



HAL
open science

Intérêts diagnostique et pronostique du calcul d'index de chaîne légère Kappa dans la sclérose en plaques

Adrien Delourme

► To cite this version:

Adrien Delourme. Intérêts diagnostique et pronostique du calcul d'index de chaîne légère Kappa dans la sclérose en plaques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03334183

HAL Id: dumas-03334183

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03334183>

Submitted on 3 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE
pour l'obtention du Diplôme d'État de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le 27/10/2020

par

DELOURME Adrien

Né le 02/09/1991 à Saint Jean de Luz (64)

Interne de D.E.S. de Neurologie

**Intérêts diagnostique et pronostique du calcul d'index
de chaîne légère Kappa dans la Sclérose en Plaques**

Devant le jury composé de :

Pr THOMAS Pierre	Président du jury
Pr BREUIL Véronique	Assesseure
Pr CABRE Philippe	Assesseur
Pr LEBRUN-FRENAY Christine	Directrice de thèse
Pr SEITZ-POLSKI Barbara	Assesseure

THESE
pour l'obtention du Diplôme d'État de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le 27/10/2020

par

DELOURME Adrien

Né le 02/09/1991 à Saint Jean de Luz (64)

Interne de D.E.S. de Neurologie

**Intérêts diagnostique et pronostique du calcul d'index
de chaîne légère Kappa dans la Sclérose en Plaques**

Devant le jury composé de :

Pr THOMAS Pierre	Président du jury
Pr BREUIL Véronique	Assesseure
Pr CABRE Philippe	Assesseur
Pr LEBRUN-FRENAY Christine	Directrice de thèse
Pr SEITZ-POLSKI Barbara	Assesseure

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DAR COURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Remerciements

Aux membres de mon jury

À Monsieur le Professeur Pierre Thomas, Président du jury.

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury. Je vous suis profondément reconnaissant pour votre accompagnement au cours de mon internat ainsi que pour votre soutien dans mes projets. Vous avez pour tous les internes un réel souci de formation et nous avons la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement. Votre sens clinique ainsi que votre culture pluridisciplinaire extrêmement développée constituent selon moi des qualités que tout médecin se devrait de rechercher.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Madame la Professeure Christine Lebrun-Frenay, Directrice de thèse.

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ma thèse, pour l'aide et pour votre tolérance je vous serai éternellement redevable et reconnaissant.

Merci pour tous vos enseignements et la confiance que vous avez placée en moi.

J'espère pouvoir m'en montrer digne et que je serai à la hauteur des responsabilités et tâches qui m'incomberont. Je dois également vous remercier pour votre constant soutien et votre disponibilité. Votre dynamisme, votre engagement et votre passion sans limite pour ce métier susciteront toujours mon admiration.

Soyez assurée de mon plus grand respect et de mon humble estime.

À Madame la Professeure Barbara Seitz-Polski.

Je vous présente mes sincères et profonds remerciements pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Nous avons pu grâce à vous développer de nouvelles pratiques d'intérêt scientifique et clinique certain. Je suis heureux d'avoir pu collaborer avec vous et votre équipe et j'espère que les résultats que je présente par ce travail permettront de cimenter les relations déjà solides présentes entre nos deux domaines de spécialité. L'immunologie, par la porte qu'elle ouvre sur la compréhension de la physiopathologie est un domaine pourvoyeur de progrès à la fois diagnostique et thérapeutique et suscite un intérêt tout particulier chez moi.

Soyez certaine de ma reconnaissance et de mon respect.

À Monsieur le Professeur Philippe Cabre,

Je vous remercie profondément de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse et d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Votre expertise dans le domaine de la Sclérose en Plaque permettra j'en suis sûr d'y apporter un avis critique et bénéfique à son progrès.

Soyez assuré de la profonde reconnaissance que j'ai pour vous.

À Madame la Professeure Véronique Breuil,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'évaluer mon travail et en suis très honoré. Votre savoir et expérience dans le domaine des pathologies dysimmunitaires apportera une qualité indéniable à l'évaluation de mon travail. J'espère qu'il suscitera votre intérêt et j'attends avec impatience de pouvoir en discuter avec vous.

Veillez recevoir mes plus sincères salutations ainsi que mon entier respect.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

SEP	Sclérose en Plaques
Système Nerveux Central	SNC
Liquide céphalorachidien	LCR
Chaines légères ou « Free Light Chains »	FLC
Index Kappa et Lambda	iK et i λ
Bandes oligoclonales	BOC
Immunoglobuline	Ig
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques	OFSEP
Centre de Ressources et Compétences	CRC
Sensibilité	Se
Spécificité	Sp
Valeur Prédictive Positive	VPP
Valeur Prédictive Négative	VPN
Syndrome Cliniquement Isolé	CIS
Syndrome Radiologiquement isolé	RIS
Autres Maladies Neurologiques	AMN
Écart-type ou Stantard Deviation	SD
Absence de signe d'activité de la maladie ou Non Evidence of Deseace Activity	NEDA

I. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est la plus fréquente des pathologies inflammatoires du système nerveux central (SNC) et la première cause de handicap non traumatique acquis parmi les adultes jeunes. Son impact, l'évolution de sa prise en charge et les enjeux thérapeutiques ont justifié les évolutions successives des critères diagnostiques que nous utilisons pour définir la maladie depuis ces 15 dernières années.

La révision la plus récente des critères de McDonald (1) réalisée en 2017 et appliquée à ce jour permet de porter le diagnostic et de traiter la maladie à un stade parfois plus précoce de son évolution comparativement aux anciens consensus. En effet, la validation du critère de dissémination temporelle par la mise en évidence d'une réaction inflammatoire au sein du liquide céphalorachidien (LCR) a été l'un des points clé de cette mise à jour.

De façon universelle et ce depuis plus de 50 ans, c'est la présence de bandes oligoclonales (≥ 2 ; BOC) par synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Ig) (figure 1) qui reste un argument fort de ce processus inflammatoire (2). Même si elle est sensible et spécifique, cette technique souffre de certaines limitations, telles que de biais de mesure et de lecture, une analyse investigateur-dépendant avec des techniques parfois variables entre les différents centres, une sensibilité limitée, un caractère chronophage et une évaluation parfois non quantitative. La communauté scientifique s'intéresse à l'identification de nouveaux biomarqueurs de la maladie ou de nouvelles techniques afin de démocratiser et de standardiser leur usage, espérant améliorer la précision et la certitude avec laquelle le diagnostic est fixé.

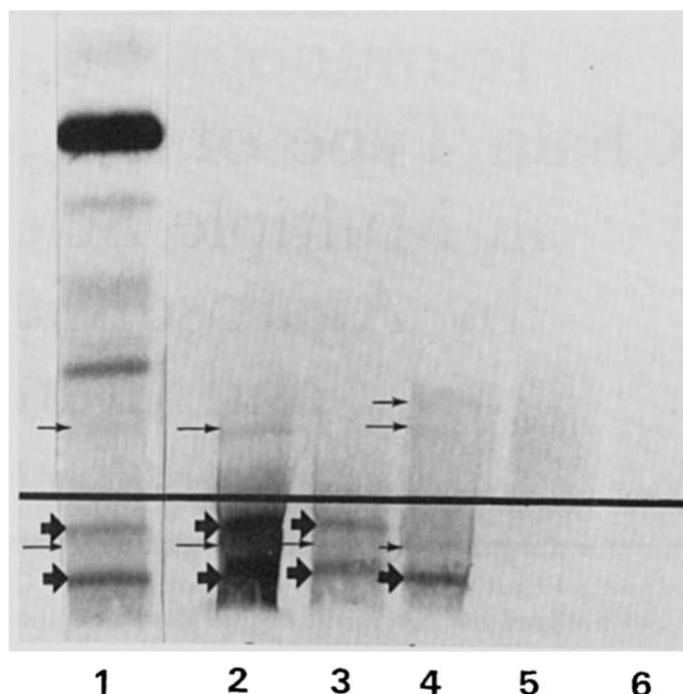


Figure 1 : Bandes oligoclonales (Link et Assunta Laurenzi – 1979)

La présence de chaînes légères libres (FLC) Kappa (κ) et Lambda (λ) intrathécales a été observée dès les années 1980 (3) mais leur utilité clinique n'a jamais pu être démontrée avec certitude. La déclaration de consensus de 2005 (4) ayant fait suite aux critères diagnostiques édités cette même année (5) avait souligné que leur mise en évidence pouvait aider à résoudre un schéma IgG oligoclonal équivoque mais leur dosage n'a pas été à ce jour retenu comme d'une grande utilité dans l'utilisation clinique de routine, principalement en raison de difficultés

techniques et de méthodes de mise en évidence compliquées avec un bénéfice attendu mineur sur le plan nosologique.

Plus récemment, la mesure quantitative de FLC, rendue possible par des dosages automatisés utilisés dans le domaine hématologique, a été proposée comme marqueur immunologique diagnostique possible pour la SEP (6–8) ainsi que comme potentiel facteur pronostique.

Dans ce travail, nous rapportons les résultats d'une étude prospective de ce test diagnostique que nous avons entrepris dans les conditions de pratique clinique courantes. Notre objectif est d'évaluer l'utilité clinique, diagnostique et pronostique de la quantification des FLC K dans le liquide céphalorachidien et du calcul de l'index K chez les patients présentant une suspicion de maladie démyélinisante.

Nous avons colligé de façon prospective les données des patients admis au CRCSEP de Nice pour bilan étiologique d'hypersignaux de la substance blanche afin d'évaluer les performances diagnostiques et pronostiques de ce marqueur biologique.

II. Patients et méthodes

a) Approbation du protocole et recueil du consentement des patients

Tous les sujets inclus dans notre étude ont bénéficié d'une information écrite et ont fourni leur non-opposition en accord avec la déclaration d'Helsinki. Ces patients n'étaient pas traités préalablement au moment du prélèvement par un traitement immunoactif. La réalisation du dosage des chaînes légères d'immunoglobulines associé à la détection de BOC faisait partie des soins courants réalisés dans le cadre de la prise en charge de nos patients.

b) Population

De juin 2018 à mars 2020, 203 patients présentant une suspicion de maladie inflammatoire du système nerveux central ont été hospitalisés au sein du CRCSEP dans le service de Neurologie du CHU de Nice, afin de réaliser un bilan standardisé à visée diagnostique.

Chaque patient a bénéficié d'une évaluation clinique complète, de prélèvements sanguins dans le but d'éliminer les diagnostics différentiels et notamment les maladies de système, de potentiels évoqués visuels et d'une ponction lombaire diagnostique. Une partie des prélèvements ont été conservés dans une sérothèque à -80°C selon les recommandations en vigueur éditées par les centres experts après signature d'une non-opposition par les patients.

Ces patients avaient tous au préalable réalisé une imagerie par résonance magnétique (IRM) suivant le protocole édité par l'observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP) (Annexe 1). Pour chacun de nos patients nous avons ainsi pu vérifier et classifier les anomalies de signal présentes selon les critères de dissémination spatiale établis par les recommandations de McDonald 2017.

La majorité de patients ont été adressés dans notre service par les consultations du CRCSEP ou directement par des confrères et consœurs suite à la mise en évidence de lésions de la substance blanche sur une IRM cérébrale ayant fait suite à un événement clinique ou parfois réalisée dans un contexte fortuit.

Cette méthode d'inclusion nous a permis de constituer une cohorte prospective de patients reflétant la population réelle prise en charge dans notre pratique courante.

Le diagnostic de chaque patient a été établi par un des neurologues du CRCSEP, indépendamment de la connaissance du résultat du dosage d'intérêt réalisé.

