

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Aurélien BOURDILLEAU

Intérêt et performance de l'index kappa pour le diagnostic de la sclérose en plaques.

Présentée et soutenue publiquement le **22 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Gilles THIBAUT, Biologie Médicale, PU, Faculté de Pharmacie -Tours

Membres du Jury :

Professeur Eric PIVER, Biologie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Laurence GOT, Biologie Médicale, PH, CHR – Orléans

Docteur Isabelle BENZ-DE-BRETAGNE, Biologie Médicale, PH, CHU – Tours

Docteur Aude MAUROUSSET, neurologie, PH, CHU – Tours

Directeurs de thèse : Docteur Eric PIVER, Biologie Médicale- Tours et Docteur Laurence GOT, Biologie Médicale- Orléans.

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 – J.C. 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. MORAIN – 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
GUILLOIN 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-vénérologie
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 2ND 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
BRUNAUULT 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

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
GILLOT 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.

Remerciements

Au Docteur Eric Piver, un grand merci pour votre aide durant la rédaction de cette thèse et pour votre grande disponibilité ces derniers mois.

Au Docteur Laurence Got, un grand merci pour m'avoir proposé ce sujet, m'avoir accueilli dans votre service, pour votre encadrement et votre rigueur. Pour vous être libérée et faire le déplacement pour moi, je vous suis très reconnaissant.

Au Professeur Gilles Thibault, merci d'avoir accepté de présider mon jury, j'en suis très honoré.

Au Docteur Isabelle Benz-de-Bretagne, je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour votre gentillesse et votre bienveillance.

Au Docteur Aude Maurousset, je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

RESUME

Introduction : La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire démyélinisante chronique du SNC. Depuis la révision 2017 des critères de McDonald, la mise en évidence de BOC surnuméraires à l'IEF permet un diagnostic plus précoce. Cette technique est cependant longue à exécuter et requiert de l'expérience tant pour sa réalisation que pour son interprétation. Depuis la commercialisation de techniques automatisées de dosage des chaînes légères libres, l'index kappa basé sur ce dosage se positionne comme un outil biologique supplémentaire pour le diagnostic de SEP.

Afin d'évaluer les performances de l'index kappa par rapport à la recherche de BOC à l'IEF pour le diagnostic de la SEP nous avons mené une méta-analyse.

Matériels et méthodes : La recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données MEDLINE. L'inclusion était conditionnée par l'utilisation d'une technique turbidimétrique ou néphélométrique, la détermination d'un seuil d'index kappa et la disponibilité des effectifs de groupes et des valeurs de sensibilités et spécificités. L'hétérogénéité a été mesurée à l'aide du test Q de Cochran et du test I² de Higgins. Un effet seuil a été recherché en cas d'hétérogénéité. Les données ont été présentées sous la forme de *forest plots* de sensibilité, de spécificité et de DOR, ainsi que dans un graphique ROC pour estimer une courbe SROC.

Résultats : La recherche bibliographique a abouti à l'inclusion de 22 études pour l'agrégation des données de l'index kappa et de 19 études pour celle des BOC. Les valeurs globales de sensibilités des BOC et de l'index kappa sont de 90%. Les valeurs globales de spécificités pour les BOC et l'index kappa sont respectivement de 89% et 88%. Les AUC des courbes SROC des BOC et de l'index kappa donnent la même valeur de 0,95. Le Q* des courbes SROC donne, pour les couples de sensibilité-spécificité, une valeur de 89,9% pour les BOC et de 89,7% pour l'index kappa.

Conclusion : Du fait des performances diagnostiques équivalentes et parce qu'associé à des contraintes techniques et des difficultés d'interprétation bien moindres que la recherche de BOC, l'index kappa pourrait être un candidat prometteur à intégrer dans l'algorithme diagnostique de la SEP.

MOTS CLES

- Sclérose en plaques
- Critères de McDonald
- Index Kappa
- Bandes oligoclonales

Table des matières

Table des illustrations et des tableaux.....	12
Liste des Abréviations :	13
Partie 1 : La Sclérose en Plaques	14
1. Introduction	15
2. Epidémiologie	16
2.1. Prévalence et Incidence	16
2.2. Sex ratio : les études du 20 ^e siècle pour le déterminer	18
2.3. Age du diagnostic	18
3. Étiologies	19
3.1. Rôle de l'environnement.	19
3.1.1. En faveur d'une cause environnementale.	19
3.1.2. Ensoleillement et vitamine D.	20
3.1.3. Rôle du tabac.	21
3.1.4. L'obésité.....	21
3.1.5. L'Epstein-Barr virus (EBV).....	22
3.2. Susceptibilité génétique	23
4. Physiopathologie.....	24
4.1 Les acteurs	24
4.2. Les hypothèses mécanistiques.....	25
4.3. Aspects cliniques	25
4.3.1. Présentations cliniques.....	25
4.3.2. Formes cliniques.....	26
5. Diagnostic	27
5.1. Diagnostic positif.....	27
5.1.1. Éléments essentiels du diagnostic.	27
5.1.2. Critères de McDonald.	28
5.1.2.1. Une révision récente.	28
5.1.2.2. Conditions d'application.....	28
5.1.3. Rôle de l'IRM	30
5.1.4. Analyse du LCR	31
5.1.4.1. La mise en évidence de bandes oligoclonales (BOC).	31
5.1.4.2. Index de Tibbling-Link ou Index IgG	33
5.1.4.3. Index Kappa	35

5.2. Diagnostic différentiel	36
5.2.1. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSDs).....	36
5.2.2. L'ADEM (<i>Acute Disseminated EncephaloMyelitis</i>) ou Encéphalomyélite aiguë disséminée.....	37
5.2.3. Le MONEM (<i>MOG-IgG-associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis</i>) ou Syndromes associés aux anti-MOG.....	38
 Partie 2 : Méta-analyse	 39
1. Introduction :	40
2. Matériel et Méthodes	41
2.1. Recherche bibliographique	41
2.2. Recueil des données et critères de sélection :	41
2.3. Figures et analyses statistiques.....	44
2.3.1. Évaluation de l'hétérogénéité :	44
2.3.1.1 Définitions :	44
2.3.1.2. Le test Q de Cochran et le test I ² de Higgins.....	44
2.3.2. Pour prendre en compte l'hétérogénéité	45
2.3.2.1. Modèle à effet fixe et modèle à effet aléatoire :	45
2.3.2.2. Effet seuil	45
2.3.3. Réalisation et choix des figures :	46
3. Résultats :	48
3.1. Sélection des études.....	48
3.2. Performances de l'index kappa.....	51
3.3. Performances de la recherche de bandes oligoclonales.	56
3.4. Estimation graphique d'un seuil pour une utilisation clinique.	60
3.4.1. Proposition d'un seuil diagnostic.....	60
3.4.2. L'index kappa comme outil de screening.....	61
3.5. Conclusions	62
4. Discussion	63
5. Conclusion :	66
6. Bibliographie.....	67

Table des illustrations et des tableaux

Figure 1 : Nombre d'individu atteint de SEP - prévalence pour 100 000 habitants.	17
Figure 2 : Différentes lésions en hypersignal T2 à l'IRM.	31
Figure 3 : Profil à l'IEF selon Freedman.	32
Figure 4 : Principe de mesure en néphélométrie et turbidimétrie.	35
Figure 5 : Diagramme de flux selon PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).	43
Figure 6 : Forest plot de sensibilité pour l'index kappa.	51
Figure 7 : Forest plot de spécificité pour l'index kappa.	52
Figure 8 : Forest plot des DOR de l'index kappa pour le diagnostic de SEP.	53
Figure 9 : Graphique ROC représentant les couples de sensibilité-spécificité de l'index kappa.	54
Figure 10 : Courbe SROC pour l'index kappa.	55
Figure 11 : Forest plot de sensibilité pour les BOC.	57
Figure 12 : Forest plot de spécificité pour les BOC.	57
Figure 13 : Forest plot des DOR des BOC pour le diagnostic de SEP.	58
Figure 14 : Courbe SROC pour les BOC.	59
Figure 15 : Courbe SROC pour l'index kappa.	60
Figure 16 : Forest plot de sensibilité pour l'index kappa.	61
Tableau 1 : Critères diagnostiques de McDonald selon la révision 2017.	29
Tableau 2 : Diagnostics différentiels de la présence de BOC surnuméraires dans le LCR.	33
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études incluses.	49

Liste des Abréviations :

- SEP : Sclérose en plaques
- BOC : Bandes oligoclonales
- SCI : syndrome clinique isolé
- IEF : Isoélectrofocalisation
- LCR : Liquide céphalo-rachidien
- SNC : Système nerveux central
- Se : Sensibilité
- Sp : Spécificité
- ROC : Receiver Operating Characteristics
- SROC : Summary of Receiver Operating Characteristics
- AUC : Area Under the Curve
- SE : Erreur standard
- CTC : Corticoïdes
- DMTs : Disease Modifying Therapies
- CLL : Chaînes légères libres
- PL : Ponction lombaire
- DIS : dissémination spatiale
- DIT : dissémination temporelle
- IgG : Immunoglobulines G
- BHE : Barrière hémato-encéphalique

Partie 1 : La Sclérose en Plaques

1. Introduction

La sclérose en plaques (ou SEP) est une pathologie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central (SNC). Son diagnostic repose avant tout sur une présentation clinique typique et sur la mise en évidence, à l'imagerie, de lésions inflammatoires de la substance blanche, sous la forme d'hypersignaux (classiquement, lésions « blanches » en pondération T2 à l'IRM).

C'est dans sa capacité à permettre un diagnostic définitif et précoce dans les cas où l'IRM ne suffit pas à trancher que réside l'intérêt de la biologie médicale dans le diagnostic. La technique de référence, l'isoélectrofocalisation du LCR, en mettant en évidence l'inflammation du SNC, est complémentaire de l'imagerie au cours de la démarche diagnostique. L'intérêt principal de cette technique est de mettre en évidence une synthèse intrathécale d'immunoglobulines. Elle se caractérise néanmoins par un temps de rendu de résultat long et nécessite une certaine expérience technique. Enfin, l'interprétation faite par le biologiste peut varier en cas de profils complexes.

Les années 2000 ont été marquées par le développement des techniques de dosages automatisés et quantitatifs des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques. La mise au point de ces dosages à partir du liquide céphalorachidien a permis de l'utiliser pour mettre en évidence une synthèse intrathécale et pour le diagnostic de la SEP. Les études réalisées ont montré que le dosage des chaînes légères libres kappa pourrait être inclus dans les outils diagnostiques de la SEP.

Ce travail a pour but de faire une revue de la littérature des études cliniques qui ont étudié l'intérêt du dosage des chaînes légères kappa dans le cadre du diagnostic de la SEP. Après une mise au point sur la SEP et avoir détaillé les recommandations actuelles qui conduisent à son diagnostic et qui s'appuient sur les critères de McDonald, la seconde partie consistera en une revue de la littérature sous la forme d'une méta-analyse dont l'objectif sera de faire une synthèse des travaux permettant d'évaluer les performances diagnostiques de l'index kappa pour le diagnostic de la SEP.

2. Epidémiologie

2.1. Prévalence et Incidence

Dans le monde, le nombre d'individus atteints de sclérose en plaques (SEP) est estimé à 2,8 millions en 2020. On note une tendance à l'augmentation des cas avec 2,1 millions de personnes atteintes en 2008 et 2,3 millions en 2013 (1,2).

On peut définir 3 catégories :

- une forte prévalence : supérieure à 30/100 000 habitants,
- une prévalence intermédiaire : 5-29/100 000 habitants,
- une prévalence faible : moins de 5/100 000 habitants.

Historiquement, il a été observé un gradient de prévalence des cas de SEP dans le monde, plus ou moins vérifié suivant les pays et les régions, qui serait fonction de la latitude. Les zones de forte prévalence se situent au-dessus de 40° de latitude nord et de 30° de latitude sud avec une prévalence de plus de 200 cas pour 100 000 habitants en Suède et en Finlande ou aux Etats-Unis et jusqu'à plus de 300 cas pour 100 000 habitants en Allemagne. Les zones de prévalence intermédiaire se répartissent dans le sud des États-Unis, de l'Australie, de l'Europe et du bassin méditerranéen avec des prévalences de 15 à 35 pour 100 000 habitants. La zone de faible prévalence est intertropicale avec seulement quelques cas pour 100 000 habitants dans certains pays d'Afrique, d'Asie du Sud ou d'Amérique du Sud (3-5) (Figure 1).

A noter qu'il existe des zones à forte prévalence au sein de régions de prévalence plus modeste (Ecosse, Sicile, Sardaigne).

Ainsi, les personnes proches de l'équateur seraient moins à risque, quand les individus vivant plus près des pôles développeraient davantage la maladie (6).

Avec l'évolution des données épidémiologiques, la segmentation en trois zones géographiques, ne présente plus une précision suffisante pour pouvoir être systématiquement appliquée. Le sud des Etats-Unis (290 pour 100 000 habitants) ou l'Australie (100 pour 100 000 habitants), tous deux en zone « intermédiaire » font partie des exceptions pouvant justifier d'une mise à jour de la répartition des prévalences en zones plus détaillées (5,7).

En France, les études épidémiologiques de la SEP retrouvent un gradient régional. En effet les plus fortes prévalences sont situées dans le Nord-Est de la France. On observe des prévalences allant de 60 à 70/100 000 habitants au Sud-Ouest à plus de 150/100 000 dans les régions du Nord et de l'Est (3,8). Le nombre total de cas en France est de l'ordre de 100 000 en 2020 (9).

Le taux d'incidence moyen, tous pays confondus, serait de 2,1/100 000 habitants. On retrouve un certain parallélisme entre les régions à forte prévalence et forte incidence. Ainsi des taux élevés (supérieurs à 10 cas pour 100 000 habitants) sont retrouvés en Europe, en Océanie et en Amérique du Nord, principalement en Allemagne, au Royaume-Uni et aux USA (5). Les taux les plus modestes sont retrouvés là où les prévalences sont les plus faibles : dans les pays d'Asie du Sud, des pays d'Afrique et d'Amérique Centrale et du Sud, avec des taux parfois inférieurs à 1/100 000 habitants.

En France, l'incidence est de 6,2/100 000 habitants, soit 4000 cas diagnostiqués chaque année.

Une augmentation de l'incidence observée ces dernières décennies pourrait provenir d'une amélioration des performances diagnostiques et de la recherche systématique.

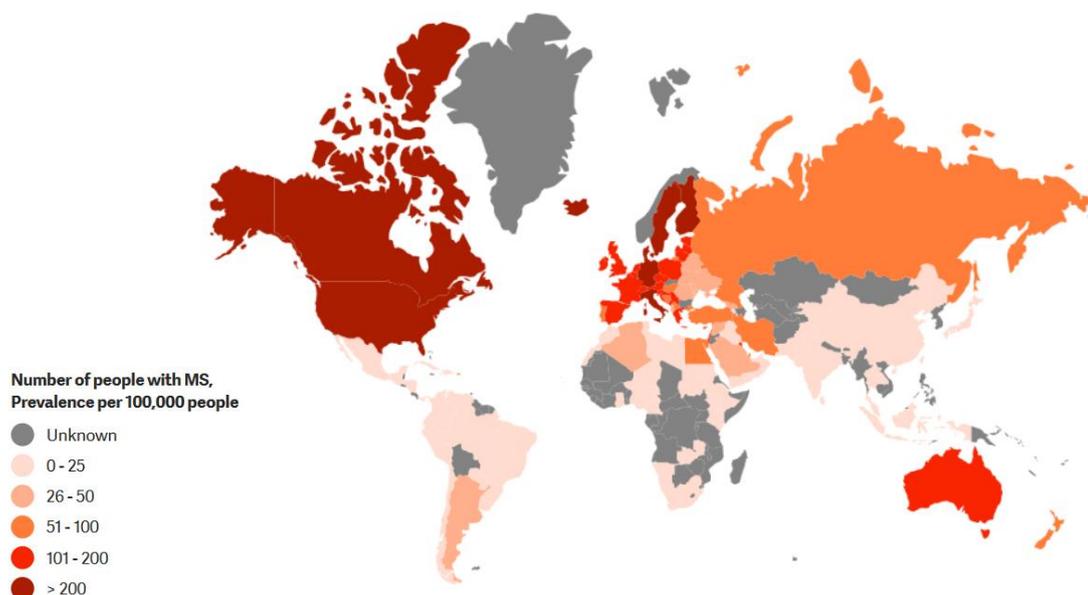


Figure 1 : Nombre d'individu atteint de SEP - prévalence pour 100 000 habitants.

