise des BOC appliquées aux critères de McDonald 2001 à 2010, encore inconnue à ce jour, et leur apport dans le diagnostic de la SEP.

Méthodes

Les données appartenant à 752 patients avec une SEP RR ou un SCI, âgés de 16 à 80 ans, dont 527 femmes, suivis en moyenne sur 6 (± 6) ans, ont été analysées rétrospectivement. Nous les avons comparées selon le pattern des BOC, l'intervalle entre la PL et les premiers symptômes cliniques de la SEP, les critères IRM de dissémination dans l'espace (DIS) selon Barkhof et la date d'établissement du diagnostic de SEP RR selon les critères de McDonald en cours, et particulièrement selon la révision de 2010. Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test du chi-carré et les valeurs quantitatives à l'aide du t-student test. Nous avons également évalué le risque (OR) de développer une SEP après un SCI selon le pattern des BOC, les différentes années de diagnostic et les critères de DIS.

Résultats

La sensibilité des BOC s'élève à 70% lors de SCI et à 91% lors de SEP RR, et plus précisément à 73% et 92% lors de SEP RR diagnostiquées après 2010. Cette valeur reste supérieure à 85% pour les SEP RR, quel que soit l'intervalle depuis les 1ers symptômes, avec deux pics de positivité, lors de la 2^{ème} semaine et du 2^{ème} semestre. Excepté une disparité dans les symptômes de présentation de la maladie, nous n'avons pas pu établir de différences significatives dans l'évolution clinique de la SEP en fonction du pattern des BOC. La présence de ces dernières prédit un risque (OR) de 3.38 (2.04-2.6) à 1an, de 4.23 à 2 ans (2.65-6.73) et de 4.15 à 3 ans (2.66-6.46) de développer une SEP RR après un SCI, risque évalué à 4.37, 4.58 et 4.3 lors de l'application des critères révisés en 2010. Ces risques ne sont plus significatifs lorsque l'on prend en compte uniquement les patients avec une IRM remplissant les critères de DIS. Au contraire, ils se situent à 2.64, 3.95 et 3.72 lorsque les IRM sont négatives, ce qui est vérifié aussi lorsque le diagnostic a été établi après la révision de 2010 avec des OR de 19, 10 et 13.

Conclusion

Notre étude permet donc de confirmer la sensibilité élevée des BOC dans des stades précoces de la SEP selon les nouveaux critères de McDonald. L'absence de BOC ne semble pas corrélée avec un stade précoce de la SEP, mais doit plutôt inciter à l'exclusion de tout autre diagnostic. Les BOC semblent utiles pour anticiper un diagnostic de SEP confirmée, principalement lorsque l'IRM de base ne remplit pas les critères de DIS.

Mots clefs

Sclérose en plaque récurrente-rémittente, Syndrome clinique isolé, Bandes oligoclonales, Critères diagnostiques de McDonald, Pronostic

Liste des abréviations

Ag	Antigène
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BOC	Bandes oligoclonales d'IgG
BOC +	Bandes oligoclonales d'IgG positives
BOC -	Bandes oligoclonales d'IgG négatives
DIS	Dissémination dans l'espace
DIT	Dissémination dans le temps
FLS	Follicle-like structures
IEF	Iso-électrofocalisation
Ig	Immunoglobulines
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LB	Lymphocytes B
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LT	Lymphocytes T
MEP	Moelle épinière
PL	Ponction lombaire
RIS	Syndrome radiologique isolé
SCI	Syndrome clinique isolé
SEP	Sclérose en plaques
SEP PP	Sclérose en plaques primaire progressive
SEP RR	Sclérose en plaques récurrente-rémittente
SNC	Système nerveux central

Table des matières

1. Introduction	- 5 -
1.1 La sclérose en plaques	- 5 -
1.2 Diagnostic de la sclérose en plaques	- 5 -
1.3 Les bandes oligoclonales d'IgG (BOC)	- 6 -
2. Méthodes	- 9 -
2.1 Ethique	- 9 -
2.2 Patients	- 9 -
2.3 Caractéristiques des patients	- 10 -
2.4 Définitions des différentes variables	- 10 -
2.5 Procédure laboratoire	- 11 -
2.6 Analyses IRM	- 11 -
2.7 Analyses statistiques	- 12 -
3. Résultats	- 12 -
3.1 Descriptif de la population	- 12 -
3.2 Prévalence de positivité des bandes oligoclonales	- 14 -
3.3 Comparaison entre les groupes avec bandes oligoclonales positives et ceux avec bandes oligoclonales négatives	- 15 -
3.4 Comparaison entre les groupes formés selon l'application des révisions des critères diagnostiques (critères McDonald 2001, 2005 et 2010)	- 17 -
3.5 Evolution de la positivité des BOC en fonction de la distance entre la ponction lombaire et les premiers symptômes	- 20 -
4. Discussion	- 22 -
5. Conclusion	- 26 -
6. Remerciements	- 27 -
7. Bibliographie	- 28 -

1. Introduction

1.1 La sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est actuellement considérée en premier lieu comme une maladie auto-immune qui serait enclenchée par un facteur externe ou environnemental chez des individus génétiquement susceptibles (1) (2). Toutefois, en fonction du type de SEP, on pense qu'un mécanisme neuro-dégénératif se superpose ou est au premier plan. Elle atteint généralement de jeunes adultes entre 20 et 50 ans (3) et plus fréquemment les femmes. Malgré de nombreuses recherches sur sa pathogenèse exacte, celle-ci reste encore énigmatique.

La SEP est parfois considérée comme un syndrome neurologique plutôt que comme une maladie, car sa pathologie, son mode de présentation et son évolution clinique sont très hétérogènes. Du point de vue neurologique, le patient peut souffrir de différents symptômes pouvant prendre origine dans toutes les régions du système nerveux central (SNC), de localisation unique ou multiple (3). Ces régions subissent une inflammation aiguë et chronique, qui cible la myéline et peut à terme détruire les axones et neurones, engendrant une incapacité physique progressive et définitive. En pathologie, cela se reflète par la coexistence de plaques d'inflammation avec des infiltrats de cellules mononucléaires et de plaques inactives avec lésions axonales et perte des oligodendrocytes compensée par une prolifération astrocytaire de réparation (4).

1.2 Diagnostic de la sclérose en plaques

Avant de discuter de l'importance des bandes oligoclonales d'IgG (BOC), il est important de présenter l'évolution du diagnostic de la SEP sur les dernières années.

Les critères diagnostiques de la SEP ont été plusieurs fois révisés ces dernières années, et ce pour plusieurs raisons. Les progrès techniques de l'IRM, sa sensibilité aux modifications pathologiques sans pareille et l'augmentation de son utilisation ont amené les spécialistes à lui donner de plus en plus d'importance pour le diagnostic de la SEP, qui peut actuellement être diagnostiquée précocement. De plus, la mise sur le marché de nouveaux médicaments évitant ou retardant l'apparition de handicaps irréversibles a rendu la précocité du diagnostic essentielle (5).

Le diagnostic actuel se fait grâce aux critères de McDonald élaborés en 2001 (6) et révisés en 2005 (7) et en 2010 (8). Ceux-ci requièrent cependant toujours un large diagnostic différentiel, en excluant toutes les maladies se présentant avec des symptômes neurologiques évoquant une SEP, puis de démontrer, grâce à la clinique et à l'IRM, la présence d'une dissémination des zones d'inflammation dans le temps et l'espace déjà lorsque le patient présente une première poussée (8). Alors que les anciens critères diagnostiques exigeaient la démonstration clinique de deux poussées inflammatoires, les nouveaux critères ont rendu possible le diagnostic de SEP après un 1^{er} épisode clinique isolé grâce à une seule IRM (5). En effet, la présence simultanée sur une IRM de lésions asymptomatiques rehaussées au gadolinium et de lésions non rehaussées est considérée comme une preuve de dissémination de l'inflammation dans le temps (8).

Dans les cas où ce critère n'est pas rempli, les critères de McDonald ont intégré la catégorie du syndrome clinique isolé (SCI), un stade très précoce de la maladie. La majorité des patients ont une forme récurrente-rémittente de SEP (SEP RR) qui débute par cet événement isolé, contrairement à une minorité (10%) pour lesquels la maladie est d'emblée progressive (SEP PP) (9). Cet épisode aigu ou subaigu se présente typiquement par une

névrite optique, une myélite transverse incomplète ou une atteinte du tronc cérébral ou du cervelet. Les symptômes paroxystiques durent plus de 24 heures, apparaissent en l'absence de fièvre, d'infection ou de troubles neurologiques et ne sont pas attribuables à une autre maladie (10) (11). Pour être classé en tant que tel, cet événement unique devrait être documenté par un examen neurologique (8). Les patients de cette catégorie peuvent bénéficier de traitements immunomodulateurs évitant ou retardant l'apparition d'un second événement. Cependant, ces patients ne développent pas tous une SEP par la suite. Il serait donc très utile de pouvoir utiliser d'autres facteurs prédictifs pour mieux sélectionner les patients candidats à ces types de traitements chroniques (12).

Comme aide au diagnostic clinique de la SEP RR, les anciens critères de Poser proposaient l'utilisation des potentiels évoqués, évaluant les retards de latence de transmission d'un stimulus sensoriel ou visuel et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), examinant la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines G (IgG) (13), mais ils exigeaient surtout la démonstration clinique de deux poussées.

Depuis 2010, l'analyse du LCR n'est plus considérée comme un critère valide de dissémination dans l'espace pour le diagnostic de la SEP RR (14). Cependant, elle reste indispensable au diagnostic différentiel afin d'exclure une méningo-encéphalite infectieuse, une néoplasie ou toute autre maladie auto-immune (15).

Lors de cette révision, les critères ont été simplifiés permettant un diagnostic plus précoce et une utilisation plus uniforme, améliorant leur sensibilité tout en gardant leur haute spécificité (8). Cependant, ils ne s'appliquent qu'à une population adulte caucasienne de moins de 50 ans, présentant une symptomatologie typique. De plus, le risque considérable de faux positifs (13%) suppose une expertise neurologique et neuroradiologique pour l'utilisation de ces critères. Cela conduit certains spécialistes à utiliser les critères 2005 pour prendre la décision d'initier une thérapie lors d'un SCI (5). Malgré le risque incontestable de diagnostiquer une SEP à tort, la sensibilité de ces critères est bien plus élevée que les anciens et passe de 66% à 94% (14). Puisque ce risque d'erreur de diagnostic existe, l'analyse du LCR peut s'avérer utile pour apporter une meilleure précision.

1.3 Les bandes oligoclonales d'IgG (BOC)

Le LCR baigne tout le SNC sans barrière, entraînant avec lui des molécules et des cellules produites lors d'infection, d'inflammation, par des lésions cellulaires et par la perte de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (16). L'analyse du LCR est donc essentielle pour comprendre quel type de mécanisme pathologique a lieu dans le SNC, comme peuvent l'illustrer les exemples suivants. La présence de cellules inflammatoires et l'augmentation intrathécale du taux d'IgG, de cytokines et de molécules d'adhésion dénotent l'existence d'une inflammation active. Une augmentation du taux d'albumine dans le LCR par rapport au sérum et la présence marquée de molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales et les astrocytes reflètent la perte d'intégrité de la BHE. Les processus neurodégénératifs, quant à eux, seront visibles par la présence ou l'augmentation de protéines intracellulaires spécifiques aux cellules du SNC (telles que le peptide amyloïde β , certains neurofilaments et la protéine tau) et de produits de dégradation de la myéline corrélant, dans le cas de la SEP, avec la progression du handicap (16)(17).

Il est possible, grâce à l'analyse du LCR, de détecter un profil type de la SEP qui, bien que non pathognomonique, a une valeur diagnostique et pronostique pour la maladie. Ce profil est caractérisé par une augmentation des leucocytes de 5 à 50/ μ L, la présence de lymphocytes B (LB) et de plasmocytes, et la présence d'une synthèse d'IgG prenant origine dans le SNC (17). Cette dernière est mise en évidence soit par l'augmentation d'un index IgG, soit plus

sensible par la présence de BOC qui sont par contre absentes ou en quantité moindre dans le sérum (18).