Un total de 203 patients a pu être inclus et subdivisé dans les groupes suivants : patients SEP – regroupant formes récurrentes rémittentes (RR), primaire progressive (PP) et secondairement progressive (SP) –, patients présentant un syndrome cliniquement isolé (CIS), ceux présentant un syndrome radiologique isolé (RIS) et enfin les patients atteints d'une autre maladie neurologique, inflammatoire ou non (AMN).

Tous les patients portant le diagnostic de SEP remplissaient les critères de McDonald 2017.

La prise en charge de nos patients et l'organisation décisionnelle est représentée en figure 2.

c) LCR et échantillons de sérum.

La détection de bandes oligoclonales ainsi que le dosage pondéral des chaînes légères d'immunoglobulines étaient réalisés soit sur le LCR frais quelques heures après prélèvement au lit du patient, soit sur LCR décongelé, prélevé depuis notre sérothèque. La littérature a permis la documentation de la stabilité de ces marqueurs biologiques en dépôts de plusieurs cycles de congélations/décongélation à la température susmentionnée (9).

Chaque dosage de FLC et recherche de BOC était réalisé par le département d'Immunologie du CHU de Nice en routine concernant la suspicion et le diagnostic final de chaque patient.

Les concentrations de chaînes légères kappa et lambda de LCR et de sérum furent réalisées et analysées par turbidimétrie sur l'automate Optilite® en usant le sérum d'immunodosage de chaînes légères Freelite® en accord avec les recommandations et instructions du constructeur (*The Binding Site, Birmingham, Angleterre*). Cette technique utilise un antisérum polyclonal couplé à des particules de latex ayant pour cible un épitope caché des chaînes légères uniquement lorsque ces dernières sont couplées aux chaînes lourdes et forment ainsi un complexe IgG, IgM, ou autre (figure 3).

L'ensemble des patients a bénéficié préalablement au prélèvement d'une anesthésie locale par patch de lidocaïne. Les prélèvements furent réalisés à l'aide d'une aiguille à PL atraumatique 25 Gauges.

Les volumes de LCR nécessaires à la réalisation du dosage automatisé des chaînes légères étaient au minimum de 260 µL par type de FLC, soit 520 µL au total.

Concernant le sérum, un volume minimum de 220 µL par type de FLC, soit 440 µL au total était quant à lui requis (tableau 1). Les tubes de LCR étaient centrifugés en laboratoire avant analyse.

Les volumes de LCR prélevés afin de réaliser les analyses à visée immunologique étaient supérieurs aux volumes minimums requis pour ne pas risquer la survenue d'un résultat non rendu par manque de substrat :

- 1 000 µL - soit 20 gouttes de LCR - dédiés à la réalisation de l'isoélectrofocalisation pour recherche de BOC ainsi qu'au dosage des IgG et au calcul de l'index de Link.
- 1 500 µL - soit 30 gouttes de LCR - dédiés à la recherche et au dosage pondéral des FLC et aux calculs des index κ et λ .
- 2 500 µL - soit 50 gouttes de LCR – répartis dans différents microtubes afin de constituer la sérothèque en conservation à -80°C.

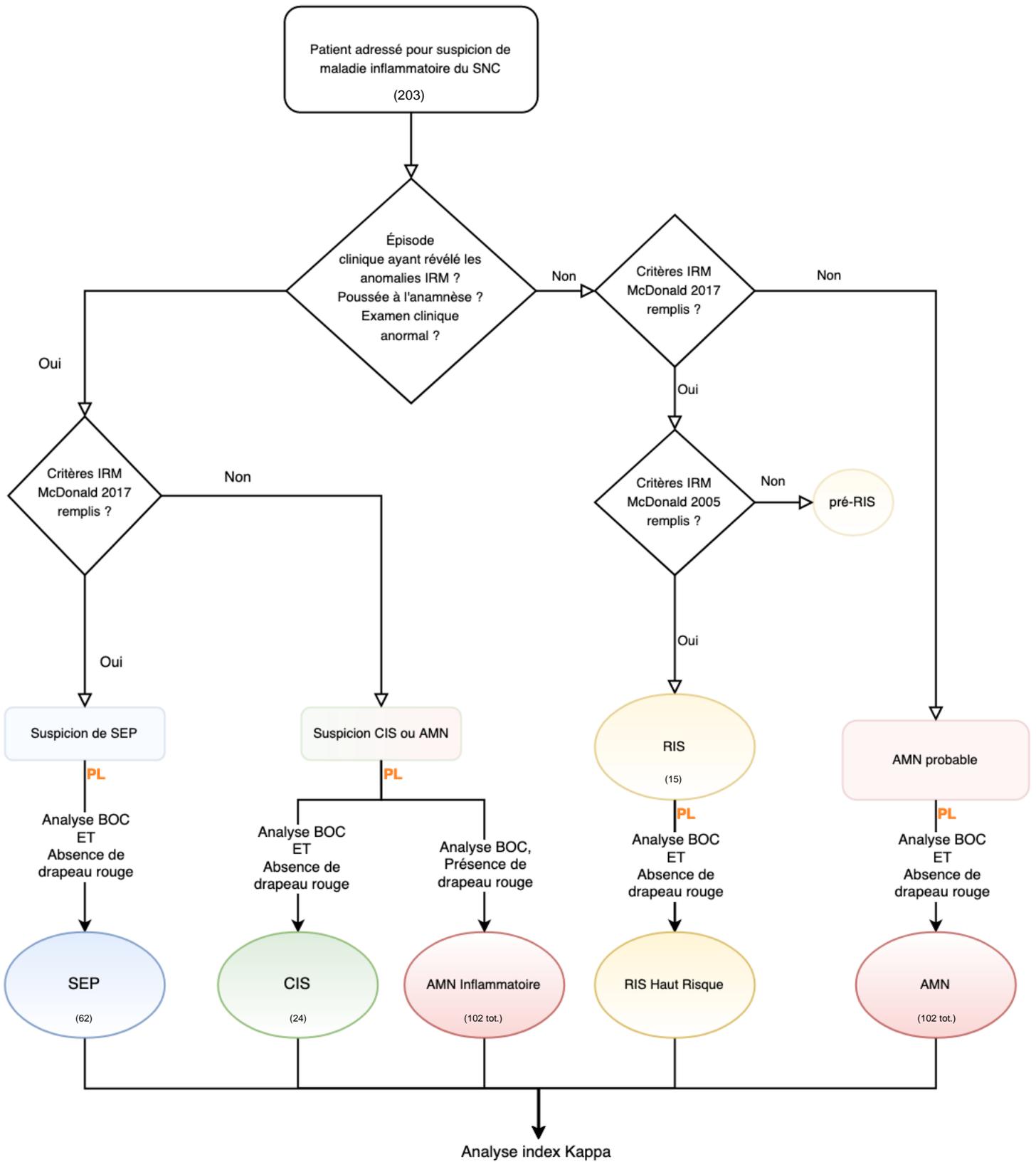


Figure 2 : Organigramme décisionnel - prise en charge de nos patients

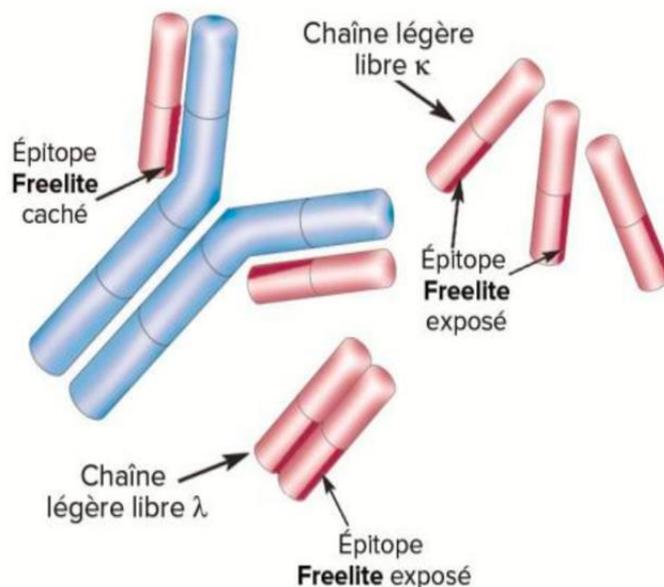


Figure 3 : Visualisation d'une IgG constituée de deux paires de chaînes lourdes et légères, associée à la présence de chaînes libres kappa et lambda circulantes

En parallèle ont été prélevés 2 tubes de sérum par patient afin de pouvoir réaliser l'ensemble des analyses d'intérêt : recherche de BOC, index de Link (ie index IgG), index FLC, immunoélectrophorèse des protéines sanguines, recherche des biomarqueurs associés aux diagnostics différentiels et stockage en sérothèque.

Le premier tube était envoyé frais au laboratoire d'immunologie tandis que le second était centrifugé sur place afin d'être par la suite conservé en sérothèque.

Les concentrations limites de détection concernant les chaînes légères Kappa étaient de 0,33 mg/L, et de 0,74 mg/L pour les chaînes légères Lambda. Lorsque la recherche de chaînes légères dans le LCR était rendue négative car inférieure à la limite de détection, le résultat était considéré égal à zéro.

Les index de chaînes légère Kappa et Lambda étaient calculés selon la formule suivante :

$$\text{FLC index} = (\text{FLC-lcr} / \text{FLC-sérum}) / (\text{Albumine-lcr} / \text{Albumine-sérum})$$

Toutes les analyses furent réalisées par le laboratoire d'immunologie de l'hôpital l'Archet, dépendant du CHU de Nice, par une équipe formée et expérimentée (Pr Seitz-Polski).

En accord avec les données de la littérature existante, nous avons considéré une valeur cut-off positive concernant l'index Kappa lorsque la mesure était $\geq 5,9$ (10).

Tableau 1 :
volumes nécessaires et gammes de mesures des FLC et albumine dans le LCR et le sérum

		Volume prise d'essai maximum (1 ou 2 prises)	Gamme de mesure couverte	Volume Mort en tube (en μL)	Volume Mort en cupule (en μL)
LCR	Kappa	83 μL	0,33 mg/L à 25,3 mg/L	350	150
	Lambda	82 μL	0,74 mg/L à 34,7 mg/L	350	150
	Albumine	27 μL	11 mg/L à 333 mg/L	350	150
Sérum	Kappa	50 μL	2,0 à 127 mg/L	350	150
	Lambda	50 μL	5,2 à 139 mg/L	350	150
	Albumine	20 μL	2,2 à 66,5 g/L	350	150

d) Analyses statistiques

Nous avons utilisé pour mesurer l'association entre la positivité de l'index Kappa et le diagnostic de sclérose en plaques (groupe SEP – 1) une analyse univariée en régression logistique par le biais du test exact de Fischer.

La relation entre les autres variables binaires et les groupes de patients a également été analysé. La comparaison des 4 groupes de patients (groupe AMN – 0, groupe SEP – 1, groupe CIS – 2, groupe RIS – 3) a été effectuée grâce au test du χ^2 tandis que la comparaison du groupe SEP et des patients non atteints ou ne présentant pas d'atteinte pouvant évoluer vers une sclérose en plaques (groupe AMN - 0) a également été réalisée grâce au test exact de Fischer.

Pour les variables continues, nous avons utilisé lorsque nous avons comparé les 4 groupes entres eux le test de Test de Kruskal-Wallis, puis le test de Test de Wilcoxon-Mann-Whitney lorsque seuls les deux groupes des patients SEP et AMN furent comparés.

Afin d'analyser les qualités diagnostiques du test d'intérêt et les comparer à celles du test de référence, nous avons calculé la Sensibilité (Se), la Spécificité (Sp), la Valeur Prédictive Positive (VPP) et Négative (VPN) ainsi que l'Exactitude (ou Accuracy) de chacun.

