

Année 2020/2021

N°

# Thèse

pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'État**

Par

**Auriane ROCHER**

Née le 09/11/1992, à Paris 14e

Présentée et soutenue publiquement le 23/04/2021

## TITRE

**Corrélation entre l'index kappa et le volume des lésions inflammatoires sur l'IRM cérébrale chez les patients atteints de sclérose en plaques.**

**Présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 2021 devant un jury composé de :**

**Président du Jury :** Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine - Tours

**Membres du Jury :** Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine - Tours  
Docteur Loïc DECALONNE, Laboratoire d'immunologie, PH, CHU - Tours  
Docteur Aude MAUROUSSET, Neurologie, PH, CHU - Tours

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David .....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien .....Soins palliatifs  
POTIER Alain.....Médecine Générale  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne  
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive  
BINET Aurélien .....Chirurgie infantile  
BRUNAUT Paul .....Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès .....Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas .....Cardiologie  
DENIS Frédéric.....Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine .....Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe.....Néphrologie  
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnelé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

3

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

# A mes maitres, membres du jury

Madame le Dr Maurousset :

Je te remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail et de présider ce jury. Pour la confiance que tu me témoignes et ta bienveillance au quotidien, je te remercie. C'est très agréable d'apprendre à tes cotés et très formateur. Je te suis très reconnaissante pour ta disponibilité ces derniers mois.

Monsieur le Pr Corcia :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Pour votre encadrement scientifique, pour votre engagement dans la recherche, je tiens à vous témoigner toute ma gratitude.

Monsieur le Pr Cottier :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Pour la bienveillance que vous témoignez envers tous les internes et votre disponibilité, je vous suis extrêmement reconnaissante.

Monsieur le Dr Decalonne :

Je tenais à vous remercier de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité et de m'avoir accompagnée au quotidien dans cette recherche. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour le travail que vous avez apporté dans l'étude.

# Remerciements

A Messieurs et Mesdames les Docteurs Marie Gaudron, Mariam Annan, Elisabeth Molinier, Oana Motica, Séverine Debiais, Emilie Stach, Stéphane Beltran, Anne-Sophie Piegay, Nathalie Simeoni, Nadège Limousin, Jérémie Belin, Canan Oszancak, Anna-Chloé Balageas, Maud Pallix-Guyot, Hélène-Marie Lanoisellé, Cécile Chazalon, Coline Duwicquet, Julien Biberon, pour les connaissances que vous m'avez transmises et la confiance que vous m'avez accordée.

A mes co-internes qui m'ont précédé et qui m'ont tant appris : Inès, Céline, Arnaud, Lucile, Juliette, Astrid, et pour tous ces bons moments passés ensemble.

A mes co-internes qui m'ont accompagnée : Rémi, Clémence, Cynthia, Mathieu, Clémence, Guillaume, Pauline, Solenne, Mélissa.

A Sofiane, bien évidemment, mon acolyte de tous les instants, merci pour tous ces bons moments passés à rigoler. Travailler avec toi est une fête à chaque instant. Tu es l'oasis qui m'apporte le réconfort, ma raison d'être, ma bouée de sauvetage... (j'espère que tu comprendras la réf ;) )

A l'équipe soignante de neurologie, de jour comme de nuit, pour le travail qu'elle accomplit et pour le soutien réconfortant qu'elle m'a apporté et Fouad pour ces bons moments d'échanges à l'hôpital.

A mes parents Laurence et Jérôme pour leur confiance inconditionnelle, leur soutien de tous les instants, et pour leurs encouragements. Merci de m'avoir apporté autant d'amour.

A mes deux frères adorés Grégoire et Alban, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, je suis tellement fière de vous. Vous m'avez tellement apporté.

A Guillaume qui m'a soutenue et accompagnée durant toutes ses années. Si je suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi.

Au reste de la famille : Patrick, Marie-Hélène, PA, Olivier, Noémie, Anna qui m'ont accompagnée et soutenue.

A mes neveux : Nathanaël, Maxime et Valentin, je suis une tata réjouie.

A mes amis de Tours : Florence, Marine, Manon, Maria Rita, Léa, Pierre et Clémentine, Timothée et Adriana, Axelle, Diane, Louise, et pleins de bons moments passés ensemble.

A mes amis de toujours : Juliette, Delphine, Sarah, Mélodie, Mathilde, Ophélie, Marion. Pour tous ces bons moments passés ensemble à l'époque et encore maintenant. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A mes amis d'enfance : Claire, Mathilde, Magalie, votre encouragement et votre soutien à tout épreuve et grâce à qui je suis devenue ce que je suis.

Au laboratoire The Binding Site avec notamment Monsieur Belot et Monsieur Chauvet qui ont fourni le matériel permettant le dosage de l'index kappa.



## RESUME

**Introduction :** Un des enjeux actuels dans la sclérose en plaques (SEP) est de définir les éléments pronostiques dès le début de la maladie afin de débiter un traitement adapté en fonction de l'activité de la maladie. Des études récentes ont montré l'importance d'un nouvel outil biologique, l'index kappa, qui serait corrélé avec l'invalidité chez des patients atteints de SEP. Les données d'IRM conventionnelle comme la charge lésionnelle en T2, font partie des marqueurs pronostiques disponibles dès le début de la maladie.

L'objectif de cette étude est d'étudier la corrélation entre l'index kappa au moment du diagnostic et l'activité radiologique de la maladie.

**Matériels et méthodes :** Cette étude est un recueil prospectif et monocentrique réalisé au CHU de Tours. L'index kappa est dosé dans le liquide céphalorachidien chez les patients hospitalisés pour une suspicion de pathologie inflammatoire du système nerveux central. La mesure de la charge lésionnelle cérébrale en T2 est réalisée de manière concomitante. Nous avons calculé le coefficient de corrélation Spearman entre l'index kappa et le volume des lésions T2 sur l'IRM cérébrale ainsi que d'autres marqueurs biologiques et radiologiques.

**Résultats :** Nous avons inclus une cohorte de 21 patients sur une période de 20 mois. On ne retrouve pas de corrélation entre l'index kappa et la charge lésionnelle à l'IRM ( $r_s = -0.384$  et  $p = 0,085$ ). En revanche, l'index kappa semble inversement corrélé au nombre de prise de contraste ( $r_s = -0,557$  et  $p = 0,009$ ).

**Conclusion :** L'index kappa est un marqueur biologique intéressant et prometteur pour le diagnostic de sclérose en plaques. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation avec la charge lésionnelle cérébrale. Son intérêt pronostique reste à définir.

## ABSTRACT

**Introduction** : Defining prognosis of multiple sclerosis (MS) at the early stage of the disease in the aim to start an adapted treatment is a challenge. Recent studies demonstrated a crucial role of a new biomarker, kappa index which could be correlated with disability. Conventional MRI findings including T2 lesion load represent a valuable biomarker at the beginning of the disease. The aim of this study is to establish the correlation between kappa index and the MRI findings at the early stage of the disease.

**Methods** : This prospective and monocentric study has been conducted in Tours University Hospital. Kappa index level were measured in cerebrospinal liquid fluid (CSF) sample in patients suspected of demyelinating disease of the central nervous system. Concomitant, conventional MRI including T2 lesion load were achieved. We established the correlation between kappa index and T2 lesion volume and other biological and radiological marker including enhancement lesions using Spearman coefficient.

**Results** : Twenty-one patients were selected during a period of 20 month. No significant correlation was found between kappa index and T2 lesion load ( $r_s = -0.384$  and  $p = 0,085$ ). Surprisingly kappa index was negatively correlated to enhancement number lesion ( $r_s = - 0,557$  and  $p = 0,009$ ).

**Conclusion** : Kappa index is a promising and interesting biomarker for MS diagnosis. We did not find any correlation between kappa index and T2 lesion load. Its prognosis value is still evolving.

## **MOT CLES :**

- Sclérose en plaques
- Syndrome cliniquement isolé
- Index kappa
- Charge lésionnelle en T2 FLAIR
- Bandes oligoclonales
- Index IgG

## **KEY WORDS :**

- Multiple sclerosis
- Clinically isolated syndrome
- Kappa index
- T2 FLAIR lesion load
- Oligoclonal bands
- IgG index

# Table des matières

<b>I.</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>II.</b>	<b>Mise au point sur la physiopathologie, les critères diagnostiques cliniques, biologiques et radiologiques .....</b>	<b>15</b>
<b>A.</b>	<b>Physiopathologie et évolution des connaissances.....</b>	<b>15</b>
	1. Une dysimmunité .....	15
	2. Le LCR, un témoin de l'inflammation .....	17
	3. L'IRM : une avancée technologique pour le diagnostic .....	18
<b>B.</b>	<b>Clinique .....</b>	<b>19</b>
<b>C.</b>	<b>Les critères diagnostiques.....</b>	<b>20</b>
	1. Les critères IRM.....	20
	2. L'étude du LCR dans la SEP .....	21
<b>D.</b>	<b>Les critères pronostiques.....</b>	<b>23</b>
	1. Marqueurs cliniques.....	23
	2. Marqueurs biologiques .....	23
	3. Marqueurs radiologiques.....	24
<b>III.</b>	<b>Objectifs de l'étude.....</b>	<b>25</b>
<b>IV.</b>	<b>Matériels et Méthodes.....</b>	<b>25</b>
<b>A.</b>	<b>Type d'étude.....</b>	<b>25</b>
<b>B.</b>	<b>Population .....</b>	<b>26</b>
<b>C.</b>	<b>Étude du LCR.....</b>	<b>26</b>
<b>D.</b>	<b>IRM cérébrale .....</b>	<b>27</b>
<b>E.</b>	<b>Analyses statistiques .....</b>	<b>27</b>
<b>V.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>28</b>
<b>A.</b>	<b>Caractéristiques démographiques et cliniques.....</b>	<b>28</b>
<b>B.</b>	<b>Index kappa et l'IRM .....</b>	<b>32</b>
<b>C.</b>	<b>Index kappa et le LCR .....</b>	<b>31</b>
<b>D.</b>	<b>Corrélations multiples .....</b>	<b>33</b>
<b>VI.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>34</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>38</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>39</b>

## Liste des Abréviations :

- SEP : Sclérose en plaques
- Ig : Immunoglobuline
- LCR : liquide céphalorachidien
- CIS : syndrome cliniquement isolé
- BOC : bandes oligoclonales
- CLLk : chaînes légères libres kappa
- SNC : système nerveux central
- LT : lymphocyte T
- CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
- CPA : cellules présentatrices d'antigènes
- IFN- $\gamma$  : interféron gamma
- OFSEP : observatoire français de la Sclérose en plaques
- PL : ponction lombaire

## I. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est la maladie démyélinisante la plus fréquente du système nerveux central. Dans la plupart des cas cette maladie débute par un premier épisode ou syndrome cliniquement isolé (CIS), communément présenté par une névrite optique, un symptôme sensitif ou moteur ou une myélite. Cependant, tous les patients présentant un CIS ne développeront pas la maladie, et la probabilité de présenter une 2<sup>ème</sup> poussée varie selon différents facteurs : l'âge, le type de poussée, le nombre de lésion sur l'IRM cérébrale et médullaire (1).