2.2. Sex ratio : les études du 20^e siècle pour le déterminer

La mise en évidence d'un déséquilibre de répartition homme femme s'est faite à la faveur d'études au début du 20^{ème} siècle. Une première série de cas rapportait un ratio F/H de 2/3 (10). Le ratio F/H était alors le plus souvent considéré comme étant de 1 (10). Puis une seconde étude, réalisée dans les années 1950 confirme une prévalence supérieure chez la femme rapportant un ratio F/H de 1,4/1 (11). Les études effectuées au cours des années 1980 et 1990 finissent d'établir le consensus de deux femmes atteintes pour un homme (12). Les études plus récentes effectuées aux USA, au Canada, en Australie ou au Japon ont fait état d'une augmentation du ratio F/H au cours de la seconde moitié du 20^{ème} siècle (13–15). De plus il était plus marqué pour la tranche d'âge de moins de 40 ans - de l'ordre de 3/1 - le sex ratio restant de 1 après cet âge (3). Ainsi, en 2020, au niveau mondial, le sex ratio est d'au moins 2/1, et varie d'une région à l'autre : de 2/1 au Moyen-Orient, il peut être bien plus élevé en Océanie ou dans des pays d'Asie (Mongolie, Chine, Inde, Vietnam, Laos, Cambodge, Malaisie, les Philippines), atteignant des valeurs de 3/1 à 4/1. En France, le ratio est de l'ordre de 2/1 (16).

2.3. Age du diagnostic

L'âge moyen au diagnostic est, quant à lui, relativement constant d'une région à l'autre, allant de 30 à 33 ans (16). On estime à 30 000, a minima, le nombre d'enfants (de moins de 18 ans) atteints à ce jour (1).

3. Étiologies

La SEP est considérée comme une pathologie complexe où de multiples facteurs environnementaux vont interagir et être responsable de l'apparition de la pathologie chez des individus ayant un terrain génétique favorable. On distinguera ici les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques.

3.1. Rôle de l'environnement.

3.1.1. En faveur d'une cause environnementale.

De nombreuses données nous poussent à considérer l'implication de facteurs environnementaux dans le développement de la maladie :

- L'ethnie et les mouvements migratoires semblent avoir une influence sur la prévalence au sein d'une région donnée. En effet, il a été montré que dans le cas d'une migration ayant eu lieu avant l'âge de 15 ans, le risque de développer une SEP est identique à celui de la population du pays d'accueil ; tandis qu'il est identique à celui de la population du pays d'origine si la migration a eu lieu après 15 ans (17,18).

- En Israël, on observe une prévalence élevée de la maladie chez les migrants venus d'Europe du Nord alors qu'elle est faible chez les Israéliens natifs (19).

- En Afrique du Sud, on observe une prévalence faible chez les Afrikaners (descendants des Néerlandais, des Allemands et des Français, immigrants sur place aux 17^{ème} et 18^{ème} siècles), trois à quatre fois plus élevée chez les individus parlant Anglais (dont les parents sont nés en Europe) et entre dix et onze fois plus importante pour les migrants venus d'Europe Centrale et du Nord. Ces derniers auraient le même risque de SEP que la population dans leur pays natal (19). Parmi ces migrants, le risque était diminué de plus des deux tiers pour ceux ayant effectué leur migration depuis l'Europe avant l'âge de 15 ou 16 ans (20).

Au-delà du rôle possible de facteurs de l'environnement, ces études pourraient faire évoquer une origine toxique, et même plus probablement une origine infectieuse de la maladie. Un possible évènement épidémique, allant dans le sens de cette hypothèse, a été rapporté, à la fin des années 70, à la suite de l'occupation de soldats Britanniques dans les îles Féroé de 1940 à 1945. De l'absence de cas avant 1943, le prévalence serait passée à plus de 60 cas pour 100 000 habitants en 1961 pour ensuite décroître à 34 cas pour 100 000 habitants en 1977 (21). Des réserves peuvent cependant être émises quant à la pertinence de ces

résultats. La faible probabilité de l'absence initiale de cas de SEP sur ce territoire et le faible nombre de cas étudiés sur une population de taille réduite sont des éléments pouvant faire remettre en cause ces conclusions (22).

Un nombre important de facteurs liés à l'environnement ont été étudiés, ceux ayant montré la plus forte association avec l'apparition d'une SEP sont la vitamine D, le tabac, l'obésité et le rôle de l'Epstein-Barr virus (23).

3.1.2. Ensoleillement et vitamine D.

Initialement, l'hypothèse d'une implication possible de la vitamine D dans le développement de la SEP vient de l'observation de la distribution géographique de la maladie. On peut retrouver une tendance dans la répartition des prévalences selon la latitude et donc le degré d'ensoleillement : la SEP serait plus fréquemment retrouvée dans les pays moins ensoleillés. L'ensoleillement a par ailleurs une influence sur le taux de vitamine D dans l'organisme. La vitamine D est issue de deux sources : l'alimentation d'une part et l'exposition solaire d'autre part via la conversion d'une molécule dérivée du cholestérol en vitamine D sous l'action des rayons UV. On comprend ainsi aisément le lien entre ces deux facteurs et leur rôle supposé dans la maladie.

En pratique, l'hypovitaminose D est un des facteurs de risque les plus associés au développement de la SEP (23). Il a été montré que des taux de 25(OH)vitamine D élevés sont associés à une réduction du risque de SEP (24) et à une diminution du taux de lésions actives et de nouvelles poussées chez les patients avec un syndrome clinique isolé (SCI) (25). Une différence a été mise en évidence selon la forme clinique : dans une étude de 267 patients SEP (26), des taux plus faibles ont été retrouvés dans les formes progressives par rapport aux formes récurrentes-rémittentes. Dans cette même étude, chez les patients avec une forme récurrentes-rémittentes, des taux plasmatiques élevés de 25(OH)vitamine D étaient associés à une diminution des poussées quand des taux faibles étaient retrouvés chez les patients présentant des atteintes cliniques plus évoluées. Ainsi, la correction d'une carence en vitamine D pourrait participer à prévenir la progression de la maladie (23).

3.1.3. Rôle du tabac.

Il est admis que le tabac, avec la carence en vitamine D, fait partie des facteurs de risque majeurs associés à la SEP. Son mécanisme d'action est imparfaitement connu. La nicotine ainsi que des composés cyanurés peuvent être mis en cause via un effet sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, sur la production de monoxyde d'azote endogène et sur l'altération de la gaine de myéline (27). Le risque augmente tant avec la durée qu'avec l'intensité du tabagisme. Le risque serait 1,2 à 1,5 fois plus élevé chez les fumeurs (28). On notera que l'effet est plus prononcé chez les hommes que chez les femmes (23). Le risque apparaîtrait pour une consommation de moins de 5 paquets années. De plus, il a été montré que le tabac continu de jouer un rôle dans la pathologie y compris après le diagnostic. En effet, les patients qui continuent de fumer après le diagnostic développent une forme secondaire progressive plus rapidement que les individus sevrés (accélération de 4,7% du temps de conversion) (29). Une association a également été montrée en ce qui concerne le tabagisme passif. Le risque de SEP était significativement associé à la durée d'exposition au tabagisme parental, en particulier chez les enfants de plus de 10 ans (30).

3.1.4. L'obésité.

L'obésité est également un facteur de risque associé à la maladie. Il a été montré que l'obésité mesurée à 18 ans (par définition un IMC ≥ 30 kg/m²) était associée à un risque plus de deux fois supérieur de développer une SEP (31,32) alors qu'il n'y avait pas d'association en considérant l'IMC à l'âge adulte ou l'obésité chez les enfants de 5 ou 10 ans (31). Une étude plus récente de 2013 met en évidence un surrisque de SEP chez les enfants avec l'augmentation de l'IMC. Le calcul de l'IMC y était effectué chaque année de l'âge de 7 à 13 ans. L'augmentation d'un point d'IMC s'accompagnait d'une augmentation du risque de SEP, avec un effet plus prononcé chez les filles que chez les garçons (33). De même, dans une cohorte de 75 patients SEP et SCI comportant une majorité de filles entre 11 et 18 ans, Langer-Gould et al., 2013 (34) ont trouvé un risque augmenté chez les filles souffrant d'obésité, sans que ce risque ne soit retrouvé chez les garçons. De plus, l'odds ratio associé au risque de SEP augmentait avec le degré de surpoids de l'enfant (de 1,58 pour les filles en surpoids [IMC ≥ 25 kg/m²] par rapport au poids de référence, il était de 3,76 dans les cas d'obésité extrême [≥ 35 kg/m²]). Ainsi, la prévention de l'obésité chez les enfants pourrait constituer un élément pertinent de la prévention contre la SEP.

3.1.5. L'Epstein-Barr virus (EBV).

Parmi tous les virus ayant pu être mis en cause, c'est l'EBV pour lequel l'association est la plus évidente. Sa prévalence dans la population est élevée, de l'ordre de 90% avec une primo-infection ayant généralement lieu dans l'enfance. L'infection chez l'enfant est presque toujours asymptomatique.

Une méta-analyse de 2015 a mis en évidence une association significative entre la séropositivité aux anti-EBNA et la SEP (35). En effet, il a été montré une multiplication par 3 du risque de SEP pour des titres d'anti-EBNA 4 fois plus élevés (36). Une autre étude rapporte un risque 15 fois plus important de SEP dans le cas d'une multiplication par 4 du titre d'anti-EBNA entre un prélèvement réalisé avant l'âge de 20 ans et un second réalisé après (37). Une augmentation du risque de SEP a également été montrée chez les adolescents et jeunes adultes atteints d'une forme symptomatique de l'infection à EBV (une mononucléose infectieuse) (38).

Une des hypothèses évoquées dans le rôle joué par l'infection par l'EBV dans le développement de la SEP est celle du mimétisme moléculaire. Elle repose sur le fait que des antigènes de certains agents infectieux (ici l'EBV) présentent une certaine homologie structurelle avec des antigènes du soi. Dans le cadre de la réponse immunitaire, l'agent infectieux ainsi que la protéine du soi seraient visés. Dans le cas de l'infection par l'EBV, une des protéines du virus présente une forte homologie structurelle avec la protéine basique de la myéline (*Myelin Basic Protein* ou *MBP*) (39,40).

3.2. Susceptibilité génétique

Sans pouvoir dire que la SEP est une maladie héréditaire, il existe néanmoins un terrain génétique de susceptibilité. C'est-à-dire que sans pouvoir identifier un gène seul responsable de la maladie, on a pu en identifier plus d'une centaine (41), qui, tout en fonctionnant normalement, et lorsque associés à des facteurs environnementaux aggravants, se trouvent être à l'origine du développement d'une pathologie (42).

C'est l'augmentation du risque de SEP chez les individus apparentés à un patient atteint qui plaide en faveur du rôle prédominant de la génétique dans la survenue de la maladie. Le risque varie avec le lien de parenté : plus le partage de matériel génétique est important avec le membre de la famille atteint, plus le risque de développer une SEP augmente (23). Dans le cas de jumeaux monozygotes, l'atteinte d'un jumeau s'accompagne de l'atteinte du second dans 30% des cas alors que le risque n'est que de 2 à 3% chez les jumeaux hétérozygotes (9).

Les gènes du système HLA (*Human Leukocyte Antigen*) ou CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) chez l'Homme sont fortement associés à la SEP (43). Ils sont situés sur le bras court du chromosome 6 et codent les protéines permettant la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T. On distingue le CMH de classe I et le CMH de classe II. Les molécules CMH de classe I sont exprimées par pratiquement toutes les cellules nucléées, elles sont susceptibles d'activer les lymphocytes T CD8+. Les molécules CMH de classe II sont exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes et activent les lymphocytes T CD4+ (44). Le principal gène associé à une augmentation du risque est le gène HLA-DRB1*15:01 (anciennement HLA-DR2). Son association avec la SEP a été mise en évidence dès les années 1970 (23,45). D'autres allèles du gène HLA-DRB1 et d'autres gènes du CMH (y compris de classe I) ont également montré une association, parfois comme facteur protecteur (41,43). Des données estiment que les gènes du CMH pourraient représenter 20 à 50% de la part génétique responsable de la maladie (42,46).

D'autres gènes que ceux du système HLA sont impliqués. Une étude d'association pangénomique (GWAS : *Genome-Wide Association Study*) menée en 2007 (47) a permis d'identifier des mutations ponctuelles dans les gènes codant la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 et du récepteur de l'interleukine 7, associées à la SEP.

Une méta-analyse récente (48) regroupant les résultats de 15 études d'association pangénomique a permis de mettre en évidence plus de 200 variants associés à la SEP (41,48). Ces résultats soutiennent l'idée initiale selon laquelle la susceptibilité génétique de la SEP résulte de l'action d'un nombre important de gènes et de leurs variants.

4. Physiopathologie

Décrite pour la première fois au XIX siècle, la physiopathologie de la SEP n'est encore à ce jour pas complètement élucidée. Les deux éléments principaux caractérisant l'atteinte de la SEP sont la présence de plaques de démyélinisation au sein de la substance blanche et une dégénérescence axonale dans un second temps.

4.1 Les acteurs

La compréhension actuelle de la physiopathologie de la SEP repose en partie sur les études s'intéressant à l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE), équivalent de la SEP dans les modèles animaux (49). L'implication des lymphocytes dans les processus menant à la maladie repose sur la présence au sein des lésions du SNC de population de lymphocytes oligoclonaux (50,51) et sur la présence de lymphocytes T anti-épitopes de la myéline dans le sang de certains patients (49,52).

Les lymphocytes T CD4+ seraient les cellules les plus impliquées et notamment 2 sous populations : les CD4+ Th1 et CD4+ Th17 sans pouvoir, à l'heure actuelle, attribuer précisément un rôle à l'une ou à l'autre (53). Un des arguments en faveur est l'association de la maladie avec les gènes du CMH de classe II. Cependant, des traitements sous forme d'anti-CD4+ n'ont pas amélioré la maladie, ce qui limite donc l'implication des lymphocytes T CD4+.

Au sein des lésions de SEP, les lymphocytes T CD8+ sont retrouvés en plus grande proportion que les CD4+, ce sont des cellules capables de provoquer des dommages cellulaires directs. De plus, la SEP est également associée à des gènes du CMH de classe I (54), plaidant en faveur d'un rôle des lymphocytes CD8+.

A côté de cela, on ne peut nier l'implication des lymphocytes B : des bandes oligoclonales sont présentes dans le LCR chez une majorité de patients (55). Les lymphocytes B sont retrouvés au sein des lésions actives (56) et le traitement des patients par rituximab (anti-CD20) permet de réduire les lésions inflammatoires et les poussées (57).

Enfin, dans la mesure où des lymphocytes T auto-réactifs sont retrouvés y compris chez les patients sains (49), une implication des lymphocytes T et/ou B régulateurs est envisagée. Les lymphocytes T régulateurs dans le LCR des patients SEP seraient particulièrement sensibles à l'apoptose (58). Les lymphocytes B régulateurs sont des cellules encore mal caractérisées sur le plan phénotypique et leur implication a été peu étudiée jusque-là (49).

4.2. Les hypothèses mécanistiques

Quatre hypothèses principales tentent de relier les données disponibles pour expliquer le déclenchement de la maladie.