Prenant en référence les données de la littérature publiées au jour du début de l'étude, nous avons défini un seuil de positivité de l'index Kappa à 5,9. (6–10)

Au terme de notre étude, nous avons pu constituer une courbe ROC et calculer une AUC afin de déterminer le seuil le plus efficient au regard de notre population recueillie.

Afin de correspondre au mieux au raisonnement adopté en pratique clinique courante, nous avons analysé ces mêmes performances diagnostiques après avoir couplé les résultats respectifs des calculs d'index Kappa et de la recherche de BOC à ceux de l'IRM cérébrale en fonction de la complétion ou non des critères de dissémination spatiale selon les critères de 2017.

Pour être considéré positif, ce nouveau test devait voir les deux variables qui le composent remplies : test positif si IRM ET BOC/i Kappa positifs.

Si l'IRM ne remplissait pas les critères McDonald 2017 de dissémination spatiale OU si iK/BOC négatif/absente, le test était alors considéré nul.

Concernant l'analyse de la qualité pronostique du calcul de l'index Kappa comparé à la recherche de BOC chez les patients des groupes CIS et RIS et le risque d'évolution en SEP nous avons réalisé une analyse de survie grâce au test du Log Rank et effectué des courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier.

Les analyses statistiques ainsi que les graphiques associés furent réalisées grâce au logiciel R version i386 3.6.1 ainsi que le site pvalue.io

Un seuil de $p < 0,05$ était accepté comme statistiquement significatif.

III- RESULTATS

a) Analyse descriptive de la population

Nous avons inclus entre juin 2018 et mars 2020 203 patients. La moyenne d'âge était de 44 ans [29,3 – 58,8]. La répartition homme/femme était de 65 % en faveur du sexe féminin, soit une proportion d'environ 2 femmes pour 1 homme. Cette proportion était respectée au sein des différents groupes composant la population d'intérêt, hormis parmi les patients présentant un syndrome radiologique isolé (RIS) où les femmes constituaient 80% des sujets.

Il n'existait pas de différence significative concernant les données démographiques des patients appartenant aux différents groupes observés.

Sur l'ensemble des sujets, 102 patients ont été classés dans le groupe AMN, 62 patients dans le groupe atteint de SEP (52 SEP RR, 7 SEP PP, 3 SEP SP), 24 ont présenté un CIS et 15 patients remplissaient les critères de RIS (11,12).

Afin de vérifier la validité la cohérence des groupes constitués nous avons comparé entre eux les différents biomarqueurs d'intérêts connus et décrits dans la littérature. Ces résultats sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Biomarqueurs d'intérêt

	Population totale - n=203		AMN - n=102		SEP - n=62		CIS - n=24		RIS - n=15		Comparaisons des 4 groupes	Comparaisons SEP vs AMN	Comparaisons des SEP+CIS vs AMN
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	p-valeur*	p-valeur***	p-valeur****
Age	44,1	14,7	46,4	15,9	41,5	13,7	44,3	10,6	39,6	14,6	0,141	0,048	0,070
Nb BOC	1,2	1,9	0,3	1,5	2,6	1,8	1,0	1,9	1,3	1,6	<,001	<,001	<,001
FLC Kappa serum (mg/L)	13,6	4,9	13,5	5,2	13,5	5,2	13,6	3,5	14,4	4,0	0,720	0,915	0,992
FLC Lambda serum (mg/L)	12,5	4,8	12,6	5,6	12,6	4,0	11,9	2,2	13,1	5,0	0,848	0,475	0,466
Alb. serum (mg/L)	43111,7	7018,0	42681,8	6707,3	44227,3	6096,6	42781,2	10625,9	41953,3	5492,3	0,307	0,139	0,128
Alb. LCR (mg/L)	283,9	628,2	328,1	880,2	242,6	117,1	240,3	79,0	223,5	73,4	0,993	0,918	0,898
FLC Kappa LCR (mg/L)	2,5	4,1	0,5	1,8	6,2	5,0	1,4	1,9	2,3	3,4	<,001	<,001	<,001
FLC Lambda LCR (mg/L)	0,6	1,7	0,4	1,7	1,2	2,1	0,4	0,8	0,2	0,4	<,001	<,001	<,001
Kappa/Lambda LCR.	0,9	2,6	0,1	0,4	2,4	3,8	0,4	0,7	1,5	4,1	<,001	<,001	<,001
Index Kappa	43,8	84,1	8,0	38,0	110,2	112,0	24,8	36,0	42,7	72,7	<,001	<,001	<,001
Index K positif	0,5	0,5	0,1	0,3	1,0	0,2	0,5	0,5	0,7	0,5	<,001	<,001	<,001
Index Lambda	11,6	33,5	7,8	34,4	21,4	38,7	7,6	16,5	2,8	5,1	<,001	<,001	<,001
Index Link	0,7	0,5	0,6	0,3	1,1	0,6	0,6	0,2	0,7	0,2	<,001	<,001	<,001
Protéïnorachie (g/L)	0,4	0,8	0,5	1,1	0,4	0,2	0,4	0,1	0,3	0,1	0,702	0,350	0,545
Nb.éléments (/mm3)	3,9	9,2	4,3	11,9	4,0	5,6	1,5	2,4	3,9	5,2	0,009	0,006	0,050
Lymphocytes (/mm3)	4,2	19,4	4,6	20,3	4,6	20,5	0,0	0,0	6,3	24,3	0,678	0,800	0,460
PNN (/mm3)	0,1	1,1	0,3	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	0,199	0,079	0,038
Macrophages (/mm3)	0,6	6,7	1,0	9,4	0,3	1,6	0,0	0,0	0,3	1,0	0,691	0,914	0,806

AMN : autre maladie neurologique ; SEP : Sclérose en Plaques ; CIS : syndrome cliniquement isolé ; RIS : syndrome radiologiquement isolé ; mean : moyenne ; SD : écart-type ; BOC : bandes oligoclonales ; FLC : chaînes légères libres ; Alb : albumine ; LCR : liquide céphalorachidien ; PNN : polynucléaires neutrophiles

Tableau 3 : Analyses comparatives

	Population totale - n=203	AMN - n=102	SEP - n=62.	CIS - n=24	RIS - n=15	Comparaisons des 4 groupes	Comparaisons SEP vs AMN	Comparaisons des SEP + CIS vs AMN
	n %	n %	n %	n %	n %	p-valeur**	p-valeur****	p-valeur****
Sexe						0,584	0,570	0,564
Femme	132 65,0	67 65,7	38 61,3	15 62,5	12 80,0			
Homme	71 35,0	35 34,3	24 38,7	9 37,5	3 20,0			
BOC						<,001	<,001	<,001
Non	138 68,0	98 96,1	13 21,0	18 75,0	9 60,0			
Oui	65 32,0	4 3,9	49 79,0	6 25,0	6 40,0			
Profil						<,001	<,001	<,001
Inflammatoire	61 30,0	6 5,9	45 72,6	6 25,0	4 26,7			
Transsudat	142 70,0	96 94,1	17 27,4	18 75,0	11 73,3			
Hyperprotéinoachie (> 0,45 g/L)						0,043	0,021	0,128
Non	153 75,4	81 79,4	39 62,9	21 87,5	12 80,0			
Oui	50 24,6	21 20,6	23 37,1	3 12,5	3 20,0			
Pléiocytose (n ≥ 5 /mm³)						0,021	0,016	0,092
Non	153 75,4	83 81,4	40 64,5	21 87,5	9 60,0			
Oui	50 24,6	19 18,6	22 35,5	3 12,5	6 40,0			
IRM (McDonald 17)						<,001	<,001	<,001
Non	111 54,7	95 93,1	0 0,0	15 62,5	0 0,0			
Oui	92 45,3	7 6,9	62 100,0	9 37,5	15 100,0			
Index K positif (≥ 5,9)						<,001	<,001	<,001
Non	110 54,2	91 89,2	3 4,8	11 45,8	5 33,3			
Oui	93 45,8	11 10,8	59 95,2	13 54,2	10 66,7			

*Test de Kruskal-Wallis / **Test du Khi2 / ***Test de Wilcoxon-Mann-Whitney / ****Test du Khi ou test exact de Fisher

1) Descriptif des patients AMN (Autre Maladie Neurologique / patients Non SEP)

Les 102 sujets classés dans le groupe AMN présentaient pour la majorité d'entre eux (40 patients / 39%) des hypersignaux de la substance blanche en rapport avec des atteintes vasculaires non spécifiques tels qu'ils sont par exemple rencontrés chez les patients migraineux ou aux facteurs de risques neuro et cardiovasculaires (figure 4)

Par ailleurs, les pathologies présentées par les autres patients de ce groupe étaient constituées par :

- 12 patients (11%) présentant un tableau d'encéphalite ou de cérébellite dysimmune ou paranéoplasique

- 10 patients (10%) présentant un tableau de névrite ou de neuropathie optique atypique
- 8 patients (8%) présentaient une pathologie métabolique ou génétique
- 6 patients présentaient une NMOSD : 1 AQP4+, 1 MOG+ et 4 double séronégatifs
- 6 patients présentaient une maladie auto immune systémique avec atteinte cérébrale (Neuro-Sarcoïdose, Gougerot, Behcet ou syndrome de chevauchement)
- 5 patients présentaient une vascularite primitive du SNC
- 4 patients présentaient une atteinte récidivante des paires crâniennes
- 3 patients présentaient une lésion d'allure inflammatoire ayant évolué par la suite vers un glioblastome
- 1 patient atteint de LEMP
- 1 patient atteint de PRESS syndrome
- 1 patient atteint de méningite carcinomateuse
- 1 patient atteint de sclérose combinée de la moelle
- 1 patient atteint d'ADEM (fièvre Q)
- 1 patient atteint de lymphome cérébral
- 1 patient atteint d'une lésion inflammatoire pseudotumorale
- 1 patient atteint d'encéphalite toxique

