## Indications du dosage des CLL

### A. CLL monoclonales

#### 1. Suspicion et suivi des pathologies lymphoprolifératives B

##### *a) Myélome*

Le Myélome Multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique et produisant des Ig monoclonales et/ou des CLL monoclonales.

Il représente 10% des hémopathies malignes et 1% des pathologies malignes (Angtuaco et al., 2004).

Cette pathologie a une incidence en constante augmentation chez les hommes et les femmes en France. La prolifération de plasmocytes s'accompagne généralement d'ostéolyse avec donc des atteintes cliniques osseuses (fractures, tassements osseux, douleurs) parfois révélatrices de la pathologie (80% des patients) (Niesvizky and Warrell, 1997). Ces atteintes sont très souvent accompagnées d'anémie, d'une augmentation de la vitesse de sédimentation, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale avec protéinurie significative et d'une immunoglobuline monoclonale.

Les complications (infection, neurologiques) peuvent être révélatrices de la pathologie.

Cette maladie peut être classée en fonction du type de chaîne lourdes (Gamma, Mu, Alpha, Epsilon, Delta) ou du type de chaînes légères (K, L). Les myélomes à IgG représenteraient 55%, à IgA 20% et ceux à CL jusqu'à 14%. Les myélomes à IgD sont plus sévères et très souvent associés et des taux très élevés de CLL mc. Les myélomes à IgM ou IgE sont exceptionnels.

Le myélome est à distinguer du MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) qui est un état pré-myélomateux très fréquent à partir de 60 ans.

Le diagnostic différentiel est également à faire avec la maladie des chaînes lourdes (alpha ou gamma) ou on assiste à une infiltration de plasmocytes au niveau tissulaire avec production de chaînes lourdes sans CL associée.

L'étiologie est inconnue mais des facteurs de risques sont suspectées comme l'expositions aux produits chimiques comme les pesticides qui pourraient augmenter significativement

l'incidence des myélomes chez les personnes couramment exposées (Viel and Richardson, 1993). L'origine oncogénétique n'est pas à exclure.

La physiopathologie serait une diminution d'apoptose cellulaire, une production excessive de cytokines (induisant l'augmentation de l'Osteoclast activating factor) par les plasmocytes et une augmentation à la fois de la viscosité sanguine et un risque d'infection lié à l'accumulation de ces Ig monoclonales inefficaces et une diminution des Ig polyclonales.

Le diagnostic se fait d'abord en constatant un envahissement de plasmocytes au niveau médullaire mais aussi, en plus du bilan Hématologique/Biochimique de routine indiquant les anomalies classiquement retrouvées, une éléctrophorèse qui va servir de dépistage et suivi des dysglobulinémies. Cette méthode doit s'accompagner d'un dosage pondéral des Ig, un dosage des CLL, d'un immunotypage en électrophorèse capillaire (ou immunofixation) et d'une recherche de protéine de BENCE-JONES dans les urines et de ses éventuelles conséquences tubulaires (voir plus loin).

Introduit en 2001, le dosage des CLL sériques permet d'évaluer le risque de progression de la pathologie et la réponse au traitement (Milani et al., 2016). Il a surtout permis d'analyser les myélomes avec absence d'Ig monoclonale (myélomes non ou peu sécrétants) (Drayson et al., 2001) qui se révèlent par une production d'une CLL mc souvent de faible abondance. Le dosage des CLL est significativement corrélé à l'activité de la pathologie.

Dans le MGUS, la détection de chaînes légères d'Ig monoclonales avec modification de ratio (<0,26 ou >1,65) serait un facteur significatif de progression vers la malignité (Rajkumar et al., 2005).

Par ailleurs, le groupe de travail international révisé sur le myélome (IMWG) conseille d'utiliser la différence entre la CLL pathologique et la CLL non impliquée (iCLLC/niCLL) comme biomarqueur pour le MM justifiant un traitement. Récemment, une nouvelle définition du risque d'évolution à haut risque vers le MM inclus ce rapport iCLL/niCLL.

#### *b) Waldenstrom*

Décrite pour la première fois en 1944 par le médecin suédois Jan G. Wandenstrom, la macroglobulinémie de Waldenstrom est une pathologie à lymphoplasmocytes indolente caractérisée par l'infiltration dans la moelle osseuse de cellules tumorales sécrétrices d'IgM

monoclonale. La survie à 5 ans de cette pathologie va de 87% à 36% pour les pronostics les plus sévères (Morel et al., 2009).