1. La première théorie place l'EBV au premier plan dans la physiopathologie : elle reprend l'hypothèse du mimétisme moléculaire. Des lymphocytes T CD4⁺ Th1 auto-réactifs seraient activés suite à l'infection par le virus, avec une spécificité dirigée contre des épitopes de protéines de la myéline. Leur action centrale après migration dans le SNC serait responsable de l'inflammation et de la symptomatologie (49,59).

2. Le mécanisme initial pourrait être un défaut de régulation : l'activation en périphérie par l'infection à EBV ne serait pas contenue aboutissant à la migration au sein du SNC des lymphocytes T CD4⁺ Th17 puis dans un second temps des lymphocytes T CD4⁺ Th1 (49,60).

3. Une autre théorie implique les lymphocytes T CD8⁺ : l'absence de contrôle de l'infection à EBV induirait une perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique. Les lymphocytes B infectés et T auto-réactifs ayant ainsi pu migrer dans le SNC seraient alors responsables des lésions et de la réaction inflammatoire locale (49,61).

4. Une dernière hypothèse met en cause une dégénérescence des oligodendrocytes. La libération des protéines de la myéline, résultant de la destruction des oligodendrocytes, serait à l'origine d'une activation du système immunitaire entraînant l'inflammation et les lésions tissulaires (49,62).

4.3. Aspects cliniques

4.3.1. Présentations cliniques

La présentation clinique de la SEP est très variable, la sémiologie varie en fonction de la localisation de la plaque de démyélinisation. Elle peut être mono ou plurisymptomatique, indépendamment du nombre de lésions. On distingue deux événements de base : la poussée et la progression (9).

La poussée consiste en « l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants ». Ils s'installent de manière subaigüe en quelques heures à quelques jours et durent au moins 24h. Pour pouvoir parler de deux poussées distinctes, les poussées doivent être séparées d'au moins un mois.

La progression se définit comme « l'aggravation continue, sur une période d'au moins 6 mois, de symptômes neurologiques ». L'installation est progressive et insidieuse. Contrairement à la poussée, elle ne s'interrompt pas.

4.3.2. Formes cliniques

On distingue trois formes cliniques principales (9).

La forme rémittente-récurrente représente environ 85% des formes cliniques. Elle consiste exclusivement en des poussées successives. Elle débute généralement vers 30 ans.

La forme secondairement progressive correspond à l'évolution naturelle de la forme précédente, la succession des poussées laissant place à la progression. Elle peut concerner tous les patients initialement rémittents après une durée d'évolution de 15 à 20 ans en moyenne.

La forme primaire progressive débute généralement plus tardivement, vers 40 ans. Elle consiste en une phase de progression d'emblée, sans aucune poussée. Elle affecte environ 15% des patients.

A côté de ces trois formes principales, on peut définir une autre forme intermédiaire de la maladie.

Le syndrome clinique isolé (ou SCI) concerne les patients ayant une atteinte isolée, inaugurale, d'allure inflammatoire. Plus précisément et comme défini dans les critères de McDonald 2017 (63), un événement clinique isolé est « un épisode clinique monophasique avec des symptômes rapportés par le patient, et des données d'examen objectivant un événement inflammatoire démyélinisant focal ou multifocal, évoluant de manière aigu ou subaigu, d'une durée d'au moins 24h, avec ou sans récupération, non accompagné de fièvre ou d'infection, similaire à une poussée typique de SEP mais chez un patient non connu comme atteint de SEP ».

5. Diagnostic

5.1. Diagnostic positif

5.1.1. Éléments essentiels du diagnostic.

Les premiers critères diagnostiques proposés pour le diagnostic de la SEP datent de 1950 (64). Depuis, chaque nouvelle édition se propose d'améliorer leur pertinence pour permettre un diagnostic et une prise en charge plus précoce dans l'histoire de la maladie et limiter les erreurs diagnostiques. La version la plus récente date de 2017 et correspond à la dernière révision des critères de McDonald utilisés depuis 2001 (65), avec des révisions intermédiaires en 2005 (66) et 2010 (67).

L'élaboration de ces critères se base sur l'analyse de cohortes de patients particuliers et ne sont donc applicables que sous certaines conditions (5.1.2.2. Conditions d'application.).

Quelques principes fondamentaux régissent le diagnostic et la mise au point de ces critères (68).

1. L'existence d'un syndrome clinique typique (syndrome cérébelleux, myélite transverse ou atteinte du tronc cérébral...) évoquant une pathologie démyélinisante.

2. La confirmation du syndrome clinique à l'imagerie ou l'électrophysiologie par la mise en évidence d'une atteinte neurologique.

A noter que les critères actuels permettent aux résultats d'examens (IRM, PEV) de se substituer à la clinique. Ainsi, un hypersignal IRM dans une localisation typique suffira à caractériser l'atteinte sans qu'un symptôme clinique correspondant ne soit présent. Une nuance est à apporter : un patient présentant des symptômes neurologiques accompagnés d'un examen clinique et d'examens complémentaires normaux ou n'expliquant pas les symptômes ne devrait pas se voir appliquer les critères de McDonald.

3. La mise en évidence d'une dissémination spatiale : c'est-à-dire la détection d'une ou plusieurs lésions dans plus d'une région au sein du système nerveux central (SNC).

4. La mise en évidence d'une dissémination temporelle. Elle consiste en la mise en évidence de nouvelles lésions du SNC dans le temps.

5. Enfin, la nécessité de ne pas avoir de meilleure explication que la SEP. Cet élément constitue un point essentiel et qui implique de prendre soin d'éliminer les diagnostics différentiels.

5.1.2. Critères de McDonald.

5.1.2.1. Une révision récente.

Les critères de McDonald datent initialement de 2001 avec des révisions régulières depuis. La version actuelle est celle de 2017 (Tableau 1). Très largement utilisées en pratique clinique et dans la recherche, une mise à jour des critères était rendue nécessaire par les avancées technologiques d'imagerie et de biologie ainsi que par les résultats de la recherche clinique. Cette mise à jour donne plus d'importance aux résultats de l'imagerie et de la biologie sans pour autant perdre en performance diagnostique. Cette révision avait pour objet de fournir des recommandations pour le diagnostic de SEP, de réviser les critères de 2010 mais également de fournir les pistes concernant les recherches à mener pour permettre les révisions futures (63,69).

Les données à l'origine de cette révision concernaient :

- les performances des critères de 2010 dans différentes populations,
- le problème posé par les pathologies ayant une présentation clinique et radiologique proche, telles que les NMOSDs (*NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorders* pour « Troubles du Spectre de la NeuroMyélite Optique »),
- le manque de performance lorsqu'appliqués aux présentations cliniques non typiques,
- la fréquence et les conséquences des erreurs diagnostiques,
- et l'intérêt des tests paracliniques.

5.1.2.2. Conditions d'application.

Comme précédemment évoqué, du fait de leur conception, les critères de McDonald ne seront utilisables que dans certains cas, correspondant aux conditions dans lesquelles ils ont été testés et validés initialement. Ainsi, ils s'appliqueront de préférence aux patients caucasiens, d'Europe, des Etats-Unis et du Canada de moins de 50 ans. La prudence sera de mise si appliqués à des patients Afro-Américains, Asiatiques, d'Amérique Latine ou dans la population pédiatrique (en particulier avant 11 ans), chez lesquels la prévalence de la SEP est plus faible et les diagnostics différentiels parfois plus fréquents (notamment les NMOSDs).

Ils s'appliquent aux patients présentant un syndrome clinique isolé, pour confirmer un diagnostic de SEP et non pas pour la différencier d'autres pathologies.

Les présentations cliniques typiques incluent :

- une névrite optique unilatérale,
- un syndrome focal supra-tentorial,
- une atteinte focale du tronc cérébral,
- un syndrome cérébelleux,
- une myélite transverse.

Les présentations cliniques atypiques sont :

- la névrite optique bilatérale,
- une ophtalmoplégie complète,
- une myélite complète,
- une encéphalopathie,
- des céphalées,
- des troubles de la conscience,
- un syndrome méningé,
- une fatigue isolée.

Devant une présentation atypique, il sera difficile d'appliquer les critères de McDonald. Ces situations cliniques demandent des explorations complémentaires plus poussées pour objectiver les atteintes et s'assurer du diagnostic.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de McDonald selon la révision 2017.

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

5.1.3. Rôle de l'IRM

L'IRM est aujourd'hui l'outil le plus efficace pour le diagnostic de SEP. Elle est particulièrement sensible pour la détection des lésions focales de la substance blanche. La lésion typique est ovoïde, d'un diamètre supérieur ou égal à 3mm. L'évaluation par l'IRM de l'activité de la maladie passe par la quantification des lésions actives (nombre et volume total). Ces lésions sont rehaussées par le produit de contraste en pondération T1 et apparaissent en hypersignal en pondération T2. Il est également possible de mettre en évidence des lésions plus anciennes, dites inactives, sous la forme de lésions en hyposignal en T1, on parle alors de « trous noirs » (70).

Elle a un rôle essentiel dans les critères diagnostiques de McDonald.

La dissémination dans l'espace (DIS) se définit par des lésions retrouvées dans au moins deux des quatre régions du SNC que la littérature tient pour pertinentes (Figure 2) (71,72) :

- les régions péri-ventriculaires (Figure 2A),
- corticale ou juxta-corticale (lésions de la substance blanche contiguës au cortex) (Figure 2B),
- infra-tentorielle (tronc cérébral, pédoncules cérébraux et cervelet) (Figure 2C),
- et médullaire (Figure 2D).

La région corticale, qui en était exclue, est désormais prise en compte par les critères pour la DIS. Le système visuel antérieur (nerf optique) ne fait pas partie des régions validées, malgré la fréquence de la névrite optique inaugurale dans la SEP.

La dissémination dans le temps (DIT) peut être mise en évidence par IRM dans plusieurs cas :

- par la présence sur une unique IRM, à la fois, de lésions rehaussées par le gadolinium et de lésions non rehaussées,
- par l'apparition d'un nouvel hypersignal T2 ou d'une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi par rapport à l'IRM de référence, quel que soit le délai entre les deux imageries.

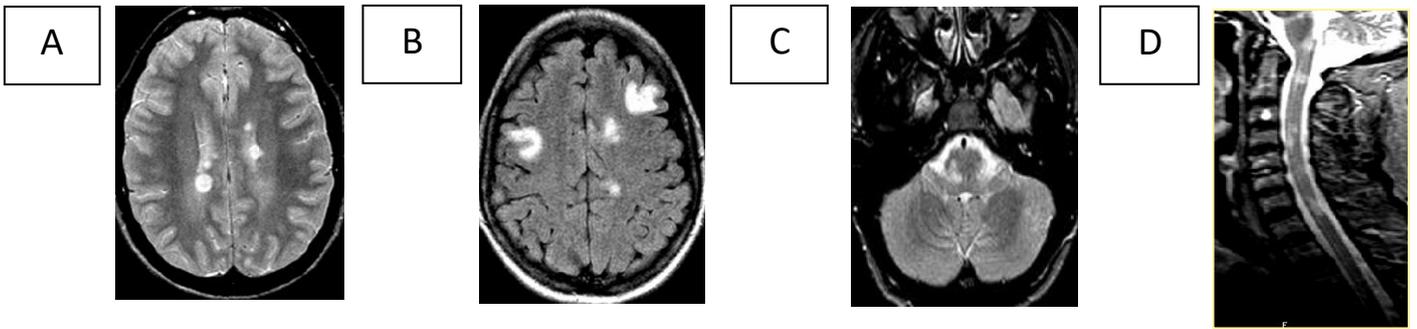


Figure 2 : Différentes lésions en hypersignal T2 à l'IRM.

A : Lésions périventriculaires, B : Lésions corticales/juxtacorticales. C : Lésions infratentorielles, D : Lésions médullaires

5.1.4. Analyse du LCR

L'analyse du LCR dans la SEP a pour but de mettre en évidence une inflammation du système nerveux central. Cette inflammation s'accompagne d'une sélection oligoclonale de lymphocytes B responsables de la sécrétion d'immunoglobulines au sein du SNC : on parle de synthèse intrathécale d'immunoglobulines. Il est normal, à l'état physiologique, de retrouver dans le LCR, des immunoglobulines polyclonales en faible quantité. L'analyse du LCR consiste à mettre en évidence l'augmentation des immunoglobulines dans le LCR par une technique quantitative et leur distribution oligoclonale par une technique qualitative.

5.1.4.1. La mise en évidence de bandes oligoclonales (BOC).

La recherche de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCR est la méthode de référence pour l'analyse du LCR et la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines. Les recommandations pour l'analyse reposent sur la publication de Freedman et al., 2005 (73). Elle préconise la réalisation d'une technique d'iso-électrofocalisation sur un gel d'agarose suivie d'une immunodétection par immunoblot ou immunofixation marquant les IgG. Les méthodes utilisant un gel de polyacrylamide ou une coloration au nitrate d'argent manquent de spécificité pour la détection des IgG et ne sont pas recommandées. L'iso-électrofocalisation consiste à faire migrer, en parallèle, des paires de sérum et de LCR, sur un gel d'agarose par l'application d'un courant électrique. L'existence d'un gradient de pH le long du gel permet l'arrêt de la migration des protéines au niveau de leur point isoélectrique respectif : zone du gel où la charge nette des protéines est nulle. L'étape suivante consiste en un marquage des immunoglobulines G par l'application d'anticorps anti-IgG marqués à la peroxydase.

Le test est considéré positif à partir de deux bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCR par rapport au sérum. Freedman et al., 2005 (73) propose d'interpréter l'IEF selon 5 profils (Figure 3) :

- Type 1 : absence de bande dans le LCR et le sérum ;
- Type 2 : présence de BOC dans le LCR avec une absence de bande dans le sérum, en faveur d'une synthèse intrathécale ;
- Type 3 : présence de BOC identiques dans le LCR et le sérum avec plus de 2 BOC surnuméraires dans le LCR, en faveur d'une synthèse intrathécale ;
- Type 4 : profil identique dans le LCR et le sérum avec le même nombre de BOC (image en miroir), en faveur d'un profil transsudatif (i.e. barrière hémato-encéphalique perméable du fait d'une inflammation systémique) ;
- Type 5 : présence de bandes dans le LCR et le sérum témoin de la présence d'une protéine monoclonale (gammopathie monoclonale).

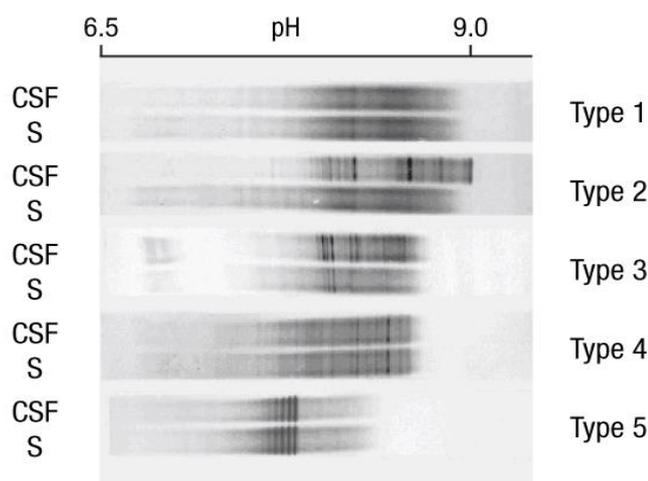


Figure 3 : Profil à l'IEF selon Freedman.

La recherche de BOC se caractérise par une sensibilité élevée pour le diagnostic de SEP. On considère qu'elle est supérieure à 95% (73). Une méta-analyse récente conclut à la présence de BOC chez 87,7% des patients SEP (74).

Le spécificité est elle aussi réputée pour être élevée, de plus de 86% dans certaines études (73), elle chute de 94% à 61% d'après d'autres travaux si on considère les pathologies inflammatoires (75). Le Tableau 2 (76) montre les différents diagnostics pouvant être associés à la présence de BOC.