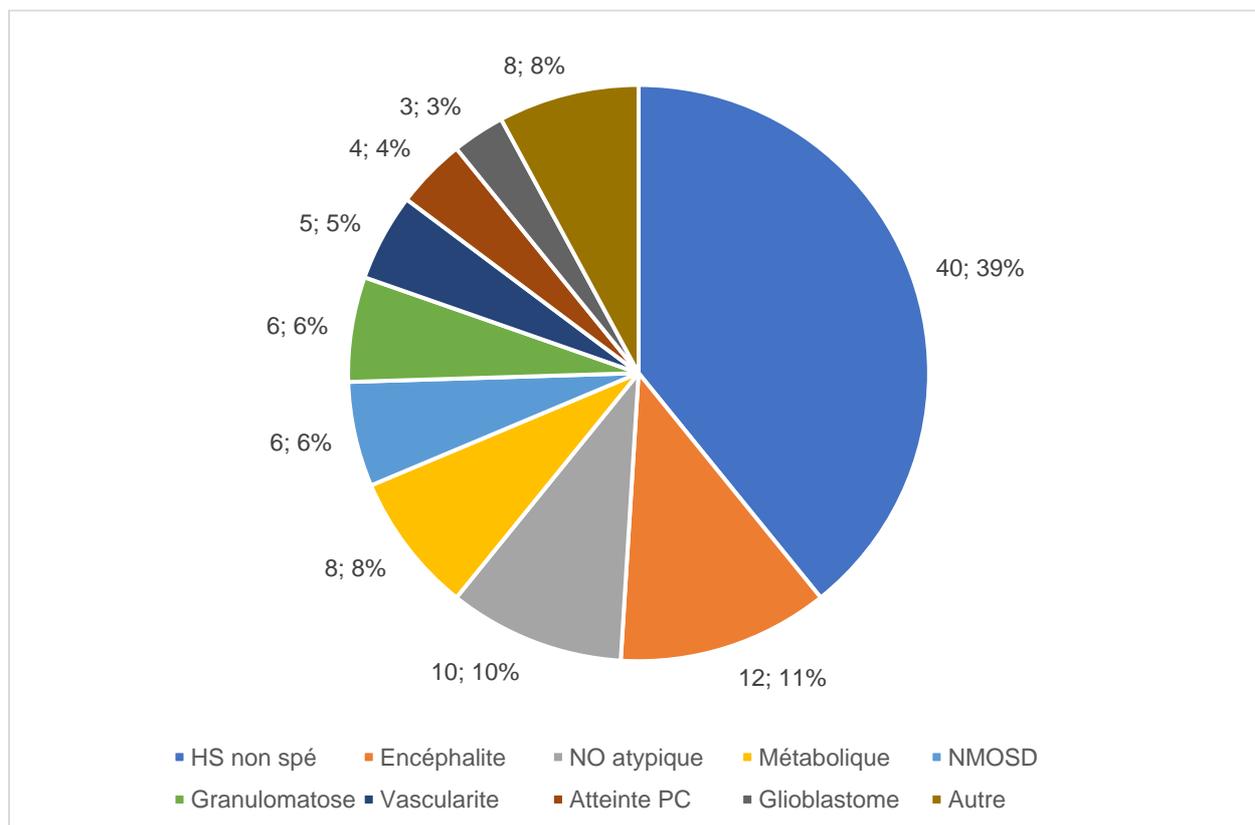


Figure 4 : Répartition des patients classés AMN

La figure 5 montre un panel de différentes IRM présentées par les patients appartenant au groupe AMN.

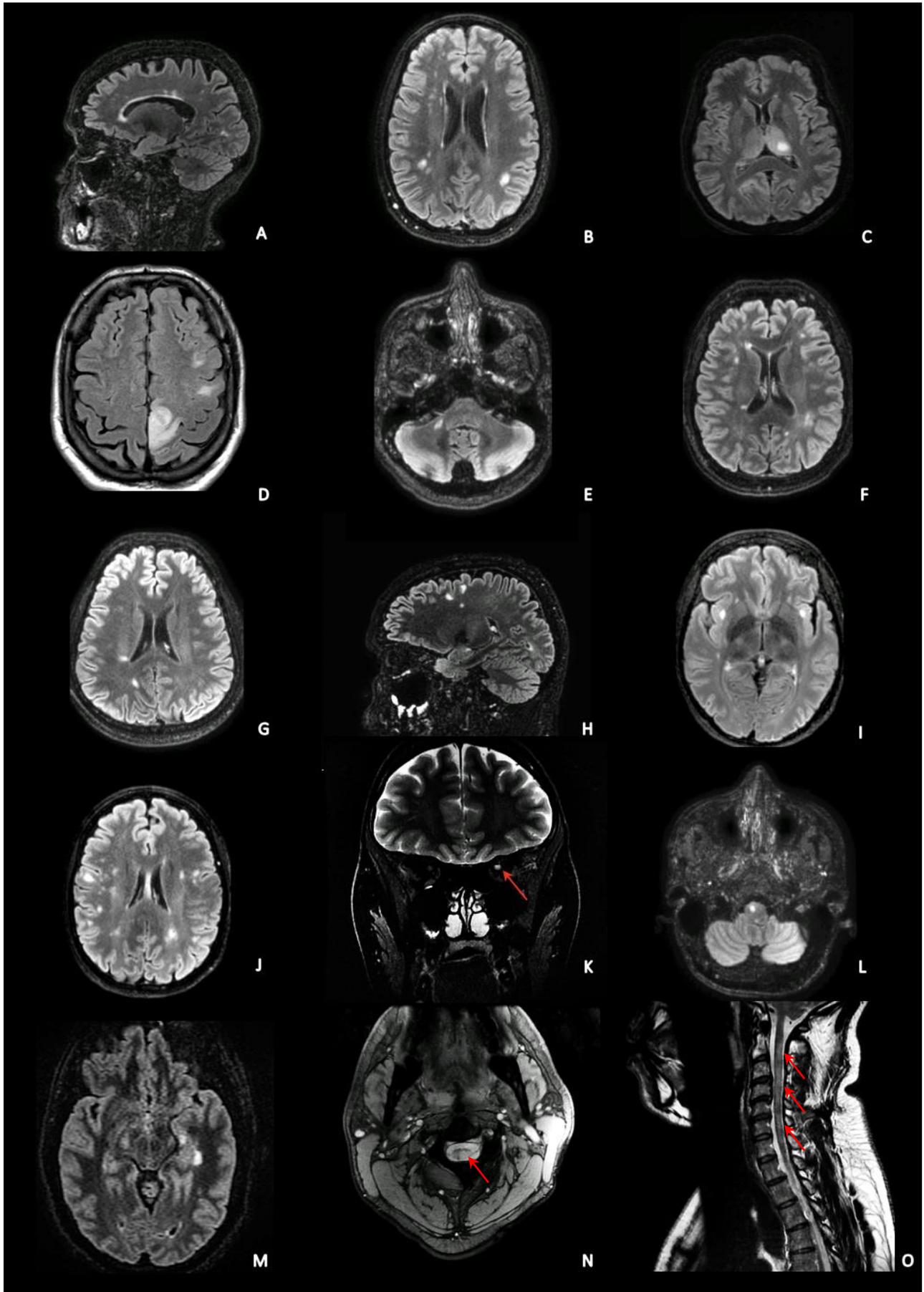


Figure 5 : Panel IRM représentant les patients du groupe AMN

A : OBNI ; B : Vascularite ; C et D : Glioblastome ; E et F : Neuro-Gougerot ; G et H : ADEM ; I et J : syndrome de chevauchement ; K et L : autre pathologie démyélinisante ; M, N et O : NMO séronégative

2) Descriptif des patients CIS

Les 24 sujets classés dans le groupe CIS se composaient de 10 patients venus pour tableau de NORB, dont une NORB cécitante. Parmi ces patients 2 d'entre eux présentaient des lésions cérébrales associées. Par ailleurs, 12 patients ont été inclus après un épisode de myélite (9 myélites cervicales, 2 patients atteints de myélite thoracique) dont un présentant un tableau compatible avec une sclérose solitaire. 3 patients présentant un tableau d'atteinte cervicale présentaient également des lésions cérébrales associées. Enfin, un patient présentait une lésion pontique associée à une atteinte hippocampique et un autre une lésion encéphalique inflammatoire unique.

Les patients présentant de multiples lésions ne remplissaient pas le critère de dissémination temporelle sur le plan clinique, radiologique ou biologique (absence de BOC).

3) Descriptif des patients selon les résultats des test immunologiques

Le nombre de patients AMN présentant un index Kappa positif s'élevait à 11 (10,8%). Seuls 4 des patients du groupe AMN (3,9%) présentaient des BOC. Les index Kappa de ces 4 patients étaient également positifs.

Patients AMN ik + / BOC - : il s'agissait d'un patient atteint de vascularite primitive cérébrale, une NMO séronégative, deux encéphalites dont une à Ac anti-GABA, une névrite optique atypique et une sclérose combinée de la moelle.

Patients AMN ik + / BOC + : il s'agissait de deux patients atteints d'une pathologie démyélinisante du SNC qui ne remplissait toutefois pas les critères McDonald 2017, d'un patient atteint de NMO à Ac anti-AQP4 positif, un patient atteint de Neuro-Gougerot.

Aucun des patients AMN possédant un index Kappa négatif ne présentait de BOC.

La valeur moyenne de l'ik dans le groupe AMN était de 8,0 (SD = 38 ; médiane = 0).

Concernant le groupe de patient atteint de SEP, la valeur moyenne de l'IK était de 110,2 (SD = 112,0 ; médiane = 73,14).

Les patients atteints de SEP présentait une valeur moyenne de 2,6 BOC (SD = 1,8).

Notre cohorte comportait 10/62 patients (16%) atteints de SEP avec un profil BOC négatives / index Kappa positif.

Trois patients (4,8%) classés dans le groupe SEP présentaient un index Kappa négatif. Aucun patient SEP ayant un index Kappa négatif ne présentaient de BOC.

Les 24 patients présentant un CIS avaient un ik moyen de 24,8 (SD = 36 ; médiane = 3,47). La valeur moyenne de l'ik des 15 patients diagnostiqués RIS était de 42,7 (SD = 72,7 ; médiane = 18,02).

Concernant les patients CIS et RIS, 12 d'entre eux présentaient des BOC dont 6/24 (25%) patients CIS et 6/15 (40%) patients RIS.

Parmi les patients CIS qui en présentaient, la valeur moyenne des BOC était de 4,0.

Parmi les patients RIS qui en présentaient, la valeur moyenne des BOC était de 3,0.

La répartition des résultats de calcul d'index Kappa entre les différents groupes de l'étude est rapportée dans le diagramme en boxplot (figure 6).

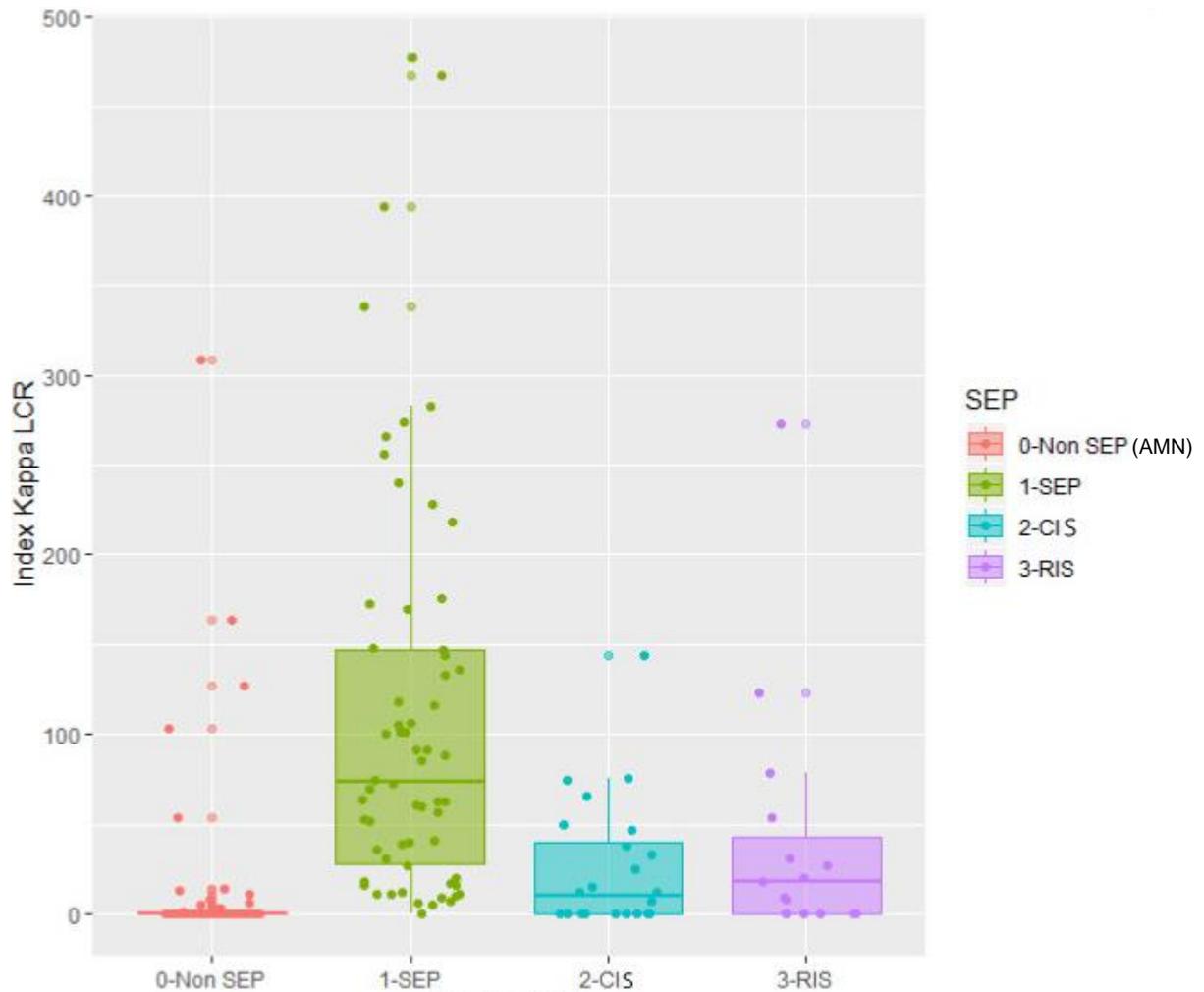


Figure 6 : Boxplot illustrant la répartition des résultats d'index Kappa en fonction de chaque groupe

b) Analyse des performances diagnostiques respectives

L'analyse des performances diagnostiques des deux marqueurs d'intérêts montrait une spécificité et une valeur prédictive positive plus élevée pour les BOC.