Le score pronostic international de la macroglobulinémie de Waldenström (ISSWM). Les critères sélectionnés (l'âge, l'hémoglobine, la Béta2macroglobuline, le nombre de plaquettes, le dosage des IgM monoclonales) sont définis avec des valeurs seuils spécifiques permettant de classer les patients.

| Adverse Characteristics |
|---|
| Age >65 y |
| Hemoglobin ≤11.5 g/dL |
| Platelet count ≤100 × 109/L |
| $B_2$-microglobulin >3 mg/L |
| Monoclonal IgM concentration >7.0 g/dL |
| Low risk: Age <65 y and 0 or 1 adverse characteristics Intermediate risk: Age >65 y or 2 adverse characteristics High risk: More than 2 adverse characteristics |

*Tableau regroupant les critères de classification de la maladie de Waldentrom (Score ISSWM)*

Cette hémopathie reste plutôt rare en France avec une incidence nationale moyenne entre 1,21 et 4,56 cas/ 100000 habitants(regroupant gammapathie monoclonales à IgM et Waldenstrom (Alix et al., 2016). Il n'y a pas de différence d'incidence chez les hommes et les femmes mais elle est globalement plus élevée chez les personnes âgées (moyenne d'âge autour des 65 ans) (Wang et al., 2012). Cependant, l'âge avancé, le sexe masculin et les personnes de couleurs noir sont significativement associés à un mauvais pronostic (Castillo et al., 2014)

La pathologie est classée en 2 groupes : un groupe avec une prédominance d'infiltration de cellules tumorales dans la moelle osseuse et un groupe avec prédominance d'hyperviscosité (caractérisés par des céphalées, fatigue, epistaxis, neuropathies, splénomégalie, troubles

visuels voir coma). Une propriété cryoglobulinémique (Néel et al., 2014), le développement d'anémie hémolytique (agglutinines froides) et le développement d'amylose (Palladini and Merlini, 2013) ont été rapportés chez ces patients.

Des mutations de CXCR4 et de MYD88 (Ondrejka et al., 2013) sont des mutations retrouvées respectivement chez 30% et 90% des patients (Hunter et al., 2014). Le type et la combinaison de mutations ont un impact sur le pronostic du patient et l'émergence de résistance au traitement.

Au niveau biologique, on remarque une leucocytose normale ou augmentée (entre 4 et 15 G/L), une anémie (très souvent normocytaire normochrome ; une anémie hémolytique est très souvent retrouvée chez 8% des patients), les plaquettes sont normales ou abaissées. Il existe souvent une perturbation de l'hemostase primaire.

La moelle osseuse est généralement riche avec une infiltration entre 30 et 80% de LyB et plasmocytes. La VS est accélérée, la protidémie augmentée et l'analyse immunochimique révèle un pic étroit à l'électrophorèse des protéines caractérisé en immunofixation ou immunotypage.

Il faut couramment faire la différence de cette maladie avec la LLC B, la maladie des agglutinines froides, le lymphome lymphoplasmocytaire B, qui sont des lymphopathies B avec IgM et également la différencier de situation de cancers, d'infections, de collagénose ou encore de cirrhose.

L'évolution est habituellement lente et les complications sont de type thrombose, AHAI, cytopénies + infections par envahissement médullaire, complications hémorragiques.

Le progression de la maladie et la réponse au traitement sont généralement évaluées par le taux d'IgM monoclonale (Kimby et al., 2006). Les CLL apportent un complément de suivi, de pronostic et de progression précoce (lorsque les valeurs sont plus grandes de 25% de la limite supérieure des valeurs normales de chaînes légères) de l'hémopathie. Elles peuvent aider les cliniciens à distinguer les MGUS du Waldenstrom par la mesure de ces dernières dans le sérum (+ ratio K/L) (Leleu et al., 2011) et grâce à leur demi-vie courte, permet d'évaluer la réponse au traitement (chez les patients sans atteinte rénale).