Il est maintenant bien démontré l'importance de diagnostiquer le plus tôt possible la SEP, afin d'introduire un traitement efficace précocement et ainsi limiter le risque de handicap (2). A l'heure actuelle, plusieurs molécules sont disponibles pour le traitement de la SEP et l'enjeu majeur est de définir les éléments pronostiques dès le début de la maladie afin de débiter un traitement adapté en fonction de l'activité de la maladie. Celle-ci se définit principalement par deux éléments :

- la clinique : le nombre et le type de poussée
- l'imagerie : le volume lésionnel en T2 sur l'IRM et les lésions prenant le contraste après injection de Gadolinium (3).

Ainsi l'IRM a une place prépondérante dans le diagnostic, le suivi et le pronostic de la SEP.

L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) à la recherche d'une synthèse intrathécale est fortement recommandée pour le diagnostic de SEP, surtout en cas d'atypies cliniques, radiologiques, d'âges extrêmes ou devant un CIS (4). La synthèse intrathécale d'immunoglobulines est habituellement définie par la présence d'au moins 2 bandes oligoclonales (BOC) lors de la comparaison entre le sang et le LCR (4). Des études récentes ont montré l'importance d'un nouvel outil biologique : l'index kappa défini par le rapport entre le taux de chaînes légères libres kappa (CLLk) dans le LCR/Sérum et le taux d'albumine du LCR/Sérum (5).

Les avantages de cet index kappa sont sa simplicité méthodologique et sa lecture objective par des mesures instrumentales des concentrations plutôt que par l'inspection visuelle des BOC (6). L'index kappa et la présence de BOC auraient des sensibilités et spécificités globalement similaires pour le diagnostic de SEP et de CIS (7-9)

Plusieurs études ont cherché à évaluer si le nombre de bandes oligoclonales avaient un intérêt pronostic, mais les résultats sont plutôt discordants (10,11).

Il a été décrit une corrélation entre l'augmentation de CLLk dans le LCR et l'invalidité dans des cohortes atteintes de SEP (12,13).

Le but de notre étude est de déterminer s'il existe une corrélation entre l'index kappa au moment du diagnostic et l'activité radiologique de la maladie.

Après une mise au point sur la physiopathologie, la clinique, le diagnostic de la maladie, nous décrivons notre étude prospective réalisée au CHU de Tours.

## **II. Mise au point sur la physiopathologie, les critères diagnostiques cliniques, biologiques et radiologiques**

### **A. Physiopathologie et évolution des connaissances**

La sclérose en plaques, initialement décrite par Jean-Martin Charcot en 1868, se définit par une atteinte du système nerveux central (SNC) inflammatoire démyélinisante caractérisée par la survenue de lésions multifocales. Il s'agit de l'affection démyélinisante la plus fréquente du SNC. Elle touche 2,3 millions de personnes dans le monde et constitue la maladie invalidante non traumatique la plus courante chez les adultes jeunes (14). En France, plus de 100000 personnes sont atteintes de SEP. L'étiologie de cette maladie reste inconnue mais plusieurs arguments suggèrent qu'elle serait d'origine multifactorielle (génétique, épigénétique et environnementale).

Cette pathologie de la substance blanche associe une démyélinisation, une inflammation et une gliose responsables d'une altération de la conduction nerveuse dans le système nerveux central. Dans une plaque de démyélinisation, l'infiltrat inflammatoire associe des lymphocytes T (LT) (en majorité les CD8+) et des macrophages. Des lymphocytes B sont également présents mais en nombre plus faible.

#### **1. Une dysimmunité**

Il est maintenant communément admis que l'activation inadéquate des cellules du système immunitaire inné et adaptatif joue un rôle important dans l'initiation et la progression de la SEP. Les LT CD4, cellules de l'immunité adaptative, reconnaissent les antigènes grâce aux Récepteurs des Cellules T (TCR). Ceux-ci identifient les peptides des antigènes présentés via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II exprimés à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Une

hypothèse retenue dans la compréhension physiopathologique de la SEP est celle du mimétisme moléculaire. Il existe des différences conformationnelles entre les molécules CMH selon les individus. Une problématique d'encrage moléculaire et de conformité spatiale entre le peptide présenté et le CMH serait à l'origine d'une cascade auto inflammatoire: une cellule présentatrice d'antigène présentant un antigène du soi venant du système nerveux central (par exemple la myéline) est intégré comme étant un antigène pathologique, et créant ainsi une activation des LT CD4 puis différenciation en lymphocyte Th1 et Th17 pro-inflammatoire dirigé contre la myéline (Figure 1).

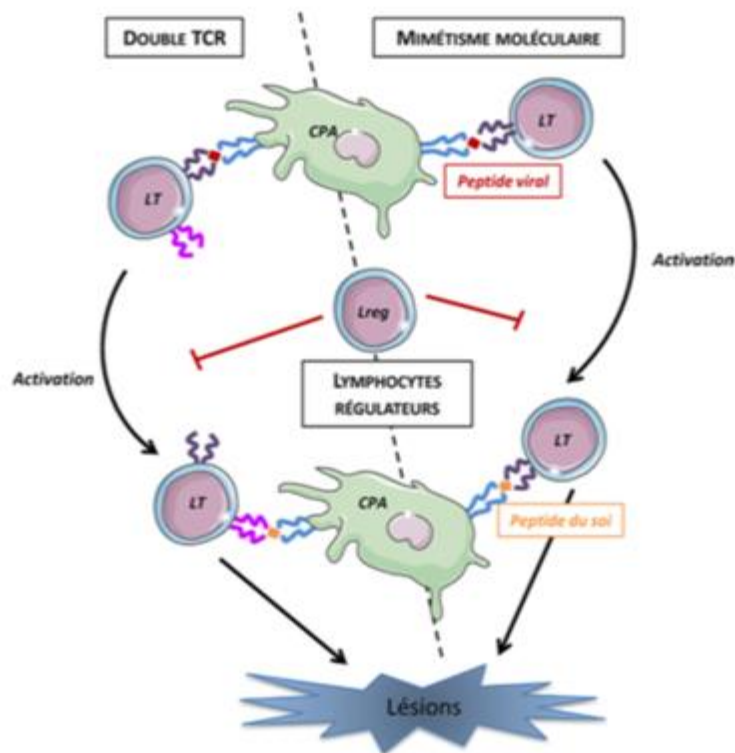


Figure 1: Mécanismes d'activation des cellules auto-réactives (15)

Cette cascade pro-inflammatoire fait intervenir les lymphocytes Th1, produisant des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ). L'IFN- $\gamma$  induit l'expression du CMH de classe II dans le SNC et déclenche la production de chimiokines. Ces chimiokines attirent et activent les macrophages et les monocytes dans le SNC et leur donne la capacité de bactéricidie. Les lymphocytes Th17 produisent de l'IL 17, qui active les parois et l'endothélium des vaisseaux et recrute les molécules inflammatoires dans les tissus en altérant ainsi la barrière hémato-encéphalique (Figure 2).



Les LT CD8 jouent aussi un rôle dans la pathogénicité de la SEP via une action cytotoxique directe, production de cytokine ou expression de facteurs pro-apoptotiques.

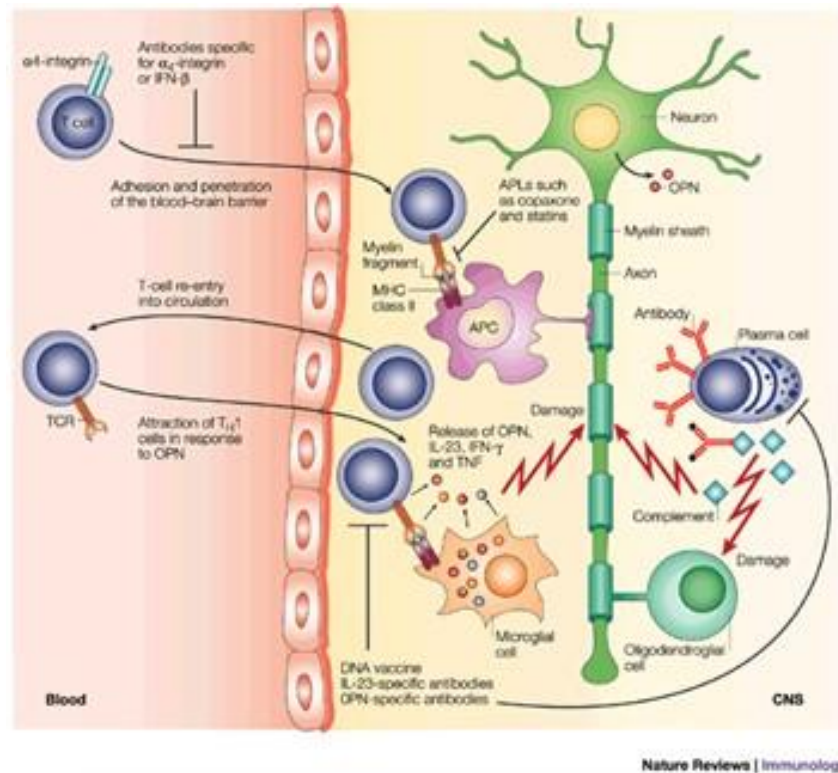


Figure 2 Phase inflammatoire de la SEP, transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis, Steinman et al. 2003

## 2. Le LCR, un témoin de l'inflammation

Les lymphocytes B sont retrouvés sous la forme de follicules ectopiques B dans les méninges et produisent des anticorps dans le LCR. Les modifications de la composition du LCR sont connus depuis 1983 (16).