L'index Kappa présentait quant à lui une sensibilité et une valeur prédictive négative supérieure.

Les valeurs d'Exactitude (ou « Accuracy ») des deux tests étaient équivalentes.

Ces performances sont résumées dans le tableau 4.

Nous avons également à titre d'intérêt calculé la sensibilité et spécificité de l'index de Link.

Les résultats étaient inférieurs à ceux présentés par les BOC avec $Se = 0,73$ et $Sp = 0,94$.

Nous n'avons donc pas souhaité comparer ce marqueur à l'analyse à l'étude.

Tableau 4 : Tests diagnostiques iK vs BOC

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Exactitude
BOC	0,79	0,96	0,92	0,88	0,91
iK positif ($\geq 5,9$)	0,95	0,89	0,84	0,97	0,91

Nous avons souhaité après l'inclusion de nos patients et l'analyse statistique réalisée, rechercher un taux cut-off d'index Kappa permettant d'obtenir sur notre cohorte les meilleures performances diagnostiques intrinsèques et extrinsèques.

Nous avons donc réalisé à partir de notre population la courbe ROC représentée en figure 7.

Une limite de la valeur d'iK fixée à **6,35** permettait d'obtenir les meilleurs résultats avec respectivement :

- Se = 97 %
- Sp = 91 %
- VPP = 88 %
- VPN = 98 %
- Exactitude = 93 %
- AUC = 95 %

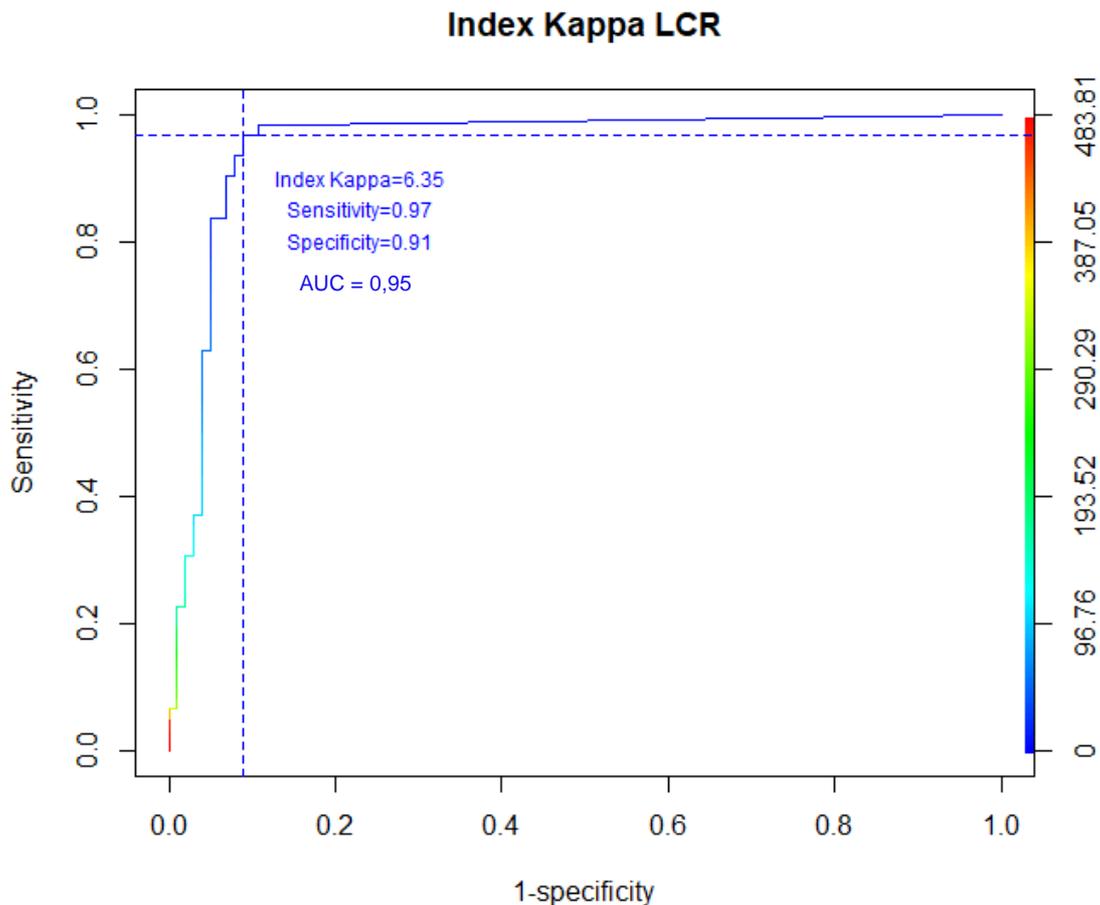


Figure 7 : Courbe ROC – performances diagnostiques de l'index Kappa

c) Analyse après couplage aux données IRM

Dans le but de refléter les pratiques et raisonnements cliniques courants, nous avons évalué les performances diagnostiques de chaque marqueur d'intérêt lorsqu'ils étaient associés au résultat de l'IRM, c'est à dire lorsque cette dernière remplissait ou non les critères de dissémination spatiale tels que définis dans les critères de McDonald 2017 (« IRM = 1 »). Les résultats de ces critères couplés sont présentés dans le tableau 4.

Parmi les patients appartenant au groupe AMN, 4 d'entre eux présentaient des BOC. Ces quatre patients étaient atteints d'une NMO à Ac anti-AQP4 positifs, d'un Neuro-Gougerot, et deux patients présentaient une pathologie inflammatoire du SNC non étiquetée. Le patient atteint de Neuro-Gougerot ne remplissait pas les critères IRM de DIS. (2 patients « maladie démyélinisante » IRM+ BOC+ ; 1 patient Neuro Gougerot : IRM- BOC+ (10) ; 1 patient NMO AQP4+ : IRM+ BOC+ (6))

Le groupe des patients AMN présentant un index Kappa positif était composé des mêmes patients décrits ci-dessus avec en sus un patient atteint d'un syndrome de chevauchement, d'une NMO double séronégative, d'une vascularite, de deux encéphalites dont une à Ac anti-GABA, d'une névrite atypique et d'une sclérose combinée. Parmi ces derniers, les deux patients NMO AQP+ et double séronégative ainsi que les deux patients atteints de pathologie démyélinisante non étiquetée remplissaient les critères IRM de DIS.

On observe une amélioration des performances intrinsèques et extrinsèques lorsque les données de l'IRM sont couplées aux données biologiques des différents marqueurs, semblant plus marquée pour l'index Kappa (tableau 5).

En effet, en dépit d'une stabilité des valeurs de sensibilité et VPN à respectivement 0,95 et 0,96, la spécificité et la VPP augmentent respectivement à 0,96 et 0,94. L'exactitude (ou « Accuracy ») augmente à 0,96.

Les performances des BOC couplées aux données IRM semblent rester stables en comparaison aux données retrouvées lorsque seul le résultat des BOC est pris en compte.

Tableau 5 : Tests diagnostiques iK vs BOC, couplés aux critères d'imagerie

	AMN - n=102	SEP - n=62					
BOC			Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Exactitude
Non	98	13	0,79	0,96	0,92	0,88	0,91
Oui	4	49					
iK positif							
Non	91	3	0,95	0,89	0,84	0,97	0,91
Oui	11	59					
BOC – IRM							
BOC=0 OU IRM=0	99	13	0,79	0,97	0,94	0,88	0,92
BOC=1 ET IRM=1	3	49					
IK – IRM							
IK=0 OU IRM=0	98	3	0,95	0,96	0,94	0,96	0,96
IK=1 ET IRM=1	4	59					

d) Analyse des performances pronostiques

Nous avons pu inclure au cours de notre étude 24 patients présentant un CIS et 15 présentant un RIS. Ces 39 sujets ont pu bénéficier d'un suivi jusqu'à la clôture des données.

La moyenne de durée de suivi s'élevait à 11,3 mois. La durée de suivi n'était pas égale pour l'ensemble de nos patients du fait de leur inclusion au fur et à mesure de ces deux années d'étude. Cela est traduit par les différentes censures représentées au niveau des courbes de Kaplan-Meier présentées dans les figures 6 et 7. La durée de suivi minimale était de 1 mois, la maximale de 21 mois.

Dans notre cohorte, 6 patients évoluèrent au cours de leur suivi vers une SEP (3 patients CIS, 3 patients RIS). La médiane de suivi était de à 18,0 mois (minimale : 2 mois ; maximale : 18 mois).

L'ensemble des patients ayant évolué vers une SEP présentaient un index Kappa positif ($ie \geq 5,9$). Trois d'entre eux présentaient un profil oligoclonal : deux patients RIS présentant respectivement 4 et 2 BOC, ainsi qu'un patient CIS chez qui l'immunofocalisation du LCR avait montré la présence de 7 BOC.

L'analyse de l'évolution de nos patients vers une SEP en fonction de la présence ou non de BOC grâce au test du Log Rank ne montrait pas de différence significative ($p = 0,39$) (figure 8, tableau 6).