Enfin , les taux de CLL sont, selon certains auteurs, significativement corrélés aux taux d'IgM monoclonales mais peuvent en plus permettre d'avoir une idée sur la progression de la pathologie (des taux initialement élevés de CLL avec progression trop rapide suite à la mise en place de traitement pourrait être un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de Waldenstrom, mais cela n'a été prouvé que chez les patients Myélome multiple (van Rhee et al., 2007).

### *c) La Leucémie lymphoïde chronique*

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale avec infiltration médullaire, sanguine et parfois ganglionnaire. Ce sont des LyB de morphologie normale.

La LLC est beaucoup plus présente chez l'homme (3,5 cas/100000 hbts) que chez la femme (1,6 cas/100000 hbts). Elle demeure ainsi la leucémie la plus fréquemment retrouvée en France ("Cancers," n.d.).Ainsi la prévalence augmente avec l'âge (âge médian autour des 65 ans).

Les circonstances de découverte sont des adénopathies superficielles (80% des cas) mobiles, fermes, indolores et symétriques, non inflammatoires d'apparition lente. Une spénomégalie modérée et plus rarement une hépatomégalie peuvent être retrouvées. Dans d'autres cas, elle peut être révélée par des complications infectieuses ou des anémies hémolytiques auto-immunes. Il est possible de retrouver chez certains patients des formes asymptomatiques avec un pourcentage estimé à 3,5%.

Au niveau biologique, on retrouve une hyperlymphocytose sanguine classiquement supérieure à 5G/L ("Hémogramme," n.d.) et peut atteindre des chiffres faramineux (jusqu'à 200 G/L). Les PNN ont un chiffre normal mais une neutropénie peut se révéler par la suite. Le taux d'Hb peut être normal ou abaissé avec une anémie généralement normocytaire normochrome. Nous pouvons retrouver aussi une anémie hémolytique auto-immune. Le taux de plaquettes est normal ou abaissé (origine centrale ou périphérique). Au frottis sanguin, nous retrouvons cette hyper-lymphocytose avec des ombres de Gumprecht qui sont des cellules lymphoïdes cassées avec une membrane nucléaire interrompue.

La classification de cette pathologie est basée sur le score de MATUTES (Matutes et al., 1994), comprenant l'expression de 5 marqueurs (CD22,CD5,CD23,FM7,Ig de surface monotypique).

Dans une étude menée chez des patients atteints de LLC, 44% ont une CLL monoclonale et 75% ont des CL détectables en excès dans le sérum (Martin et al., 2007). La même étude retrouvée 42% des patients LLC positifs avec une protéine de Bence-Jones après concentration (sachant que la recherche de PBJ n'est pas systématiquement faite chez ces patients).

La synthèse de CLL dans la LLC dépend du degré de maturation des LyB malins et donc de la capacité à sécréter des chaînes légères et une Ig monoclonale. Lorsqu'elles sont sécrétées, le dosage des CLL serait un biomarqueur de détection précoce de cette pathologie. Une étude suggère une corrélation entre pronostic de LLC, le ratio K/L (Pratt et al., 2009) et le dosage K+L (liés à l'activité biologique des LyB malins) (Morabito et al., 2011). Cela permettrait d'identifier précocement les patients de mauvais pronostic et démarrer rapidement un traitement (Yegin et al., 2010).

## 2. Suspicion de maladie de dépôt de CLL

### *a) Amylose immunologique*

Décrite pour la première fois en 1842 par Rokitanski et nommée en 1855 par Virchow (du fait de sa coloration en bleu-violet après mélange à l'acide sulfurique/iode), l'amylose est une pathologie secondaire au dépôt de protéines amorphes fibrillaires (conformation Béta plissée) (Grateau et al., 2005). Elle peut être constituée par différentes protéines et se déposer sur différents organes. Il existe différents types d'amylose classées en fonction du type de protéines déposées et de l'étiologie : amylose héréditaire, primitive ou secondaire. On peut retrouver une forme disséminée ou localisée, asymptomatique ou de mauvais pronostic (Bellotti et al., 2007).

L'amylose AL est la forme la plus répandue (500 cas par an en France mais généralement plus fréquemment retrouvée dans les pays industrialisés (Cazalets et al., 2003). L'âge moyen est autour de 60-65 ans. Elle est liée à la prolifération de population lymphoïde B monoclonale synthétisant des CLL : MGUS ++, Myélome, Waldenstrom, LLC ou lymphome.