La présence de BOC surnuméraires dans le LCR est un facteur de risque indépendant de développer une SEP et des données récentes les présentent comme facteur de risque d'une deuxième poussée (77). Ces éléments ont permis leur intégration aux critères de McDonald 2017. Dès lors, la présence d'au moins deux BOC surnuméraires dans le LCR peut se substituer au critère de dissémination temporelle : un patient présentant une première poussée typique avec une DIS à la clinique ou à l'IRM associée à des BOC à l'IEF pourra être diagnostiqué SEP sans avoir à attendre une nouvelle imagerie de suivi.

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de la présence de BOC surnuméraires dans le LCR.

Maladies/syndromes	Incidence approximative de la présence d'une DO dans le LCR (%)
Sclérose en plaques	> 90
Panencéphalite sclérosante subaiguë	100
Neurosyphilis	95
Neuro-VIH	50-80
Neuro-Lyme	65-80
Neuro-Lupus	30-80
Neuro-Sjogren	75-90
Neuro-Behçet	20-50
Ataxie-télangiectasie	60
Vasculite primaire SNC (PACNS)	Peut être positif
Harada's meningitis-uveitis	60
Neuro-sarcoïdose	30-70
Encéphalite infectieuse (HSV, VZV...)	10-30 (souvent non persistante)
Adrénoleucodystrophie	Elevé
Syndromes paranéoplasiques	10-50
Encéphalites auto-immunes	Elevé
Epilepsies auto-immunes	Elevé

5.1.4.2. Index de Tibbling-Link ou Index IgG

A l'état physiologique, une faible quantité d'IgG est présente dans le LCR, son origine est essentiellement périphérique (78). Une concentration élevée dans le LCR peut être due à une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) d'origine inflammatoire ou à une synthèse intrathécale si le processus inflammatoire est confiné au SNC. L'index IgG est une technique quantitative permettant de faire la part entre ces deux mécanismes. Il est calculé à partir du dosage des IgG et de l'albumine dans le LCR et le sérum selon la formule :

$$\text{Index IgG} = \frac{\text{Quotient IgG}}{\text{Quotient albumine}}$$

$$\text{avec quotient IgG} = \frac{\text{IgG (CSF)}}{\text{IgG (serum)}}$$

$$\text{et quotient albumine} = \frac{\text{Albumine (CSF)}}{\text{Albumine (serum)}}$$

Dans le cas d'une synthèse intrathécale, les IgG du LCR ont deux origines : la production locale (dans le SNC) d'IgG oligoclonales, et la production physiologique d'IgG sériques qui vont filtrer au travers de la BHE. On utilise l'expression LCR/sérum pour tenir compte des IgG issues du sang. On réduit ainsi les variations dues aux différences de concentrations sériques en IgG.

L'albumine est synthétisée uniquement par les hépatocytes et n'est pas catabolisée au sein du SNC. L'albumine du LCR vient exclusivement de sa diffusion depuis le sérum. L'intérêt du quotient albumine est de prendre en compte l'état de la BHE dans le résultat. On divise le quotient IgG par le quotient albumine pour réduire les variations dues à la perméabilité de la BHE (79).

L'index IgG est considéré positif pour une valeur supérieure à 0,7. Avec des performances diagnostiques inférieures à celles de la recherche de BOC à l'IEF (63), il a un rôle complémentaire pour la mise en évidence d'une synthèse intrathécale (73).

La technique de référence pour le dosage des protéines spécifiques est l'immunonéphélométrie (80,81). Elle est cependant moins utilisée en routine qu'une technique similaire, l'immunoturbidimétrie.

Ces sont des techniques de photométrie en milieu trouble. Des anticorps dirigés contre l'antigène à doser (albumine, immunoglobulines, chaînes légères libres...) sont fixés à des microparticules de latex. La mise en présence des anticorps et de l'antigène au sein de la cuvette réactionnelle (Figure 4) mène à la formation de complexes Antigènes-Anticorps et à l'augmentation de turbidité du milieu, elle-même sensibilisée par la présence des billes de latex. A la sortie de la cuvette réactionnelle, la lumière sera diffusée dans toutes les directions. La turbidimétrie mesure la lumière transmise (dans la même direction que la lumière incidente), la néphélométrie mesure la lumière diffusée selon un angle de 20° par rapport au faisceau incident (82).

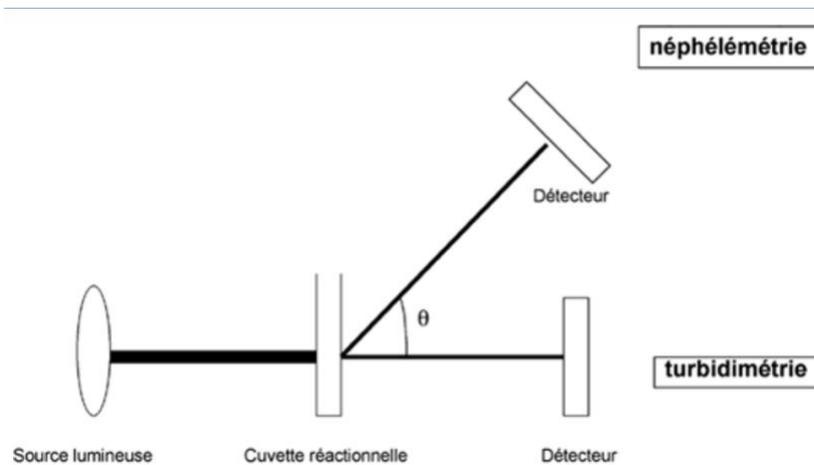


Figure 4 : Principe de mesure en néphélométrie et turbidimétrie.

5.1.4.3. Index Kappa

L'index kappa est un outil diagnostique dont l'intérêt dans la SEP a commencé à être étudié avec l'arrivée sur le marché de techniques de dosages turbidimétriques et néphélométriques automatisés permettant le dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines. Son calcul est superposable à celui de l'index IgG et implique le dosage des chaînes légères libres kappa et de l'albumine dans le LCR et le sérum :

$$\text{Index Kappa} = \frac{\text{Quotient Kappa}}{\text{Quotient albumine}} = \frac{\frac{\text{CLL Kappa (CSF)}}{\text{CLL Kappa (serum)}}}{\frac{\text{Albumine (CSF)}}{\text{Albumine (serum)}}}$$

De la même manière que pour l'index IgG, l'utilisation d'un quotient Kappa permet de s'affranchir des variations de concentrations sériques des chaînes légères kappa tandis que le quotient albumine permet de prendre en compte l'état de la BHE.

Il n'existe pas, à ce jour, de consensus pour l'interprétation de l'index kappa. Les valeurs seuils testées et sélectionnées dans la littérature vont de 2,43 (83) à 20 (84) et les valeurs de sensibilités publiées vont de 70% (84) à 97% (85) tandis que les spécificités vont de 58% (86) jusqu'à 100% (87,88).

L'index kappa a l'avantage, par rapport à la recherche de BOC, d'avoir un dosage rapide et facilité par la disponibilité de techniques automatisées. De plus, la détermination d'un seuil diagnostique auquel se référer rendrait son interprétation plus aisée avec une meilleure homogénéité des conclusions rendues par les laboratoires.

Nous nous intéresserons à l'index kappa dans la seconde partie de ce travail (Partie 2 : Méta-analyse) dans le but d'évaluer ses performances et tenter d'estimer un seuil diagnostique.

5.2. Diagnostic différentiel

Les pathologies ayant des présentations communes, clinique ou IRM, avec la SEP font, pour les principales, partie des pathologies inflammatoires acquises du système nerveux central. Elles ne répondent pas aux critères de DIS et de DIT et regroupent essentiellement les NMOSDs, l'ADEM (*Acute Disseminated Encephalomyelitis*), la névrite optique auto-immune idiopathique et la myélite transverse (89). S'y ajoutent certaines pathologies inflammatoires systémiques pouvant atteindre le SNC. Pour ce qui est de la population pédiatrique, la prévalence de la SEP étant plus faible (68,90), il conviendra d'autant plus d'exclure les diagnostics alternatifs avant de conclure.

5.2.1. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSDs)

La neuromyélie optique (NMO), ou maladie de Devic, fait partie des affections inflammatoires et démyélinisantes du SNC (91). Elle était initialement considérée comme une forme rare et grave de SEP. Historiquement, une étape importante dans la compréhension de la maladie a été la mise en évidence d'un biomarqueur sérique en 2004 : les auto-anticorps anti-AQP4 (aquaporine 4). C'est depuis 2015 (92), et parce qu'ils ont permis de faciliter le diagnostic, d'améliorer la prise en charge et d'identifier de nouvelles formes cliniques, qu'on parle de NMOSDs : Pathologies du Spectre de la NeuroMyélite Optique.

Les présentations cliniques typiques des NMOSDs incluent :

- la myélite transverse,
- la névrite optique, sévère, bilatérale et récurrente,
- le syndrome de l'area postrema. L'area postrema, retrouvée au niveau du plancher du 4^{ème} ventricule, constitue le centre des vomissements. Son atteinte se caractérise par des crises de hoquets ou de vomissements incoercibles (93).
- Une atteinte du tronc cérébral,
- et des atteintes hypothalamiques, plus rares.

C'est pour inclure les patients ne présentant qu'une atteinte isolée ou une atteinte extra-oculo-médullaire que le concept de « spectre de la neuromyélie optique » a été introduit. En classant les patients selon leur statut sérologique, il permet de distinguer deux catégories de malades :

- Les cas anti-AQP4 positifs correspondant au cas de NMO typiques. Les anticorps anti-AQP4, en plus d'être un marqueur de la maladie, en sont un facteur de risque (94). Leur présence augmente le risque de récurrence de la maladie.

-Les cas anti-AQP4 négatifs avec ou sans anti-MOG (*Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein*). Ils représenteraient 10 à 20% des cas de NMO (89,95). Cliniquement, l'association, dans le tableau initial, d'une névrite optique et d'une myélite est fréquente.

Parmi les formes séronégatives pour les anti-AQP4, environ 25% des patients présentent des anticorps anti-MOG. La positivité de ce marqueur définit les « MOG-opathies ». Elles atteignent plus fréquemment les sujets jeunes et les enfants, avec une prédominance masculine, touchent plus fréquemment le nerf optique que la moelle épinière, font moins de poussée et ont généralement une meilleure récupération fonctionnelle après une poussée (91,96).

A noter que les cas double positifs (coexistence d'anti-MOG et d'anti-AQP4) sont rares (95). Reste le cas des patients double négatifs, présentant un tableau de NMOSDs, dont la physiopathologie reste encore à ce jour à explorer.

Il sera important de rechercher et de diagnostiquer les NMOSDs car des patients pris en charge et traités à tort pour une SEP (interféron bêta, fingolimod et le natalizumab) risquent une aggravation de leurs lésions (97).

5.2.2. L'ADEM (*Acute Disseminated EncephaloMyelitis*) ou Encéphalomyélite aiguë disséminée.

Historiquement, l'encéphalomyélite aiguë disséminée est un terme générique regroupant les pathologies acquises, inflammatoires, démyélinisantes, non infectieuses du SNC, touchant particulièrement les populations pédiatriques (98). Des critères diagnostiques faisant consensus sont disponibles depuis 2007 avec une mise à jour en 2013 (99). Son diagnostic requiert l'association :

- d'un premier événement clinique, multifocal, touchant le SNC, avec une cause présumée pouvant expliquer une atteinte inflammatoire démyélinisante,
- d'une encéphalomyélite non expliquée par la fièvre,
- l'absence de nouvel événement clinique ou de nouvelle lésion IRM au-delà de trois mois après le début des symptômes,
- la persistance des anomalies IRM pendant la durée de la phase aiguë,
- et des lésions IRM à l'aspect et à la répartition typique.

Elle survient généralement suite à un épisode infectieux ou une vaccination et ne consiste le plus souvent qu'en une poussée contrairement à des pathologies comme la SEP ou la NMO. Des formes récurrentes d'ADEM ont été décrites s'accompagnant de la répétition des épisodes cliniques ou des lésions IRM et l'accumulation de lésions (63), on parle alors d'encéphalomyélite multiphasique disséminée.

A l'IRM, les lésions démyélinisantes concerneront la substance blanche, la moelle épinière et fréquemment le thalamus et les ganglions de la base. L'analyse du LCR retrouvera des BOC généralement négative. Le rôle et la place à donner aux anticorps anti-MOG dans le diagnostic est encore à l'étude.

Elle reste un diagnostic d'exclusion en mettre en regard de la SEP ou des NMOSDs.

5.2.3. Le MONEM (*MOG-IgG-associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis*) ou Syndromes associés aux anti-MOG.

Du fait de la spécificité imparfaite des anticorps anti-MOG dans les NMOSDs (un tiers seulement des patients séropositifs pour les anti-MOG rempliraient les critères diagnostiques), le terme de MONEM a été proposé pour désigner certains cas frontières semblant aller au-delà du spectre des NMOSDs (100).

A l'heure actuelle, du fait de l'utilisation récente de ces nouveaux marqueurs biologiques (anti-AQP4 et anti-MOG), et de la mise en évidence progressive de l'association entre ces marqueurs et des tableaux cliniques fortement hétérogènes, il est probable qu'un certain nombre de situations cliniques encore ambiguës entrent à la fois dans le cadre du MONEM et des NMOSDs à anti-MOG positif ou de l'ADEM. En effet, selon les critères diagnostiques actuels et en fonction des présentations cliniques, ces patients sont diagnostiqués NMOSDs, ADEM, SEP, myélite isolée ou névrite optique idiopathique.

On pourrait ainsi considérer que les NMOSDs anti-MOG positif, au lieu d'être intégrées au sein du spectre de la NMO, entrent dans le cadre du MONEM.

Partie 2 : Méta-analyse

1. Introduction :

Cette méta-analyse s'inscrit dans la perspective d'accélérer le diagnostic de SEP chez les patients qui actuellement se retrouvent avec un diagnostic de CIS, retardant d'autant leur prise en charge, les syndromes cliniques isolés évoluant souvent en SEP déclarée.

Nous avons vu que la technique de référence, la recherche de BOC surnuméraires dans le LCR par rapport au sang observé sur un gel obtenu par isoélectrofocalisation puis immunofixation, permet de mettre en évidence une inflammation du SNC. Cela permet d'affirmer l'existence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines G par les cellules immunitaires, au sein du SNC. De manière physiologique, cette production s'accompagne d'un excès de production de chaînes légères par rapport aux chaînes lourdes. Ainsi, il est normal (y compris en cas de syndrome inflammatoire) de retrouver des chaînes légères libres (CLL) dans le sérum, et dans la situation qui nous intéresse, dans le LCR. De là l'idée de s'intéresser aux CLL pour détecter l'inflammation dans le SNC.

Avant le développement et la mise à disposition sur le marché des techniques automatisées turbidimétriques et néphélométriques pour le dosage des CLL, des études s'étaient déjà attelées à l'évaluation de l'efficacité du dosage des CLL pour le diagnostic de SEP (101–104). La franche simplification de leur dosage s'est accompagnée de la publication de nombreux travaux étudiant leur intérêt.

Il est à noter que la majorité des études ont montré la supériorité du dosage des CLL kappa sur celui des CLL lambda et plus particulièrement l'index kappa, en termes d'association statistique avec la SEP, raison pour laquelle nous avons choisi de nous focaliser ici sur l'index kappa.

Ainsi, l'intégralité des études incluses dans ce travail évaluent l'index kappa et fournissent les paramètres permettant d'estimer son efficacité diagnostique.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Recherche bibliographique

La recherche a été faite sur la base de données bibliographique MEDLINE via Pubmed en mars 2021.