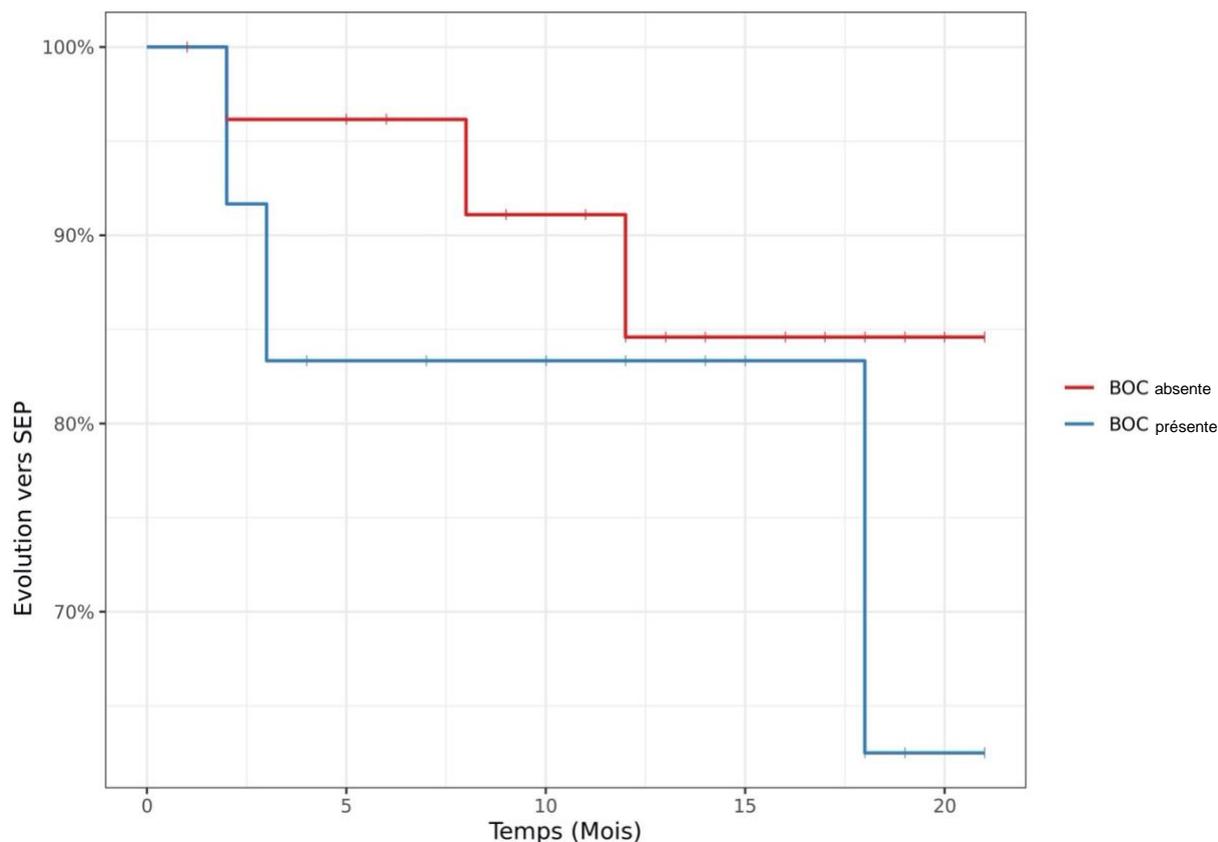


Figure 8 : Évolution de la pathologie vers une SEP en fonction de la présence de BOC

Tableau 6 - Évolution de la pathologie vers une SEP en fonction de la présence de BOC - test du Logrank

		suivi max	n	n événements	taux de survie (IC95)	p	test
BOC	0	21.0	27	3	84,6% (69.6%; 100.0%)	0.39	Logrank
	1	21.0	12	3	62.5% (33.6%; 100.0%)	-	-

L'analyse de l'évolution de nos patients CIS et RIS vers une SEP en fonction de la positivité ou non de l'index Kappa grâce au même test du Log Rank montrait quant à lui une différence significative en fonction de ce facteur explicatif (**p = 0,0449**) (figure 9, tableau 7).

Aucun patient présentant un index Kappa négatif (ie < 5,9) n'a présenté de nouvel épisode clinique ou radiologique au cours de son suivi.

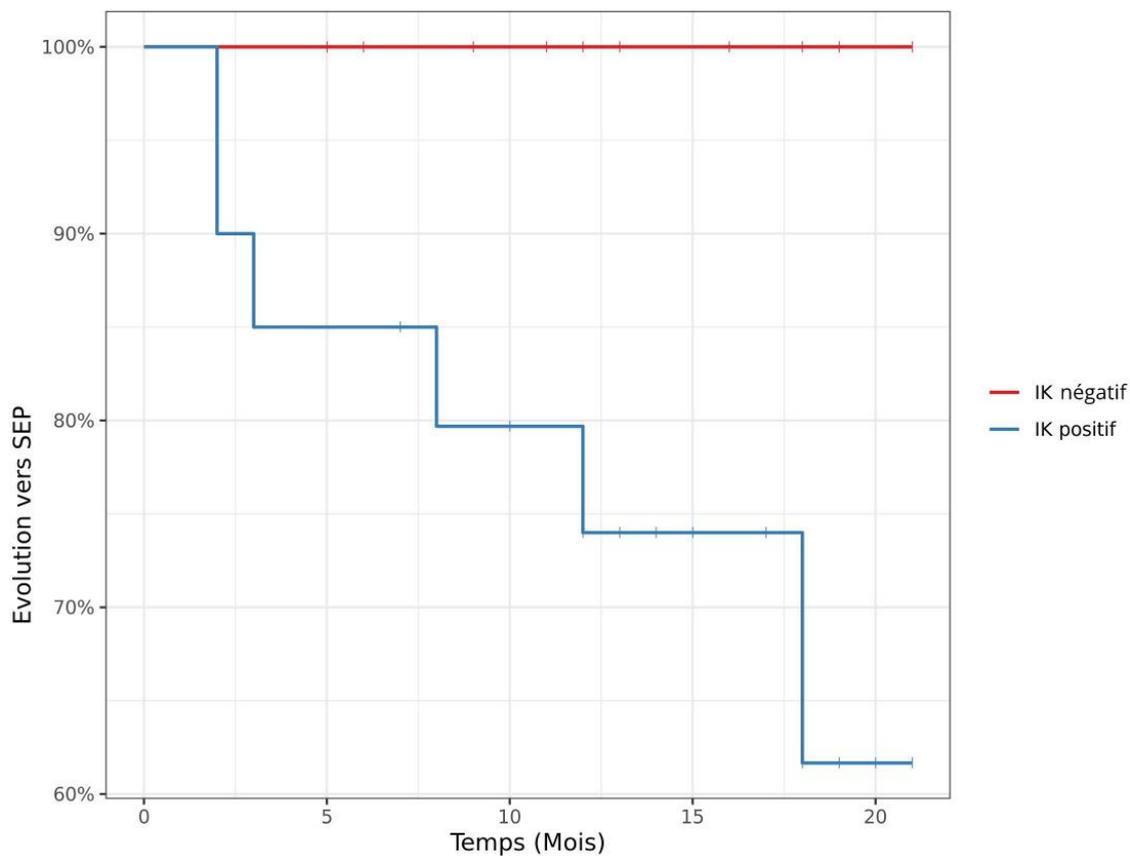


Figure 9 : Évolution de la pathologie vers une SEP en fonction de la positivité de l'index Kappa

Tableau 7 - Évolution de la pathologie vers une SEP en fonction de la positivité de l'index Kappa - test du Logrank

		suivi max	n	n événements	taux de survie (IC95)	p	test
IK positif	0	21.0	16	0	100.0% (100.0%; 100.0%)	0.0449	Logrank
	1	21.0	23	6	62,5% (40,2%; 97.0%)	-	-

IV- DISCUSSION

Notre étude confirme que l'index Kappa présente une utilité diagnostique chez les patients atteints de Sclérose en Plaques (10,13–22).

Elle démontre, pour la première fois l'intérêt diagnostique de l'index Kappa en intégrant les données d'imagerie IRM. Elle permet également de montrer un intérêt pronostique sur l'évolution des patients au stade débutant de la maladie en montrant que l'index Kappa est un facteur indépendant d'évolution de la maladie vers une Sclérose en Plaques.

Comme l'ont rapporté de précédentes études (23–26), la mise en évidence d'un index Kappa augmenté constitue dans notre cohorte un marqueur plus sensible de la présence d'un processus inflammatoire dans le LCR comparé à la détection de bandes oligoclonales.

La présence d'un index Kappa positif est associée de façon significative ($p < 0,001$) au diagnostic de SEP ou d'une forme potentiellement précoce de la maladie (CIS ou RIS).

Grâce à ce marqueur nous avons mis en évidence un processus inflammatoire biologique chez 10 des sujets atteints de SEP, soit 16% de l'effectif de ce groupe, alors que ces derniers ne présentaient pas de BOC. Si l'on considère exclusivement les patients atteints de SEP et ne présentant pas de BOC à la PL, cela représente 10 patients sur 13, soit 77% de l'effectif. Cette différence traduit la sensibilité supérieure de ce marqueur.

L'index Kappa permet également de distinguer efficacement les patients exempts de processus inflammatoire chronique au sein du SNC. Les patients appartenant au groupe AMN et présentant un index Kappa positif étaient atteints d'une pathologie où il existait un processus inflammatoire (un patient atteint de vascularite primitive cérébrale, un patient atteint d'une NMO séronégative, deux patients présentant une encéphalite dont une à Ac anti-GABA, un patient présentant une névrite optique atypique et un patient hospitalisé pour sclérose combinée de la moelle). Ceci explique la spécificité moins élevée de ce marqueur en comparaison des BOC. Il est cependant à noter que dans notre cohorte, l'Exactitude des deux types de marqueur était équivalente (0,91).

Le résultat principal de notre étude montre que l'index Kappa et BOC présentent des performances diagnostiques comparables.

Nous avons décidé a posteriori de rechercher la valeur seuil d'index Kappa permettant d'obtenir les meilleures performances diagnostiques.

Le seuil le plus efficace déterminé rétrospectivement sur notre cohorte par courbe ROC s'élève à 6,35, ce qui s'inscrit de façon parfaitement cohérente avec les précédentes études réalisées dans d'autres centres de recherche et participe à valider la cohérence de notre travail.

Lorsque sont prises en compte les données de dissémination spatiale fournies par les IRM de nos patients, l'index Kappa semble présenter un intérêt supérieur, avec des valeurs de Sensibilité, de Valeur Prédictive Négative et d'Exactitude plus élevées, respectivement 0,95 ; 0,96 et 0,96 ; tandis que la Spécificité et la Valeur Prédictive Positive restaient stables.

À ce jour, la mise en évidence de bandes oligoclonales dans le LCR est le biomarqueur immunologique de référence dans le diagnostic de la SEP et constitue un test diagnostique performant. Il est cependant soumis à des conditions de réalisation strictes afin de pouvoir être correctement interprété (27). On peut également noter qu'en dépit de données scientifiques montrant le bénéfice d'une évaluation quantitative (28), le nombre de BOC n'est pas évalué par tous les centres de façon homogène sur le territoire médical. De même, il est vraisemblable que la qualité de l'évaluation subjective de la présence et du nombre de BOC puisse également varier entre les centres. La rapidité de traitement et de rendu des demandes de recherche de BOC est également un facteur pouvant largement varier entre les différents centres d'analyse immunologique.

Ces contraintes amènent à rechercher des biomarqueurs biologiques dont la recherche puisse être réalisée et quantifiée de façon plus standardisée. L'analyse des chaînes légères Kappa présentent un intérêt par leur caractère automatisé et la possibilité de définir de façon objective une valeur au-delà de laquelle le test est considéré positif. La vitesse de rendu des résultats est également un avantage que cette technique peut permettre.

Concernant les patients atteints d'une SEP définie cliniquement, radiologiquement et biologiquement avec la présence de BOC dans le LCR, l'index Kappa ne semble pas présenter dans notre étude d'apport significatif sur le plan de la performance diagnostique.

Il est donc légitime de proposer d'utiliser ce marqueur d'emblée chez les patients présentant une forme potentiellement précoce ou présymptomatique de la maladie (CIS et RIS) ainsi qu'en recours chez des patients où la suspicion de SEP est forte mais où la détection de BOC a été mise en défaut.

Le résultat secondaire de notre étude montre la qualité pronostique de l'index Kappa chez les patients pris en charge à un stade précoce de la maladie, après un premier épisode clinique ou au stade présymptomatique.

La positivité de l'index Kappa constitue un facteur de risque indépendant statistiquement significatif de conversion vers une Sclérose en Plaques ($p = 0,045$).