Ces CLL sont endocytées par des macrophages, clivées et la partie variable des CLL sont relarguées sous une forme agrégée mal repliée qui se dépose au niveau tissulaire pour induire une pathologie inflammatoire.

L'amyloïgénicité dans l'amylose AL dépend du type de chaîne légères prédominant sachant que la chaîne L est plus amyloïdogène que la chaîne K (Gilles, 2000). Les atteintes sont multi-viscérales avec une prédominance pour le cœur et le rein.

Le diagnostic était suspecté par la présence d'une Ig monoclonale complète ou d'une CLL dans le sérum ou dans les urines. Depuis la mise en place du test de dosage des CLL, l'apport de la biologie a grandement été augmenté. Ces dosages ont amélioré le diagnostic précoce et la prise en charge rapide. Le diagnostic reste cependant basé sur l'analyse histologique (coloration au rouge Congo) et la caractérisation immunohistochimique pour détecter la présence de CLL dans les dépôts tissulaires. La présence d'un ratio K/L modifié dans le sérum peut justifier la répétition des études histologiques.

La réponse au traitement et surtout la détection d'une rechute précoce est également mesurée par le suivi quantitatif des CLL dans le sang (Abraham et al., 2003). La réponse hématologique efficace au traitement est définie par la réduction de 50% par rapport au dosage initial des CLL (corrélation entre réponse hématologique et survie prouvée par certains auteurs (Lachmann et al., 2003).

### *b) Syndrome de Randall*

Le syndrome de Randall est une néphropathie liée au dépôt non organisé de chaînes légères, chaînes lourdes ou les deux. Histologiquement il s'agit d'un dépôt linéaire diffus continu non organisé au sein des membranes basales tubulaires, glomérulaires et vasculaires rénales.

En 1973, Antonovych décrivait déjà la présence de chaînes légères rénales qui ressemblaient à une glomérulosclérose diabétique confirmée quelques années après par Randall et son équipe (Randall et al., 1976).

La fréquence de cette maladie est mal connue mais estimée à 0,47% après analyse de 7241 biopsies par une équipe de chercheurs (Lin et al., 2001)

En termes de clinique, il existe une insuffisance rénale chronique dans 90% des cas qui serait précoce, variable en termes de sévérité, allant de la néphropathie glomérulaire jusqu'au

syndrome néphrotique en passant par une protéinurie significative dépassant les 1g/24h (albumine+ Chaîne légère libre souvent de type K). On retrouve également une hématurie et une HTA. Les localisations rénales sont possibles mais souvent asymptomatiques.

La physiopathologie de cette maladie aurait probablement deux origines : caractéristiques physico-chimique particulière de l'Ig et l'induction de matrice extracellulaire potentiellement induite par l'Ig en cause. La propriété de néphrotoxicité serait associée à une mutation au niveau du domaine variable des chaînes légères (Cogné et al., 1991) ou à un défaut de N-Glycosylation sur ce même domaine. Concernant les chaînes lourdes, il s'agirait de mutation sur le domaine CH1, CH2 ou la région charnière de l'Ig.

Comme l'amylose immunologique, le diagnostic est histologique sur biopsie rénale avec une étude par immunofluorescence avec des anticorps spécifiques d'Ig ou des chaînes légères.

Le myélome est associé dans 30-50% des cas pour les syndromes de Randall à chaîne légère et dans 17-25% des cas de syndrome de Randall à chaîne lourdes. Il faut donc rechercher un myélome lorsque cette pathologie est suspectée ou avérée (Ronco et al., 2006). Il peut également s'agir d'une MGUS (15 à 40% des cas) et dans 15-30% des cas, aucune chaîne légère ni aucune Ig n'est retrouvée dans le sang/urine par méthode électrophorèse/immunofixation. La présence concomitante de maladie de Waldenstrom ou syndrome de POEMS sont exceptionnels (Bridoux et al., n.d.).

Le dosage par des CLL et le calcul du ratio K/L permettent d'évaluer initialement l'état du patient et évaluer la réponse thérapeutique. La chaîne légère retrouvée est de type K dans 80% des cas de Randall à chaînes légères et $\gamma$ pour les Randall à chaîne lourdes.