Les BOC sont produites par des clones de plasmocytes et de plasmoblastes, évoquant une implication importante des LB dans la pathogenèse de la SEP (19). Par la suite, je vais présenter l'importance du rôle des LB. La SEP débute suite à une activation périphérique des lymphocytes T (LT) et des LB leur permettant de passer la BHE (20), puis par leur attraction dans le SNC par des molécules telles que TNF- α , CXCL13 et CCL19 (19). Une fois dans le SNC, ils sont activés par des antigènes (Ag) non spécifiques engendrant une inflammation aigüe (21). Du point de vue neuropathologique, cela se caractérise par l'accumulation de LB, de plasmocytes et de plasmoblastes dans le LCR et au centre des plaques de démyélinisation actives, elles-mêmes entourées par des Ig. Par la suite, le SNC devient lui-même un site de production d'Ig (17) par des LB mémoire localement réactivés par la libération de neuro-Ag par les cellules lésées dans l'environnement inflammatoire (22). Le nombre de BOC pourrait refléter un phénomène de diffusion des épitopes cible des LT et des LB, et théoriquement permettre de préciser le stade évolutif de la maladie au moment de la ponction lombaire (PL) (23) (24). L'idée du maintien d'une réponse humorale locale élevée, indépendamment de l'inflammation périphérique, peut être soutenue par la présence de structures semblables aux follicules lymphoïdes (FLS) dans les leptoméniges des patients avec SEP (25). L'augmentation de la production de lymphotoxine- α et la diminution de la production d'IL-10 pourrait contribuer à la formation de ces FLS (24). Ces derniers fournissent un microenvironnement qui permet la maturation des LB en plasmocytes (25) (sécrétants d'anticorps de très forte affinité pour l'antigène (26)) et influencent, non seulement la réponse immunitaire humorale, mais aussi la réponse immunitaire cellulaire (25). En effet, en plus de leur différenciation en plasmocytes, les LB joueraient un rôle important dans la régulation des LT et le maintien de l'inflammation (19), grâce à leur capacité d'agir en tant que cellule présentatrice d'antigène (24) et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (25), telles que TNF- α et lymphotoxine (19). Ce déséquilibre vers une réponse pro-inflammatoire exagérée des LB serait favorisé par l'exposition à certains agents infectieux exogènes ou par la présence d'un milieu Th1 (via la sécrétion d'IFN- γ et la présence de ligands du TLR9) et serait impliqué dans les rechutes de la maladie (27). L'inflammation des méninges a été démontrée à des stades précoces de la SEP (25) ; cependant, ces FLS ont seulement été retrouvés dans les méninges de patients avec une SEP progressive (19). Tout comme de nombreuses maladies auto-immunes accompagnées par la formation de structures lymphoïdes ectopiques, il est possible que l'organisation locale de la réponse immune améliore l'efficacité de la réponse auto-immune et soit impliquée dans les exacerbations de la maladie. (26). Notamment, la présence de FLS corrèle avec une augmentation de la démyélinisation corticale et de la perte neuronale ainsi qu'avec un âge précoce de début de la maladie, et finalement une plus grande progression vers le handicap (25). Récemment, en lien avec ces FLS, a été découverte la présence de vaisseaux lymphatiques dans le SNC se drainant directement dans les ganglions lymphatiques cervicaux (19).

Les IgG sécrétées par les LB sont dirigées contre différents Ag, entre autres des composants spécifiques du SNC, tels que les glycoprotéines, la neurofascine et la contactine-2 (tous trois appartenant à la myéline), les canaux KIR4.1 présents sur les membranes des cellules gliales et les CNPase des oligodendrocytes (19). Elles ciblent aussi des molécules non spécifiques comme l'ADN et certains agents infectieux tels que la rougeole, la rubéole et la varicelle (22).

Dans la SEP, des BOC persistent tout au long de la maladie (28). Contrairement à une idée largement répandue (17), le pattern des BOC peut changer durant l'évolution de la maladie chez la majorité des patients, dénotant une extension de l'auto-réactivité à des épitopes différents (23). Ces modifications ne seraient pas influencées par la durée et l'évolution clinique de la maladie (29), mais par certains traitements immunomodulateurs ou

immunosuppresseurs (19). Ceci peut être mis en évidence par l'utilisation de deux types de traitements différents. Par exemple, le natalizumab, lie l' α 4-intégrine empêchant les LB, les LT et les monocytes de passer à travers la BHE. Ainsi, une diminution du taux de LB et de la synthèse intrathécale d'IgG a été démontrée chez les patients répondant au traitement (19) (23). Au contraire, le rituximab bloque les récepteurs CD20, empêchant la maturation des LB dans la moelle, mais il n'agit pas directement sur les plasmocytes. Malgré son efficacité, il ne modifie que très peu la production d'IgG intrathécales, (30) (22). Cela met en évidence le rôle non Ac-dépendant des LB dans la SEP et le fait que les Ig sont produites par des LB mémoire de très longue durée de vie (19).

La technique « Gold standard » de détection des BOC est l'iso-électrofocalisation (IEF) sur gel d'agarose et immunoblot. Selon une large méta-analyse publiée en 2014, englobant des articles datant de 1980 jusqu'à 2014, la fréquence de positivité des BOC chez les patients avec une SEP RR est de 87.7% (31). Un article, utilisant les critères de Poser, situe cette sensibilité de détection à 88.9% lorsque la PL a été faite lors du premier événement clinique, et à 98.1% lorsque cette dernière a été effectuée après un second événement clinique (cependant cette différence n'était pas statistiquement significative) (32). Sur la base des critères McDonald 2001, elle atteint les 94.5% pour tous les types de SEP confondus (33), mais se situe à 82% pour la SEP RR selon les critères révisés en 2005 (34). Dans les deux études, les PL étaient effectuées dans un but diagnostique, sans que ne soit précisé le délai de réalisation par rapport à l'apparition des symptômes.

Les BOC sont présentes précocement dans la maladie. En effet, leur fréquence de positivité lors de SCI se situe à 61% lors de l'utilisation des critères de Poser, avec un LCR testé dans les trois mois suivant le début des symptômes (35), et à 63.46% lorsqu'il a été testé dans le mois suivant les symptômes (36). Selon une étude utilisant les critères McDonald 2005 (34), elle reste autour des 63%, et atteint les 70% selon un article très récent (23). Ces deux derniers articles ne précisent pas la date de la PL.

Cette fréquence est vérifiée uniquement pour une population caucasienne et varie en fonction de la latitude géographique et du phénotype HLA des patients (37) (38) (39). L'absence de BOC dans la SEP est donc rare et doit soulever d'autres possibilités diagnostiques (40).

Malgré leur manque de spécificité et parfois de précocité pour la SEP (41), les BOC sont une aide supplémentaire au diagnostic (40) (31). Leur utilisation systématique pourrait, selon certains auteurs, augmenter la spécificité du diagnostic (29).

En plus de leur valeur diagnostique potentielle, la détection de la présence de BOC pourrait être utilisée à but pronostique pour prédire une rechute future (17). En effet, une étude a montré que la positivité des BOC chez un patient avec un SCI, augmente le risque d'un second événement clinique de 1.7 fois, et cela indépendamment de l'IRM (35). Ce risque devient plus important si le nombre de bandes détectées augmente, atteignant un risque 2.5 fois plus élevé d'un nouvel élément lors de la présence de 8-12 bandes (23). L'utilité de ce facteur pronostique prend encore plus d'importance face à un patient avec une IRM initiale normale ou ne remplissant pas les critères de dissémination dans l'espace (42). Dans une autre étude, la présence de BOC, détectées durant le 1^{er} mois après les premiers symptômes de démyélinisation, a montré une sensibilité de 91.4% et une spécificité de 94.1% pour le diagnostic de SEP RR selon les critères McDonald 2001, et cela indépendamment de l'IRM (36). Certains auteurs soutiennent que cette force prédictive serait même plus importante que pour les anomalies à l'IRM (43). L'évolution clinique de la SEP des patients BOC-négatifs semble être plus bénigne (44) avec moins d'atrophie cérébrale (45), tandis que la présence de BOC serait associée à une mauvaise évolution de la maladie (40). Le risque de développer un handicap serait augmenté de 1.96 par rapport à un patient sans BOC (31).

Malgré ces résultats encourageants, de nombreux travaux ont des résultats discordant (31). Ces derniers soutiennent que la présence de BOC n'influencerait pas le pronostic de la SEP (28) (31) (46) (45). Dès lors, l'apport des BOC obtenues grâce à la PL sur la prise en charge de la maladie ne permettrait pas de contrebalancer son aspect invasif (47).

La prévalence précise des BOC appliquées aux critères de McDonald 2001 à 2010 reste inconnue à ce jour (31) (45). De plus, l'hétérogénéité des études concernant la qualité diagnostique et pronostique du statut des BOC met en avant l'utilité d'investiguer cette prévalence à un stade précoce de la maladie.

2. Méthodes

2.1 Ethique

Cette étude a été approuvée par la Commission d'éthique vaudoise de la recherche sur l'être humain. Cette étude se déroule dans le cadre du consentement général du CHUV.

2.2 Patients

Les données utilisées appartiennent à des patients qui ont été sélectionnés dans iMed. Cette base de données répertorie les patients SEP suivis dans l'Unité de neuroimmunologie du Service de neurologie du CHUV. Elle récolte de nombreuses informations cliniques sur les patients, sur le début de la maladie et son décours, sur les IRM et PL faites aux patients, sur l'évolution du score neurologique de handicap ou EDSS ainsi que sur les traitements de fond suivis. Les patients les plus récents, qui n'étaient pas encore enregistrés dans iMed ainsi que certaines données manquantes ou non cohérentes, ont été ajoutés en se basant sur les informations obtenues à partir des dossiers médicaux des patients.

Les critères d'inclusion des patients sont les suivants :

- 1) Patients diagnostiqués avec un SCI ou une SEP RR ;
- 2) diagnostic établi dès 2001 ;
- 3) patients ayant eu une PL avec analyse des BOC.

Initialement, 921 PL remplissaient ces critères. Les dossiers des patients ont été examinés afin de corriger certaines données de la base de données iMed et d'éliminer les PL ne remplissant pas les critères d'inclusion. Cela a amené à l'exclusion de certaines PL pour les raisons suivantes :

- 1) Absence de PL ou d'analyse des BOC dans la PL (91) ;
- 2) diagnostic différentiel possible non écarté au moment de l'extraction des données, manque de documentation suffisante pour l'établir (10) ;
- 3) pas d'accès au rapport d'analyse du LCR (8) ;
- 4) SEP primaire progressive (1) ;
- 5) autres diagnostics (8) tels que : un syndrome de Devic, un hémisynonyme sensitif probablement non organique, une anoxie péri-natale, une étiologie post-virale.

Finalement, 800 PL éligibles, appartenant à 752 patients, ont été identifiées.

2.3 Caractéristiques des patients

Nous avons relevé les caractéristiques épidémiologiques des patients, tels que la date de naissance et le genre. Pour comparer la présentation de la SEP entre les différents groupes, nous avons relevé les symptômes d'apparition de la maladie, les résultats d'analyse du LCR, le type de SEP et le diagnostic établi au moment de la PL. Nous avons évalué le pronostic de la maladie en tenant compte de l'âge lors des 1^{ers} symptômes et de l'intervalle entre le début de la maladie et le diagnostic.

2.4 Définitions des différentes variables

Les 1ers symptômes de manifestation de la maladie se regroupent dans 7 différentes classes, selon la localisation de la lésion symptomatique (9) :

- 1) Les voies optiques lors de perte de vision unilatérale douloureuse ;
- 2) les hémisphères cérébraux lors d'hémisindrome sensitivo-moteur, de trouble cognitif ou des affects ;
- 3) le tronc cérébral et/ou le cervelet lors de tremblement, maladresse et perte d'équilibre, vertiges, trouble de la déglutition et de l'élocution, diplopie et oscillopsies ;
- 4) la moelle épinière (MEP) lors de faiblesse musculaire, raideur, spasmes douloureux, dysfonction de la vessie, impuissance ou constipation ;
- 5) les localisations multiples ;
- 6) les autres types de symptômes (7) tels qu'une fatigue marquée (1) ;
- 7) les cas asymptomatiques (2).