En parallèle la présence de BOC ne permettait pas de distinguer les patients à risque de conversion de façon significative. Cela peut en partie être dû au faible effectif de notre cohorte de patients CIS et RIS qui regroupait un total de 39 sujets. Ce nombre de patient peut être en partie imputé à la révision des critères McDonald 2017, qui permet de poser plus rapidement le diagnostic de SEP chez des patients qui auraient été précédemment classés CIS. Cette même explication permet de comprendre la grande proportion de patient CIS ne présentant pas de BOC.

Ce résultat présente un intérêt particulier à l'heure où la question de l'introduction la plus précoce possible d'un traitement efficace et l'obtention de l'absence d'activité clinique et radiologique (NEDA – annexe 3) est devenu le nouveau paradigme. L'index Kappa pourrait pour certains patients permettre de poser un diagnostic plus précoce et donc d'introduire un traitement adapté pour empêcher ou retarder l'apparition d'un EDSS 3 ou supérieur (figure 10, annexe 4).

L'utilisation en routine de l'index Kappa pourrait chez certains patients permettre de réduire le délai diagnostique et ainsi la mise en place d'un traitement de fond.

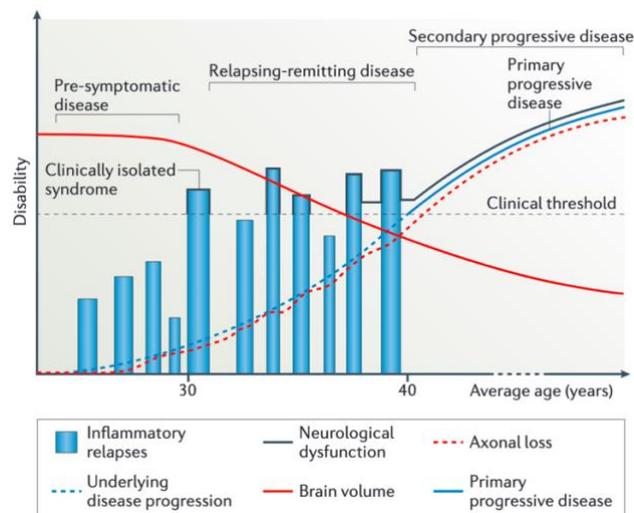


Figure 10 : Évolution du cours de la maladie (Dendrou, Fugger and Friese, Nature Reviews Immunology, 2015)

Les principales limites de cette étude résident dans son caractère monocentrique, ainsi que dans de possibles biais de classement de nos patients et de mesure. La taille de notre effectif de patients classés CIS et RIS et leur durée de suivi parfois réduite sont des remarques opposables à notre étude, bien qu'en partie dues à la récente modification des critères McDonald.

Nous pouvons enfin remarquer que l'index Kappa constitue un biomarqueur présentant une très importante variance. Cette importante variabilité interindividuelle pourrait constituer un impair à l'interprétation de ce dosage et doit nous amener à un usage attentif et précautionneux.

Les résultats observés dans notre travail devront être confirmés par des études multicentriques afin de vérifier leur reproductibilité ainsi que la faisabilité de la réalisation de ce dosage à plus grande échelle.

Outre l'intérêt diagnostique et pronostique présenté par l'étude des chaînes légères Kappa, leur détection pourrait permettre d'explorer une nouvelle voie dans la physiopathologie de la maladie. Les chaînes légères d'immunoglobulines sont impliquées dans de nombreux mécanismes de régulation immunitaire (29–31) et les étudier pourrait permettre de mieux comprendre et prendre en charge la SEP ainsi que les autres pathologies inflammatoires touchant le SNC.

De futures études pourraient se concentrer sur la recherche d'un facteur pronostique en termes de poussée ou de progression chez les patients SEP, en fonction de la forme de leur pathologie (SEP RR, SP, PP).

Les qualités diagnostiques des index kappa et lambda pourraient également être évaluées dans d'autres pathologies inflammatoires ou tumorales du SNC. Les BOC sont des marqueurs pouvant être retrouvés dans d'autres pathologies telles que les Encéphalites dysimmunitaires mais mises en évidence peu fréquemment. De nouveaux biomarqueurs sont donc à rechercher et étudier. Par leur Sensibilité supérieure, les chaînes légères et les index Kappa ou Lambda pourraient s'avérer utiles.

En conclusion, cette étude confirme l'intérêt apporté par la détection des chaînes légères d'immunoglobulines dans le LCR des patients pris en charges pour maladie inflammatoire primitive chronique du SNC.

Elle montre que le calcul de l'index Kappa qui en résulte permet, lorsque son résultat est corrélé avec celui de l'imagerie IRM, de distinguer avec plus de précision les patients atteints d'une Sclérose en Plaques. Utilisé de façon isolée, ses performances diagnostiques sont comparables à celles des BOC et sa sensibilité permet de distinguer les patients atteints d'une pathologie inflammatoire des autres avec une meilleure certitude.

Enfin, nous avons pu montrer en dépit d'un faible effectif de patient l'intérêt de l'usage de ce marqueur sur le plan pronostique. L'index Kappa permet de distinguer à un stade précoce de la maladie les patients à risque de présenter une nouvelle poussée et de convertir vers la SEP.

V- Références

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
2. Link H, Assunta Laurenzi M. Immunoglobulin class and light chain type of oligoclonal bands in CSF in multiple sclerosis determined by agarose gel electrophoresis and immunofixation. *Ann Neurol.* août 1979;6(2):107-10.
3. McLean BN, Rudge P, Thompson EJ. Cyclosporin A curtails the progression of free light chain synthesis in the CSF of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 avr 1989;52(4):529-31.
4. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement. *Arch Neurol [Internet].* 1 juin 2005 [cité 9 avr 2020];62(6).
5. 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.* déc 2005;58(6):840-6.
6. Christiansen M, Gjelstrup MC, Stilund M, Christensen T, Petersen T, Jon Møller H. Cerebrospinal fluid free kappa light chains and kappa index perform equal to oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 19 déc 2018;57(2):210-20.
7. Menéndez-Valladares P, García-Sánchez MI, Adorna Martínez M, García De Veas Silva JL, Bermudo Guitarte C, Izquierdo Ayuso G. Validation and meta-analysis of kappa index biomarker in multiple sclerosis diagnosis. *Autoimmun Rev.* janv 2019;18(1):43-9.
8. Emersic A, Anadolli V, Krsnik M, Rot U. Intrathecal immunoglobulin synthesis: The potential value of an adjunct test. *Clin Chim Acta.* févr 2019;489:109-16.
9. Desplat-jégo S, Feuillet L, Pelletier J, Bernard D, Chérif AA, Boucraut J. Quantification of Immunoglobulin Free Light Chains in CerebroSpinal Fluid by Nephelometry. *J Clin Immunol.* juill 2005;25(4):338-45.
10. Presslauer S, Milosavljevic D, Brücke T, Bayer P, Hübl W. Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol.* oct 2008;255(10):1508-14.
11. 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.* 3 mars 2009;72(9):800-5.
12. Lebrun C. The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol (Paris).* oct 2015;171(10):698-706.
13. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Parigger S, Schneider-Koch G, Bruecke T. Kappa Free Light Chains: Diagnostic and Prognostic Relevance in MS and CIS. Villoslada P, éditeur. *PLoS ONE.* 25 févr 2014;9(2):e89945.

14. Senel M, Tumani H, Lauda F, Presslauer S, Mojib-Yezdani R, Otto M, et al. Cerebrospinal Fluid Immunoglobulin Kappa Light Chain in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis. Reindl M, éditeur. PLoS ONE. 2 avr 2014;9(4):e88680.
15. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Aboulenein-Djamshidian F, Krugluger W, Deisenhammer F, et al. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study. *Mult Scler J.* avr 2016;22(4):502-10.
16. Jenkins MA, Cheng L, Ratnaike S. Multiple sclerosis: use of light-chain typing to assist diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 1 mai 2001;38(3):235-41.
17. Kaplan B, Aizenbud BM, Golderman S, Yaskariev R, Sela B-A. Free light chain monomers in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 15 déc 2010;229(1-2):263-71.
18. Kaplan B, Golderman S, Yahalom G, Yeskaraev R, Ziv T, Aizenbud BM, et al. Free light chain monomer–dimer patterns in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Immunol Methods.* avr 2013;390(1-2):74-80.
19. Makshakov G, Nazarov V, Kochetova O, Surkova E, Lapin S, Evdoshenko E. Diagnostic and Prognostic Value of the Cerebrospinal Fluid Concentration of Immunoglobulin Free Light Chains in Clinically Isolated Syndrome with Conversion to Multiple Sclerosis. Saruhan-Direskeneli G, éditeur. PLOS ONE. 25 nov 2015;10(11):e0143375.
20. Pieri M, Storto M, Pignalosa S, Zenobi R, Buttari F, Bernardini S, et al. KFLC Index utility in multiple sclerosis diagnosis: Further confirmation. *J Neuroimmunol.* août 2017;309:31-3.
21. Pieri M, Zenobi R, Morello M, Storto M, Buttari F, Centonze D, et al. Multiple Sclerosis: kFLC index values related to gender. *Mult Scler Relat Disord.* nov 2018;26:58-60.
22. Puthenparampil M, Altinier S, Stropparo E, Zywicki S, Poggiali D, Cazzola C, et al. Intrathecal K free light chain synthesis in multiple sclerosis at clinical onset associates with local IgG production and improves the diagnostic value of cerebrospinal fluid examination. *Mult Scler Relat Disord.* oct 2018;25:241-5.
23. Agnello L, Lo Sasso B, Salemi G, Altavilla P, Pappalardo EM, Caldarella R, et al. Clinical Use of κ Free Light Chains Index as a Screening Test for Multiple Sclerosis. *Lab Med.* 15 janv 2020;lmz073.
24. Duranti F, Pieri M, Centonze D, Buttari F, Bernardini S, Dessi M. Determination of kFLC and K Index in cerebrospinal fluid: A valid alternative to assess intrathecal immunoglobulin synthesis. *J Neuroimmunol.* oct 2013;263(1-2):116-20.
25. Ferraro D, Trovati A, Bedin R, Natali P, Franciotta D, Santangelo M, et al. Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light chains in oligoclonal band-negative patients with suspected multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* mars 2020;27(3):461-7.
26. Gurtner KM, Shosha E, Bryant SC, Andreguetto BD, Murray DL, Pittock SJ, et al. CSF free light chain identification of demyelinating disease: comparison with oligoclonal banding and other CSF indexes. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 27 juin 2018;56(7):1071-80.

27. Schwenkenbecher P, Konen F, Wurster U, Jendretzky K, Gingele S, Sühs K-W, et al. The Persisting Significance of Oligoclonal Bands in the Dawning Era of Kappa Free Light Chains for the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 29 nov 2018;19(12):3796.
28. 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.* 25 mars 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
29. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* sept 2015;15(9):545-58.
30. Blalock JE, Zhou S-R, Maier CC, Galin FS, Whitaker JN. Highly related immunoglobulin light chain sequences in different multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* déc 1999;100(1-2):98-101.
31. Brebner JA, Stockley RA. Polyclonal free light chains: a biomarker of inflammatory disease or treatment target? *F1000 Med Rep [Internet].* 1 févr 2013 [cité 16 août 2020];5.