La concentration en protéines dans le LCR est approximativement 200 fois plus faible que celle du plasma. Cette composition se modifie en permanence lors du trajet du LCR au niveau cérébral et péri-médullaire (17). La composition du LCR résulte à la fois d'une sécrétion active par l'épithélium des plexus choroïdes et d'une filtration des protéines plasmatiques à travers des cellules endothéliales des capillaires des plexus choroïdes. Les protéines d'origine cérébrale diffusent également du SNC vers le LCR mais la majorité des protéines du LCR comme l'albumine et les immunoglobulines sont transsudées à partir du sang (Annexe 1). Les différences observées au niveau des

concentrations du LCR en albumine et en immunoglobulines s'expliquent par la différence entre leur poids moléculaires et leurs tailles qui modifient leur coefficient de diffusion (18). La synthèse intrathécale d'immunoglobuline est le témoin d'un processus d'inflammation intracérébrale, qui sera authentifiée par la comparaison avec les immunoglobulines du sang. Par exemple, en cas de pic monoclonal d'immunoglobulines dans le sang, ces composés monoclonaux seront également retrouvés dans le LCR par diffusion, on parle de profil en miroir. La mise en évidence de production oligoclonale dans le LCR uniquement est donc un marqueur d'inflammation : cette production est appelée actuellement Bande oligoclonale (BOC), et est recherchée par une technique Western Blot (Annexe 2). On peut également évaluer cette production locale par dosage concomitant des Immunoglobulines G (IgG) dans le LCR et le plasma, avec établissement du rapport de leur dosage appelé l'index IgG. L'index IgG correspond au calcul :

$$\text{Index IgG} = \frac{\frac{\text{IgG LCR}}{\text{IgG Sérum}}}{\frac{\text{Albumine LCR}}{\text{Albumine Sérum}}}$$

### 3. L'IRM : une avancée technologique pour le diagnostic

Les premières descriptions des anomalies cérébrales puis médullaires à l'IRM remontent aux années 1990 (19). La visualisation des plaques en pondération T2 puis leur rehaussement éventuel ont depuis fait l'objet de nombreuses études à visée diagnostique, pronostique, et de suivi thérapeutique. Ces études ont permis un consensus et une uniformisation nationale dans les protocoles utilisés en cas de suspicion de pathologie démyélinisante ainsi que pour la surveillance. Ce consensus est publié dans les recommandations de l'observatoire français de la Sclérose en plaques (OFSEP). Il s'agit d'une IRM cérébrale de champ magnétique 1,5 ou 3 Tesla avec les séquences :

- 3D T1 millimétrique
- DWI axiale + dADC
- 3D FLAIR millimétrique
- L'injection de gadolinium doit être réalisée au moment du diagnostic, en cas de poussée, à l'initialisation d'un traitement de fond et six mois après.

Schématiquement, les lésions dures scléreuses ou plaques rémanentes de la destruction de la myéline sont visibles sur l'IRM en hyper-signal en pondération T2 FLAIR. Lors d'une poussée active, on peut retrouver une prise de contraste après injection de Gadolinium.

## B. Clinique

Sur le plan clinique on distingue 2 formes : rémittente récurrente (85%), progressive primaire (15%) (3). La sclérose en plaques de forme rémittente récurrente se traduit par des poussées avec une récupération sur une période plus ou moins longue des symptômes neurologiques mais il peut persister cependant des séquelles. A terme, la répétition des poussées peut engendrer un handicap plus ou moins sévère. La poussée est l'expression clinique du processus inflammatoire. Elle se définit comme l'apparition en quelques heures, jours ou semaines de nouveaux symptômes neurologiques sur une durée supérieure à 24h (Figure 3).

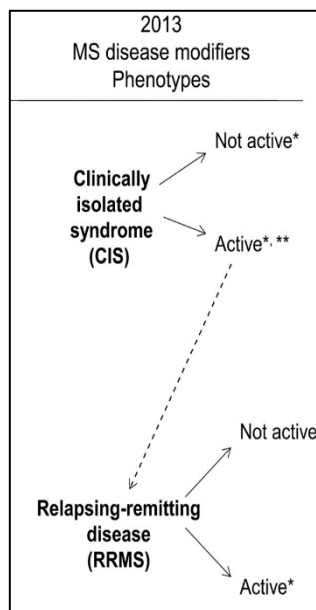


Figure 3 description des phénotypes de SEP. \*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." \*\*CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS).

Ainsi, dans la plupart des cas cette maladie débute par un premier épisode ou syndrome cliniquement isolé (CIS), communément présenté par une névrite optique, un symptôme sensitif ou moteur ou une myélite. Cependant, tous les patients présentant un CIS ne développeront pas la maladie, et la probabilité de présenter une 2<sup>ème</sup> poussée varie selon différents facteurs : l'âge, le type de poussée, les séquelles cliniques, le nombre de lésions sur l'IRM cérébrale et médullaire (1, 20).

**L'activité** de la SEP est évaluée à partir d'éléments cliniques et radiologiques :

- la clinique : le nombre et le type de poussée
- l'imagerie : le volume lésionnel en T2 sur l'IRM et les lésions prenant le contraste après injection de Gadolinium

L'accumulation du handicap ou **progression** correspond à l'expression clinique de la perte axonale diffuse. Le critère de progression est établi cliniquement à distance de la survenue d'une poussée.

L'échelle de Kurtzke ou EDSS (Disability Status Scale) permet de mesurer le handicap fonctionnel et d'en surveiller l'évolution. Le score EDSS est coté de 0 à 10, 0 étant le stade asymptomatique et 10 étant le décès lié à la SEP (21).

**L'évolution** clinique de la maladie se définit par deux critères : les poussées et la progression du handicap.

### C. Les critères diagnostiques

Le diagnostic de la sclérose en plaques repose sur des critères en constante évolution. Ils étaient initialement cliniques, puis associés à des critères radiologiques depuis 1997 (19). Les critères internationaux actuels sont ceux de McDonald, établis en 2001, révisés à plusieurs reprises, et dernièrement en 2017. Ils reposent maintenant sur une combinaison de critères à la fois cliniques, radiologiques, et biologiques (basé sur l'analyse du LCR) afin de prouver la dissémination temporelle et spatiale de la maladie (22).

L'avantage de ces nouveaux critères est de diagnostiquer au plus tôt la maladie afin de débuter un traitement précoce et ainsi éviter les séquelles des différentes poussées (2). Cependant, diagnostiquer une SEP à l'excès a pour conséquence un sur-traitement avec des complications potentielles.

L'analyse du LCR par la ponction lombaire (PL) est donc fortement recommandée en cas d'atypies cliniques, radiologiques, âges extrêmes ou devant un syndrome cliniquement isolé (4).

#### 1. Les critères IRM

A l'imagerie, le diagnostic de sclérose en plaques est affirmé si les critères prouvant une dissémination spatiale et temporelle sont remplis.

La dissémination temporelle à l'IRM peut être démontrée par :

- La présence simultanée de lésions réhaussées et non réhaussées par le gadolinium à n'importe quel moment

Ou

- Une nouvelle lésion hyperintense en T2 ou une lésion réhaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, en comparaison à un examen de référence, indépendamment du moment de la réalisation de cette IRM de référence.

La dissémination spatiale à l'IRM peut être démontrée par la présence d'au moins 1 lésion T2 dans  $\geq 2$  localisations suivantes : périventriculaire, corticale / juxtacorticale, infratentorielle ou la moelle épinière (Figure 4).

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
$\geq 2$ poussées cliniques et preuve clinique objective de $\geq 2$ lésions	Aucune
$\geq 2$ poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC <b>OU</b> par IRM
<u>1</u> poussée clinique et preuve clinique objective de $\geq 2$ lésions	<b>DIT</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique <b>OU</b> par IRM <b>OU</b> BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC <b>OU</b> par IRM  <b>DIT</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique <b>OU</b> par IRM <b>OU</b> BOC spécifiques du LCR

Figure 4 Critères diagnostiques de la SEP (22)

## 2. L'étude du LCR dans la SEP

La recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines peut se faire de deux manières : la détection de bandes oligoclonales (BOC) ou le calcul de l'index d'IgG.

a) *BOC*

La focalisation isoélectrique sur gel d'agarose suivi d'un western-blot est la technique de référence pour la détection de BOC (4). Le critère retenu est la présence de 2 BOC (4,23). Néanmoins cette technique a plusieurs inconvénients : elle est opérateur dépendant, elle nécessite d'être réalisée par des techniciens expérimentés et la sensibilité est variable en fonction des études (82 à 91%) (5, 7,12, 24).

b) *Index IgG*

L'index d'IgG, rapport du taux d'IgG du LCR et du plasma, doit être supérieur à 0,7 pour témoigner d'une synthèse intrathécale. Cet index n'est pas un critère de référence en raison de sa faible sensibilité et spécificité, mais est toutefois souvent utilisé dans les études (8, 25).

c) *Index kappa, un nouvel outil biologique*

Des études récentes ont montré l'importance d'un nouvel outil biologique : l'index kappa (5). En effet, les chaînes légères des immunoglobulines produites dans le LCR en réponse à l'inflammation sont aussi témoin d'une synthèse intrathécale des immunoglobulines.

Les chaînes légères libres kappa CLLk sont dosées dans le LCR et dans le sérum par turbidimétrie (Annexe 3) et l'index kappa est calculé en utilisant les quotients LCR/sérum des CLLk et de l'albumine (26) selon la formule suivante :

$$\text{Index kappa} = \frac{\frac{\text{CLLk du LCR}}{\text{albumine du LCR}}}{\frac{\text{CLLk du sérum}}{\text{albumine du sérum}}}$$

Les avantages de cet index kappa sont sa simplicité méthodologique et sa lecture objective par des mesures instrumentales des concentrations plutôt que par l'inspection visuelle des BOC (6). L'index kappa et la présence de BOC auraient des sensibilités et spécificités globalement similaires pour le diagnostic de sclérose en plaques et de syndrome cliniquement isolé (9, 24).

## D. Les critères pronostiques

Le pronostic de la SEP est très variable, allant de l'absence de séquelle à l'invalidité avec grabatisation, diminuant l'espérance et la qualité de vie. A l'heure actuelle, les innovations thérapeutiques ont transformé la prise en charge, nécessitant une évaluation plus précise de l'état clinique initial, de l'évolution de la maladie et de la réponse aux traitements. Un des enjeux est de définir les éléments pronostiques dès le début de la maladie afin de débiter un traitement personnalisé en fonction de l'activité de la maladie (2).