Les mots clés suivants ont été utilisés : « *multiple sclerosis free light chains* », ainsi que les termes du thesaurus MESH : « *Multiple Sclerosis et Immunoglobulin kappa-Chains et Cerebrospinal Fluid* », « *Multiple Sclerosis et Immunoglobulin Light Chains et Cerebrospinal Fluid* », « *Multiple Sclerosis et Immunoglobulin kappa-Chains* », « *Multiple Sclerosis et Immunoglobulin Light Chains* ». D'autre part nous avons bénéficié également de la veille bibliographique que la société The Binding Site® met en ligne (« <https://www.wikilite.com/csf-and-free-light-chains> »).

2.2. Recueil des données et critères de sélection :

Pour cette revue de la littérature, ont été recherchées les études étudiant l'intérêt du dosage des chaînes légères libres (CLL) kappa pour le diagnostic de SEP, associé au calcul de l'index kappa.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- présence d'un groupe de patient atteints de SEP et un groupe contrôle de patients sains, ou non atteints de SEP,
- emploi d'une méthode de dosage turbidimétrique ou néphélométrique pour le dosage des CLL kappa,
- calcul d'un index kappa selon la formule décrite dans la première partie (5.1.4.3. Index Kappa),
- détermination d'une valeur seuil d'index kappa,
- disponibilité des effectifs des groupes et des valeurs de sensibilité et de spécificité pour permettre la réalisation des graphiques et l'agrégation des données.

Les doublons, les études dont le texte intégral était indisponible, les autres types de travaux (posters, revues de la littérature et commentaires) ainsi que les études rédigées ni en français ni en anglais ont été exclues. Certaines études reprenaient les mêmes cohortes ou partiellement les mêmes cohortes de patients. Dans ces cas-là, l'étude qui incluait le plus de patients (et donc la plus récente) était incluse.

Pour chaque étude retenue, les éléments d'intérêts suivants ont été recueillis : les noms des auteurs, l'année de publication, les groupes constitués et leur effectif, l'âge et le sex-ratio dans chaque groupe, la version des critères de McDonald pour poser le diagnostic de SEP, les conditions pré-analytiques, l'automates et le kit réactif utilisé pour le dosage des chaînes légères kappa, les médianes de l'index kappa et la présence de BOC dans chaque groupe, ainsi que les seuils de l'index kappa testés associés à leur sensibilité et spécificité pour le diagnostic.

Le détail du processus de sélection des études est décrit dans le diagramme de flux (Figure 5).

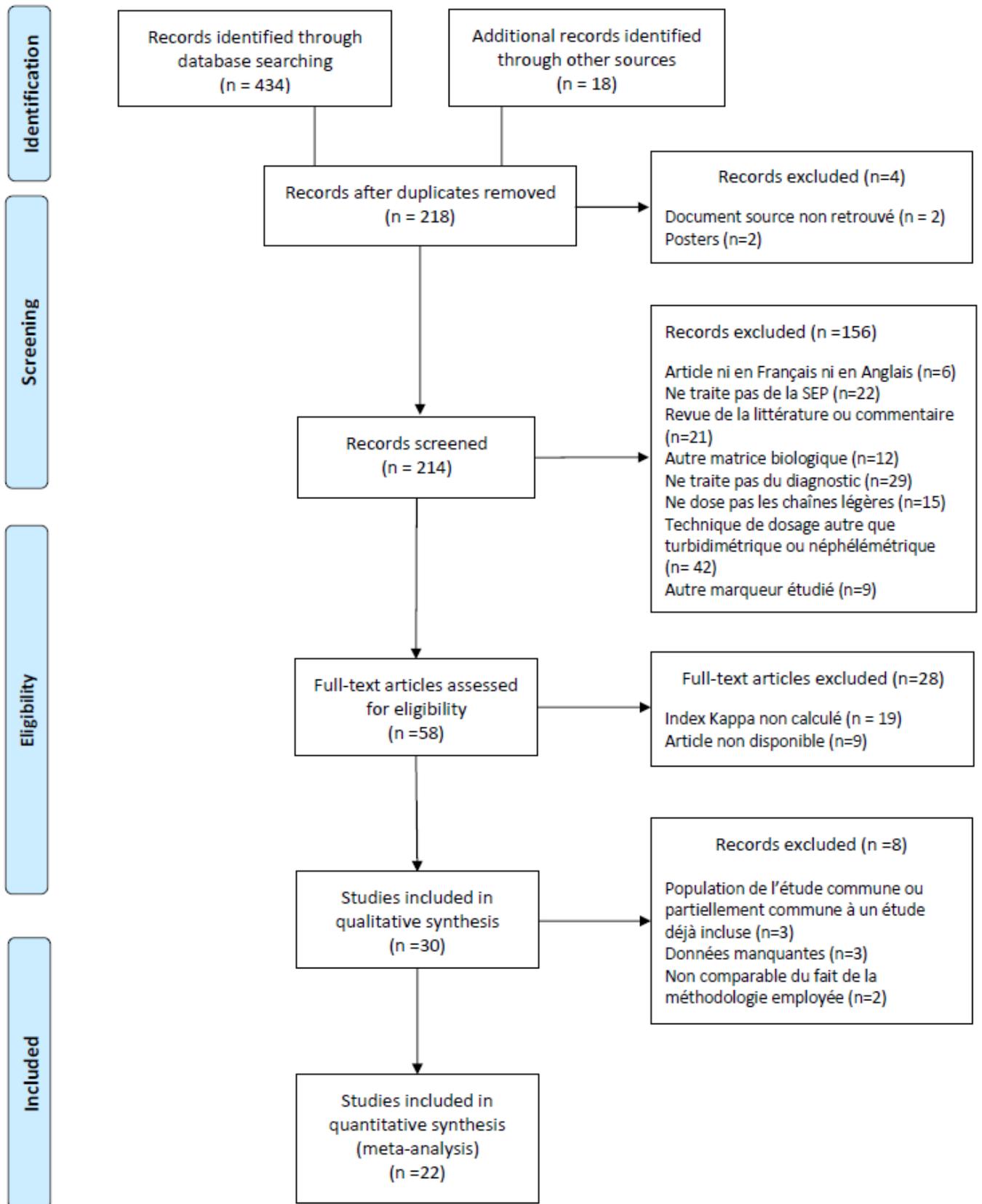


Figure 5 : Diagramme de flux selon PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). 22 études ont été incluses dans ce travail après retrait de 430 études pour les raisons décrites dans le diagramme de flux. Le processus a été divisé en quatre étapes : L'identification par la recherche bibliographique, une première sélection par le screening des titres d'articles et des abstracts, une deuxième étape d'évaluation de la pertinence de leur inclusion par la consultation des textes intégraux, enfin l'inclusion des papiers non exclus après lecture minutieuse.

2.3. Figures et analyses statistiques

2.3.1. Évaluation de l'hétérogénéité :

2.3.1.1 Définitions :

En premier lieu, un élément essentiel dans la réalisation d'une méta-analyse est l'évaluation de l'hétérogénéité entre les études incluses dans l'analyse. Elle correspond à la variation des résultats des études non expliquée par la fluctuation d'échantillonnage.

Dans le cas d'une homogénéité (ou absence d'hétérogénéité) entre les études d'une méta-analyse, les possibles variations observées sont le fait de variations d'échantillonnage (chaque étude incluse correspond à un « tirage au sort » des patients d'une même population) ou de différences mineures de méthodologie.

Dans le cas où l'hypothèse d'homogénéité est rejetée (H_0 : « les populations incluses sont homogènes entre elles » avec un « p » < 0.05, si on considère un risque alpha de 5% de conclure à une différence qui n'existe pas), les différences entre études sont significatives et peuvent compromettre la fiabilité des résultats (105).

2.3.1.2. Le test Q de Cochran et le test I² de Higgins

Pour évaluer l'hétérogénéité, différents tests statistiques existent. Le plus communément employé est le test « Q » de Cochran. Le test suit une loi du χ^2 à (k-1) degrés de liberté, avec k : nombre d'études incluses. Il est considéré significatif -et signe une hétérogénéité- lorsqu'il est associé à une valeur de p < 0.05. Il est cependant réputé pour avoir une faible puissance dans le cas de méta-analyses incluant un faible nombre d'étude dans leurs analyses et à l'inverse, pour avoir une puissance excessive pour mettre en évidence une hétérogénéité qui est souvent cliniquement non significative dans les cas où le nombre d'étude est important (106).

Le test I² de Higgins est décrit comme étant préférable au test Q de Cochran (106). Il correspond au pourcentage de variabilité entre les études qui ne peut pas être expliqué par le hasard seul. Sa valeur ajoutée par rapport au test Q tient au fait qu'il n'est pas sensible au nombre d'études analysées.

I² varie de 0% à 100%. Ses valeurs seuils pour l'interprétation sont 25%, 50% et 75% correspondant respectivement à une hétérogénéité basse, modérée et forte (107,108). Une valeur de 0% correspond à une absence d'hétérogénéité. L'hétérogénéité est généralement considérée comme significative au-delà de 50% (105,108).

Il se calcule de manière simple à partir de la statistique du test Q de Cochran et du nombre de degré de liberté (df) selon la formule :

$$I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$$

Idéalement, pour évaluer l'hétérogénéité, un test robuste et peu influencé par la taille de la méta-analyse (i.e. le nombre d'études incluses) est préférable. Ainsi, en plus du test Q, le test I^2 de Higgins a été employé ici pour évaluer l'hétérogénéité entre les différentes études (109).

2.3.2. Pour prendre en compte l'hétérogénéité

2.3.2.1. Modèle à effet fixe et modèle à effet aléatoire :

Deux modèles existent pour estimer la taille de l'effet global dans une méta-analyse : le modèle à effet fixe et le modèle à effet aléatoire.

En adoptant un modèle à effet fixe, on considère que l'ensemble des études ont été menées dans des conditions et avec des sujets similaires. Dans notre cas, l'utilisation de ce modèle impliquerait de considérer que la seule différence entre les études serait leur capacité à déterminer le seuil idéal d'index kappa.

Le modèle à effet aléatoire est utilisé lorsqu'une hétérogénéité importante ou simplement significative est mise en évidence. Il produira un intervalle de confiance plus large pour l'effet total (odds ratio diagnostique) que le modèle à effet fixe, et donc un résultat moins précis (105). Certains auteurs vont jusqu'à recommander de n'utiliser que le modèle à effet aléatoire lorsqu'une application clinique est envisagée (110). A noter qu'en l'absence d'hétérogénéité, les deux modèles conduisent au même résultat (111).

Compte tenu des variations de méthodologies et de seuils testés, un modèle aléatoire, utilisant la méthode de DerSimonian et Laird, a été choisi ici pour réaliser les *forest plots* estimant les performances diagnostiques globales en tenant compte de l'hétérogénéité observée.

2.3.2.2. Effet seuil

Dans les méta-analyses évaluant une méthode diagnostique, un important facteur responsable d'hétérogénéité est l'effet seuil. Il correspond à l'utilisation de seuils diagnostiques différents entre les études. Si un effet seuil est présent, la manière la plus adaptée pour représenter les résultats est d'utiliser un graphique de type ROC (*Receiver Operating Characteristic*) plutôt qu'une paire de sensibilité et spécificité globales.

2.3.3. Réalisation et choix des figures :

Les résultats sont présentés sous forme de *forest plots* de sensibilité, de spécificité et d'odds ratio. Ils permettent d'apprécier la dispersion des données et d'obtenir des valeurs globales représentant une « moyenne » des données incluses.

La sensibilité correspond à la probabilité d'avoir un résultat positif dans le groupe des patients malades.

La spécificité correspond à la probabilité d'avoir un résultat négatif chez les patients sains.

L'odds ratio diagnostique (DOR) correspond à la proportion des patients positifs chez les malades sur la proportion des patients positifs chez les sains.

$$\text{On a : } \quad Se = \frac{VP}{VP + FN} \quad Sp = \frac{VN}{VN + FP} \quad DOR = \frac{VP/FN}{FP/VN}$$

Avec : VP : vrais positifs
 FN : faux négatifs
 VN : vrais négatifs
 FP : faux positifs

La sensibilité et la spécificité varient de 0% à 100% en fonction de la performance diagnostique du test.

Le DOR varie de 0 à l'infini. Une valeur inférieure à 1 indique une association inverse à celle testée. Un test est considéré utile pour un DOR au-delà de 1. Plus il est élevé, plus il est performant. Égal à 1, il n'apporte aucune information pour le diagnostic.

Du fait de la présence possible d'un effet seuil, il a été décidé de représenter les résultats sous la forme d'une courbe SROC (*Summary Receiver Operating Characteristic*).

La construction d'une courbe SROC nécessitant une seule valeur seuil par étude incluse, une sélection du seuil avec les meilleures performances et ne favorisant pas la sensibilité sur la spécificité (et vice-versa) a dû être fait dans le cas des études comparant des seuils multiples.

Chaque étude, et donc chaque valeur seuil est placée dans le graphique selon la valeur de son couple sensibilité-spécificité. Ainsi, chaque point du graphique correspond à une étude et un seuil étudié.

Une courbe de régression est tracée permettant d'estimer, graphiquement, une « courbe ROC moyenne » des études incluses : une courbe SROC. Deux courbes supplémentaires correspondant à son intervalle de confiance sont également représentées.

Le graphique s'accompagne de quatre statistiques pour aider à son interprétation :

-L'AUC (ou *Area Under the Curve*) correspond à l'aire sous la courbe SROC. Elle varie de 0,5 à 1. Une valeur de 0.5 indique un test non informatif ; une valeur de 1 indique un test parfait qui détecte correctement tous les vrais positifs et vrais négatifs.

Dans le cas des courbes ROC, il permet de quantifier l'efficacité du test diagnostique évalué. Dans notre cas, avec une courbe SROC, il permet d'estimer les performances diagnostiques globales de notre test.

-SE(AUC) correspond à l'erreur standard (ou erreur type de la moyenne) de l'AUC.

-Q* correspond au point de la courbe SROC où la sensibilité et la spécificité sont maximales et égales, autrement dit au point où le risque de faux positifs et de faux négatifs est le même. Graphiquement, il est à l'intersection de la courbe SROC avec la diagonale reliant les points de coordonnées (0;1) et (1;0) (Figure 15).

-SE(Q*) correspond à l'erreur standard de Q*.

La formule de l'erreur standard : $SE = \frac{s}{\sqrt{n}}$

Avec :

s : Ecart-type

n : effectif du groupe

La méta-analyse a été réalisée à l'aide du logiciel MetaDisc : « Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan KS, Coomasamy A. *Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. BMC Medical Research Methodology* 2006, 6:31 ».

3. Résultats :

3.1. Sélection des études.

Les requêtes effectuées dans les différentes bases de données bibliographiques nous ont fourni 434 articles. Dix-huit articles ont été sélectionnés dans la bibliographie que fournit la société The Binding Site® (Figure 5). L'analyse de ces 452 articles nous a conduit au final à ne conserver que 30 articles.

Parmi ces 30 articles, 8 ont été exclues : deux études (112,113) du fait d'une méthodologie les rendant non comparable aux autres études, trois autres (114–116) du fait d'un manque de données. Enfin, trois études comprenaient des cohortes communes à d'autres études :

-Le papier de Hegen et al., 2019 (117) reprenait la population de l'étude de Presslauer et al., 2016 (86) et donnait les mêmes résultats de sensibilité et spécificité pour le même seuil. Le papier de Presslauer et al., 2016 a été retenu.

-La population de l'étude de Duranti et al., 2013 (118) correspond à celle de l'étude de Pieri et al., 2017 (87) à l'exclusion des patients inclus entre les deux travaux. L'étude de Duranti et al., 2013 n'a pas été incluse dans notre analyse.

-L'étude de Crespi et al., 2017 (119) s'intéresse à la même population que dans l'étude de Crespi et al., 2019 (120), les patients inclus dans l'intervalle en moins. Le papier de Crespi et al., 2017 a donc été exclu.

Les 22 articles finalement retenus (83–86,88,121–137) incluent 6037 patients pour un total de 1856 patients atteint de SEP. 19 valeurs de seuil Kappa ont été testés.

Les caractéristiques principales des 22 études incluses sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études incluses.