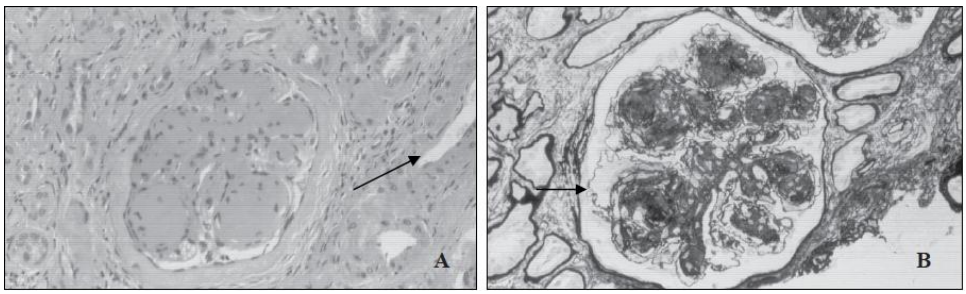


***Figure 25**. La glomérulosclérose au cours de la maladie de Randall (Bridoux et al.)*

### 3. Les Neuropathies périphériques dysglobulinémiques

Ce sont des neuropathies périphériques associées à des Ig monoclonales dont 30 à 80% sont des IgM; 6-30% des IgG et 15-20% des IgA (Nobile-Orazio et al., 1992).

Une activité autoimmune de ces immunoglobulines monoclonales est très rare pour les IgG et IgA. Par contre, elle est plus fréquente en cas d'une IgM monoclonale (Nobile-Orazio et al., 1994). Ces anticorps sont dirigés contre certaines molécules des nerfs périphériques et dans 50-80% c'est une réactivité l'épitope HNK-1 de la MAG (myelin associated glycoprotein) (Kelly et al., 1988).

#### *a) Les neuropathies anti-MAG*

La MAG est une glycoprotéine associée à la myéline exprimée par les cellules de Schwann du SNP et les oligodendrocytes du SNC. Elle un rôle de molécule d'adhésion (Schachner and Bartsch, 2000), contrôlerait le diamètre axonal des neurones et maintiendrait l'intégrité structurale de la myéline. Les anticorps anti-MAG entrainent une décompaction de la myéline et donc une perturbation du transport axonal.

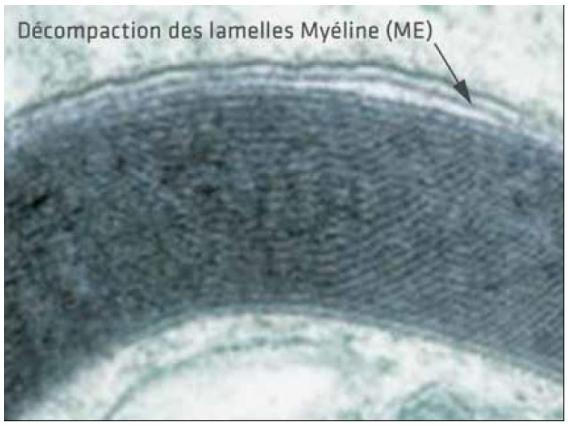


***Figure 26.***

*Aspect en microscopie électronique de l'aspect typique de décompaction de la myéline lié au dépôt d'IgM anti-MAG ("Dysglobulinemie et neuropathies neurologies 2012.pdf," n.d.)*

Au niveau clinique, on retrouve une atteinte sensitive progressive associée à une ataxie propioceptive et souvent un tremblement d'attitude aux membres supérieurs. Une atteinte motrice est possible mais rare. Les douleurs neuropathiques sont rares. Elle débute tardivement avec des atteintes symétriques/distales et une mauvaise réponse aux traitements (Simmons et al., 1993).

Il existe une prédominance chez les hommes avec un âge de survenue entre 40 et 75 ans.

Le diagnostic repose sur l'éléctrophysiologie (Attarian et al., 2001), sur la mise en évidence d'IgM monoclonale à l'électrophorèse/Immunotypage/immunofixation et au dosage spécifique des anticorps anti-MAG ou anticorps anti-HNK-1 (Delmont et al., 2019) par méthode ELISA. La prise en charge thérapeutique est discutée (Ramchandren and Lewis, 2009). L'équipe a déterminé que le Rituximab pourrait être utile dans certaines formes atypiques (Gazzola et al., 2017). Aucun autre traitement n'a clairement prouvé son efficacité. Un essai thérapeutique Européen de phase I et de phase II, coordonnés par l'équipe marseillaise et promu par la société suisse Polyneuron et en cours et vise la neutralisation in vivo des autoanticorps.