Plusieurs éléments peuvent orienter sur le pronostic de la maladie : des éléments cliniques, mais aussi biologiques et radiologiques.

### 1. Marqueurs cliniques

Devant un CIS, la probabilité de conversion en SEP dépend de critères cliniques : elle augmente en cas de symptôme initial moteur, séquelle clinique après la première poussée, le caractère plurifocale de la poussée. Le risque est plus faible si la poussée est sensitive pure ou une névrite optique isolée (20).

### 2. Marqueurs biologiques

Les critères biologiques diagnostiques du LCR ont été étudiés également pour leur valeur pronostique.

Les Ig sont retrouvées dans le LCR de plus de 90% des patients atteints de SEP (27). La présence de BOC a été associée à la conversion des CIS en SEP (27), mais leurs rôles dans la prédiction de la progression est encore débattu (28,10). L'absence de BOC au moment du diagnostic serait de meilleur pronostic (29).

Il a été décrit une corrélation entre l'augmentation de CLLk dans le LCR et le risque de handicap dans des cohortes atteintes de SEP (30). Dans une étude récente, les patients atteints de SEP avec un taux de CLLk  $\geq 1,53$   $\mu\text{g/ml}$  avaient un plus grand risque de nécessiter d'une assistance à 10 ans d'évolution et un score MSSS  $> 6$  (31).

Des taux élevés (mais seuils variables suivant les études) de CLLk dans le LCR permettent de prédire la conversion des patients atteints de CIS en sclérose en plaques (12,13,32,33), mais ces études portent sur des critères principalement cliniques avec le calcul du score EDSS.

### 3. Marqueurs radiologiques

Étant un outil performant pour le diagnostic et le suivi, l'IRM a également été étudiée pour sa valeur pronostique.

Les mesures IRM de l'activité de la maladie les plus couramment utilisées en pratique clinique sont les lésions actives, caractérisées par des lésions T1 se rehaussant de Gadolinium, des nouvelles lésions T2 ou des lésions T2 plus larges visibles sur les IRM répétées, et la charge lésionnelle de la maladie, qui est basée sur le volume de lésions T2 total (34). Bien que les lésions se rehaussant après injection de Gadolinium soient une mesure fiable de l'inflammation aiguë avec rupture de la barrière hémato-encéphalique, leur présence est transitoire et dure généralement environ 6 à 8 semaines. Par conséquent, la surveillance de l'activité de la maladie par cette méthode nécessiterait des acquisitions IRM plus fréquemment que ce qui est habituellement possible dans la pratique clinique (par exemple : mensuelle plutôt qu'annuelle ou semestrielle). Pour cette raison, la surveillance des changements du nombre et du volume des lésions sur la séquence FLAIR reste actuellement la mesure la plus pratique de l'activité de la maladie au fil du temps (34).

Les données d'IRM conventionnelles, telles que le nombre de lésion T2, font partie des marqueurs pronostiques disponibles dès le début de la maladie et sont corrélés à une invalidité plus importante observée sur le score EDSS (35). Cependant, le seuil pour le nombre de lésions est discutable. Ainsi, les patients CIS présentant plus de 10 lésions T2 ont un risque significativement plus élevé de progression de l'invalidité à long terme par rapport aux patients ayant moins de 4 lésions T2 (1,34). Par ailleurs, il a été démontré que le volume des lésions T2 de la substance blanche (1) ou le nombre de lésions T2 (36) sur l'IRM était un facteur prédictif important de la conversion d'un syndrome cliniquement isolé (CIS) en une SEP cliniquement définie.

D'autres études ont montré que le volume et/ou le nombre de lésions de la substance blanche et leur évolution sont faiblement corrélés à l'augmentation du handicap, et la valeur pronostique semble encore moins évidente aux stades avancés et dans les



formes progressives de SEP (37,38). C'est ce qu'on appelle le « paradoxe clinico-radiologique » qui peut être expliqué par une variété de facteurs non accessibles par l'IRM conventionnelle. Des techniques dites d'IRM non conventionnelles ont été développées depuis plusieurs années pour prédire le pronostic de la SEP mais ces outils nécessitent une analyse quantitative par des logiciels spécifiques et ne sont pas utilisés en routine. Notamment, la mesure de l'atrophie cérébrale associée au nombre de lésions T2 a une meilleure corrélation avec l'évolution du handicap (39).

### **III. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est de rechercher s'il existe une corrélation entre l'index kappa et le volume des lésions de la substance blanche en IRM cérébrale sur la séquence Flair, au sein d'une cohorte de patients de plus de 18 ans présentant une SEP nouvellement diagnostiquée ou un CIS.

L'objectif secondaire est de rechercher une corrélation entre l'index kappa et d'autres paramètres : le nombre de prises de contraste sur la séquence 3D T1 après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale, l'index IgG et le nombre de bandes oligoclonales dans le LCR.

### **IV. Matériels et Méthodes**

#### **A. Type d'étude**

Cette étude est prospective, transversale et monocentrique au CHU de Tours sur une durée de 20 mois de mai 2019 à janvier 2021.

L'IRM et la PL étant réalisées dans le cadre du soin courant : cette étude sort du champ d'application de la loi Jardé.

Les patients du CHU sont informés par voie d'affichage de la possibilité d'utilisation des données médicales pour des études scientifiques. Aucun patient n'a signalé son opposition.

Cette étude a été enregistrée par la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL) (N 2020\_017)

## B. Population

La patients inclus sont les patients de plus de 18 ans hospitalisés dans le service de neurologie du CHU de Tours pour le bilan d'un épisode neurologique inaugural évoquant une SEP ou un syndrome cliniquement isolé, ayant bénéficié d'une analyse du liquide céphalorachidien réalisé en soin courant, et d'une IRM cérébrale.

Ont été exclus secondairement :

- Les patients pour qui le diagnostic final n'était pas une SEP un CIS (névrite optique génétique ou toxique, céphalée, maladie auto immune, gliome, diagnostic incertain)
- Les patients pour lesquels l'IRM n'était pas conforme au protocole OFSEP
- Les patients pour lesquels le dosage de l'index kappa n'a pas pu être réalisé (quantité de LCR insuffisante, prélèvement hémorragique, non calculable)

Les index kappa sont rendus « non calculables » lorsque l'une des valeurs est inférieure aux limites de quantification.

Les données démographiques et cliniques recueillies sont le sexe, l'âge, le diagnostic avéré de SEP ou de CIS, le symptôme initial présenté.

## C. Étude du LCR

Au sein du Service de Neurologie, le LCR est prélevé par ponction lombaire et une prise de sang est réalisée de manière concomitante pour la recherche des bandes oligoclonales et la mesure de l'index IgG. La mesure de l'index kappa est réalisée sur ces mêmes prélèvements.

L'index kappa est calculé à partir de dosages effectués en turbidimétrie dans le laboratoire d'immunologie de l'hôpital Bretonneau à Tours. Les concentrations de chaînes légères d'immunoglobulines kappa du LCR et du sérum sont déterminées par turbidimétrie sur l'appareil SPA Plus en utilisant le réactif Freelite® (laboratoire The

Binding Site, Birmingham, UK). Une valeur seuil d'index kappa à 6 est considérée comme positive (24).

Le seuil de positivité de chacun des marqueurs de synthèse intrathécale d'immunoglobulines est :

- BOC  $\geq 2$
- IgG  $\geq 0,7$ .

#### D. **IRM cérébrale**

Tous les patients ont eu une IRM cérébrale de manière concomitante au prélèvement du LCR. Les IRM ont été réalisées dans des centres différents à 1.5 ou 3 Tesla, et n'ont été inclus que les patients pour lesquels le protocole OFSEP a été respecté.

La mesure de la charge lésionnelle des lésions de substance blanche sur la séquence FLAIR 3D est réalisée par une méthode semi-automatique grâce au logiciel MRlcron. Elle est réalisée par une interne de neurologie formée à la prise en charge des pathologies inflammatoires du système nerveux central et ayant eu une formation à l'utilisation de ce logiciel par un ingénieur spécialisé en neuroradiologie au CHU de Tours.

Les cibles ont été contournées manuellement sur le plan axial avec un contrôle visuel sur le plan perpendiculaire sagittal et coronal.

Le nombre de prises de contraste des cibles a été évalué sur les comptes rendus radiologiques, avec un contrôle visuel lors des analyses.

#### E. **Analyses statistiques**

Calcul de la corrélation entre l'index Kappa avec :

- Le volume total des lésions sur la séquence T2 FLAIR
- Le nombre de prise de contraste sur la séquence 3D T1 après injection de Gadolinium
- Le nombre de BOC
- L'Index IgG

Les calculs ont été réalisés avec le logiciel EXCEL avec le coefficient de corrélation de Spearman, le risque alpha a été calculé avec la loi de Student. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative. L'analyse du volume des lésions a été réalisée en aveugle des résultats du LCR.

## V. RESULTATS

### A. Caractéristiques démographiques et cliniques

Du 02/05/2019 au 31/01/2021, 66 patients correspondaient aux critères d'inclusion. Le dosage de l'index kappa a été réalisé sur l'ensemble de cet échantillon.

Exclusions secondaires :

- 5 patients n'avaient pas l'IRM cérébrale selon le protocole OFSEP
- 24 patients n'avaient pas de diagnostic de SEP/CIS nouvellement diagnostiqué
- 16 patients dont l'analyse du LCR n'était pas interprétable.

Au total, 21 patients ont été inclus sur la période d'aout 2019 à janvier 2021 comme décrit sur le diagramme de la Figure 6.

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 1.