Les informations disponibles n'ont pas permis d'établir cette localisation chez 4 patients.

Le diagnostic de SEP, représenté par les groupes « SEP possible » et « SEP définitive », a été établi selon les critères de McDonald 2001 (48), 2005 (7) et 2010 (8), résumés dans le tableau suivant (tableau 1). Pour que la SEP soit considérée comme définitive, les patients doivent avoir eu deux poussées ou une seule, mais avec une IRM remplissant les critères de dissémination dans le temps et dans l'espace. Lors d'une seule poussée ne remplissant pas les critères IRM, la SEP est catégorisée comme SEP possible (ou SCI). Une poussée correspond à un épisode subaigu ou aigu suggestif de démyélinisation incluant le nerf optique, les hémisphères cérébraux, le cervelet, le tronc cérébral et la MEP, non attribuable à une autre maladie et d'une durée de 24 heures minimum. Le groupe à part des syndromes radiologiques isolés (RIS) englobe les cas pour lesquels des lésions suggestives d'une SEP ont été découvertes de manière fortuite sur une IRM, alors même que le patient n'a jamais présenté de symptômes évoquant une SEP (49).

Tableau 1 - Critères diagnostiques de McDonald

	Dissémination dans l'espace (DIS)	Dissémination dans le temps (DIT)
2001	Evidence clinique objective de ≥ 2 lésions <i>OU</i> 1 lésion clinique objective + ≥ 2 lésions T2 de localisations typiques à l'IRM + BOC positives <i>OU</i> 1 lésion clinique objective + critères IRM de DIS selon Barkhof : min 3 sur 4 : 1. 1 lésion prenant le gadolinium ou 9 lésions T2 hyperintenses	≥ 2 poussées séparées de minimum 30 jours <i>OU</i> 1 attaque + les critères IRM de DIT : 1. ≥ 1 lésion asymptomatique se rehaussant au gadolinium 2. sur une 2 ^{ème} IRM réalisée au min 3 mois la 1 ^{ère} IRM

	2. ≥ 1 lésion infratentorielle 3. ≥ 1 lésion juxtacorticale 4. ≥ 3 lésions périventriculaires	
2005	Similaire aux critères de 2001 avec modification des : - Critères IRM de DIT : apparition d'une nouvelle lésion T2 sur la 2 ^{ème} IRM réalisée après 3 mois - Critères IRM de DIS : alors qu'une seule lésion de la MEP pouvait remplacer une lésion cérébrale, toutes les lésions de la MEP sont incluses	
2010	Evidence clinique objective de ≥ 2 lésions ou d'une lésion avec évidence raisonnable d'un antécédent d'attaque <i>OU</i> 1 lésion clinique objective + critères IRM de DIS : ≥ 1 lésion T2 dans 2/4 des localisations typiques (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, MEP)	≥ 2 poussées <i>OU</i> Une nouvelle lésion T2 et/ou T1 se rehaussant au gadolinium sur une IRM de suivi (faite à tout moment par rapport à l'IRM initiale) <i>OU</i> La présence simultanée sur une IRM de lésions asymptomatiques se rehaussant au gadolinium et de lésions ne prenant pas le contraste lors d'une 1 ^{ère} poussée

NB : Contrairement au type de SEP, la récurrence d'une poussée au même endroit sans extension à un nouveau territoire du SNC n'est pas considérée comme un critère diagnostique d'extension dans l'espace et ne suffit donc pas pour conclure à une SEP définitive.

2.5 Procédure de laboratoire

Les échantillons de sérum et LCR ont été obtenus chez les patients dans un but diagnostique. Les prélèvements étaient distants d'une moyenne de 556.22 jours (médiane 29 jours) de l'apparition de la maladie. 5 PL précédaient la présentation clinique de la maladie (cas de RIS). La détection des BOC a été faite par IEF avec électrophorèse sur gel d'agarose (AGE). Les BOC étaient considérées comme positives (synthèse intrathécale) lorsque ≥ 2 bandes étaient présentes dans le LCR et absentes du sérum ou en plus grand nombre dans le LCR que dans le sérum. Elles étaient considérées respectivement comme négatives si elles étaient absentes dans le LCR et le sérum, ou lorsqu'elles étaient identiques dans le LCR et le sérum.

2.6 Analyses IRM

Nous avons recueilli les résultats des IRM les plus proches de la PL. Lorsqu'elles dépassaient la date de la PL de plus d'un an, une IRM antérieure à la PL était préférée à une IRM plus tardive. Ces IRM ont été faites dans un but médical de diagnostic ou de suivi des patients SEP. Les images étaient analysées par les neuroradiologues du CHUV et les résultats des IRM ont été reportés dans la base de données iMed sur la base des critères de dissémination dans l'espace selon Barkhof-Tintoré (3), validés par les critères de McDonald 2005 et résumés ci-dessous. Les données manquantes ont été complétées grâce aux dossiers médicaux des patients SEP.

Critères de DIS selon Barkhof-Tintoré : présence de 3 sur 4 des éléments suivants :

- 1) 1 lésion prenant le gadolinium ou 9 lésions T2 hyperintenses ;
- 2) 1 lésion infratentorielle ou plus ;
- 3) 1 lésion juxtacorticale ou plus ;
- 4) 3 lésions périventriculaires ou plus.

De plus, toute lésion médullaire peut remplacer une lésion de localisation infratentorielle ou peut compter parmi les 9 lésions T2 hyperintenses requises pour le 1^{er} critère. Pour 74 IRM, les informations recueillies n'ont pas permis d'établir ces critères ; cependant, la majorité pouvait tout de même être répertoriée comme anormale typique d'une SEP (68) ou anormale atypique d'une SEP (3).

Les IRM étaient considérées comme « DIS positive » lorsqu'elles remplissaient 3 de ces 4 critères, et « DIS négative » lorsqu'elles ne les remplissaient pas complètement. Dans ces situations, les IRM ont été classées selon les critères suivants :

- 1) Normale : Absence de lésions cérébrales
- 2) Névrite optique : Présence d'une névrite optique isolée, sans autres lésions cérébrales
- 3) Anormale typique SEP : Présence de lésions de localisation typique d'une SEP mais ne satisfaisant pas suffisamment de critères DIS
- 4) Anormale atypique SEP : Présence de lésions cérébrales mais de localisation ou d'aspect n'évoquant pas une SEP

2.7 Analyses statistiques

En premier lieu, nous avons comparé les données des patients pour lesquels la PL était positive pour les BOC avec ceux pour lesquels elle était négative. Par la suite, nous avons analysé les possibles différences entre les groupes de patients avec un SCI ayant débuté entre 2001 et 2004, avec ceux ayant débuté entre 2005 et 2009, ainsi que ceux ayant débuté après 2010. Afin de nous centrer sur les stades précoces de la maladie, nous avons principalement comparé les mêmes groupes établis précédemment en ne sélectionnant que les PL faites durant les trois premières années de manifestation de la SEP, en nous basant sur les dates d'apparition des symptômes lors de la première poussée. Pour finir, nous avons cherché à évaluer l'évolution de la sensibilité des BOC en fonction de la distance entre la PL et le début de la maladie en comparant les groupes de patients avec une PL faite durant la première semaine, la deuxième, la troisième et la quatrième semaine, aussi regroupés en 1^{er} mois, ainsi que de 1 à 3 mois, de 3 à 6 mois, de 6 mois à 1 an, de 1 à 2 ans et pour finir, après 3 ans.

Les tests de Student, les odd ratios et les rate ratios ont été appliqués manuellement et à l'aide d'Excel tandis que les tests du Chi-carré ont été obtenus à l'aide de la plateforme : <http://www.socscistatistics.com>, avec un degré de confiance à 95%.

3. Résultats

3.1 Descriptif de la population

Epidémiologie et présentation de la SEP

Nous avons obtenu les données de 800 ponctions lombaires, correspondant à 752 patients, âgés de 16 à 80 ans au début de l'étude rétrospective, dont 527 (70%) femmes et 225 (30%) hommes. Trois patients âgés de 16 à 17 ans ont été ajoutés à la base de données en cours d'étude (alors qu'ils avaient entre 17 et 18 ans). Au début clinique de la maladie, les patients étaient âgés en moyenne de 32 ans (± 10.18). Les localisations des premières lésions symptomatiques, résumées dans le tableau suivant (tableau 2), se situent dans le plus grand nombre de cas au niveau de la MEP (36% ; 288), suivies des voies optiques (28% ; 221). Dans 13 cas, la catégorie d'appartenance des symptômes n'a pu être établie par manque d'information ou par leur caractère atypique.

Tableau 2

Variables	
N=	800
Sexe	
- Homme, n (%)	242 (30.25)
- Femme, n (%)	558 (69.75)
1ers symptômes	
- Voies optiques, n (%)	221 (27.63)
- Supratentorial, n (%)	57 (7.13)
- Pons-cervelet, n (%)	175 (21.88)
- MEP, n (%)	288 (36)
- Multiple, n (%)	46 (5.75)
- Autre ou indéterminé, n (%)	13 (1.63)
Age lors des 1ers symptômes, moyenne [années] ± DS (médiane)	32 ± 10 (32)

Etablissement du diagnostic

En moyenne, le diagnostic a été posé 32 mois après le début clinique de la SEP (médiane à 11 mois), le plus rapidement après un jour et le plus tardivement après 45 ans (DS ± 55 mois). Au moment de l'extraction, 26% (207) des patients de notre cohorte ont uniquement une SEP possible, tandis que 74% (593) ont une SEP définitive, dont une majorité (53% ; 317) ne remplissaient pas encore les critères de SEP définitive au moment de la PL. Dans le groupe « SEP possible », 13 patients ont déjà présenté une deuxième poussée (RR) mais de même localisation que la première, et ne remplissent donc pas les critères pour une SEP définitive.

Tableau 3

Variables	
N=	800
Durée entre les 1ers symptômes et le diagnostic (pour les patients avec SEP définitive), moyenne [mois] ± DS (médiane)	32.9 ± 55.2 (11.7)
Diagnostic lors de l'extraction des données	
- SEP possible , n (%) dont :	207 (25.88)
- SEP définitive , n (%) dont :	593 (74.13)
Durée entre l'onset et la PL, moyenne [jours] ± DS (médiane)	556.22 ± 1476 (29)
Diagnostic au moment de la PL	
- SEP possible , n (%) dont :	524 (65.50)
- RIS, n (% des SEP possibles)	5 (0.95)
- SEP définitive , n (%)	276 (34.50)

Caractéristiques des PL

L'âge moyen au moment de la PL est de 34 ans (± 10 ; médiane = 33). La durée moyenne entre le début de la maladie et la date de la PL s'élève à 556 jours (médiane = 29 ; minimum antérieur de 2950 jours ; maximum à 17139). 5 patients RIS, forment un groupe distinct car leur PL est antérieure à l'apparition clinique de la maladie. 38 patients ont eu plusieurs PL (30 patients avec deux PL, 6 patients avec trois PL et 2 patients avec 4 PL) avec des changements dans le pattern des BOC 6 fois, de présente à absente (2), d'absente à présente (2), d'absente une première fois puis présente 3 fois (1) et de présente dans le LCR plus que dans le sérum à présente uniquement dans le LCR (1).

Caractéristiques des IRM lors de la PL

Les IRM remplissent majoritairement (47.5% ; 380) les critères de DIS de Barkhof (3). Parmi les IRM qui ne satisfont pas ces critères, trois groupes se distinguent : la plupart (69.1% ; 227) remplissent uniquement un nombre incomplet de critères (IRM anormale typique

SEP), dont 28 ne montrent que des atteintes de la MEP, 5.8% sont des névrites optiques sans autre lésion IRM et 12.2% montrent des lésions IRM définies comme atypiques d'une SEP. Pour 74 IRM (10%), regroupées sous « indéterminées », les critères n'ont pas pu être établis par manque d'information disponible. Dans ce groupe, la plupart (91.9%) sont typiques d'une SEP, 3 sont atypiques, et dans 3 cas « indéterminés » seulement, cela n'a plus pu être mis en évidence avec les documents disponibles.