### *b) Le canomad*

Le CANOMAD pour neuropathie chronique avec ataxie, ophtalmoplégie, atteinte cutanée , IgM mc, activité agglutinine froide. Il s'agit d'une pathologie ou une IgM monoclonale avec une activité anti-ganglioside di-sialylés (groupement di-sialosyl porté par le GD1b, le GD3, le GT1b et le GQ1b) (Willison et al., 2001).

Cette pathologie concerne les hommes de 50-60 ans. Il s'agit d'une ataxie sensorielle avec douleurs neuropathiques des membres inférieurs accompagnés de paresthésies. Dans 90% des cas, une évolution lentement progressive vers des troubles de l'équilibre, un déficit moteur avec des troubles oculo-bulbaires.

Au niveau biologique, il existe une dissociation albumino-cytologique dans le LCR, une IgM monoclonale très discrète (difficile à détecter)c(MGUS dans 80% des cas) et la présence d'anticorps anti-gangliosides di-sialylés.

La principale approche thérapeutique efficace est la perfusion d'IgIV (Attarian et al., 2010)

### *c) Le POEMS syndrome*

C'est une affection multi-systémique. POEMS syndrome pour Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, composant monoclonal, atteinte cutanée. D'autres symptômes sont rapportés : Œdème papillaire, anasarque, fièvre, sueur, hippocratisme digital, atteinte rénale, oblitération artérielle, hypertension artérielle pulmonaire, thrombocytose, polyglobulie.

Il s'agit d'une maladie rare mais fortement évolutive, avec comme principal signe la présence d'une neuropathie sensitivo-motrice accompagnée d'une Ig monoclonale le plus

souvent IgG L ou IgA L, généralement en quantité faible et sans activité anticorps ni dépôt au niveau des tissus (Soubrier et al., 1994). L'Ig monoclonale est une MGUS, soit lié à un myélome ou un plasmocytome (Dispenzieri et al., 2003).

On retrouverait également constamment une augmentation du facteur VEGF. Les Interleukines IL-1 / IL-6 seraient également possiblement impliqués dans la physiopathologie sans grande certitude (Gherardi et al., 1996). On la retrouve souvent chez les hommes entre 40-50 ans avec un délai diagnostic qui est assez long (14 mois).

Au niveau biologique, sachant que la dyscrasie plasmocytaire est constante dans cette pathologie, on retrouve un pic étroit à l'électrophorèse des protéines, souvent constitué de chaînes légères. L'analyse par Immunotypage/immunofixation + recherche de chaînes légères dans les urines révèle l'Ig monoclonale quasiment toujours de type L, associée ou non à une Ig complète.

### B. CLL polyclonales

#### 1. Par défaut d'élimination (Insuffisance rénale)

Les chaînes légères sont synthétisées en excès dont certaines vont se lier aux immunoglobulines. Nous avons une synthèse de 500 mg par jour dont 1 à 10 mg sont éliminées en 24H. La survenue d'insuffisance rénale va avoir comme conséquence une augmentation de ces CLL dans le sérum.

Plusieurs études ont analysé ces CLL comme biomarqueur biologique ou comme actrices dans la pathologie.

L'augmentation de concentration des CLL est corrélée avec le degré d'insuffisance rénale (Hutchison and Landgren, 2011). L'accumulation des CLL aggrave la maladie rénale (effet cytotoxique sur les tubules proximaux par augmentation du stress oxydant) (Pote et al., 2000).

La concentration des CLL varie avec les différents types de pathologies rénales : cette concentration est plus élevée chez les patients atteints de néphropathie diabétique par rapport aux autres pathologies rénales, possiblement du fait de l'inflammation chronique retrouvées chez ces patients (van der Heijden et al., 2006).

Les valeurs normales du ratio K/L est situé entre 0,26 et 1,65. Ces valeurs du ratio doivent être modifiées chez l'insuffisant rénal pour passer à 0,37-3,1 du fait de l'augmentation de concentrations des chaînes K (élimination par le système réticulo-endothélial des chaînes chez les patients IR avec une élimination supérieur des L par rapport aux K (BRADWELL, 2005).