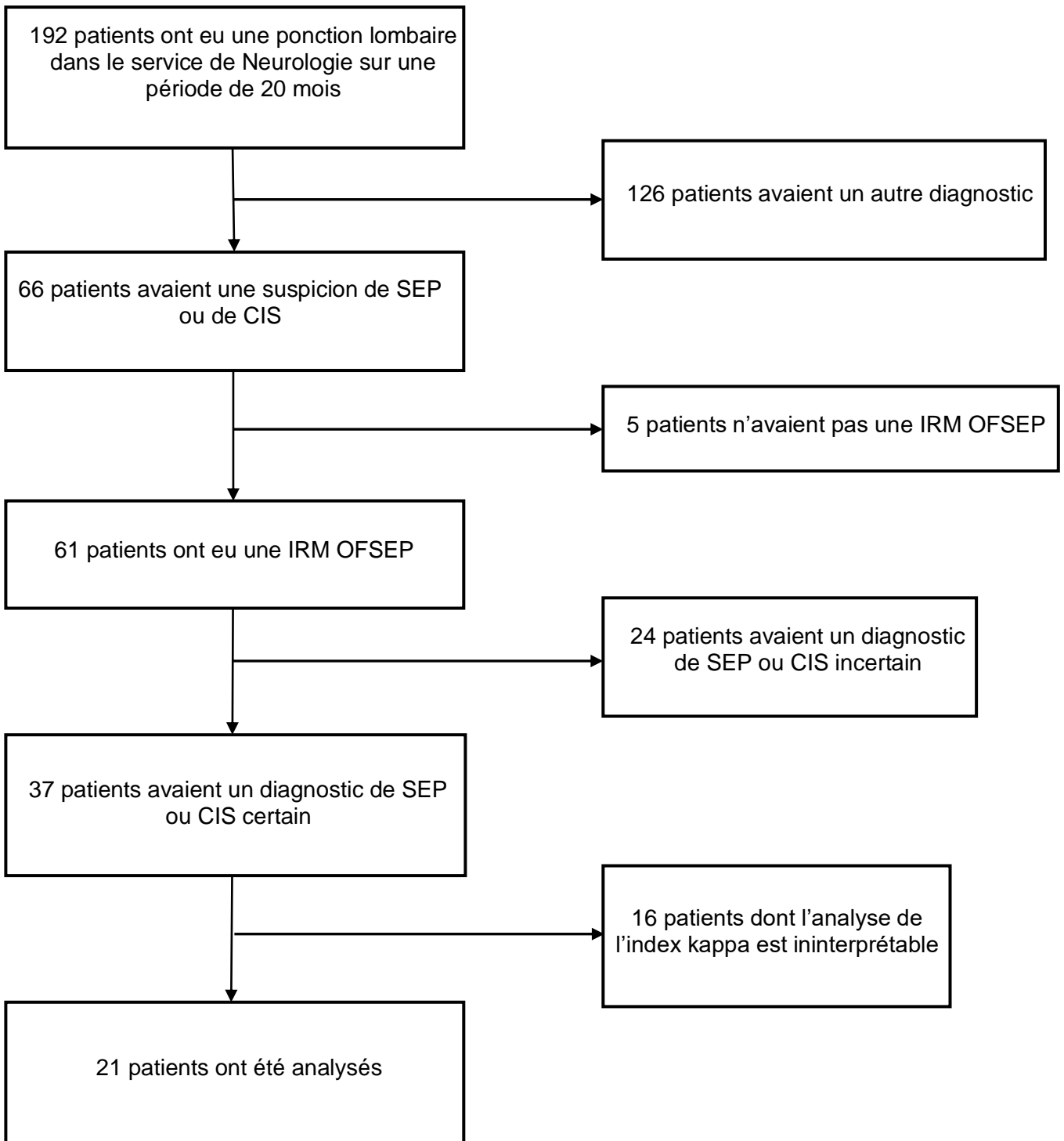


Figure 5 Diagramme du flux de patients

Patient	Sexe H/F	Age (années)	SEP/CIS	index IgG	BOC (nombre)	index kappa	Volume lésion (mm <sup>3</sup> )	Prise de contraste (nombre)	Delai entre 1er symptôme et PL (mois)	Délai entre PL et IRM (jours)
1	F	20	CIS	0.99	13	161.17	1.17	0	7	28
2	F	42	SEP	1.12	16	157.37	5.53	0	31	95
3	F	49	SEP	1.17	21	135.73	7.13	0	0	2
4	F	31	CIS	1.06	8	132.59	0.9	0	2	19
5	H	21	CIS	0.97	17	211.33	3.66	0	0	3
6	H	55	SEP	0.65	0	92.82	15.4	0	360	1
7	F	25	CIS	1.34	15	214.28	1.54	0	0	1
8	F	38	SEP	0.55	8	33.27	9.41	0	0	8
9	H	41	SEP	0.99	20	95.88	1.31	0	2	42
10	F	37	SEP	2.03	18	126.33	3.95	0	0	3
11	H	26	SEP	0.97	19	192.44	2.02	0	0	1
12	F	29	SEP	0.57	10	22.72	5.63	0	220	19
13	F	82	SEP	1.73	9	66.21	11.39	1	15	85
14	F	32	SEP	0.61	0	49.31	5.7	3	1	4
15	F	35	SEP	0.76	9	44.29	12.59	7	4	29
16	F	45	SEP	0.56	0	11.71	1.48	2	1	1
17	F	22	CIS	0.96	10	118.29	0.14	1	1	2
18	H	35	SEP	1.15	15	170.17	6.6	0	15	22
19	F	55	SEP	1.09	15	106.71	9.52	0	5	43
20	F	56	SEP	0.66	3	103.9	5.45	0	29	127
21	F	27	SEP	0.59	7	58.23	7	3	0	12
Moyenne	76%F-24%H	38.24 (31.4-45.08)	76%SEP-24%CIS	0.98 (0.8-1.15)	11.10 (8.08-14.11)	109.75 (82.02-137.48)	5.60 (3.67-7.52)	0.81 (0.03-1.59)	33 (0-73)	26.5 (10-42)

Tableau 1: Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 38 ans (31,4 - 45,1), et 76% étaient des femmes. Il y avait 24% de CIS dans l'échantillon.

Parmi les 21 patients, 4 présentaient une NORB, 12 présentaient des symptômes sensitifs, 1 patient présentait des troubles moteurs, 1 patient avait une association des deux. Six patients avaient des symptômes de fosse postérieure avec vertiges, diplopie, ophtalmoplégie internucléaire ou troubles de l'équilibre ou de la marche (Tableau 2).

Patient	Symptôme
1	paresthésies 4 membres
2	hypoesthésie membres inférieurs
3	déficit sensitivomoteur hemicorps droit
4	hypoesthésie hémicorps gauche
5	vertiges et paresthésies 4 membres
6	déficit moteur hémicorps droit
7	névrite optique
8	paresthésies membres inférieurs
9	névrite optique
10	paresthésies membres inférieurs
11	ophtalmoplégie internucléaire
12	paresthésies hémicorps droit
13	troubles de l'équilibre
14	diplopie et paresthésies membres inférieurs
15	névrite optique
16	paresthésies hémicorps droit
17	névrite optique
18	paresthésies hémicorps gauche
19	paresthésies membres inférieurs
20	troubles de la marche et paresthésies membre inférieur gauche
21	vertiges et diplopie

Tableau 2: Symptômes présentés par les patients

En moyenne, les patients ont eu le dosage de l'index kappa dans les 33 mois (0-73) suivant le premier symptôme neurologique. En reprenant l'interrogatoire, 3 patients ont eu des symptômes décrits il y a plusieurs années pouvant correspondre à un premier évènement neurologique de la maladie.

En moyenne, les patients ont eu le dosage de l'index kappa dans les 26,5 jours (10-42) suivant l'IRM cérébrale.

## B. Index kappa et IRM

Le volume des lésions sur l'IRM cérébrale en FLAIR était en moyenne de 5,60 mm<sup>3</sup> (3,67-7,52). Six patients avaient une prise de contraste sur la séquence T1 avec injection de Gadolinium (29%).

Il n'y a pas de corrélation significative entre l'index kappa et le volume des lésions cérébrales :  $r_s = -0.384$  et  $p = 0,085$  (Figure 7).

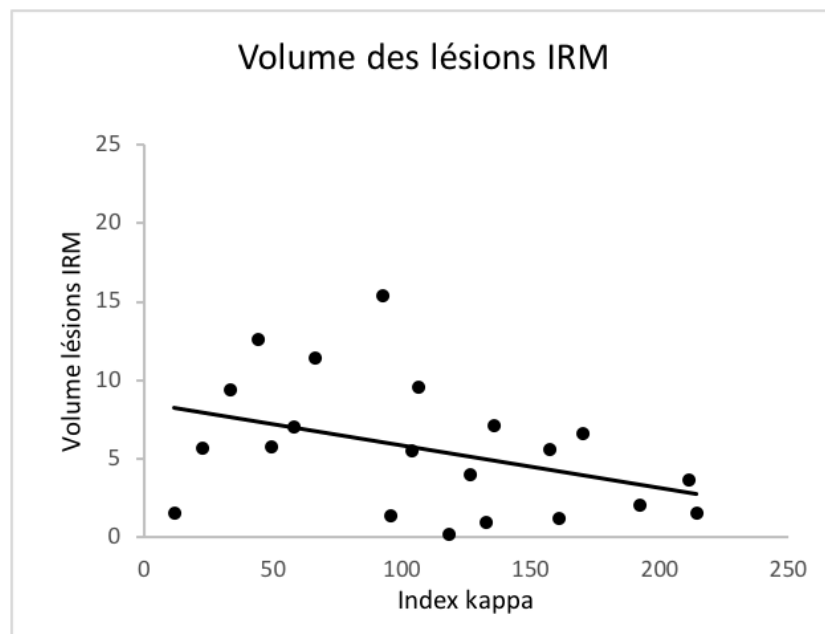


Figure 7: Diagramme représentant l'Index kappa en fonction du volume des lésions T2 FLAIR sur l'IRM cérébrale.

Les patients avec un nombre de prise de contraste élevé sur l'IRM cérébrale avaient des taux d'index kappa significativement plus faible avec  $r_s = -0,557$  et  $p = 0,009$ . Ainsi, plus il y a de prise de contraste, moins l'index kappa est élevé (Figure 8).