Publication	Groupes (effectif)	Nombre de patients (dont SEP)	Age	Pourcentage de femmes	Critères diagnostiques	Technique pour la recherche de BOC	Critères de positivité de l'IEF	BOC (%)		Technique utilisée pour le dosage des CLL kappa	Médianes d'index kappa	Seuil d'index kappa	Index kappa (%)	
								Sensibilité	Spécificité				Sensibilité	Spécificité
Desplat-Jégo. 2005	MS (33) CISSMS (15) NMSID (8) NIND (33)	89 (33)	MS : 35 CISSMS : 33 NMSID : 41 NIND : 59	MS : 58% CISSMS : 80% NMSID : 50% NIND : 58%	McDonald 2001	Kit Hydragel 6-CSF sur Hydrasys (Sebia) ^a	/	93,9%	100%	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS : 41 CISSMS : 34 NMSID : 18,5 NIND : 9	20	69,7%	81,8%
Presslauer. 2008	MS/CIS (70) non-MS (368) dont : ME (41), GBS (15), NB (15), CIDP (7), Contrôle (45)	438 (70)	/	/	McDonald 2001 et 2005	Kit Helena IgG IEF sur SPIFE 2000 (Helena BioSciences) ^b	/	91%	92%	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS : 78,97 CISSMS : 63,03 ME : 3,01 GBS : 2,33 NB : 3,3 CIDP : 1,34 Contrôle : 1,35	6,18	94%	88%
Menendez-Valladares. 2015	MS (29) CIS (77) Contrôle (70)	176 (29)	MS : 34,81 CIS : 35,26 Contrôle : 61,69	MS : 58,6% CIS : 77,9% Contrôle : 42,9%	McDonald 2010	IEF avec marquage à la phosphatase alcaline	/	96,5%	98,6%	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS : 88 CIS : 35,61 Contrôle : 1,96	10,62	93,1%	95,7%
Presslauer. 2016	MS (60) CIS (60) OND (60)	180 (60)	MS : 39 CIS : 33 OND : 48	MS : 75% CIS : 78% OND : 52%	McDonald 2005	IEF sur gel d'agarose ou de polyacrylamide	/	93,3%	63,3%	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS : 76,7 CIS : 39,5 OND : 1,7	5,9	93,3%	58,3%
Passerini. 2016	MS (34) CIS (22) OID (23) NID (21)	100 (34)	MS : 37,4 CIS : 28,5 OID : 53,0 NID 46,9	MS : 61,8% CIS : 77,3% OID : 52,2% NID : 71,4%	/	Kit Hydragel 9-CSF sur Hydrasys (Sebia) ^a	/	91%	86%	Néphélométrie avec kit N Latex FLC™, Siemens	MS : 22,4 CIS : 17,4 OID : 1,9 NID : 1,8	2,43	89,3%	77,3%
Pieri. 2017	NID (73) ID (33) MS (71)	177 (71)	/	/	McDonald 2010	Kit Hydragel-9-CSF (Sebia) ^a	/	91,5%	94,3%	Néphélométrie avec kit N Latex FLC™, Siemens	NID : 2,56 ID : 3,04 MS : 41,67	12,3	93%	100%
Voortman. 2017	MS/CIS (61) Contrôle (60)	121 (13)	CIS/MS : 28,8 Contrôle : 30,5	CIS/MS : 75,4% Contrôle : 66,7%	McDonald 2010	/	/	100%	/	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS/CIS : 66,54 Contrôle : 1,24	5,9	96,6%	98,3%
Bayart. 2018	MS (59) INDC (44) NINDC (39)	142 (59)	MS : 45,8 INDC : 46,7 NINDC : 48,7	MS : 58% INDC : 66% NINDC : 59%	/	IEF sur gel d'agarose	2 bandes ou plus	78%	79,5%	Turbidimétrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS : 57,36 INDC : 8,25 NINDC : 4,19	12,45	78%	77,1%
Valencia-Vera. 2018	MS (37) OD (85)	122 (37)	/	/	/	Kit Sebia sur Hydrasys instrument (Sebia) ^a	2 bandes ou plus	89,19%	81,18%	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS : 27,10 OD : 1,00	2,91	83,8%	85,9%
Gurtner. 2018	MS/CIS (67) OND (258).	325 (62)	Total : 54	Total : 54%	McDonald 2010	Kit SPIFE IgG IEF sur Helena SPIFE 3000 (Helena BioSciences) ^b	2 bandes ou plus	94%	84%	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	/	8,9	88,1%	88,7%
Schwenkenbecher. 2018	MS (83) CIS conv. (25) CIS (41)	149 (83)	MS : 31 CIS conv. : 33 CIS : 37	MS : 69% CIS conv. : 64% CIS : 66%	McDonald 2017	IEF sur gel de polyacrylamide avec coloration à l'argent	2 bandes ou plus	94%	73%	Néphélométrie avec kit N Latex FLC™, Siemens	MS : 55,2 CIS conv. : 146,4 CIS : 13,1	5,9	89%	83%
Altinier. 2019	MSBOC+ (38) MSBOC- (30) CG (38)	106 (68)	MSBOC+ : 38,71 MSBOC- : 41,75 CG : 43,30	MSBOC+ : 52,6% MSBOC- : 50% CG : 63,1%	McDonald 2017	IEF sur gel d'agarose, marquage à la peroxydase.	2 bandes ou plus	/	/	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MSBOC+ : 63,26 MSBOC- : 1,82 CG : 0,99	3,09	73,4%	100%

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études incluses (suite).

Publication	Groupes (effectif)	Nombre de patients (dont SEP)	Age	Pourcentage de femmes	Critères diagnostiques	Technique pour la recherche de BOC	Critères de positivité de l'IEF	BOC (%)		Technique utilisée pour le dosage des CLL kappa	Médianes d'index kappa	Seuil d'index kappa	Index kappa (%)	
								Sensibilité	Spécificité				Sensibilité	Spécificité
Crespi. 2019	MS (127) Non-MS (258)	385 (127)	Total : 48	/	McDonald 2017	Kit Hydragel 9-CSF sur Hydrasys (Sebia) ^a	2 bandes ou plus	96,8%	82,9%	Néphélométrie avec kit N Latex FLC™, Siemens	MS : 72,9 non-MS : 12,7	5	96,1%	80,6%
Emersic. 2019	MS (80) NIND (50)	130 (80)	MS : 38 NIND : 46	MS : 68% NIND : 56%	McDonald 2010	IEF avec marquage à la phosphatase alcaline (méthode maison)	2 bandes ou plus	91,3%	98%	Néphélométrie avec kit N Latex FLC™, Siemens	MS : 31,6 NIND : 1,8	5,3	96,3%	96%
Senel. 2019	MS (75) NIND (989)	1064 (75)	MS : 37 NIND : 58	MS 75% NIND : 50%	McDonald 2010	IEF sur gel de polyacrylamide	2 bandes ou plus	94,7%	93,3%	Néphélométrie avec kit N Latex FLC™, Siemens	/	9,58	92%	97%
Agnello. 2020	MS (39) NDs (17)	56 (39)	MS : 32 NDs : 68	MS : 79% NDs : 59%	McDonald 2017	IEF sur Hydrasys (Sebia) ^a	2 bandes ou plus	94%	83%	Turbidimétrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS : 24,1 NDs : 2,5	7,3	85%	82%
Ferraro. 2020	MS (84) Non-MS (456)	540 (84)	MS : 38 non-MS : 57	MS : 64,3% non-MS : 48,7%	McDonald 2017	IEF sur gel d'agarose	2 bandes ou plus	85%	89%	Turbidimétrie avec kit Freelite™, The Binding Site	MS : 78,6 non-MS : 7,4	5,8 et 6,2	89%	84%
Gudowska-Sawczuk. 2020	MS (34) OND (42)	76 (34)	MS : 35 OND : 47	MS : 79,5% OND : 69,5%	McDonald 2017	Kit Hydragel-3 CSF sur Hydrasys (Sebia) ^a	/	100%	/	Turbidimétrie	MS : 59,338 OND : 6,196	9,4	93,5%	68,3%
Leurs. 2020	Cas ^c (526) Contrôle ^d (219)	745 (526)	MS : 38 CIS : 35 Contrôle : 42	MS : 59,9% CIS : 73,1% Contrôle : 59,4%	Pour 84% des "cas" : McDonald 2010 Pour 16% des "cas" : McDonald 2005	IEF sur gel d'agarose ou polyacrylamide	/	86%	92%	Turbidimétrie avec kit Freelite™, The Binding Site	Cas ^a : 75,6 Contrôles : 2,8 ^b	6,6	93%	83%
Vecchio. 2020	MS (133) ID (93) non-ID (147)	373 (133)	MS : 39,6 ID : 51,1 non-ID : 57,2	MS : 66,2% ID : 54% non-ID : 49%	McDonald 2017	Kit Hydragel CSF sur Hydrasys (Sebia) ^a	2 bandes ou plus	95,5%	85,2%	Néphélométrie avec kit N Latex FLC™, Siemens	MS : 70,84 ID : 26,38 non-ID : 3,08	5	93,2%	85,4%
Cavalla. 2020	MS/CIS (140) NMOSD (8) OICDs (32) PNS (37) NICD (156)	373 (130)	MS : 40,5 NMOSD : 53,2 OICD : 51,2 PNS : 44,6 NICD : 50,4	MS : 73,2% NMOSD : 75% OICD : 65,5% PNS : 37,5% NICD : 52,1%	McDonald 2017	Kit Hydragel 9-CSF sur Hydrasys (Sebia) ^a	/	86,3%	89,4%	Néphélométrie avec kit N Latex FLC™, Siemens	MS : 90,897 NMOSD : 17,992 OICD : 12,568 PNS : 2,479 NICD : 4,041	6,15	90,4%	88,9%
Gaetani. 2020	MS/CIS (64) OND (106)	170 (38)	Cas : 40 Contrôle : 55,2	Cas : 75% Contrôle : 58,5%	/	Kit Hydragel 9-CSF sur Hydrasys (Sebia) ^a	2 bandes ou plus	83%	92%	Néphélométrie avec kit Freelite™, The Binding Site	Cas : 65,5 Contrôle : 2,9	10,5	86%	84%

^aIEF réalisée sur gel d'agarose avec marquage des IgG à la peroxydase (1,2). ^bIEF réalisée sur gel d'agarose (3–5). ^cInclus des patients SEP et des patients SCI. ^dInclus des patients avec des pathologies neurologiques inflammatoires, non inflammatoires, ayant des symptômes neurologiques sans étiologie retrouvée et des patients sains. CG : groupe contrôle ; CIDP : polyneuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques ; CIS conv. : patients SCI diagnostiqués SEP pendant le suivi ; CIS, CISSMS : syndrome clinique isolé ; GBS : syndrome de Guillain-Barré ; ID, INDC, NMSID, OID : maladies neurologiques inflammatoires hors SEP ; ME : méningites/encéphalites ; MSBOC+ : groupe SEP avec des BOC positives ; MSBOC- : groupe SEP avec des BOC négatives ; MS : sclérose en plaques ; MS/CIS : patients SEP et SCI dans le même groupe ; NB : neuro-borrelieuse ; NDS, OD, OND : autres maladies neurologiques ; NICD : pathologies neurologiques ni auto-immunes ni infectieuses ; NID, NINDC, NIND, non-ID : maladies neurologiques non inflammatoires ; NMOSD : pathologies du spectre de la Neuromyélie optique ; Non-MS : patients non-SEP ; OICDs : pathologies neurologiques auto-immunes ou infectieuses ; PNS : pathologies touchant le système nerveux périphérique.

3.2. Performances de l'index kappa

La Figure 6 présente l'ensemble des valeurs de sensibilité de l'index kappa des 22 cohortes incluses. La taille des points est proportionnelle au poids des études dans l'analyse. Les intervalles de confiance à 95% sont représentés (traits pleins encadrant chaque point). La plus faible valeur de sensibilité est 70% dans l'étude de Desplat-Jégo et al., 2005 (84) avec un seuil d'index kappa à 20 (Figure 6). Les trois plus fortes valeurs sont retrouvées chez Voortman et al., 2017 (85) à 97%, Emersic et al., 2019 (125) à 96% et Crespi et al., 2019 (123) à 96% avec des seuils d'index kappa à 5,9, 5,3 et 5 respectivement. La valeur de sensibilité globale est de 90%. Les lignes rouges verticales correspondent à son intervalle de confiance.

L'analyse visuelle des *forest plots* permet de se faire une idée du degré d'hétérogénéité : en cas d'homogénéité, les points seraient tous proches de l'intervalle de confiance de la sensibilité globale.

Le test Q de Cochran est significatif ($p < 0.05$) avec un test I^2 de Higgins à 66.0% indiquant une hétérogénéité modérée.

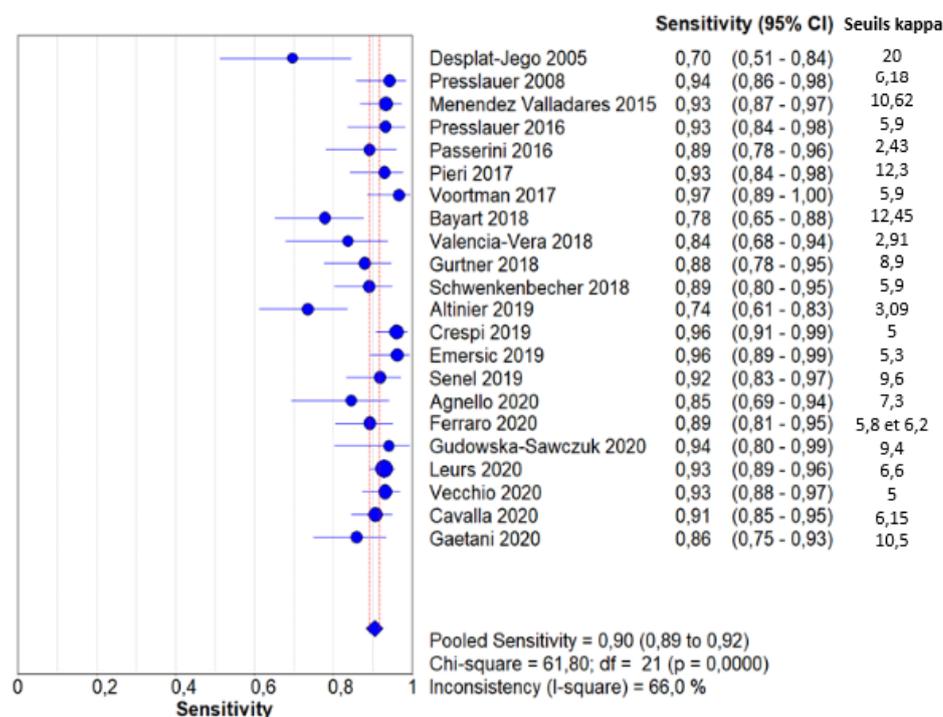


Figure 6 : Forest plot de sensibilité pour l'index kappa.

L'ensemble des valeurs de sensibilités de l'index kappa pour les 22 études incluses sont représentées ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Une valeur globale est indiquée (losange bleu) avec son intervalle de confiance (lignes rouges).

La Figure 7 présente l'ensemble des valeurs de spécificité de l'index kappa des 22 cohortes incluses. La plus faible valeur de spécificité est de 58% pour Presslauer et al., 2016 (86) avec un seuil d'index kappa à 5.9. Les trois plus hautes valeurs sont retrouvés chez Pieri et al., 2017 (121), Altinier et al., 2019 (88) et Voortman et al., 2017 (85) avec des valeurs de 100%, 100% et 98% pour des seuils respectifs de 12,3, 3,09 et 5,9. La valeur globale de spécificité est 88%.

Visuellement, la dispersion des points semble plus importante que pour les valeurs de sensibilité.