Une autre équipe a démontré un rôle « immunosuppresseur » des CLL. Elles inhibent les fonctions des polynucléaires neutrophiles (Cohen et al., 2001).

Enfin, chez les patients insuffisants rénaux chroniques, il existe une inflammation chronique avec le risque majeur de mortalité cardio-vasculaire. Cette inflammation chronique est en cause dans l'activation du système immunitaire et donc dans la synthèse des CLL qui vont à leur tour provoquer un stress oxydant et augmenter cette insuffisance rénale : un cercle vicieux (Hutchison et al., 2014) qui évoque que le taux de CLL chez l'insuffisant rénal puisse prédire le risque de mortalité chez ces patients.

### 2. Par excès de production (Maladies autoimmunes et inflammatoires)

Comme mentionné dans la partie précédente, le syndrome inflammatoire et l'activation du système immunitaire (dont l'immunité adaptative) va avoir pour conséquence une synthèse accrue de CLL. Cette synthèse est corrélée avec la progression et la sévérité des maladies inflammatoires (Thio et al., 2008). Leur rôle exact dans l'inflammation n'est pas exactement connu mais plusieurs hypothèses sont proposées :

- activité anti-angiogénique (Boivin et al., 2004),
- activité prothrombinase (Thiagarajan et al., 2000),
- action protéolytique (Sun et al., 1994),
- activation du Complément (Jokiranta et al., 1999),
- interaction avec des facteurs chimiotactiques (Edmundson and Ely, 1985),
- liaison à des peptides opioïdes (Edmundson et al., 1987).

Elles pourraient aussi induire l'activation des mastocytes (leur dégranulation est associée aux maladies inflammatoires chroniques avec relargage de médiateurs pro-inflammatoires) (Theoharides et al., 2007). Les mastocytes sont associées par exemple aux pathologies allergiques (asthme, rhinite non allergique), pathologies inflammatoires intestinales

(l'activité inflammatoire intestinal a été significativement réduite par un antagoniste de chaînes légères dans un model expérimental (Thio et al., 2008).

La cinétique des CLL a été comparée à celle de la CRP dans l'inflammation chronique. On observe cependant une faible corrélation entre les deux paramètres avec une grande différence sur leur cinétique (Burmeister et al., 2014).

Les taux de CLL sont augmentées dans les maladies auto-immunes (Gottenberg et al., 2007) et sont le reflet de l'activité des clones B auto-immuns. La concentration des CLL mais pas celle des Ig est corrélée avec l'activité des maladies autoimmunes. Ce seraient des marqueurs pronostiques, prédictifs du risque d'hospitalisation pour les patients lupiques (Jolly et al. 2010)) et indicateurs de la réponse aux traitements (Napodano et al., 2019).

### 3. Encéphalites et méningoencéphalites

Le diagnostic des encéphalites et méningoencéphalites autoimmunes, inflammatoires ou infectieuses est basé sur la mise en évidence d'une synthèse intra-thécale (SIT) d'Ig.

Cette SIT est illustrée par la présence d'une oligoclonalité des IgG, soit avec une analyse en immunofixation, soit avec une analyse avec la technique d'isoélectrofocalisation.

Dans les laboratoires spécialisés, comme celui de l'AP-HM, l'analyse porte également sur l'analyse de la migration des IgA, des IgM et/ou des chaînes légères K ou L.

Les analyses de séparation électrophorétiques sont basées sur le dosage des différentes Ig et de l'albumine. L'interprétation peut être orientée par les calculs d'index rapportant le ratio LCR/sérum de l'immunoglobuline considérée sur le ratio LCR/sérum de l'Albumine. Si les index IgG, IgA et IgM sont peu sensibles (65%) et parfois non spécifiques pour la présence d'une SIT, le laboratoire d'Immunologie démontré l'intérêt des Index CLL K et CLL L pour le diagnostic d'une SIT (Desplat-Jego et al., 2005). Depuis 2014, ce test a été introduit en routine. Des données de la littérature confirment l'intérêt diagnostic de ces index CLL K et CLL L (Senel et al., 2019). Au laboratoire d'immunologie, une analyse rétrospective sur 3000 couples LCR/sérum avec des données cliniques validées démontre qu'un index K libre > à la valeur de 9 est sensible à 94 % et spécifique à 100% pour le diagnostic d'une Sclérose en Plaques (résultats en soumission).