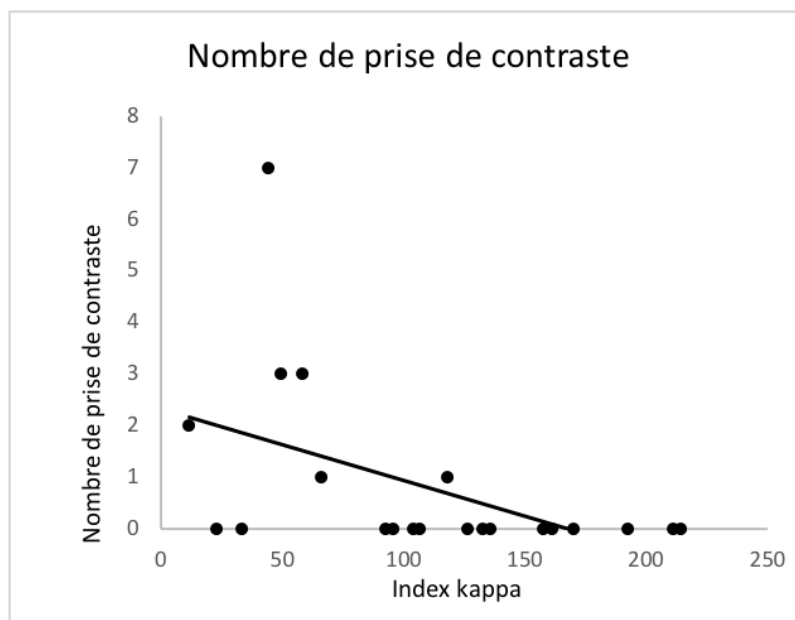


Figure 8: Diagramme représentant l'index kappa en fonction du nombre de prise de contraste sur l'IRM cérébrale.

### C. Index kappa et le LCR

L'index kappa était en moyenne de 109,75 (82,02-137,48).

La synthèse intrathécale était présente selon les techniques :

- 18 patients avaient des BOC ( $\geq 2$  BOC) (86%)
- 14 patients avaient un index Ig G  $> 0.7$  (66%)

Vingt-et-un patients avaient un index kappa  $> 6$  (100%)

La corrélation entre l'index kappa et l'index IgG est positive et significative avec  $r_s = 0.671$  avec  $p = 0,001$ . De la même manière, nous avons trouvé une corrélation positive entre le nombre de BOC et l'index kappa avec  $r_s = 0,649$  de manière significative avec  $p = 0,002$  (Figures 9 et 10).



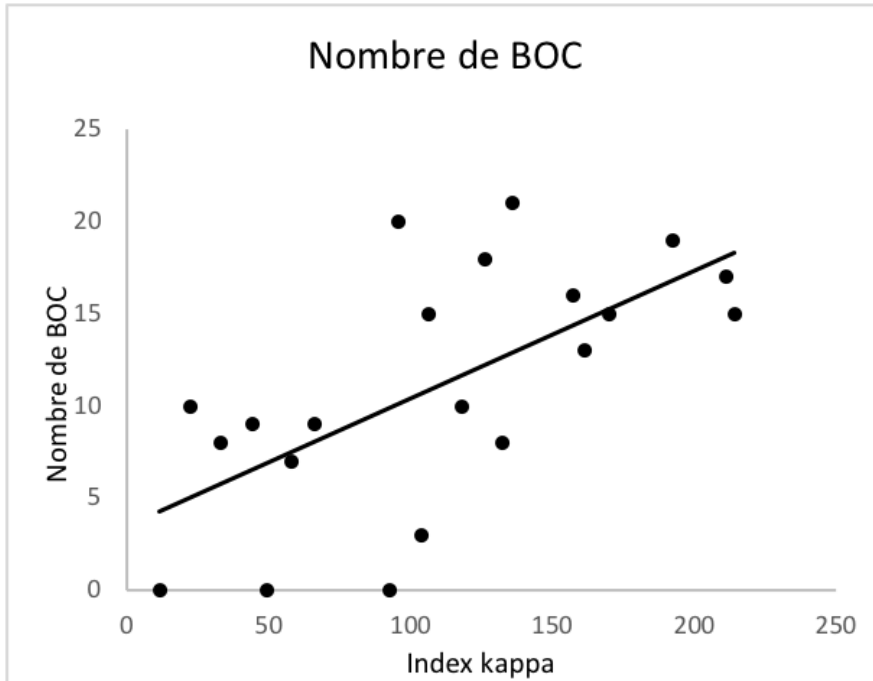


Figure 9: Diagramme représentant l'index kappa en fonction du nombre de BOC.

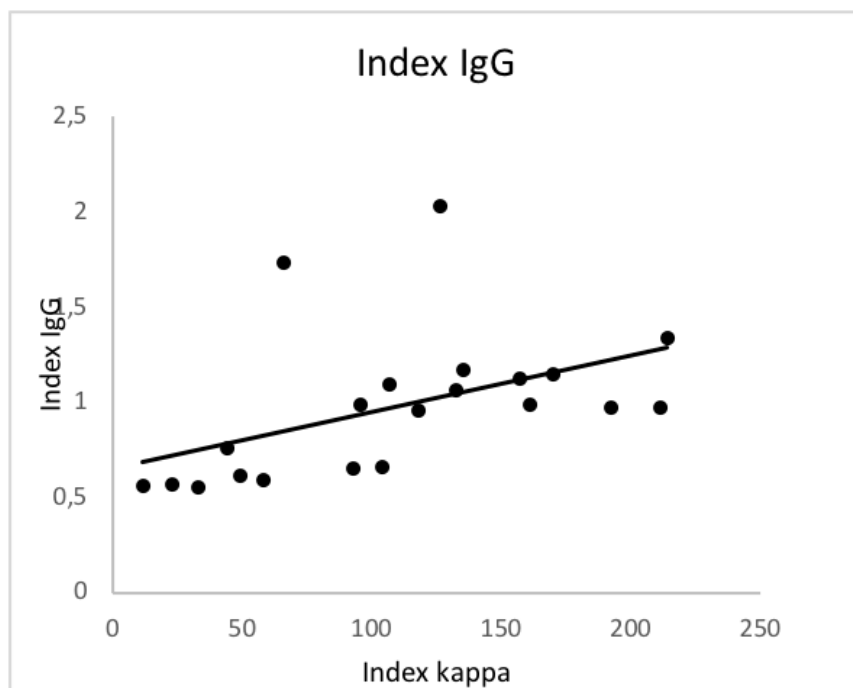


Figure 10: Diagramme représentant l'index kappa en fonction de l'index IgG.

#### D. Corrélations multiples

Nous avons calculé la corrélation entre toutes les variables étudiées : index kappa, volume des lésions IRM, nombre de prise de contraste, index IgG et nombre de BOC. On retrouve une corrélation positive entre l'index kappa et le nombre de BOC ainsi que l'index IgG comme précédemment décrit (Figures 7 et 8). On observe également

une corrélation positive entre le nombre de BOC et l'index IgG avec  $r_s = 0,65$  (0,29-0,85) et  $p = 0,001$ .

Les patients avec un nombre de prise de contraste élevé sur l'IRM cérébrale avaient un nombre de BOC significativement plus faible ( $r_s = -0,524$  et  $p = 0,015$ ). Il n'y avait pas de corrélation significative entre le volume des lésions IRM et le nombre de BOC :  $r_s = -0,22$  (-0,60-0,25) et  $p=0,35$  ; et l'index IgG :  $r_s = -0,08$  (-0,50-0,38) et  $p = 0,737$ . Il n'y avait pas de corrélation entre le nombre de prise de contraste et l'index IgG :  $r_s = -0,35$  et  $p=0,12$ . Ces résultats sont illustrés sur la Figure 11.

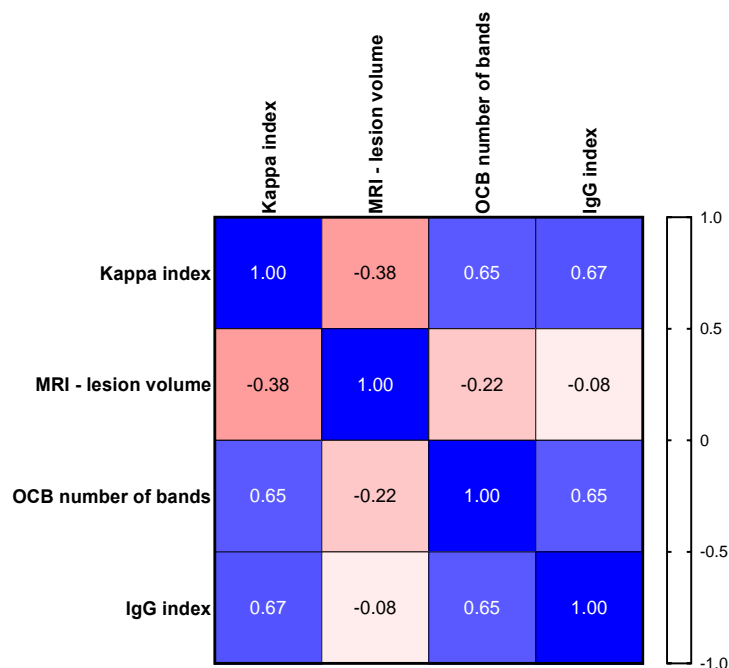


Figure 11: carte thermique représentant le coefficient de corrélation entre toutes les valeurs étudiées. Blanc : pas de corrélation, Bleu : corrélation positive, Rouge : corrélation négative.

## VI. DISCUSSION

Notre étude n'a pas montré de résultat significatif concernant la corrélation entre l'index kappa et le volume des lésions T2 FLAIR sur l'IRM cérébrale.

Paradoxalement, l'analyse tend vers une corrélation négative et un patient avec un volume de lésion  $> 15 \text{ mm}^3$  a un index kappa intermédiaire (92,22). L'explication est probablement liée au petit nombre de patients dans cette étude.

Par ailleurs, l'index kappa est inversement corrélé au nombre de prise de contraste ce qui est un résultat inattendu. Vingt-neuf pourcent des patients présentaient des prises de contrastes. Les IRM cérébrales ont été réalisées avec un délai de 26,5 jours (10-42 jours) en moyenne de la PL. L'activité inflammatoire par les prises de contraste

n'est donc probablement pas représentée exactement, car il a été montré que les prises de contraste durent en moyenne 6 à 8 semaines (34).

L'index kappa n'est pas encore un outil biologique utilisé en routine mais il se développe dans de nombreux sites en France : près de la moitié des centres hospitaliers universitaires et quelques centres hospitaliers non universitaires soit environ une vingtaine de sites. Son intérêt diagnostique dans la sclérose en plaques est bien démontré (40). Néanmoins, le seuil de positivité de l'index kappa est à définir, mais une valeur seuil proche de 6 est retenue dans les différentes études (de 5,9 à 6,6) (24,32,41).