VI-ANNEXE

Annexe 1 :

Protocole OFSEP

IRM cérébrale	IRM médullaire
---------------	----------------

Séquences recommandées	
------------------------	--

Protocole OFSEP standard	Protocole OFSEP standard
3D T1	T2 sagittale
DWI axiale + dADC	T1 sagittale gadolinium *
<i>Injection de gado (0,1 mmol/kg) *</i>	(pour un 1er diagnostic)
3D FLAIR	
3D T1 gadolinium *	
Protocole OFSEP réduit (suivi LEMP)	
DWI axiale + dADC	
3D FLAIR	

Séquences optionnelles	
------------------------	--

2D TSE DP/T2 axiale ou 3D T2	T2 EG axiale
DTI ≥ 15 directions	T1 axiale gadolinium *
2D T2 EG (pour un 1er diagnostic)	STIR sagittale
SWI	
3D DIR	

Quand injecter du gadolinium ?

- Au début du suivi (diagnostic, IRM antérieures non disponibles)
- Au changement de traitement de fond
- [Optionnel] En cas de poussée
- [Optionnel] Pour rechercher une activité en vue d'une indication thérapeutique
- [Optionnel] 6 mois après changement de traitement de fond

Annexe 2 : Critères McDonald 2017

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. *No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset

Panel 5: 2017 McDonald criteria for demonstration of dissemination in space and time by MRI in a patient with a clinically isolated syndrome

- Dissemination in space can be demonstrated by one or more T2-hyperintense lesions* that are characteristic of multiple sclerosis in two or more of four areas of the CNS: periventricular†, cortical or juxtacortical, and infratentorial brain regions, and the spinal cord
- Dissemination in time can be demonstrated by the simultaneous presence of gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions* at any time or by a new T2-hyperintense or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI

*Unlike the 2010 McDonald criteria, no distinction between symptomatic and asymptomatic MRI lesions is required. †For some patients—eg, individuals older than 50 years or those with vascular risk factors—it might be prudent for the clinician to seek a higher number of periventricular lesions.

Panel 6: 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with a disease course characterised by progression from onset (primary progressive multiple sclerosis)

Primary progressive multiple sclerosis can be diagnosed in patients with:

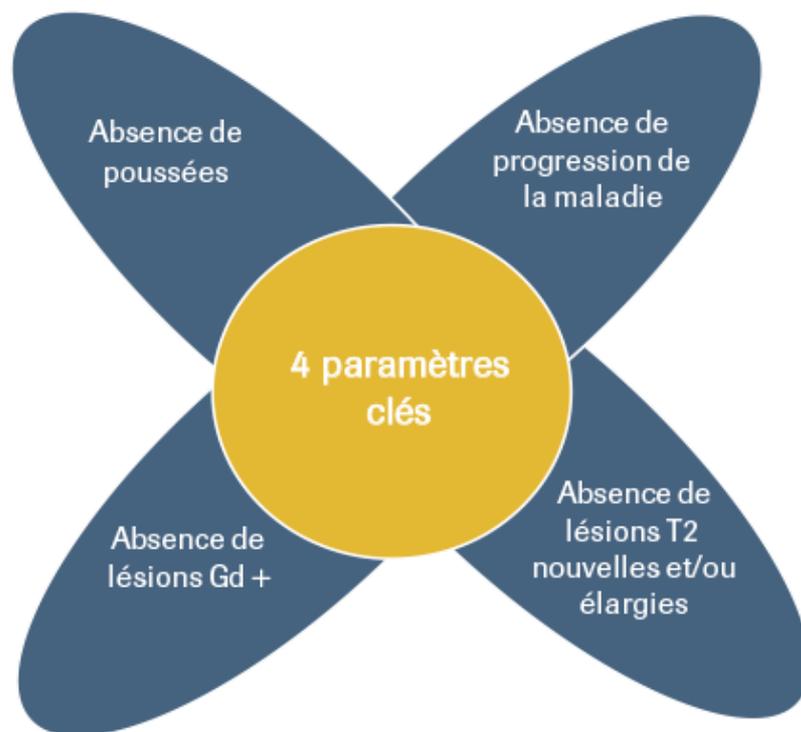
- 1 year of disability progression (retrospectively or prospectively determined) independent of clinical relapse

Plus two of the following criteria:

- One or more T2-hyperintense lesions* characteristic of multiple sclerosis in one or more of the following brain regions: periventricular, cortical or juxtacortical, or infratentorial
- Two or more T2-hyperintense lesions* in the spinal cord
- Presence of CSF-specific oligoclonal bands

*Unlike the 2010 McDonald criteria, no distinction between symptomatic and asymptomatic MRI lesions is required.

Annexe 3 : Définition du NEDA



Annexe 4 : Échelle EDSS (source : site EDMUS)

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



Intérêts diagnostique et pronostique du calcul d'index de chaîne légère Kappa dans la Sclérose en Plaques

RÉSUMÉ

Introduction

La mise en évidence de bandes oligoclonales dans le LCR pour le diagnostic de SEP constitue la méthode de référence afin de prouver sur le plan biologique la présence d'un processus inflammatoire chronique. Cette technique présente cependant certaines limitations et l'émergence de systèmes de détection et de dosage pondéral des chaînes légères d'immunoglobulines présentes dans le LCR pourrait permettre un apport sur les plans diagnostique et pronostique. Notre travail évalue les performances diagnostiques et pronostiques de l'index Kappa en cas de suspicion de maladie démyélinisante primitive du SNC.

Patients et méthode

De juin 2018 à mars 2020 nous avons admis plus de 200 patients afin de réaliser un bilan diagnostique d'hypersignaux de la substance blanche d'origine inflammatoire suspectée. L'ensemble de ces patients a bénéficié d'une évaluation clinique exhaustive, d'une IRM cérébrale selon le protocole OFSEP ainsi que d'un bilan biologique complet. La ponction lombaire réalisée permettait la recherche et le dosage systématique de BOC et des chaînes légères d'immunoglobuline par turbidimétrie. Le calcul de l'index Kappa était ensuite réalisé. Nous avons choisi, basé sur les études préexistantes, de considérer un index Kappa positif lorsque $\geq 5,9$. Indépendamment de ce résultat nous avons subdivisé notre cohorte en quatre groupes : patients atteints de SEP selon les critères McDonald 2017, patients CIS, patients RIS et patients présentant une autre maladie neurologique (AMN).

Nous avons ensuite calculé et comparé la Se, Sp, VPP, VPN et Exactitude de l'index Kappa et des BOC afin de les comparer.

En créant un test composite à deux variable – dissémination spatiale IRM selon les critères McDonald 2017 ET index Kappa positif ou présence de BOC – nous avons comparé les performances des tests biologiques en y intégrant les résultats du biomarqueur radiologique. Enfin, nous avons réalisé une étude de survie sur nos patients CIS et RIS selon la positivité de l'index Kappa en répertoriant les sujets convertissant en SEP pendant une durée de suivi moyenne de 11,3 mois, afin de rechercher une qualité pronostique à ce biomarqueur.

Résultats

L'index Kappa présentait sur notre cohorte des performances diagnostiques sensiblement comparables aux BOC avec une Exactitude de 91%. Sa Sensibilité était cependant supérieure avec une valeur de 95% tandis que celle des BOC s'élevait à 79%. L'index Kappa présentait une Spécificité de 89% tandis que celle des BOC s'élevait à 96%.

Lorsque les données apportées par l'IRM étaient corrélées aux résultats biologiques par création d'un test composite, les tests diagnostiques des biomarqueurs étaient modifiés avec des performances en faveur de l'index Kappa : Exactitude à 96%.

Sur notre cohorte, un index Kappa positif ($\geq 5,9$) est associé de façon statistiquement significative à une conversion d'un patient CIS ou RIS vers une SEP ($p = 0,045$).

Conclusion

L'index Kappa présente un intérêt diagnostique et pronostique chez les patients atteints de Sclérose en Plaques ou pris en charge au stade CIS/RIS. Isolément ses performances diagnostiques sont équivalentes à celles des BOC. Lorsque les données fournies par l'IRM sont couplées à ses résultats, les performances diagnostiques sont comparativement supérieures au même procédé réalisé avec les BOC.

L'index Kappa permet de détecter une majorité des patients atteints de SEP sans BOC à la PL. Sa qualité pronostique permet d'identifier les patients à un stade précoce de la maladie.

Intérêts diagnostique et pronostique du calcul d'index de chaîne légère Kappa dans la Sclérose en Plaques

RÉSUMÉ

Introduction

La mise en évidence de bandes oligoclonales dans le LCR pour le diagnostic de SEP constitue la méthode de référence afin de prouver sur le plan biologique la présence d'un processus inflammatoire chronique. Cette technique présente cependant certaines limitations et l'émergence de systèmes de détection et de dosage pondéral des chaînes légères d'immunoglobulines présentes dans le LCR pourrait permettre un apport sur les plans diagnostique et pronostique. Notre travail évalue les performances diagnostiques et pronostiques de l'index Kappa en cas de suspicion de maladie démyélinisante primitive du SNC.

Patients et méthode

De juin 2018 à mars 2020 nous avons admis plus de 200 patients afin de réaliser un bilan diagnostique d'hypersignaux de la substance blanche d'origine inflammatoire suspectée. L'ensemble de ces patients a bénéficié d'une évaluation clinique exhaustive, d'une IRM cérébrale selon le protocole OFSEP ainsi que d'un bilan biologique complet. La ponction lombaire réalisée permettait la recherche et le dosage systématique de BOC et des chaînes légères d'immunoglobuline par turbidimétrie. Le calcul de l'index Kappa était ensuite réalisé. Nous avons choisi, basé sur les études préexistantes, de considérer un index Kappa positif lorsque $\geq 5,9$. Indépendamment de ce résultat nous avons subdivisé notre cohorte en quatre groupes : patients atteints de SEP selon les critères McDonald 2017, patients CIS, patients RIS et patients présentant une autre maladie neurologique (AMN).

Nous avons ensuite calculé et comparé la Se, Sp, VPP, VPN et Exactitude de l'index Kappa et des BOC afin de les comparer.

En créant un test composite à deux variable – dissémination spatiale IRM selon les critères McDonald 2017 ET index Kappa positif ou présence de BOC – nous avons comparé les performances des tests biologiques en y intégrant les résultats du biomarqueur radiologique. Enfin, nous avons réalisé une étude de survie sur nos patients CIS et RIS selon la positivité de l'index Kappa en répertoriant les sujets convertissant en SEP pendant une durée de suivi moyenne de 11,3 mois, afin de rechercher une qualité pronostique à ce biomarqueur.

Résultats

L'index Kappa présentait sur notre cohorte des performances diagnostiques sensiblement comparables aux BOC avec une Exactitude de 91%. Sa Sensibilité était cependant supérieure avec une valeur de 95% tandis que celle des BOC s'élevait à 79%. L'index Kappa présentait une Spécificité de 89% tandis que celle des BOC s'élevait à 96%.

Lorsque les données apportées par l'IRM étaient corrélées aux résultats biologiques par création d'un test composite, les tests diagnostiques des biomarqueurs étaient modifiés avec des performances en faveur de l'index Kappa : Exactitude à 96%.

Sur notre cohorte, un index Kappa positif ($\geq 5,9$) est associé de façon statistiquement significative à une conversion d'un patient CIS ou RIS vers une SEP ($p = 0,045$).

Conclusion

L'index Kappa présente un intérêt diagnostique et pronostique chez les patients atteints de Sclérose en Plaques ou pris en charge au stade CIS/RIS. Isolément ses performances diagnostiques sont équivalentes à celles des BOC. Lorsque les données fournies par l'IRM sont couplées à ses résultats, les performances diagnostiques sont comparativement supérieures au même procédé réalisé avec les BOC.

L'index Kappa permet de détecter une majorité des patients atteints de SEP sans BOC à la PL. Sa qualité pronostique permet d'identifier les patients à un stade précoce de la maladie.