Tableau 4 - IRM lors de la PL chez tous les patients

IRM (selon les critères de DIS de Barkhof)	
- DIS positif , n (%)	380 (47.5)
- DIS négatif , n (%) dont	346 (43.25)
- Normale, n (% des négatifs)	44 (12.12)
- Névríte optique isolée, n (% des négatifs)	20 (5.78)
- Anormale typique SEP, n (% des négatifs), dont uniquement MEP, n (% des typiques SEP)	239 (69.08) 28 (11.72)
- Anormale atypique SEP, n (% des négatifs)	43 (12.43)
- Positivée plus tardivement, n (% des négatifs)	103 (29.77)
- DIS indéterminé , n (%) dont	74 (9.25)
- Anormale typique SEP, n (% des indéterminés)	68 (91.89)
- Anormale atypique SEP, n (% des indéterminés)	3 (4.05)
- Indéterminée, n (% des indéterminés)	3 (4.05)

Le tableau suivant résume ces mêmes données mais uniquement chez les patients avec une SEP possible au moment de la PL.

Tableau 5 - IRM lors de la PL chez patient avec une SEP possible

IRM (selon les critères de DIS de Barkhof)	
- DIS positif , n (%)	197 (37.6)
- DIS négatif , n (%) dont	278 (53.05)
- Normale, n (% des DIS négatif)	35 (12.59)
- Névríte optique isolée, n (% des négatifs)	20 (7.19)
- Anormale typique SEP, n (% des négatifs), dont uniquement MEP, n (% des typiques SEP)	187 (62.27) 24 (14.72)
- Anormale atypique SEP, n (% des négatifs)	36 (12.95)
- DIS indéterminé , n (%) dont	49 (9.35)
- Anormale typique SEP, n (% des indéterminés)	46 (91.89)
- Anormale atypique SEP, n (% des indéterminés)	2 (4.08)
- Indéterminée, n (% des indéterminés)	1 (2.04)

3.2 Prévalence de positivité des BOC

La prévalence de positivité des BOC s'élève à 85.38% tous patients confondus. Elle se situe à 69.57% pour les SEP possibles mais atteint les 90.89% pour les SEP définitives.

Tableau 6

BOC	
- Positives (+), n (%) dont	683 (85.38)
- LCR +, sérum - n (%)	660 (82.50)
- LCR + > sérum +, n (%)	23 (2.38)
- Négatives (-), n (%) dont	117 (14.63)
- LCR -, sérum - n (%)	109 (13.63)
- LCR + = sérum +, n (%)	8 (1.00)
BOC chez les patients avec une SEP possible	
- Positives, n (%)	144 (69.57)
- Négatives, n (%)	63 (30.43)

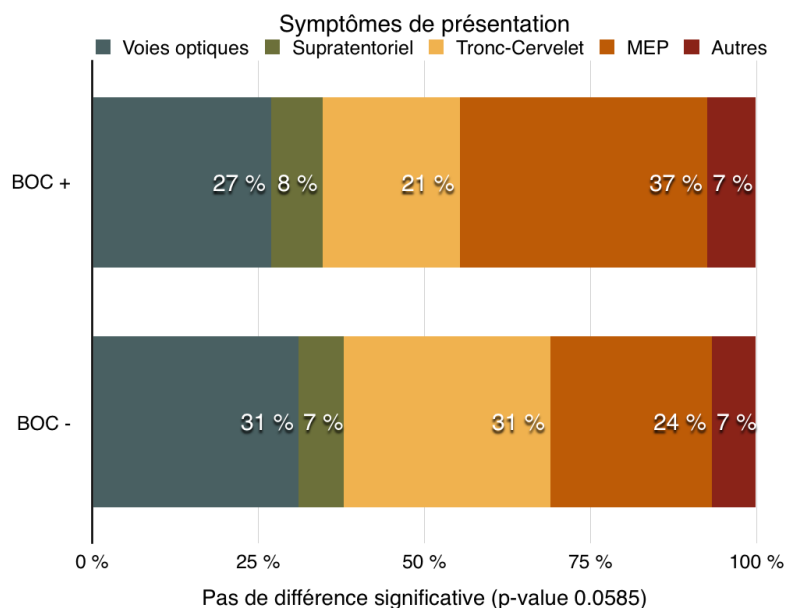
BOC chez les patients avec une SEP définitive	
- Positives, n (%)	539 (90.89)
- Négative, n (%)	54 (9.11)

3.3 Comparaison entre les groupes avec BOC positives et ceux avec BOC négatives

Epidémiologie et présentation de la SEP

Nous avons principalement comparé les groupes de PL « BOC positives » avec celles « BOC négatives », en incluant uniquement les PL faites durant les trois premières années suivant le début des symptômes, afin d'évaluer les SEP durant un stade très précoce de la maladie. Les sexes des patients ne diffèrent pas en présence (BOC +) ou absence de BOC (BOC -) à la PL. Cependant, les symptômes de présentation se distribuent de manière différente, mais non significative, entre les deux groupes (p-value 0.059). En effet, comme représenté dans le graphique suivant (figure 1), dans le groupe des BOC -, la présentation de la maladie par une névrite optique ainsi que par des symptômes traduisant une atteinte du tronc cérébral et du cervelet est plus fréquente que dans le groupe des BOC +. Ce dernier se caractérise en premier lieu par une atteinte de la MEP. Ces différences se renforcent lorsque toutes les PL sont prises en compte (aussi celles effectuées à plus de trois ans du début de la maladie), et deviennent significativement différentes (p-value 0.041). L'âge à la présentation de la maladie se situe en moyenne vers 33 ans pour le groupe des BOC + (médiane 32 ans) et vers 35 ans pour le groupe des BOC - ; toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative (p-value 0.0663).

Figure 1



IRM

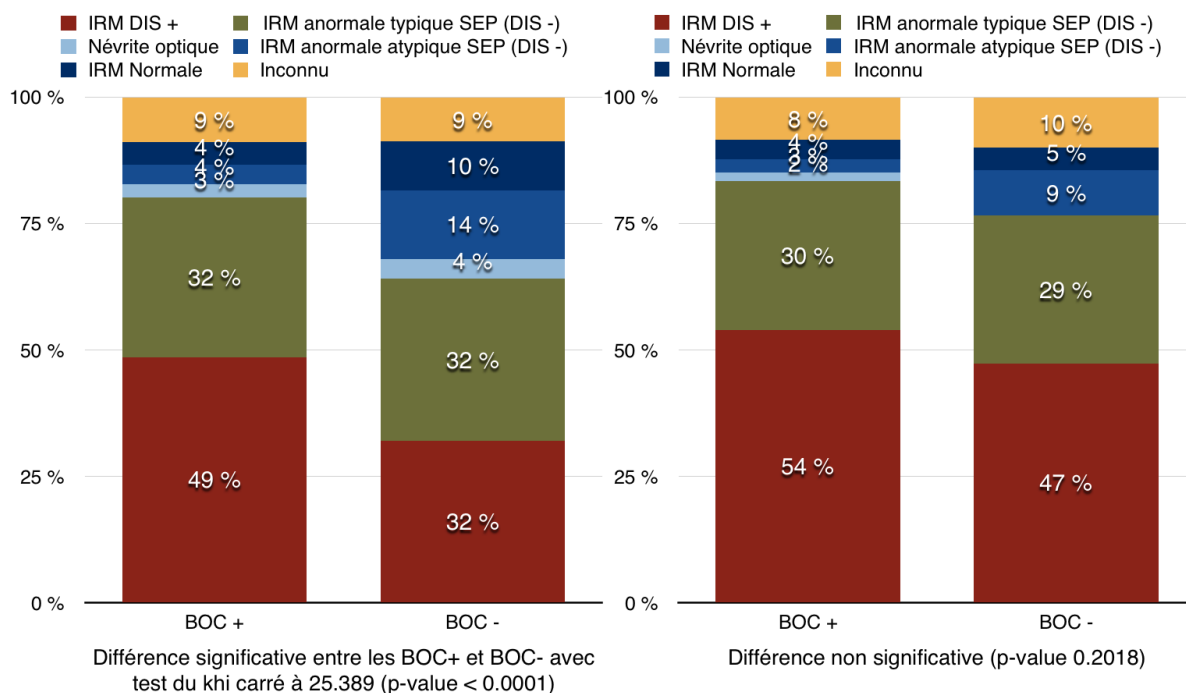
Nous pouvons voir que les IRM effectuées proches des PL chez les patients avec une SEP précoce (possible ou définitive), démontrant une synthèse intrathécale d'IgG (BOC+), remplissent plus fréquemment les critères de DIS selon Barkhof que lors d'absence de cette synthèse. De plus, les IRM appartenant aux patients sans BOC sont plus souvent normales (10% contre 4% pour les BOC +) ou atypiques d'une SEP (14% vs 4% pour les BOC+). Ces proportions sont significativement différentes selon un test du khi-carré (p-value < 0.00001). Si l'on prend en compte uniquement les SEP possible (au moment de la PL), il s'ensuit que

les IRM remplissent moins souvent les critères de DIS. Cependant, les proportions d'un groupe à l'autre restent plus ou moins semblables, avec des différences toujours significatives (p-value 0.00004). Au contraire, lorsqu'on prend en compte uniquement les patients avec un diagnostic de SEP définitive, malgré une légère augmentation des IRM avec DIS chez les patients BOC +, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (p-value 0.20183).

Figure 2

Patients avec SEP possible et définitive

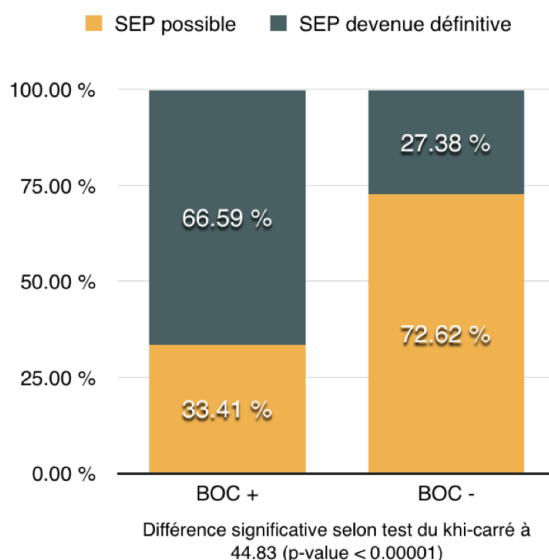
Patients avec SEP possible lors de la PL



Diagnostic

Au moment de la PL, 72.24% (419) des patients avec une PL positive présentaient une SEP possible, avec une évolution dans 67% des cas vers un diagnostic de SEP définitive. Inversement, pour les patients avec une PL négative, des 84 patients (81.55%) avec une SEP possible, seulement 27.38% ont évolué vers une SEP définitive (cf. Figure 3). Cependant, il s'avère important d'ajouter que la durée de suivi est supérieure dans les groupes des patients BOC+, avec une moyenne à 58 mois pour les BOC + et 47 mois pour les BOC- (p-value 0.0316), et seuls 6 patients avec BOC- et SEP définitive ont été diagnostiqués plus de 46 mois après les premiers symptômes contre 32 patients parmi les BOC+.