Dans notre étude, tous les patients avaient un index kappa > 6. La valeur la plus basse était de 11,71.

Trois patients ayant un diagnostic de sclérose en plaques n'avaient pas de bandes oligoclonales alors que leur index kappa était supérieur à 6. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature, et notamment l'étude de Leurs qui retrouvait que l'index kappa avait une sensibilité plus élevée que les BOC dans le diagnostic de SEP mais avait une spécificité plus faible (24).

La présence des BOC serait corrélée à la conversion de CIS en SEP (27), mais leur rôle dans la prédiction de la progression est toujours débattu (28). Le nombre de BOC serait également un marqueur pronostique (29) : ainsi chez les patients SEP avec un score EDSS faible (< 3,5), le nombre de BOC serait significativement plus faible ( $2,86 \pm 3,59$ ) que chez ceux avec un score EDSS sévère (> 7,5) ( $5,70 \pm 4,86$ ).

L'index kappa aurait également une valeur pronostique : un index kappa élevé est associé à une mauvaise progression clinique pour le CIS avec un risque de conversion en SEP (13). Une corrélation avec une évolution plus importante du handicap a également été retrouvée : les patients avec un taux élevé de CLL kappa dans le LCR présenteraient un score de sévérité de la SEP (MSSS) plus important (30).

Les mesures d'IRM conventionnelles, telles que la charge de lésions T2, ne sont pas entièrement corrélées aux mesures cliniques de l'incapacité chez les patients atteints de SEP (42), mais il est de plus en plus évident que certaines données d'imagerie obtenues tôt dans l'évolution de la maladie peuvent servir de marqueurs pronostiques dans le suivi précoce et tardif (35). Il s'agit notamment d'un nombre de lésions  $\geq 10$

sur l'IRM initiale ou le fait de remplir 3 sur 4 des critères de Barkhof. Une vaste étude de suivi de 20 ans a montré que la charge de lésions IRM T2 chez les patients atteints de CIS était associée au taux de conversion en SEP (1). Dans cette même étude, le nombre de lésions T2 chez les patients atteints de CIS a également été associé à un score EDSS plus élevé.

Cependant, des recherches ultérieures ont indiqué que la topographie des lésions, en plus du nombre total, a une meilleure valeur pronostique chez les patients atteints de CIS. Les lésions infratentorielles revêtent une importance particulière: la présence d'au moins une lésion cérébelleuse est liée à un taux de conversion élevé en SEP, et la présence d'au moins une lésion du tronc cérébral est également associée à un risque plus élevé de conversion, ainsi qu'à une accumulation des incapacités (43). La pertinence des lésions infratentorielles par rapport aux arguments cliniques a été davantage soulignée dans une étude montrant ainsi que les lésions de la moelle épinière, les lésions infratentorielles et les lésions avec prise de contraste chez les patients atteints de névrite optique ont une valeur prédictive sur l'accumulation des incapacités à 6 ans de suivi (44).

Quelques études ont recherché des associations entre le taux de chaînes légères kappa du LCR et le volume des lésions sur l'IRM cérébrale initiale en critères secondaires : Voortman et al. (32) et Hassan-Smith et al. (9) n'ont pas retrouvé de corrélation entre ces deux paramètres. Cependant, il n'était pas utilisé l'index kappa mais le taux de chaîne légère kappa dans le LCR. Villar et al. (12) ont montré un lien entre le taux élevé d'index kappa et le nombre de patients remplissant les critères IRM de Barkhof.

Notre étude montre que l'index kappa est significativement corrélé au nombre de BOC et à l'index IgG, ce qui est assez similaire avec d'autres études (41,45). Les chaînes légères des immunoglobulines sont secrétées par les lymphocytes B différenciés comme les immunoglobulines intactes et s'accumulent dans le LCR en cas d'activation inflammatoire (46).

Les forces de notre étude consistent en son caractère prospectif, en l'évaluation d'un paramètre innovant, l'index kappa et en son caractère original : en effet, à notre connaissance, la recherche de la corrélation entre l'index kappa et le volume des lésions T2 sur l'IRM cérébrale, qui pourrait sous-tendre une valeur pronostique de

l'index kappa, n'a jamais été étudiée jusqu'à présent. Elle a également permis la mise en place de la mesure de l'index kappa au laboratoire du CHU de Tours, qui pourra possiblement être utilisée dans un second temps en routine.

Notre étude a plusieurs limites. La faible puissance de notre étude, dû au petit échantillon de patient, est à prendre en compte dans l'analyse des résultats. Un effectif plus important aurait pu permettre d'obtenir des résultats significatifs.

Cette étude est monocentrique et réalisée sur une période limitée, nous n'avons donc pas pu recueillir le suivi clinique et radiologique de chaque patient. L'évaluation de l'index kappa en tant que critère pronostique basés sur les critères cliniques n'a donc pas pu être réalisée.

La technique de dosage de l'index kappa a été développée dans le laboratoire de biochimie du CHU de Tours spécifiquement pour cette étude. Lors de la mise en place, plusieurs prélèvements n'ont pu être analysés pour des raisons techniques, ce qui a limité les inclusions.

L'évaluation de la charge lésionnelle sur l'IRM cérébrale a été réalisée par un seul intervenant, source de biais. Une double lecture aurait permis une meilleure exactitude des mesures.

La détection et l'évaluation quantitative des plaques à l'IRM dans la SEP ne représente qu'une partie de l'évaluation radiologique : notamment l'atrophie corticale et les lésions intracorticales vraisemblables critères pronostiques, ne sont pas facilement mesurables en routine et requièrent des techniques spécifiques d'IRM (47,48). Cependant, il s'agit actuellement de la seule évaluation de la charge lésionnelle réalisable en routine. De plus, nous n'avons pas pu incorporer l'IRM médullaire pour tous les patients car les données n'étaient pas disponibles systématiquement ce qui constitue un biais.

L'index kappa offre une perspective intéressante en comparaison des BOC. En effet, cette technique est moins dépendante de l'expérience du technicien, plus automatisée et donc plus rapide. De plus, Crespi et al. ont montré que la détection séquentielle de l'index kappa puis des BOC si celui-ci est positif, est moins coûteuse que la recherche des BOC chez tous les patients (49). Les BOC seraient alors recherchées si l'index kappa est positif avec une bonne sensibilité et spécificité.

Cette étude a été une évaluation préliminaire. Des années et des évaluations multicentriques seront nécessaire pour corrélér l'index kappa à l'évolution clinique (en particulier au score clinique EDSS) et l'évolution radiologique (moelle comprise).

Les données de notre étude vont être utilisées à plus grande échelle au sein d'un travail collaboratif national piloté par le Professeur Lebrun-Frenay, au CHU de Nice. L'objectif de cette étude multicentrique est d'évaluer la valeur diagnostique et pronostique des index kappa et lambda dans les maladies inflammatoires du système nerveux central.

**Conflits d'intérêt** : Nous ne déclarons pas de potentiel conflit d'intérêt.

## **VII. CONCLUSION**

En conclusion, nous pouvons retenir que l'index kappa est une technique prometteuse dans le diagnostic de la SEP. Bien que nos résultats ne soient pas significatifs du fait d'une faible puissance sur petit échantillon, il serait intéressant de poursuivre les investigations avec un plus grand nombre de patients et une évaluation à distance dans l'intérêt d'une analyse pronostique clinique et radiologique.

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

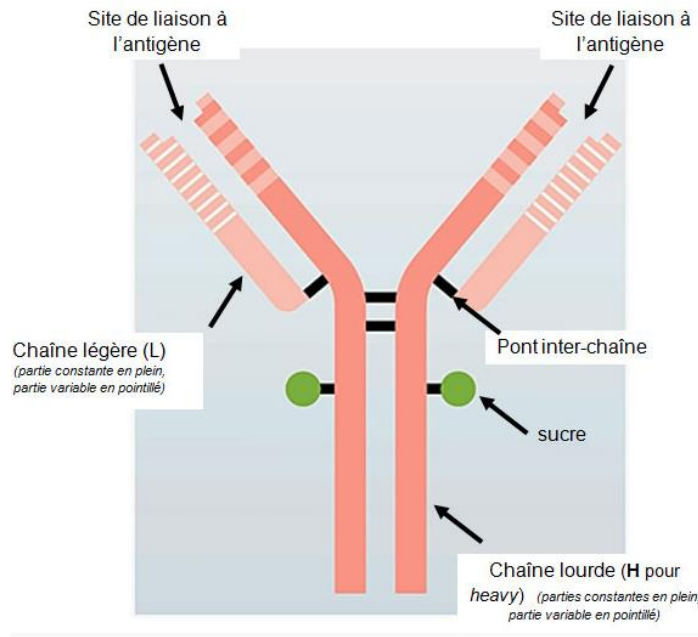
1. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* mars 2008;131(Pt 3):808-17.
2. Cree BAC, Gourraud P, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* oct 2016;80(4):499-510.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
4. Gastaldi M, Zardini E, Franciotta D. An update on the use of cerebrospinal fluid analysis as a diagnostic tool in multiple sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(1):31-46.
5. Presslauer S, Milosavljevic D, Brücke T, Bayer P, Hübl W, 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.
6. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol [Internet].* 12 avr 2019 [cité 24 août 2019];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473053/>
7. 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.
8. Passerini G, Dalla Costa G, Sangalli F, Moiola L, Colombo B, Locatelli M, et al. Free Light Chains and Intrathecal B Cells Activity in Multiple Sclerosis: A Prospective Study and Meta-Analysis. *Mult Scler Int.* 2016;2016:1-9.
9. Hassan-Smith G, Durant L, Tsentemidou A, Assi LK, Faint JM, Kalra S, et al. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 15 nov 2014;276(1-2):175-9.
10. Gout O, Bouchareine A, Moulignier A, Deschamps R, Papeix C, Gorochov G, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid analysis at the time of a first demyelinating event. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2011;17(2):164-72.
11. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 avr 2009;279(1-2):21-5.
12. Villar LM, Espiño M, Costa-Frossard L, Muriel A, Jiménez J, Alvarez-Cermeño JC. High levels of cerebrospinal fluid free kappa chains predict conversion to multiple sclerosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 20 nov 2012;413(23-24):1813-6.
13. Menéndez-Valladares P, García-Sánchez MI, Cuadri Benítez P, Lucas M, Adorna Martínez M, Carranco Galán V, et al. Free kappa light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker to assess risk conversion to multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* déc 2015;1:2055217315620935.
14. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27-40.
15. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne.* 1 août 2013;34(8):479-86.
16. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;11.
17. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* août 2001;310(2):173-86.
18. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) — A concept common to normal

- blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci.* avr 1994;122(2):189-203.
19. Barkhof F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1 nov 1997;120(11):2059-69.
  20. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 23 févr 2021]. p. 371-91. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520012000157>
  21. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1 nov 1983;33(11):1444-1444.
  22. Csépany T. [Diagnosis of multiple sclerosis: A review of the 2017 revisions of the McDonald criteria]. *Ideggyogyaszati Szle.* 30 sept 2018;71(9-10):321-9.
  23. Zeman D. Free light chains in the cerebrospinal fluid. Do we still need oligoclonal IgG? *Clin Chem Lab Med.* 27 2018;56(7):1011-4.
  24. Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, van Pesch V, Dujmovic I, Drulovic J, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juill 2020;26(8):912-23.
  25. Mclean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A STUDY OF IMMUNOGLOBULIN G IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF 1007 PATIENTS WITH SUSPECTED NEUROLOGICAL DISEASE USING ISOELECTRIC FOCUSING AND THE LOG IgG-INDEX: A COMPARISON AND DIAGNOSTIC APPLICATIONS. *Brain.* 1990;113(5):1269-89.
  26. Hegen H, Walde J, Milosavljevic D, Aboulenein-Djamshidian F, Senel M, Tumani H, et al. Free light chains in the cerebrospinal fluid. Comparison of different methods to determine intrathecal synthesis. *Clin Chem Lab Med.* 25 sept 2019;57(10):1574-86.
  27. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2013;84(8):909-14.
  28. Becker M, Latache C, Roman E, Debouverie M, Malaplate-Armand C, Guillemin F. No prognostic value of routine cerebrospinal fluid biomarkers in a population-based cohort of 407 multiple sclerosis patients. *BMC Neurol.* 13 mai 2015;15:79.
  29. Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL. Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* déc 2001;58(12):2044-5.
  30. Vecchio D, Crespi I, Virgilio E, Naldi P, Campisi MP, Serino R, et al. Kappa free light chains could predict early disease course in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 1 mai 2019;30:81-4.
  31. Rinker JR, Trinkaus K, Cross AH. Elevated CSF free kappa light chains correlate with disability prognosis in multiple sclerosis. *Neurology.* 10 oct 2006;67(7):1288-90.
  32. Voortman MM, Stojakovic T, Pirpamer L, Jehna M, Langkammer C, Scharnagl H, et al. Prognostic value of free light chains lambda and kappa in early multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* oct 2017;23(11):1496-505.
  33. Vasilij M, Kes VB, Vrkic N, Vukasovic I. Relevance of KFLC quantification to differentiate clinically isolated syndrome from multiple sclerosis at clinical onset. *Clin Neurol Neurosurg.* nov 2018;174:220-9.
  34. Giorgio A, De Stefano N. Effective Utilization of MRI in the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* févr 2018;36(1):27-34.
  35. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* juill 2015;138(Pt 7):1863-74.
  36. Louapre C, Bodini B, Lubetzki C, Freeman L, Stankoff B. Imaging markers of



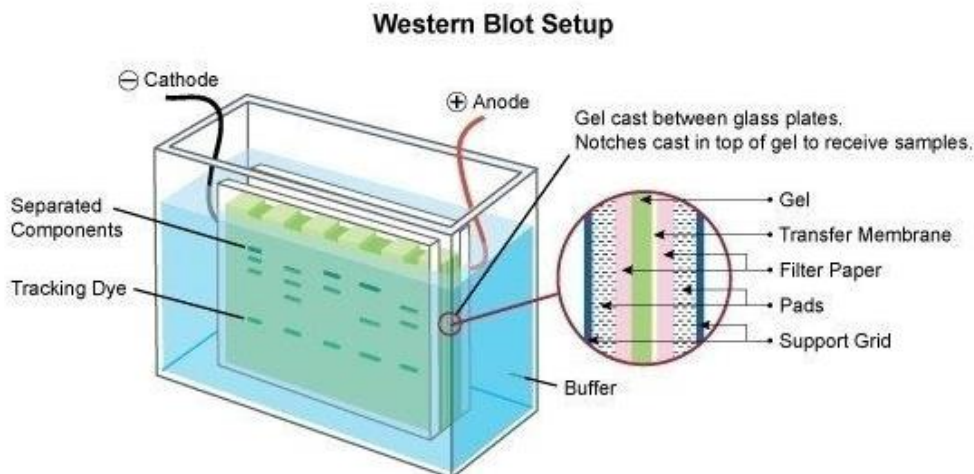
- multiple sclerosis prognosis: *Curr Opin Neurol*. juin 2017;30(3):231-6.
37. C L. Conventional and advanced MRI in multiple sclerosis [Internet]. Vol. 174, *Revue neurologique. Rev Neurol (Paris)*; 2018 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784248/>
  38. Dk L, U H, J P, M D, F B, F F, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability [Internet]. Vol. 66, *Neurology. Neurology*; 2006 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682671/>
  39. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2013;84(10):1082-91.
  40. 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*. 1 janv 2019;18(1):43-9.
  41. 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 Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2016;22(4):502-10.
  42. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited: *Curr Opin Neurol*. juin 2002;15(3):239-45.
  43. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Rio J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 23 nov 2010;75(21):1933-8.
  44. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT, et al. Early MRI in optic neuritis. 2009;10.
  45. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 août 1994;57(8):897-902.
  46. Nakano T, Matsui M, Inoue I, Awata T, Katayama S, Murakoshi T. Free immunoglobulin light chain: its biology and implications in diseases. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 12 mai 2011;412(11-12):843-9.
  47. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis: Sormani et al: *Brain Atrophy Surrogacy in MS*. *Ann Neurol*. janv 2014;75(1):43-9.
  48. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. nov 2005;128(Pt 11):2705-12.
  49. Crespi I, Sulas M, Mora R, Naldi P, Vecchio D, Comi C, et al. Combined use of Kappa Free Light Chain Index and Isoelectrofocusing of Cerebro-Spinal Fluid in Diagnosing Multiple Sclerosis: Performances and Costs. *Clin Lab [Internet]*. 2017 [cité 30 mai 2019];63(03/2017). Disponible sur: <http://www.clin-lab-publications.com/article/2422>

## Annexe 1 : Schéma d'une Immunoglobuline



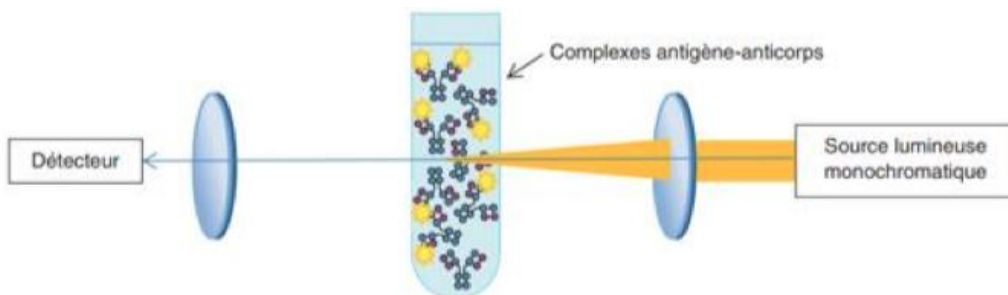
Référence : <http://www.ffrmg.org/>

## Annexe 2 : Schéma explicatif de la technique d'immunotransfert (Western Blot)



Référence : <https://www.anticorps-enligne.fr/resources/17/1224/test-de-western-blot-electrophorese-de-proteines-sur-gel/>

## Annexe 3 : Schéma explicatif de la technique de Turbidimétrie



Référence : [http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an03-reactions\\_precipitation\\_agglutination.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an03-reactions_precipitation_agglutination.pdf)

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de TOURS**

**Auriane ROCHER**

45 pages – 2 tableaux – 11 figures - 3 Annexes

**Résumé :**

**Introduction :** Un des enjeux actuels dans la sclérose en plaques (SEP) est de définir les éléments pronostiques dès le début de la maladie afin de débiter un traitement adapté en fonction de l'activité de la maladie. Des études récentes ont montré l'importance d'un nouvel outil biologique, l'index kappa, qui serait corrélé avec l'invalidité chez des patients atteints de SEP. Les données d'IRM conventionnelle comme la charge lésionnelle en T2, font partie des marqueurs pronostiques disponibles dès le début de la maladie.

L'objectif de cette étude est d'étudier la corrélation entre l'index kappa au moment du diagnostic et l'activité radiologique de la maladie.

**Matériel et méthode :** Cette étude est un recueil prospectif et monocentrique réalisé au CHU de Tours. L'index kappa est dosé dans le liquide céphalorachidien chez les patients hospitalisés pour une suspicion de pathologie inflammatoire du système nerveux central. La mesure de la charge lésionnelle cérébrale en T2 est réalisée de manière concomitante. Nous avons calculé le coefficient de corrélation Spearman entre l'index kappa et le volume des lésions T2 sur l'IRM cérébrale ainsi que d'autres marqueurs biologiques et radiologiques.

**Résultats :** Nous avons inclus une cohorte de 21 patients sur une période de 20 mois. On ne retrouve pas de corrélation entre l'index kappa et la charge lésionnelle à l'IRM ( $r_s = -0,384$  et  $p = 0,085$ ). En revanche, l'index kappa semble inversement corrélé au nombre de prise de contraste ( $r_s = -0,557$  et  $p = 0,009$ ).

**Conclusion :** L'index kappa est un marqueur biologique intéressant et prometteur pour le diagnostic de sclérose en plaques. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation avec la charge lésionnelle cérébrale. Son intérêt pronostique reste à définir.

**Mots clés :**

- Sclérose en plaques
- Syndrome cliniquement isolé
- Index kappa
- Charge lésionnelle en T2 FLAIR
- Bandes oligoclonales
- Index IgG

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA  
Directeur de thèse : Docteur Aude MAUROUSSET  
Membres du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER  
Docteur Loïc DECALONNE

**Date de la soutenance :** 23/04/2021