Le test Q de Cochran est significatif ($p < 0.05$) avec un I^2 à 92.8% en faveur d'une hétérogénéité importante. Cette hétérogénéité provient sans doute des différents seuils d'index kappa utilisés dans les études analysées.

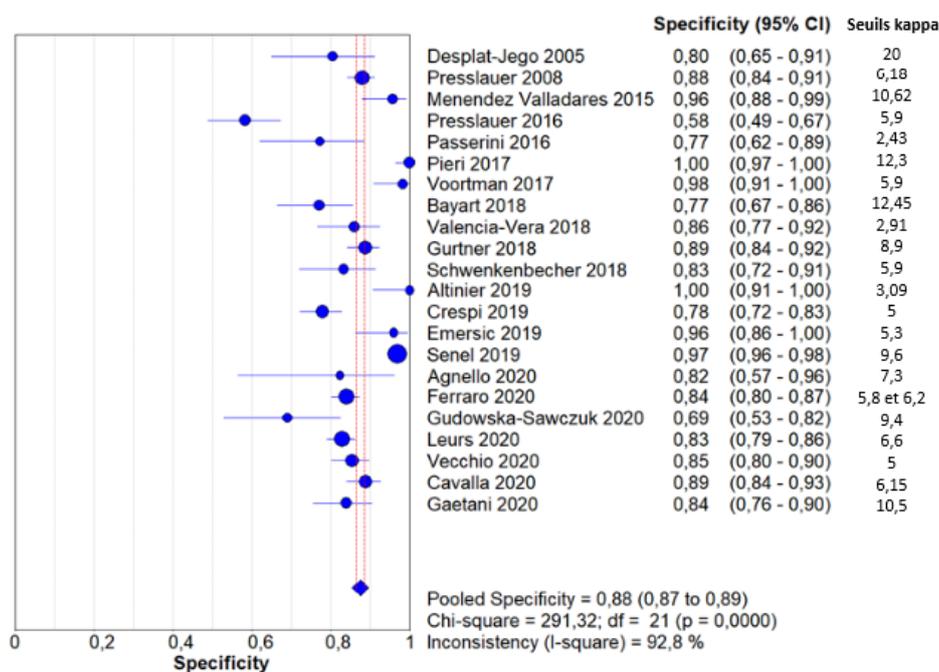


Figure 7 : Forest plot de spécificité pour l'index kappa.

L'ensemble des valeurs de spécificité de l'index kappa pour les 22 études incluses sont représentées ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Une valeur globale est indiquée (losange bleu) avec son intervalle de confiance (lignes rouges).

La Figure 8 présente l'ensemble des valeurs de *Diagnostic Odds-Ratio (DOR)* de l'index kappa des 22 cohortes incluses. La valeur la plus faible de DOR pour l'index kappa est 9,49 chez Desplat-Jego et al., 2005 (84) avec un seuil à 20. C'est dans les études menées par Pieri et al., 2017 (121), Voortman et al., 2017 (85) et Emersic et al., 2019 (125) qu'on retrouve les valeurs les plus élevées : respectivement 2575,36, 1740,50 et 616,0 avec des seuils d'index kappa à 12,3, 5,9 et 5,3. Aucun intervalle de confiance ne croise la ligne d'absence d'efficacité (ligne verticale d'abscisse 1). La valeur globale que l'on peut calculer à partir des résultats de ces études est une valeur de DOR de 63,90 (41,05 – 99,47). Le Q de Cochran est significatif ($p < 0.05$) avec un I^2 de 75.0% indiquant une hétérogénéité importante.

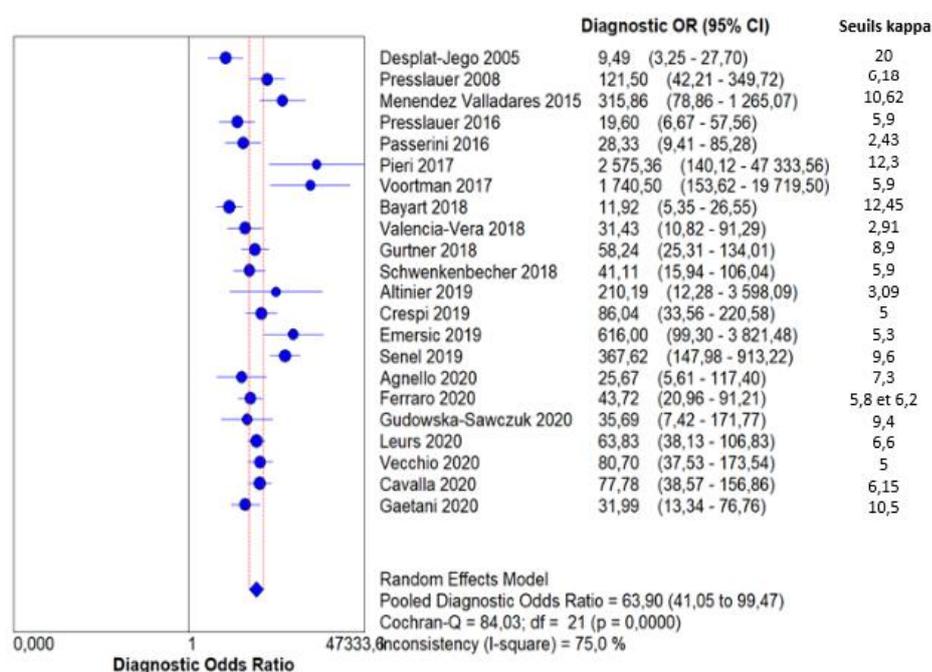


Figure 8 : Forest plot des DOR de l'index kappa pour le diagnostic de SEP.

L'ensemble des valeurs de DOR pour l'index kappa pour les 22 études incluses sont représentées ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Une valeur globale est indiquée (losange bleu) avec son intervalle de confiance (lignes rouges).

Les résultats sont associés à une hétérogénéité modérée à importante pouvant remettre en cause la comparabilité des études sélectionnées et la pertinence de notre analyse. Le facteur majeur pouvant être à l'origine d'une hétérogénéité dans une méta-analyse d'études d'évaluation d'une méthode diagnostique est la présence d'un effet seuil. Il correspond à l'utilisation de seuils diagnostiques différents entre les travaux analysés. Pour le mettre en évidence, deux méthodes peuvent être utilisées.

En premier lieu l'analyse visuelle du graphique type courbe ROC mettant en perspective la sensibilité et la spécificité pour chaque seuil d'index kappa utilisé dans les études. Un effet seuil se traduira par la présence d'un aspect d'épaulement sur le graphique. Sur la Figure 9, tous les points sont regroupés dans la partie supérieure gauche du graphique. On y retrouve l'aspect d'épaulement qui serait en faveur de la présence d'un effet seuil.

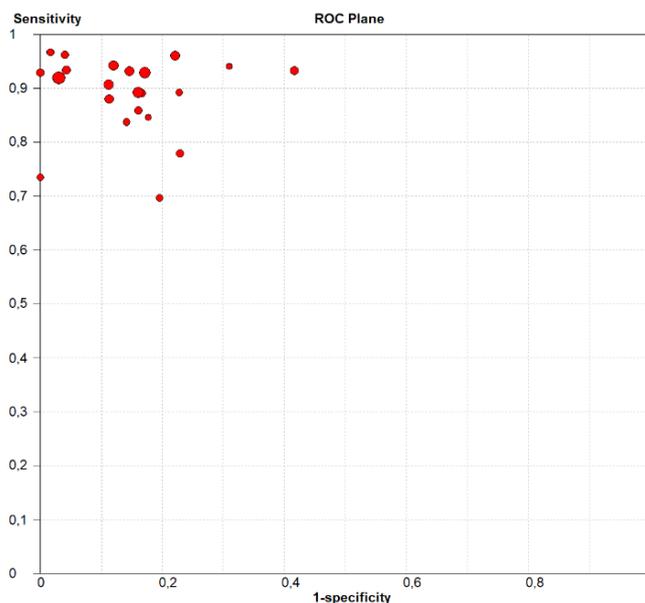


Figure 9 : Graphique ROC représentant les couples de sensibilité-spécificité de l'index kappa.

Deuxièmement par le calcul du coefficient de corrélation de Spearman étudiant l'association entre sensibilité et spécificité. La présence d'une corrélation inverse significative sera en faveur d'un effet seuil (138). Ici, le calcul du coefficient de corrélation de Spearman donne une valeur de $r = -0.137$ avec un $p = 0,544$. Le coefficient de corrélation négatif serait en faveur d'une corrélation inverse entre sensibilité et spécificité et donc en faveur d'un effet seuil. Cependant, la valeur de « p » est supérieure à 0,05 : on ne peut donc pas rejeter l'hypothèse nulle du test de Spearman qui correspond à l'absence de corrélation entre les variables. Le test statistique ne nous permet pas de conclure qu'un effet seuil est présent : l'effet seuil ne peut pas expliquer l'hétérogénéité mesurée. Ainsi, en considérant les valeurs seuils, les études sont comparables entre elles : il n'y a pas de différence significative entre les 19 seuils étudiés. Pour une application clinique, l'ensemble des seuils étudiés ici seraient pertinents.

La représentation des résultats sous la forme d'une courbe SROC est plus adaptée que l'utilisation de valeurs globales (sensibilité et spécificité globales) dans les situations où un effet seuil est présent. En considérant l'aspect du nuage de points sur le graphique ROC pour l'index kappa (Figure 9), cette représentation graphique a été retenue.

La Figure 10 présente l'ensemble des 22 cohortes incluses, selon leur seuil d'index kappa, au sein d'un graphique SROC. La courbe de régression et son intervalle de confiance sont représentés par les courbes bleues. L'AUC est de 0,9547 avec une erreur standard de 0,0083 et le Q^* est de 0,8969 avec une erreur standard de 0,0116. Q^* représentant le point de la courbe où la sensibilité et la spécificité sont égales, on conclut ici, selon la courbe SROC, à une valeur de sensibilité et spécificité moyennes de 89,7% pour l'index kappa, proche des valeurs globales issues des *forest plots* (Figure 6 et Figure 7).

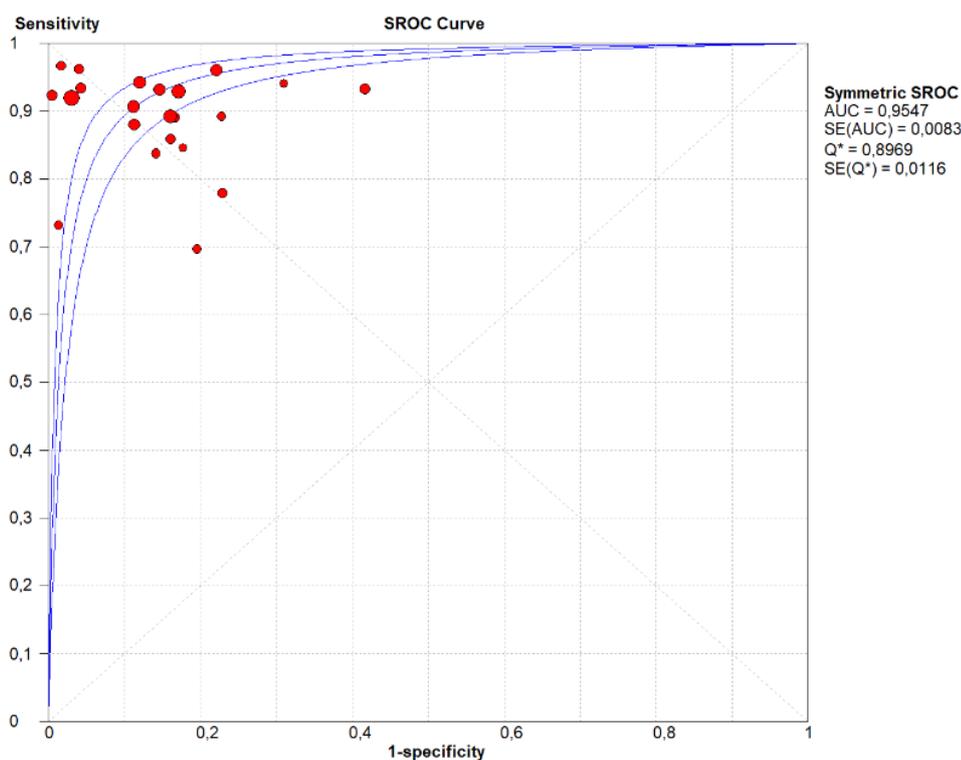


Figure 10 : Courbe SROC pour l'index kappa.

Les différents points correspondent chacun à une étude et donc à un seuil diagnostique. La courbe centrale correspond à la courbe de régression qui résume les performances diagnostiques globales. Les deux courbes de part et d'autre correspondent à son intervalle de confiance à 95%.

Malgré une hétérogénéité importante, les résultats issus des *forest plots* et de la courbe SROC sont proches. On retiendra une sensibilité et une spécificité moyennes de 89,7% avec un AUC à 0,95 ainsi qu'un DOR à 63,90 en faveur d'une bonne performance diagnostique de l'index kappa.

3.3. Performances de la recherche de bandes oligoclonales.

Sur les 22 études retenues pour l'analyse quantitative de l'index kappa, 19 ont été incluses pour l'étude de la performance des BOC. En effet, trois études ont été exclues : deux pour leur manque de données (85,139) et une du fait de sa méthodologie (140).

Parmi les 19 études incluses, 11 (120,122,125–127,129–131,134–136) précisent le critère de positivité pris en compte pour la recherche de BOC surnuméraires, 8 études (83,84,86,121,128,132,133,137) ne le précisent pas. Lorsque précisé, le critère de positivité était de deux BOC surnuméraires dans le LCR comparé au sérum. Certains papiers rapportaient également les performances diagnostiques de l'IEF avec un critère de positivité fixé à une bande surnuméraire (122) ou à 3 ou 4 bandes (135). Pour notre analyse, nous avons considéré que les 8 études pour lesquelles l'information manquait, utilisaient le critère de deux BOC surnuméraires.

La Figure 11 présente l'ensemble des valeurs de sensibilité pour la recherche de BOC des 19 cohortes incluses. La sensibilité des BOC varie de 71% dans l'étude de Passerini et al., 2016 (83) à 97% pour celle de l'étude de Crespi et al., 2019 (120) avec une valeur globale de 90%.

Le test Q de Cochran est significatif ($p < 0.05$) avec un test I^2 de Higgins à 71.5% indiquant une hétérogénéité modérée.

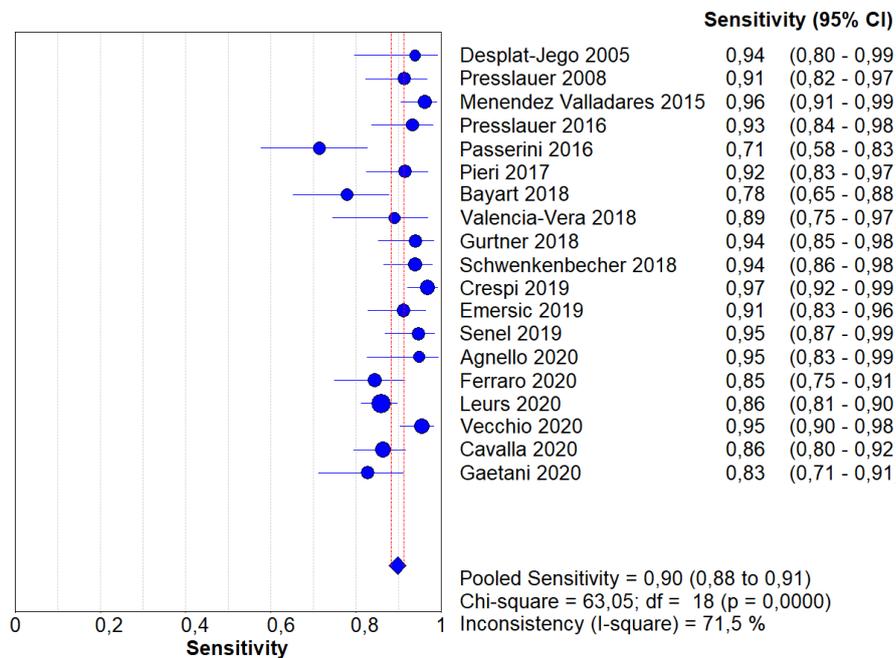


Figure 11 : Forest plot de sensibilité pour les BOC.