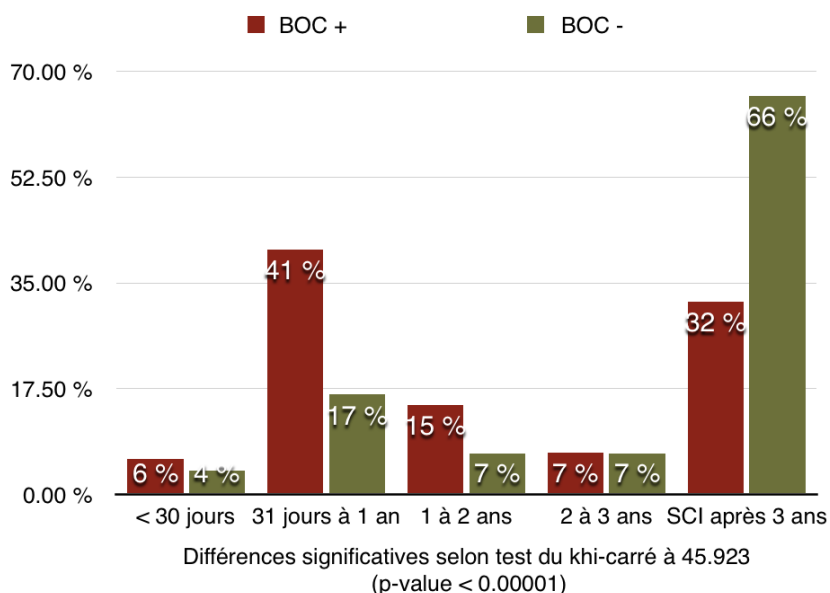
Figure 3



L'intervalle entre le début clinique de la maladie et l'établissement du diagnostic d'une moyenne de 16 mois (médiane à 8 mois ; minimum à 2 jours ; maximum 186 mois/15 ans) dans le groupe des BOC + est prolongé de 6 mois dans les groupes des BOC -, avec une

moyenne à 22 mois (médiane à 11 mois ; minimum à 14 jours: maximum à 129 mois). Cette différence n'est cependant pas significative (p-value 0.169). Le graphique suivant (figure 4) illustre la répartition de cet intervalle, avec une majorité de diagnostics établis durant la première année chez les patients avec un SCI et positifs pour les BOC, alors que deux tiers des patients avec un SCI mais sans synthèse intrathécale d'IgG n'ont toujours pas été diagnostiqués après 3 ans.

Figure 4



Ainsi, les risques relatifs rapprochés (odd ratio) de développer une SEP définitive chez les patients avec une SEP possible à 1 an, à 2 ans et à 3 ans, sont plus élevés dans le groupe des BOC+, respectivement de 3.377 (IC 2.035 à 5.604), 4.226 (IC 2.654 à 6.729) et 4.148 (IC 2.662 à 6.464) fois.

Il est intéressant de comparer ces risques relatifs en fonction des résultats des IRM, en ne sélectionnant que les patients pour lesquels les résultats de l'IRM sont connus. Ce rapport reste positif en ne sélectionnant que les patients avec une IRM qui ne remplit pas les critères de DIS de Barkhoff. Au contraire, les rapports entre les risques relatifs perdent leur significativité lorsqu'on prend en compte uniquement les patients avec une IRM positive pour ces critères. Ces rapports sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 7

DIS selon Barkhof	Positif (OR)	IC	Négatif (OR)	IC
Diagnostic en 1 an	1.117	0.809 – 1.543	2.635	1.306 – 5.316
Diagnostic en 2 ans	1.127	0.791 – 1.605	3.954	2.006 – 7.793
Diagnostic en 3 ans	1.128	0.761 – 1.672	3.724	1.975 – 7.021

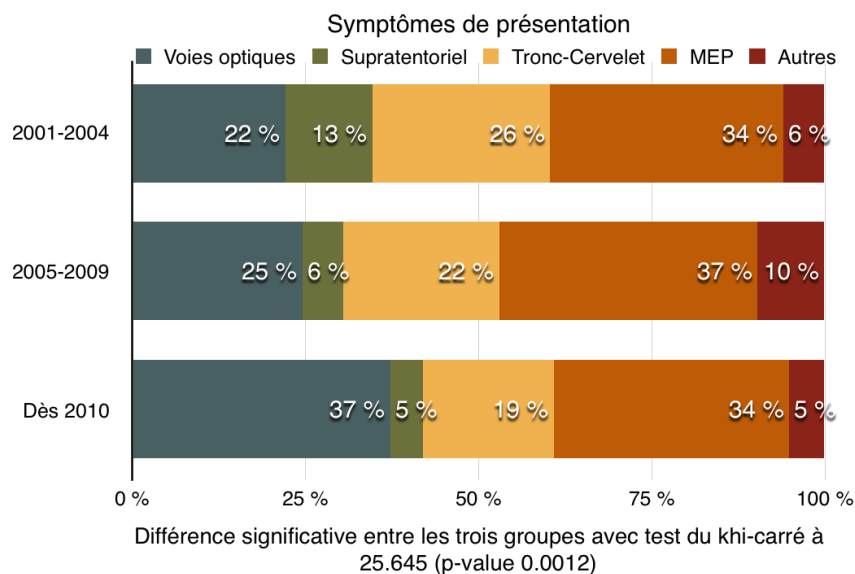
3.4 Comparaison entre les groupes formés selon l'application des révisions des critères diagnostiques (critères McDonald 2001, 2005 et 2010)

Epidémiologie et présentation de la SEP

Afin de nous centrer sur la SEP précoce, nous avons évalué un sous-groupe de patients ayant eu une PL faite durant les trois premières années après le début des symptômes neurologiques. Les caractéristiques épidémiologiques entre les trois groupes sont semblables,

ainsi que l'âge de présentation de la maladie (respectivement, moyenne de 34 ± 10 ans, 34 ± 11 ans et 33 ± 10 ans, sans différence significative). Il existe une différence dans la répartition des symptômes de présentation de la SEP, avec la présentation par une névrite optique qui est devenue plus fréquente depuis 2010, alors que l'apparition de lésions atteignant l'étage supratentorial (et le tronc cérébral/cervelet) sont devenues moins importantes.

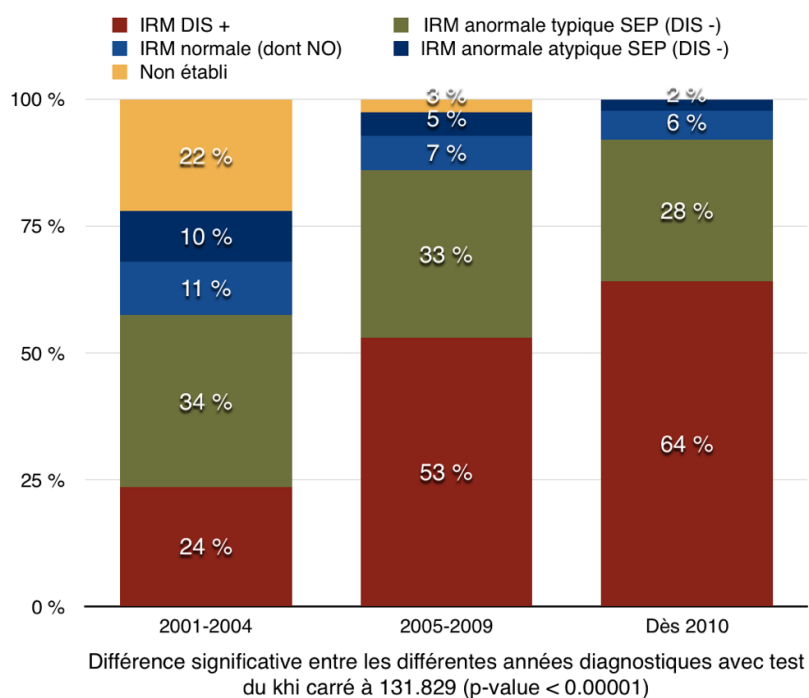
Figure 5



IRM

Nous pouvons observer une augmentation importante d'IRM faites proches des PL remplissant les critères de DIS selon Barkhof selon les différentes années diagnostiques, en raison de son importance diagnostique. En effet, alors qu'uniquement 24% des IRM remplissaient les critères de DIS en 2001, 54% et 65% les remplissaient après la révision des critères de 2005 et celle de 2010. A noter, dans le groupe de PL réalisées dès l'application des critères McDonald 2010, 41% des 155 patients avec BOC positives avaient une SEP définitive, contre 26% des 23 patients BOC négatives.

Figure 6

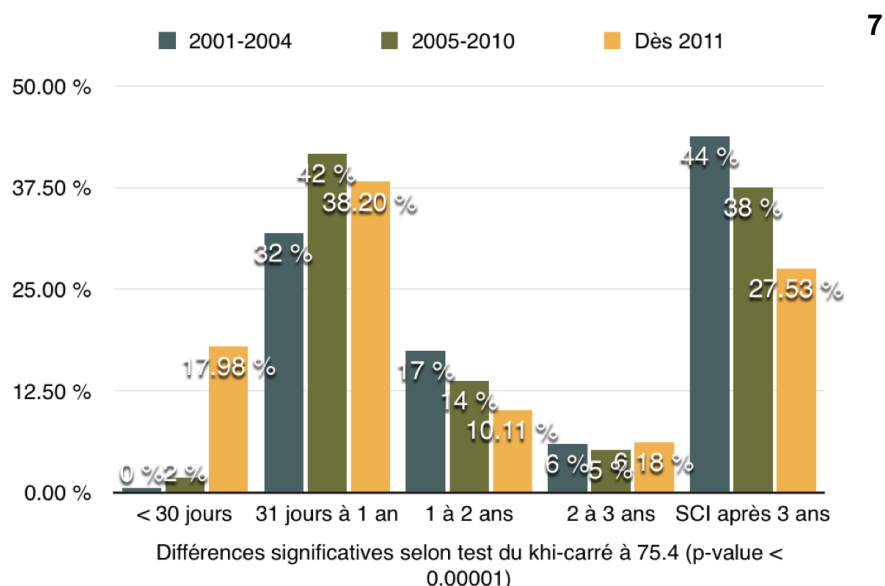


Diagnostic

Les rapports des taux d'incidence (ratio rate, IRR) de SEP définitive chez les patients avec une SEP possible à tout moment montrent une différence relative entre les différentes révisions de critères de McDonald. On observe une augmentation du taux d'incidence de SEP définitive de 1.61 fois (IC 1.27 à 1.93) depuis la révision de 2005 par rapport aux premiers critères diagnostiques, de 2.21 fois (IC 1.78 à 2.76) de 2010 par rapport à 2005, et de 3.57 fois (IC 2.83 à 4.51) de 2010 par rapport à 2001.

Par ailleurs, dans notre cohorte, le temps nécessaire à l'établissement du diagnostic après un SCI se raccourcit au fur et à mesure des révisions des critères diagnostiques, se situant à 20 mois (médiane de 12 mois) pour les critères de 2001, à 14 mois (médiane à 8 mois) pour les critères de 2005 et à 8 mois (médiane à 4 mois) pour la révision de 2010, avec des différences statistiquement significatives (p -values respectives de 0.0115 en comparant les révisions de 2001 et 2005, <0.0001 pour les révisions de 2005 et 2010 et <0.0001 pour celles de 2001 et 2010). Le graphe suivant (figure 7) met en évidence la proportion de patients dans les 3 groupes différents (établis selon les diverses révisions) en fonction du délai entre le début de la maladie et l'établissement du diagnostic. Selon le test du khi-carré, les différences entre ces proportions sont significatives (p -value < 0.00001).

