

L'apport des larmes dans le diagnostic de Sclérose en plaques

Par le Pr Patrick Hautecoeur, GHICL, hôpital saint Vincent de Paul Lille

Le diagnostic de la sclérose en plaques repose, depuis Mac Alpine et Schumacher en 1965, sur des critères de dissémination dans le temps et dans l'espace¹.

Ces critères sont à la fois cliniques et paracliniques comme l'imagerie par résonance magnétique et l'examen électrophorétique du liquide céphalo-rachidien.

Les critères de Poser de 1983 étaient amplement fondés sur les résultats de la ponction lombaire, et définissaient les SEP comme cliniquement ou biologiquement définies.

Aujourd'hui l'IRM occupe une place majeure dans les critères internationaux de Mac Donald. Mais la ponction lombaire reste très souvent pratiquée par les neurologues et demeure essentielle dans les formes évoluant par poussée lorsque les critères IRM de dissémination spatiale ne sont pas retrouvés (critères

de Barkhof) ou dans les formes progressives primaires pour arguer d'une maladie inflammatoire.

La ponction lombaire

Une augmentation des Anticorps ou immunoglobines G (IgG) dans le liquide céphalo-rachidien ou cérébro-spinal (LCS) est connue de longue date (Kabat 1942, Link 1967). Elle témoigne d'une inflammation du système nerveux central. Parallèlement, une iso-électrofocalisation du liquide est pratiquée à la recherche de stigmata plus qualitatifs.

Par cette technique, les protéines vont migrer différem-

ment selon leur poids moléculaire et selon leur charge électrique sous l'effet d'un champ électrique.

Ainsi les immunoglobulines vont migrer jusqu'à leur point isoélectrique (neutralité électrique obtenue à un pH entre pH=8 et pH=9,2) et des bandes surnuméraires d'IgG (au minimum 3) apparaissent dans la SEP après cette isoélectrophorèse.

On les observe le plus souvent sous la forme de 7 à 15 bandes de migration dans cette zone attendue pour les immunoglobulines. La distribution particulière de ces (IgG) est appelée oligoclonales, du grec oligos signifiant peu. La technique se fait par immunofixation et la révélation par immunoblot.



Les larmes



¹ On appelle dissémination dans le temps la survenue de deux poussées à plus de 1 mois d'intervalle et dissémination dans l'espace l'atteinte de deux secteurs différents du système nerveux (par exemple une névrite optique suivie de troubles de la sensibilité)



La ponction lombaire est pourtant vécue comme un événement douloureux par les patients. La question de retrouver les mêmes anomalies dans un autre milieu liquidien plus accessible est des plus légitimes.

C'est ainsi que l'intérêt d'effectuer cette recherche de bandes oligoclonales dans les larmes fut évaluée à Lille dès 2001, le recueil étant relativement facile à mettre en œuvre.

Les données de la littérature étaient alors peu nombreuses et les résultats contradictoires (Coyle et al 1987, Metha et al 1987, Marva et al 1990, Liedtke et al 1992, Cowdrey et al 1993, Martino et al 1993, Hawkes et al 1994) s'expliquant sans doute par le type de recueil conduisant à une hypersécrétion lacrymale diluant le contenu. Les larmes sont un milieu complexe composé de 3 couches, muqueuse aqueuse et superficielle lipidique, contenant plus de 60 protéines différentes. 1 % de ces protéines proviennent du sérum dont

précisément les immunoglobulines, les autres étant synthétisée sur place comme la lactotransferrine, le lysosime ou la prealbumine lacrymale.

Cette étude a regroupé 123 patients dont 60 SEP. L'isoélectrophorèse fut réalisée à la fois dans le LCR, les larmes et le sérum. Mais la singularité de ce travail était représentée par la technique de recueil des larmes à l'aide de bandelette de Schirmer et non plus au moyen de tubes capillaires encore moins à l'aide d'oignons comme précédemment.

Le même profil fut retrouvé à la fois dans le LCR et les larmes dans 83 % des cas. Les performances de la recherche de bandes oligoclonales dans les

larmes étaient les suivantes : sensibilité à 72 %, spécificité à 84 % et valeur prédictive positive à 82 %.

L'intérêt porté à cette étude présentée devant la Société Française de Neurologie au cours des Journées de Langue Française de Neurologie d'avril 1999 et au club francophone de la sclérose en plaques en octobre 2003 nous a conduit à réaliser une deuxième étude cette fois-ci nationale et multicentrique afin de promouvoir l'analyse des larmes à la place de l'analyse du liquide céphalo-rachidien dont le prélèvement peut être difficilement supporté par le patient.

Cette étude porta sur 134 patients présentant une primo manifestation ou syndrome cliniquement isolé (SCI ou CIS) avec lésions à l'IRM et ayant débuté dans les 3 mois, très évocatrice de première poussée de SEP.

Les bandes oligoclonales étaient présentes dans 63.8 % des LCS et 42 % des larmes. Le profil était le même dans les 2 milieux. La concordance atteignait les 80 %. Mais surtout aucun faux positif n'était retrouvé. C'est-à-dire que si le résultat des larmes était positif, le LCS l'était aussi. On pouvait ainsi éviter la ponction lombaire chez 42 % des patients.

	Larmes	LCR
Sensibilité	72 %	75 %
Spécificité	84 %	86 %
Capacité informative	75 %	91 %



La lecture de cette isoélectrophorèse sur gel d'agarose combinée à l'immunoblot des IgG était néanmoins plus difficile avec le liquide lacrymal que le LCS car de faible concentration avec parfois une dilution induite par le larmolement réactionnel à la pose de la bandelette dans le cul de sac.

Une étude complémentaire (étude POLAR) portant sur plus de 200 CIS vient de débiter afin notamment d'améliorer la lecture devenue plus automatique, de la diffuser dans les centres spécialisés et d'étudier la valeur prédictive pronostique de ces résultats à moyen et long terme.

Une autre étude portant cette fois-ci sur 100 patients présentant une forme primaire progressive a également débuté cette année.

La durée prévue est de 4 ans. Bien évidemment l'étude des larmes est couplée à celle du LCS et de l'IRM, outil indispensable au diagnostic de ces formes plus tardives.

Les résultats préliminaires semblent montrer que la ponction lombaire pourrait être évitée dans une grande majorité des cas. Une double lecture en aveugle renforcera la solidité des résultats.

L'objectif de ces études est simple mais ambitieux : éviter la ponction lombaire le plus souvent possible dans les cas où elle s'avère indispensable au diagnostic pour instaurer au plus vite un traitement sans aucun doute diagnostique.



"I have nothing to offer but blood, toil, tears and sweat"

"Je ne peux vous offrir que sang, labeur, larmes et sueur."

SEP et profil oligoclonal des immunoglobulines dans les larmes. G Forzy, P Gallois, P Hauteceur. Ann Biol Clin, 1999 ; 57 : 240-1.

Silver stained isoelectrophoresis of tears and cerebral fluid in Multiple sclerosis. Devos D, Forzy G, de Seze J, Cailleux S, Louchart P, Gallois Ph, Hauteceur P. J Neurol, 2001 ; 248 : 672-75

Tear analysis in clinically isolated syndrome as new multiple sclerosis criterion. Calais G, Forzy G, Crinquette C, Mackowiak A, de Seze J, Blanc F, Lebrun C, Heinzlef O, Clavelou P, Moreau T, Hennache B, Zephir H, Verier A, Neuville V, Confavreux C, Vermersch P, Hauteceur P. Mult Scler. 2010 Jan;16(1):87-92