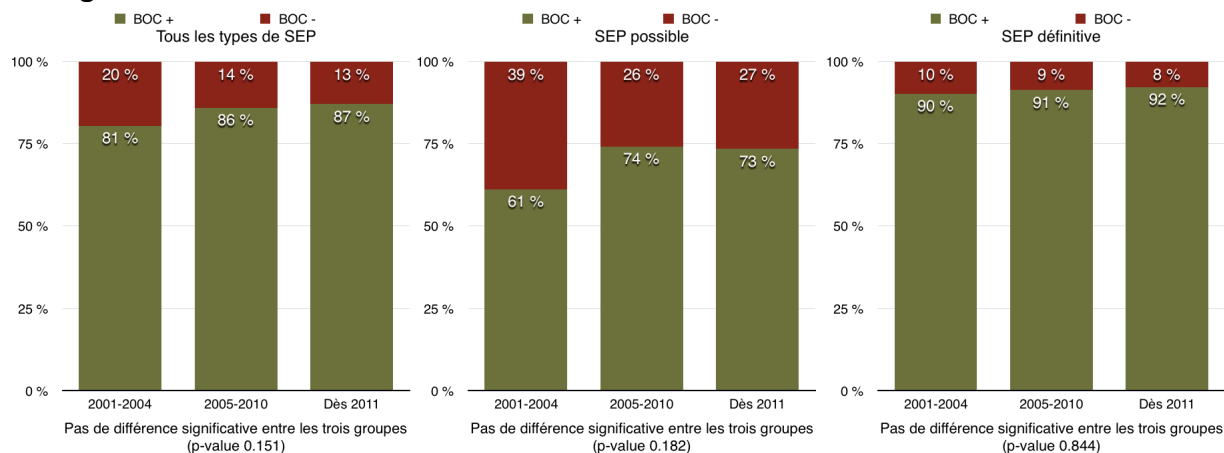
Figure



BOC

Les différentes révisions des critères diagnostiques ont eu impact limité sur la prévalence des BOC lors de SCI avec une augmentation de 61% à 74% de BOC+ avec la révision de 2005 et une légère diminution à 73% avec la révision de 2010, sans que ces changements soient significatifs. Concernant le groupe SEP définitive, les différentes révisions n'ont aucun impact sur cette prévalence (avec un passage de 90% à 91% puis à 92%). Pour tous les types de SEP confondues, la prévalence est légèrement plus élevée après la révision de 2005 (81% à 86%) puis se stabilise (à 87%) après la révision de 2010, sachant que ces derniers permettent essentiellement de détecter rapidement le sous-groupe de patients très actifs dès le début de leur maladie par rapport à 2005.

Figure 8



Les risques relatifs rapprochés (odd ratio) de développer une SEP définitive chez les patients avec une SEP possible, diagnostiquée selon les différentes révisions des critères McDonald, à 1 an, à 2 ans et à 3 ans, selon la positivité des BOC, sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 8 - OR selon années diagnostiques

Diagnostic	2001	IC	2005	IC	2010	IC
En 1 an	4.04	1.499- 10.889	2.397	1.113-5.16	4.366	1.63-11.69
En 2 ans	6.252	2.605- 15.007	3.034	1.476-6.236	4.583	1.816-11.565
En 3 ans	7.07	3.047- 16.405	2.663	1.324-5.357	4.297	1.739-10.62

Le tableau ci-dessous compare ces risques relatifs selon la réalisation des critères de DIS des patients avec une SEP possible décelée dès 2010. Comme vu précédemment, ces valeurs sont plus importantes lorsque les IRM ne remplissent pas les critères.

Tableau 9 – OR selon les critères de DIS selon Barkhof

DIS selon Barkhof	Positif (OR)	IC	Négatif (OR)	IC
Diagnostic en 1 an	2.514	0.808-7.823	19.385 *	1.069-351.388
Diagnostic en 2 ans	3.81	1.203-12.063	10	1.168-85.598
Diagnostic en 3 ans	3.185	0.937-10.822	12.571	1.465-107.89

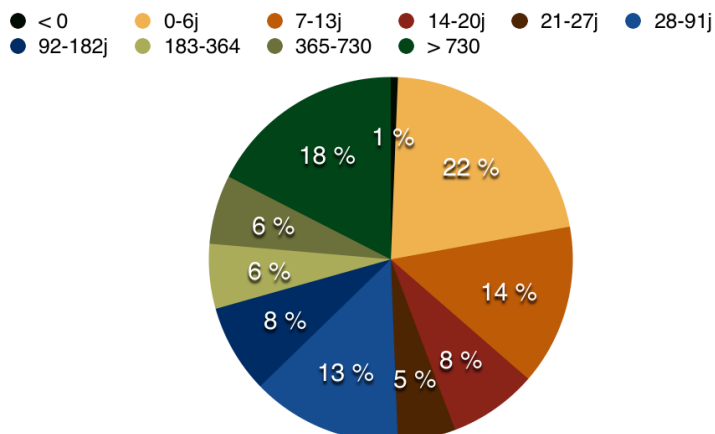
*Il est à noter, qu'en l'absence de patient sans BOC ayant développé une SEP à 1 an, nous avons considéré comme approximation de 0 une valeur de 0.5 afin de calculer l'OR.

3.5 Evolution de la positivité des BOC en fonction de la distance entre la PL et les 1ers symptômes

Répartition des groupes

Le graphe ci-dessous (figure 9) montre la répartition des PL par rapport à leur distance des 1ers symptômes. Nous observons que presque la moitié des PL (48.75%) sont faites durant le mois qui suit les premiers symptômes et plus de 75% durant la première année. Dans le quart restant, 75% des PL ont été faites tardivement, soit plus de 2 ans après l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

Figure 9

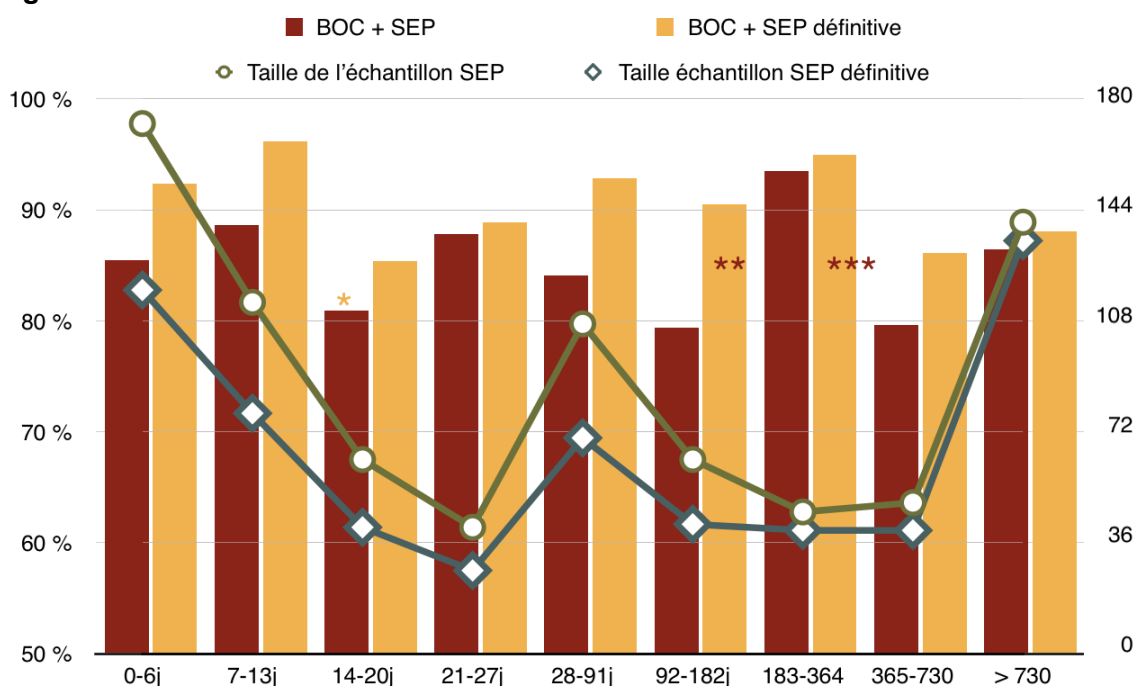


Evolution

L'évolution de la positivité des BOC dans le LCR en fonction de la distance de cette dernière par rapport aux premiers symptômes de la maladie est schématisée dans le graphique suivant (figure 10). Malgré une évolution non linéaire, nous pouvons noter un pic de positivité des BOC entre 183 et 364 jours. De plus, ce groupe montre une prévalence significativement différente du groupe le précédant (92 à 182 jours ; p-value 0.0398) et du groupe lui succédant (265 à 730 jours ; p-value 0.049).

Cependant, lorsqu'on prend en compte uniquement les patients avec une SEP définitive, en excluant les patients avec un SCI, cette évolution se modifie. Le pic de positivité de BOC entre 183 et 364 jours s'affaiblit tandis que les PL faites durant la 2ème semaine de la maladie clinique (entre 7 et 13 jours) dévoilent une positivité significativement plus élevée que celles faites la semaine suivante (p-value 0.034).

Figure 10



* différence significative selon test statistique du khi-carré à 4.474 (p-value 0.0344)

** différence significative selon test statistique du khi-carré à 4.228 (p-value 0.0398)

*** différence significative selon test statistique du khi-carré à 3.874 (p-value 0.049)

4. Discussion

Synthèse des résultats

Le but de cette étude est, dans un premier temps, d'évaluer la prévalence des BOC dans les stades précoces de la SEP RR en fonction des nouveaux critères diagnostiques de McDonald, prévalence encore jamais évaluée à ce jour. Puis, dans un second temps, il s'agit d'évaluer leur apport dans le diagnostic de la SEP RR.

La fréquence de positivité des BOC a été évaluée à 69.57% lors de SCI et à 90.89% lors de SEP RR, déjà dans des stades précoces de la maladie. Les BOC ont montré un pouvoir prédictif de SEP RR chez des patients avec un SCI, surtout lorsque l'IRM ne remplit pas les critères de dissémination dans l'espace.

Echantillon représentatif de la population avec SEP de base

Il s'agit également d'évaluer si notre échantillon est représentatif d'une population standard de patients avec un SCI ou une SEP RR. De fait, le pourcentage de femmes et l'âge au début clinique de la maladie correspondent à la moyenne pour les SEP définitive (50) et pour les SCI (51). Le type de présentation de la maladie est légèrement différent, avec plus de névrites optiques (27% vs 20%) et moins de présentations multifocales (10% vs 6%) (52). Lors de la comparaison entre les différentes années diagnostiques, la névrite optique comme symptôme annonciateur d'une SEP, est aussi significativement surreprésentée chez les patients diagnostiqués après 2010. Cette différence peut être expliquée par un biais de sélection, lié à des changements dans la prise en charge des névrites optiques, les ophtalmologues adressant plus fréquemment les patients pour un avis neurologique.

Sensibilité élevée des BOC selon les critères diagnostiques de McDonald

Les BOC sont présentes dans 85.38% des LCR analysés durant les 3 premières années de la maladie clinique chez des patients avec une SEP possible ou définitive, plus précisément, dans 69.57% lors de SEP possible et dans 90.89% lors de SEP définitive. Nos résultats correspondent à ceux d'une large méta-analyse qui prend en compte des articles de 1980 jusqu'à 2014, sauf dans le cas des SEP définitives, avec un résultat légèrement plus élevé dans notre cohorte (31). Concernant les différentes révisions des critères de McDonald, nos résultats sont discordants avec la littérature existante à ce propos. En effet, pour les patients avec une SEP définitive établie avant la révision de 2005, la positivité des BOC se situe à 90%, inférieure à une étude qui l'évaluait à 94.5% (33) mais qui incluait les patients avec une SEP RR et ceux avec une SEP progressive. Elle reste stable à 91% après la révision de 2005 alors qu'elle est évaluée à 82% selon une autre recherche (34).

Concernant les patients avec une SEP possible, la révision de 2005 a eu un impact plus important avec une fréquence de positivité estimée à 61% avant la révision et à 74% après la révision. Lors de l'établissement des critères de McDonald en 2001, les résultats sont plus ou moins similaires aux résultats obtenus lors de l'application des critères de Poser, compris entre 61% (35) et 63.46% (36) selon le moment de la PL. La fréquence de positivité des BOC après la révision de 2005 est plus élevée selon notre étude, en comparaison à d'autres études qui l'évaluent à 63% (34) et à 70% (23), sans que la date de la PL ne soit précisée. Après la révision de 2010, la sensibilité des BOC pour les SEP possible diminue légèrement à 73%.

Evolutivité du pattern des BOC

Dans ce contexte, lors d'absence de BOC dans le LCR d'un patient avec une SEP RR, il est important de remettre en question le diagnostic. Le LCR pourrait être analysé à nouveau, mais le résultat ne change presque jamais (53). Selon une étude (34), seuls 18% des LCR

BOC négatifs dans un stade précoce d'une SEP définitive, deviennent positifs dans un stade plus tardif. Ceci n'est pas tout à fait le cas lors d'analyse du LCR d'un patient avec un SCI. En effet, chez ces patients, pour lesquels l'absence de BOC est plus fréquente, le LCR se positive plus souvent par la suite (53). La majorité des recherches soutiennent une stabilité du pattern des BOC, mais souvent sur des suivis de seulement 2 ans (29). Par contre, une recherche portant sur une 2^{ème} PL effectuée plus de 10 ans après la première a montré des changements du pattern BOC, mais qui n'était pas en lien avec l'évolution de la maladie ni influencé par des traitements immunosuppresseurs/modulateurs tels que le rituximab et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, à l'exception du natalizumab (54) (29).

Notre collectif ne comprenait que peu de PL multiples pour un même patient, raison pour laquelle nous ne pouvons pas conclure sur l'évolution potentielle du pattern BOC. Par contre, notre recherche montre que les BOC sont présentes de manière plutôt stable en fonction de la distance par rapport aux 1ers symptômes. Avec une valeur qui reste toujours supérieure à 85% pour les SEP définitive (minimale à 85.37% durant la 3^{ème} semaine après le début de la maladie et maximale à 96.15% durant 2^{ème} semaine), sans augmentation linéaire en fonction du temps. Elle oscille entre 79.37% et 93.48% pour les SEP possible et définitive. Une autre recherche, utilisant les critères de Poser, soutient l'idée d'une stabilité du pattern des BOC, ne démontrant pas de différence significative de positivité des BOC lorsqu'elles ont été faites après le 1^{er} événement clinique (88.9%) et le second (98.1%) (32). En effet, il n'y aurait pas d'association entre la durée de la maladie et la positivité des BOC (p-value 0.8, chez des patients avec une SEP RR selon les critères de McDonald), bien que la majorité des patterns des BOC des 170 PL répétées de cette étude aient évolué d'absents à présents (34). Cela met en avant, la précocité des BOC dans la SEP. En effet, il a déjà bien été démontré que le début de la maladie commence de nombreuses années avant sa première manifestation clinique. La présence de lésions typiques à l'IRM chez des patients asymptomatiques (RIS) et de lésions antérieures à la première poussée clinique appuie cette idée. De plus, des études de SEP portant sur des familles entières ont montré que certains frères et sœurs ont des IRM présentant une démyélinisation et/ou une présence de BOC à la PL alors qu'une partie d'entre eux ne va jamais développer de SEP symptomatique (55). On peut noter un pic de positivité des BOC chez les patients avec une SEP définitive lorsque la PL a été faite lors de la deuxième semaine et lorsqu'elle a été faite entre 6 mois et une année. Ces deux pics pourraient représenter les moments où l'inflammation est la plus aiguë. Il serait intéressant d'évaluer le lien entre la positivité des BOC et le moment clinique durant lequel la PL a été faite, lors d'une poussée ou lors d'une période de rémission.

Différence entre les BOC + et les BOC -

Les patients avec une SEP mais des BOC absentes débutent plus souvent leur SEP avec une névrite optique ou avec des symptômes traduisant une atteinte du tronc cérébral ou du cervelet. Cette fréquence augmentée de névrite optique est déjà décrite dans la littérature (35). Au contraire, les patients avec un LCR positif pour les BOC commencent plus souvent une SEP avec une atteinte de la MEP. L'impact de ces symptômes de présentation sur le pronostic est débattu. Selon un article (52), les lésions du tronc cérébral et de la MEP augmentent le risque de handicap et les névrites optiques augmentent le risque de rechute à 2 ans, contrairement aux lésions de la MEP qui diminuent ce risque (HR 1.5). D'autres articles ne rapportent aucune différence entre les différentes localisations des SCI et le taux de conversion en SEP définitive, de même pour le score de handicap EDSS à long terme (12). L'âge précoce de présentation de la SEP est souvent associé à une progression du handicap plus lente (56). De nombreuses études (45) (57) mettent en avant un âge de présentation de la maladie plus précoce en présence de BOC. En effet, dans notre recherche, nous avons mis en avant un âge de début de la maladie plus tardif lors d'absence de BOC à la PL, avec un écart de 2 ans mais non significatif (p-value 0.0663). Comme l'on peut s'y attendre, lorsqu'on compare les IRM faites au moment des PL des patients avec un SCI, celles des patients ayant

une synthèse intrathécale d'IgG remplissent plus souvent les critères de DIS de Barkhof que celles appartenant à des patients sans synthèse intrathécale. En effet, la présence de multiples lésions SEP en IRM signe une atteinte plus diffuse du SNC et augmente significativement les possibilités de contact entre les lésions inflammatoires et les espaces liquidiens dans lesquels circule le LCR, permettant une extravasation des médiateurs et produits inflammatoires dans le LCR. Cependant, lorsque l'on s'intéresse aux IRM des patients avec un diagnostic de SEP définitive, il n'existe plus qu'une faible différence entre les IRM des patients avec BOC et sans BOC. Ceci infirme l'idée qu'il y aurait plus de lésions IRM au début de la maladie des patients avec BOC (56) (57). Ces différentes données ne nous permettent pas d'établir la présence de caractéristiques typiques de la maladie, en fonction du status des BOC, qui auraient un impact sur l'évolution de la maladie.

La qualité diagnostique des BOC

Selon la durée du suivi et la population étudiée, le risque de développer une SEP après un SCI varie de 42 à 82% (52). Ce risque augmente lors de la présence de BOC. En effet, selon la littérature, la recherche de BOC pour diagnostiquer une SEP a une forte valeur diagnostique (53). Selon différentes études, la sensibilité et la spécificité des BOC pour prédire une SEP avec l'application des critères de Poser varient, mais se situent au-dessus des 90% (32)(36). Le risque de conversion en SEP définitive après un SCI chez les patients avec des BOC varie beaucoup selon les études : il se situe à 9.88 (OR, 6.54-15.27) selon une large méta-analyse (31). Une étude récente prenant en compte des patients diagnostiqués entre 2005 et 2012, suivis sur une moyenne de 5 ans, évalue ce risque à 1.7 (HR, 0.87-3.32) (23), alors qu'une autre recherche a mis en avant un risque de conversion de 1.8 (HR, 1.2-2.9) (12), ainsi que 1.7 (HR, 1.1-2.7) selon une étude avec un suivi moyen de 50 mois et utilisant des critères diagnostiques antérieurs à la révision de 2010 (35). Selon notre étude, les BOC prédisent un risque triplé à 1 an (OR 3.38, 2.04-2.6), quadruplé à 2 ans (OR 4.23, 2.65-6.73) et 3 ans (OR 4.15, 2.66-6.46) de développer une SEP définitive, ce qui est moins important que pour la large méta-analyse (31). Dans notre étude, cette valeur prédictive est plus importante en 2001 pour évaluer le risque à 3 ans avec un OR de 7.07 (3.05-16.4), mais est plus importante en 2010 pour évaluer le risque de développer une SEP à 1 an avec un OR de 4.366 (1.63-11.69). Les valeurs plus élevées lors des critères de 2001 pourraient être expliquées par le fait qu'à ce moment-là les BOC faisaient encore partie des critères diagnostiques. Le risque de développer une SEP plus important à 1 an qu'à 3 ans depuis la révision de 2010 est sûrement en lien avec l'augmentation de la sensibilité des critères qui permettent un diagnostic plus précoce.

Par ailleurs, les BOC semblent ne pas prédire le moment de la rechute (12) ou du diagnostic. Selon notre recherche, la durée nécessaire à l'établissement du diagnostic est prolongée de 6 mois lors d'absence de BOC à la PL, mais sans que cette différence d'intervalle ne soit significative, contrairement, aux nombres de lésions à l'IRM, lesquelles ont un impact sur une conversion précoce en SEP définitive, selon d'autres études (52). Cependant, nos résultats concernant le moment durant lequel le diagnostic est établi et le nombre de patient avec un SCI qui n'ont toujours pas de SEP définitive après 3 ans vont aussi dans la direction d'un diagnostic plus rapidement établi avec des BOC positives. Il est donc possible que cette différence devienne significative si elle était appliquée à un plus grand échantillon.

L'intérêt des BOC lorsque l'IRM ne remplit pas les critères de DIS

Il est très intéressant de noter que les BOC perdent leur pouvoir prédictif lorsque l'IRM remplit les critères de DIS et au contraire gardent un pouvoir prédictif important lorsqu'elles ne les remplissent pas (2.63 1an, 3.95 2 ans, 3.72 à 3 ans). La présence de BOC augmente donc le risque de développer une SEP définitive chez un SCI, mais elle ajoute peu au risque établi grâce aux critères de Barkhof. Selon notre étude, il n'y a pas d'augmentation significative du risque de développer une SEP avec des BOC positives chez des patients avec une IRM

remplissant les critères de Barkhof.

Nos résultats soulignent l'importance de l'analyse du LCR lors de SCI, même si celle-ci ne fait plus partie des critères diagnostiques mandatoires McDonald 2010. Dans ce sens, une étude rétrospective sur l'application des critères diagnostiques révisés en 2010 a mis en évidence que 30% des patients diagnostiqués avec une SEP n'avaient toujours pas eu de nouvel événement clinique après 6 ans (58). Toutefois, notre étude n'a pas relevé un apport des BOC lors d'IRM remplissant les critères de DIS.

Le risque de développer une SEP après un SCI alors que l'IRM de base est normale s'élève uniquement à 20%, alors qu'il oscille entre 60 et 80% en présence de lésions (51). Le risque étant faible mais présent, il s'avère dès lors important de sélectionner dans cette population les 20% qui risquent de développer une SEP. Les BOC semblent très utiles dans cette situation. En effet, alors que seulement 12% des SCI sans BOC avec une IRM remplissant moins de 3 des 4 critères de Barkhof développent une SEP définitive, 34% des patients avec BOC ont développé une SEP. Dans une autre étude, 53% des SCI avec BOC positives mais IRM sans DIS ont développé une SEP, avec une moyenne de 3.8 ans (54). Nous avons pu confirmer cela avec un risque de développer une SEP définitive lors d'un SCI qui double, voire triple (2.63 à 1 an, 3.95 à 2 ans, 3.72 à 3 ans) en présence de BOC chez un patient avec une IRM ne remplissant pas les critères de DIS. Ce risque avait déjà été évalué chez les patients avec une névrite optique : 27% des névrites optiques avec BOC positives mais une IRM sans lésions ont développé une SEP définitive contre 4% des névrites optiques sans BOC (52). Ce risque varie de 2.75 à 171 (OR) en fonction de la durée du suivi, des critères diagnostiques utilisés et des méthodes d'analyse en laboratoire (54). Etant donné que les IRM normales sont encore plus fréquentes (50%) chez les patients avec une névrite optique (56), les BOC paraissent aider, dans une telle situation, à sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement. La sensibilité et la spécificité des BOC pour prédire la conversion en SEP lors d'IRM ne remplissant pas tous les critères de DIS, mais avec minimum de 2 lésions, serait même de 78% et 63% respectivement (59). D'ailleurs, cela est vérifié selon la révision des critères de 2010 : avec un risque de développer une SEP à 1 an augmenté de 19 fois (avec valeur approximative : cf. résultats) en présence de BOC et de 12 fois à 3 ans, renforçant l'utilité des BOC lors d'IRM négative en fonction de la dernière révision des critères de McDonald.

Les limitations de notre étude

Nous avons opté pour une étude rétrospective observationnelle, ce qui nous a permis d'analyser une grande population avec des informations relevées durant les 15 dernières années, mais qui est limitée par des suivis non standardisés, une absence d'analyse en double aveugle des IRM et du LCR et une absence de contrôle des facteurs modifiant la maladie tels que les traitements mis en place. La prise en charge des patients avec une SEP et le moment d'introduction des immunomodulateurs de fonds diffèrent beaucoup d'un pays à l'autre (58), ce qui a pu influencer nos résultats en comparaison à d'autres recherches ; toutefois, les patients de notre cohorte n'ont généralement pas reçu de traitement de fond au moment du bilan diagnostique, donc de la PL. De plus, il existe un biais de sélection, car lors de l'analyse des données, certains sous-groupes ont été sélectionnés et analysés et ils pourraient être différents du groupe des 800 PL. Il s'agit notamment des sous-groupes des 683 patients sélectionnés pour la comparaison des BOC positives et BOC négatives (avec sélection uniquement des PL faites entre 0 et 3 ans après le début des symptômes), des 58 PL (8.5%) mises de côté lors de la comparaison du risque de développer une SEP en l'absence ou présence des critères de DIS à l'IRM, ainsi que du sous-groupe des 648 patients qui ont été sélectionnés dans la comparaison entre les différentes années diagnostiques (PL faites entre 0 et 3 ans, début de la maladie dès 2001). Dans ces situations, nous pouvons supposer que les groupes comparés ont des populations similaires à la population générale. De plus, les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la maladie ne diffèrent pas significativement

d'un groupe comparé à l'autre. Le sous-groupe des 63 patients diagnostiqués après 2010 avec une IRM ne remplissant pas les critères de DIS n'a pas été comparé à la population générale. Les résultats étant pertinents, il serait intéressant que cela soit évalué dans d'autres protocoles de recherche de manière plus standardisée. Dans la population sélectionnée, nous n'avons pas exclu les patients qui étaient suivis au CHUV mais pour lesquels un diagnostic de SEP avait été établi dans un autre hôpital, voire à l'étranger, et pour lesquels l'application des critères diagnostiques pouvait être différente, les nouveaux critères n'étant pas toujours appliqués (60)(5). Les diagnostics ont été établis selon les différents critères de 2001, 2005 et 2010 ; cependant, les IRM étaient considérées comme positives lorsqu'elles remplissaient un minimum de 3 critères sur 4, ce qui correspond à l'application des critères de la révision de 2001 et 2005. Dans de futures études, il serait intéressant d'analyser l'utilité des BOC en présence de moins de 3 critères de Barkhof de DIS selon la révision de 2010.

5. Conclusion

Notre étude permet donc de confirmer la sensibilité élevée des BOC dans la SEP selon les nouveaux critères de McDonald. Elle met en avant le caractère précoce des BOC, qui sont présentes aussi bien au début de la maladie que dans des stades plus tardifs. Dès lors l'absence de BOC ne serait pas forcément représentative d'un stade très précoce de la SEP, mais doit inciter à l'exclusion de tout autre diagnostic différentiel. Cependant, les BOC semblent être peu utiles pour le diagnostic d'une SEP définitive lors d'un SCI en présence de critère de DIS, si ce n'est dans le but d'exclure une autre pathologie mimant la SEP. A l'inverse, les BOC pourraient être utiles pour anticiper un diagnostic de SEP confirmée lorsque l'IRM de base ne remplit pas les critères de DIS. Les BOC permettraient donc de diminuer le nombre de faux négatifs en l'absence de lésions à l'IRM, mais auraient un faible impact sur la diminution du nombre de faux positifs. Il serait très intéressant d'analyser de manière plus standardisée l'utilisation des BOC lors de la sélection des patients avec un SCI très suggestif d'une SEP, mais ne remplissant pas suffisamment de critères de Barkhof, ce qui peut avoir un impact sur la décision thérapeutique. Par ailleurs, l'impact des BOC sur le pronostic de la SEP en fonction des nouveaux critères diagnostiques n'a pas pu être établi selon les données relevées dans notre étude, mais il serait très intéressant de l'évaluer dans de futures études avec d'autres variables, telle que la progression de l'EDSS ou le nombre de poussées en fonction du temps.

6. Remerciements

Je remercie les personnes qui m'ont aidé à réaliser ce travail de maîtrise, notamment ma tutrice, la Dre Myriam Schluép, médecin adjointe au Service de neurologie du CHUV et co-responsable de l'Unité de neuroimmunologie – Sclérose en plaques, pour le suivi et la collaboration durant cette étude ainsi que le Prof. Pierre-Alexandre Bart, Directeur académique de l'Ecole de médecine de Lausanne et médecin adjoint au Service de médecine interne du CHUV, pour les corrections de mon travail. Je tiens aussi à remercier ma famille qui a participé à la relecture de mon travail ainsi que Joanna Gallay, pharmacienne doctorante au CHUV, pour son aide sur les statistiques.

7. Bibliographie

1. Schneider R, Euler B, Rauer S. Intrathecal IgM-synthesis does not correlate with the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *Eur J Neurol*. 2007 août;14(8):907–11.
2. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014 juillet;13(7):700–9.
3. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2014 avril;13(4–5):518–24.
4. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bemstock JD, Pluchino S. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. 2015 avril;127–128:1–22.
5. Depaz R, Aboab J, Gout O. Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. 2013 Oct;34(10):628–35.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 juillet;50(1):121–7.
7. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*. 2005 décembre;58(6):840–6.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
9. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008 Oct 31;372(9648):1502–17.
10. Avasarala JR. Clinically isolated syndrome — Rethinking the diagnosis. *J Neurol Sci*. 2015 juin;353(1–2):79–80.
11. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008 Nov;14(9):1157–74.
12. Ferraro D, Simone AM, Bedin R, Galli V, Vitetta F, Federzoni L, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands predict early conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome. *J Neuroimmunol*. 2013 Apr 15;257(1–2):76–81.
13. Gafson A, Giovannoni G, Hawkes CH. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Jan;1(1):9–14.
14. Joanna P, Inga G, Dagmara M-G, Anna C. Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2015 Sep;49(5):313–21.
15. Debouverie M. Est-il toujours utile de faire une ponction lombaire lors d’une suspicion de sclérose en plaques ? Oui. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Sep;171(8–9):605–6.
16. Fitzner B, Hecker M, Zettl UK. Molecular biomarkers in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Autoimmun Rev*. 2015 Oct;14(10):903–13.
17. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 mai;9(5):267–76.
18. Awad A, Hemmer B, Hartung H-P, Kieseier B, Bennett JL, Stüve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010 février;219(1–2):1–7.
19. Pröbstel A-K, Sanderson NSR, Derfuss T. B Cells and Autoantibodies in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015 Jul 21;16(7):16576–92.
20. Kim HJ, Biernacki K, Prat A, Antel JP, Bar-Or A. Inflammatory potential and migratory capacities across human brain endothelial cells of distinct glatiramer acetate-reactive T cells generated in treated multiple sclerosis patients. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2004 Apr;111(1):38–46.
21. Ireland SJ, Guzman AA, Frohman EM, Monson NL. B cells from relapsing remitting multiple sclerosis patients support neuro-antigen-specific Th17 responses. *J Neuroimmunol*. 2016 février;291:46–53.

22. Pikor N, Gommerman JL. B cells in MS: Why, where and how? *Mult Scler Relat Disord*. 2012 juillet;1(3):123–30.
23. Dalla Costa G, Passerini G, Messina MJ, Moidola L, Rodegher M, Colombo B, et al. Clinical significance of the number of oligoclonal bands in patients with clinically isolated syndromes. *J Neuroimmunol*. 2015 décembre;289:62–7.
24. Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L, Barger JL, Ragheb S, Fan B, et al. Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *J Neuroimmunol*. 2012 mai;246(1–2):85–95.
25. Haugen M, Frederiksen JL, Degn M. B cell follicle-like structures in multiple sclerosis—With focus on the role of B cell activating factor. *J Neuroimmunol*. 2014 août;273(1–2):1–7.
26. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of Ectopic B-cell Follicles with Germinal Centers in the Meninges of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Brain Pathol*. 2004 avril;14(2):164–74.
27. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):452–61.
28. Karrenbauer VD, Prejs R, Masterman T, Hillert J, Glaser A, Imrell K. Impact of cerebrospinal-fluid oligoclonal immunoglobulin bands and HLA-DRB1 risk alleles on brain magnetic-resonance-imaging lesion load in Swedish multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2013 Jan 15;254(1–2):170–3.
29. Axelsson M, Mattsson N, Malmeström C, Zetterberg H, Lycke J. The influence of disease duration, clinical course, and immunosuppressive therapy on the synthesis of intrathecal oligoclonal IgG bands in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013 Nov 15;264(1–2):100–5.
30. He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD009130.
31. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909–14.
32. Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC, et al. EARly differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol*. 2005 avril;62(4):574–7.
33. Imrell K, Landtblom A-M, Hillert J, Masterman T. Multiple sclerosis with and without CSF bands: clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):1062–4.
34. J Lechner-Scott BS. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011;18(7):974–82.
35. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13 Part 2):1079–83.
36. Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al. Clinically isolated syndromes A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):576–8.
37. Mero HL, Gustavsen MW, Sæther HS, Flåm ST, Berg-Hansen P, Søndergaard HB, et al. Oligoclonal Band Status in Scandinavian Multiple Sclerosis Patients Is Associated with Specific Genetic Risk Alleles. *PLOS ONE*. 2013 Mar 5;8(3):e58352.
38. Gustavsen MW, Viken MK, Celius EG, Berge T, Mero HL, Berg-Hansen P, et al. Oligoclonal band phenotypes in MS differ in their HLA class II association, while specific KIR ligands at HLA class I show association to MS in general. *J Neuroimmunol*. 2014 Sep 15;274(1–2):174–9.
39. Harbo HF, Isobe N, Berg-Hansen P, Bos SD, Caillier SJ, Gustavsen MW, et al. Oligoclonal bands and age at onset correlate with genetic risk score in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2014 May;20(6):660–8.
40. Álvarez-Cermeño JC, Villar LM. Multiple sclerosis: Oligoclonal bands—a useful tool to avoid MS misdiagnosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 juin;9(6):303–4.
41. Castellazzi M, Contini C, Tamborino C, Fasolo F, Roversi G, Seraceni S, et al. Epstein-Barr virus-specific intrathecal

- oligoclonal IgG production in relapsing-remitting multiple sclerosis is limited to a subset of patients and is composed of low-affinity antibodies. *J Neuroinflammation*. 2014;11:188.
42. Marques IB, Matias F, Silva ED, Cunha L, Sousa L. Risk of multiple sclerosis after optic neuritis in patients with normal baseline brain MRI. *J Clin Neurosci*. 2014 avril;21(4):583–6.
 43. Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Priore RL, Brownscheidle CM. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol*. 1997 Mar;41(3):392–8.
 44. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jan;60(1):27–30.
 45. Ferreira D, Voevodskaya O, Imrell K, Stawiarz L, Spulber G, Wahlund L-O, et al. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *J Neuroimmunol*. 2014 Sep 15;274(1–2):149–54.
 46. Koch M, Heersema D, Mostert J, Teelken A, Keyser JD. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007 juillet;14(7):797–800.
 47. Pelletier J. Est-il toujours utile de faire une ponction lombaire lors d'une suspicion de sclérose en plaques? Non. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Sep;171(8–9):607–10.
 48. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
 49. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800–5.
 50. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):3–13.
 51. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157–69.
 52. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2014 Dec;21(12):2065–71.
 53. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006 Nov 1;180(1):17–28.
 54. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013 Sep 15;262(1–2):1–10.
 55. Giovannoni G. How long is the presymptomatic phase of multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2016 May;7:12–3.
 56. Arrambide G, Sastre-Garriga J. Predictive markers of disease evolution after a CIS in everyday practice. *J Neurol Sci*. 2014 Aug 15;343(1–2):8–14.
 57. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009 Apr 15;279(1–2):21–5.
 58. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W, Pflieger C, Sousa L, Vernon K, et al. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jul;8:35–44.
 59. Giovannoni G, Bever CT. Patients with clinically isolated syndromes suggestive of MS: does MRI allow earlier diagnosis? *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):6–7.
 60. Boscá I, Magraner MJ, Coret F, Alvarez-Cermeño JC, Simó-Castelló M, Villar LM, et al. The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *J Neuroimmunol*. 2010 Sep 14;226(1–2):143–6.
 61. Lumley R, Davenport R, Williams A. Most Scottish neurologists do not apply the 2010 McDonald criteria when diagnosing multiple sclerosis. *J R Coll Physicians Edinb*. 2015 Mar;45(1):23–6.