L'ensemble des valeurs de sensibilités des BOC pour les 19 études incluses sont représentées ainsi que leur intervalle de confiance à 95%.

La Figure 12 présente l'ensemble des valeurs de spécificités pour la recherche de BOC. Les valeurs de spécificités varient de 63% dans l'étude de Presslauer et al., 2016 (86) à 100% pour Desplat-Jego et al., 2005 (84) avec une valeur globale de 89%.

Le test Q de Cochran est significatif ($p < 0.05$) avec un test I^2 de Higgins à 88.5% indiquant une hétérogénéité importante.

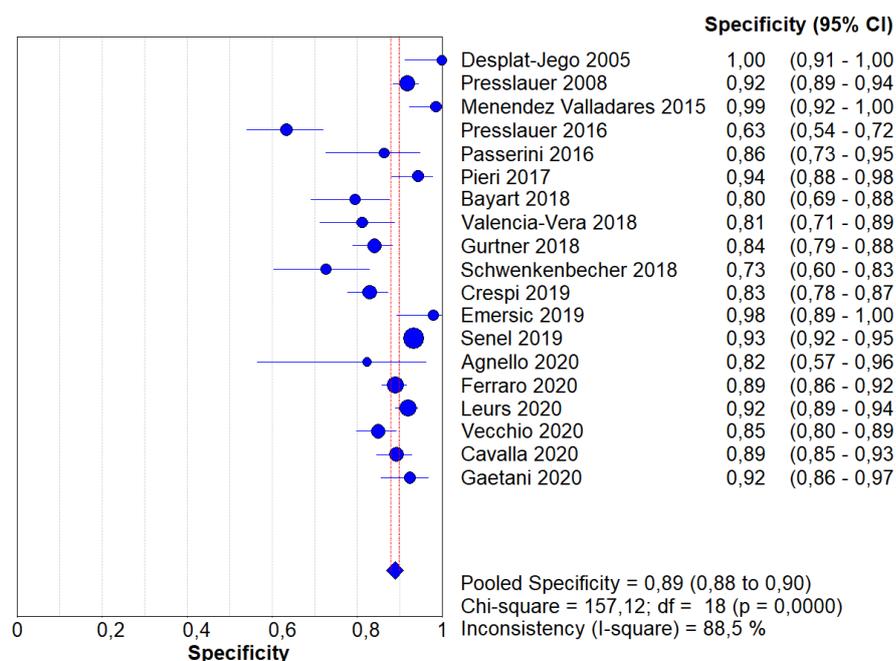


Figure 12 : Forest plot de spécificité pour les BOC.

L'ensemble des valeurs de spécificités des BOC pour les 19 études incluses sont représentées ainsi que leur intervalle de confiance à 95%.

L'ensemble des valeurs de DOR pour la recherche de BOC sont représentées dans la Figure 13. Parmi les 19 cohortes, les valeurs de DOR varient de 13,74 pour Bayart et al., 2018 (131) jusqu'à 1759,50 dans la cohorte de Menendez-Valladares et al., 2015 (137). Aucun intervalle de confiance ne croise la ligne d'absence d'efficacité (ligne verticale d'abscisse 1). La valeur globale que l'on peut calculer à partir des résultats de ces études est une valeur de DOR de 73,42 (48,27 – 111,67).

Le Q de Cochran est significatif ($p < 0.05$) avec un I^2 de 69,4% indiquant une hétérogénéité modérée.

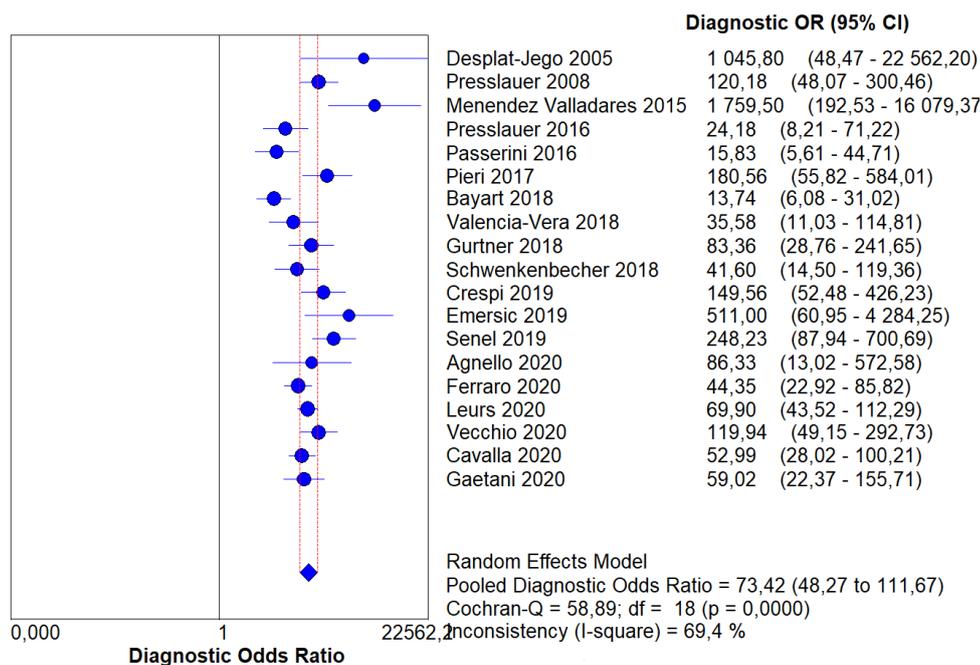


Figure 13 : Forest plot des DOR des BOC pour le diagnostic de SEP.

L'ensemble des valeurs de DOR pour les BOC pour les 19 études incluses sont représentées ainsi que leur intervalle de confiance à 95%.

Du fait de l'utilisation d'un critère diagnostique simple et homogène entre les études pour la recherche de BOC, la présence possible d'un effet seuil expliquant l'hétérogénéité mise en évidence, n'a pas été retenue. Les résultats des BOC ont néanmoins été représentés au sein d'un graphique SROC pour permettre la comparaison, en terme d'AUC et de Q^* , avec l'index kappa.

Le graphique SROC (Figure 14) inclut les 19 cohortes incluses pour l'analyse des performances de la recherche de BOC. La courbe de régression et son intervalle de confiance sont représentés par les courbes bleues. L'AUC est de 0,9562 avec une erreur standard de 0,0080 et le Q^* est de 0,8991 avec une erreur standard de 0,0112. On conclut ici, selon la courbe SROC, à une valeur moyenne de sensibilité et spécificité de 89,9% pour les BOC très proche des valeurs globales issues des *forest plots* (Figure 11 et Figure 12).

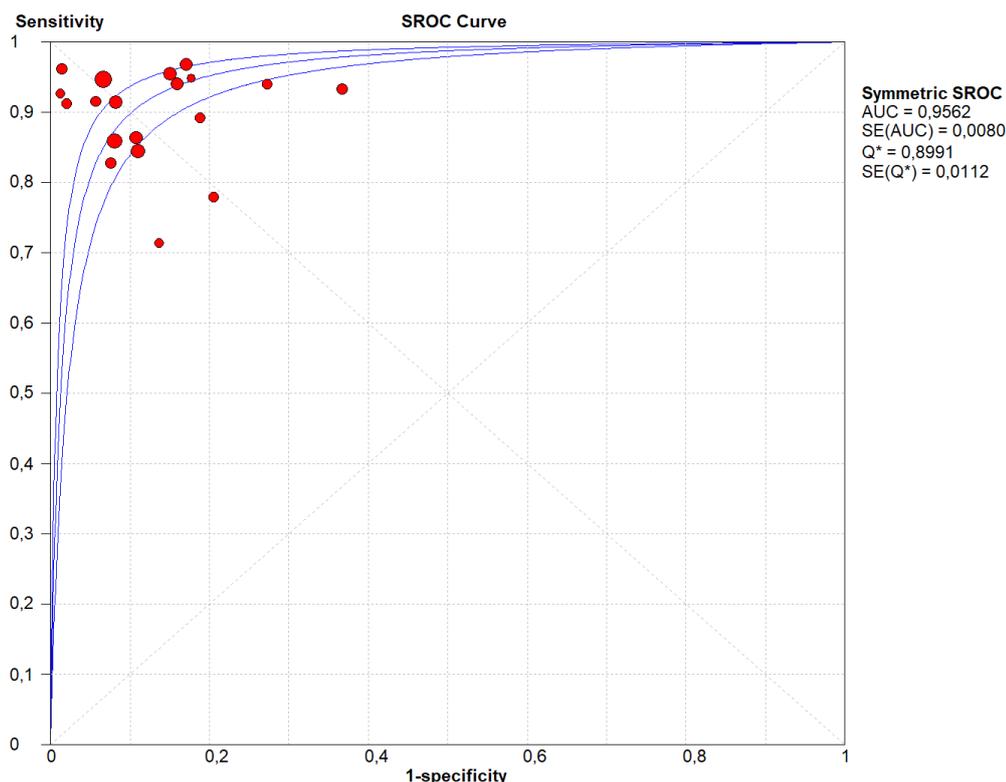


Figure 14 : Courbe SROC pour les BOC.

Les différents points correspondent chacun à une étude et donc à un seuil diagnostic. La courbe centrale correspond à la courbe de régression qui résume les performances diagnostiques globales. Les deux courbes de part et d'autre correspondent à son intervalle de confiance à 95%.

Malgré une hétérogénéité modérée à importante, les résultats issus des *forest plots* et de la courbe SROC sont proches. On retiendra une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) globales de 89,9% avec un AUC à 0,96 ainsi qu'un DOR à 73,42 en faveur d'une bonne performance diagnostique des BOC.

3.4. Estimation graphique d'un seuil pour une utilisation clinique.

3.4.1. Proposition d'un seuil diagnostic.

Pour tenter d'estimer une valeur de seuil d'index kappa, les seuils étudiés dans les études ont été reportés sur le graphique de la courbe SROC (Figure 15). Seules les 5 études comprises dans l'intervalle de confiance à 95% et les plus proches du point Q* ont été retenues.

Les études de Cavalla et al., 2020 (132), Gurtner et al., 2018 (135), Presslauer et al., 2008 (133), Vecchio et al., 2020 (127) et Leurs et al., 2020 (128) rapportaient respectivement des seuils à 6,15, 8,9, 6,18, 5,0 et 6,6. L'analyse graphique orienterait vers un seuil d'index kappa compris entre **5,0 et 8,9**.

A noter que l'étude de Gurtner et al., 2018 avec un seuil à 8,9 est de celles qui s'éloigne le plus de la courbe SROC avec celle de Presslauer et al., 2008 à 6,18. L'étude de Leurs et al., 2020 avec un seuil à 6,6 est la plus éloignée du point Q*. Enfin, l'étude de Cavalla et al., 2020 avec un seuil à **6,15** est la plus proche du Q*.

On pourrait donc retenir un intervalle de 5,0 à 6,15 comme seuil d'index kappa en vue d'une utilisation clinique.

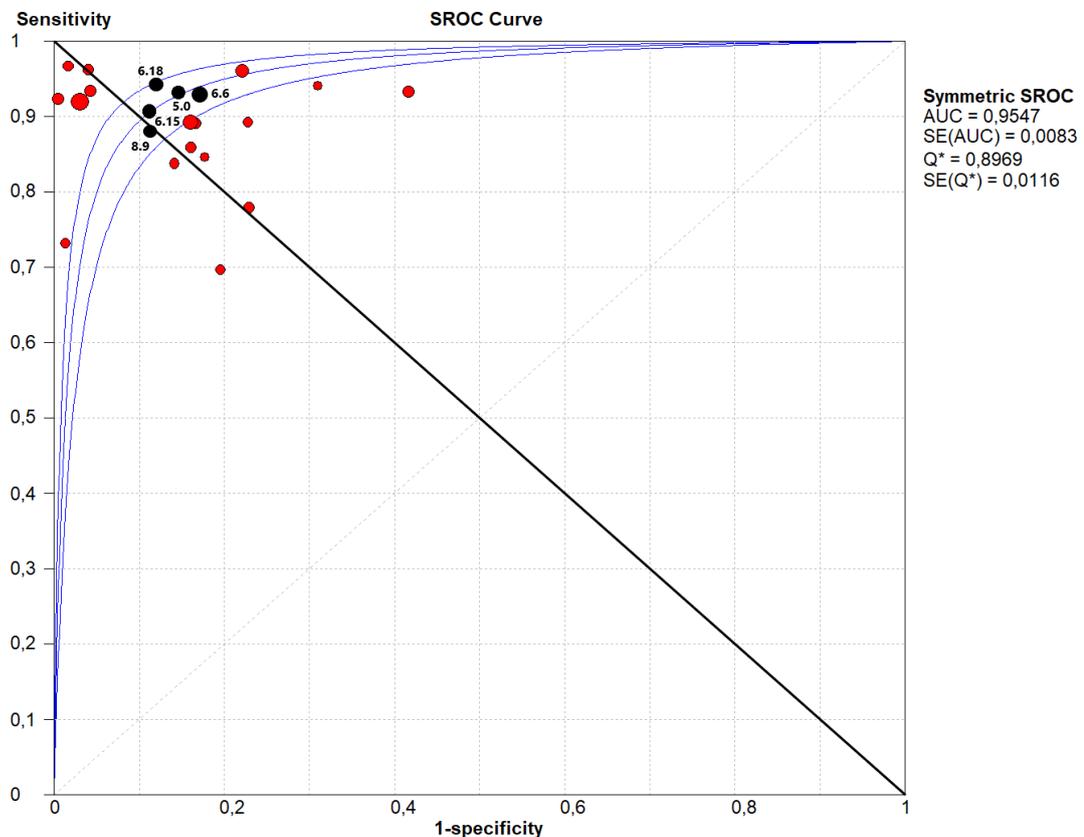


Figure 15 : Courbe SROC pour l'index kappa.

Les seuils d'index kappa des 5 études les plus proches du Q* et comprises dans l'intervalle de confiance à 95% sont indiqués (points noirs).

3.4.2. L'index kappa comme outil de screening.

Etant donné la facilité de réalisation des dosages nécessaires au calcul de l'index kappa, la question se pose d'en faire un outil de dépistage préalable à la réalisation d'une IEF. Pour se faire, la détermination d'un seuil associé à une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative est nécessaire. La Figure 16 nous montre les 22 cohortes classées dans l'ordre décroissant des seuils d'index kappa employés dans les études.

Les études de Passerini et al., 2016 (83), Valencia-Vera et al., 2018 (130) et Altinier et al., 2019 (140) ont rapporté les seuils les plus bas : respectivement 2,43, 2,91 et 3,09 associés à des valeurs de sensibilités hétérogènes : 89%, 84% et 74%. Contrairement à ce qui pourrait être attendu, certaines valeurs de seuils plus élevées sont associées à de meilleures valeurs de sensibilités : l'étude de Emersic et al., 2019 (125) et de Crespi et al., 2019 (123) rapportent des sensibilités de 96% pour des seuils de 5,3 et 5 et Voortman et al., 2017 (141) une sensibilité de 97% pour un seuil de 5,9. A l'opposé, certains seuils plus élevés comme ceux de Desplat-Jego et al., 2005 (84) à 20 ou Bayart et al., 2018 (131) à 12,45 s'accompagnent de sensibilité plus modestes respectivement de 70% et 78%.

Ainsi, l'idée d'utiliser une valeur seuil d'index kappa plus basse (inférieure à une valeur qui ferait office de seuil diagnostique) qui serait associée à une meilleure sensibilité pour une utilisation en tant que test de screening ne semble pas pertinente au vu de nos résultats.

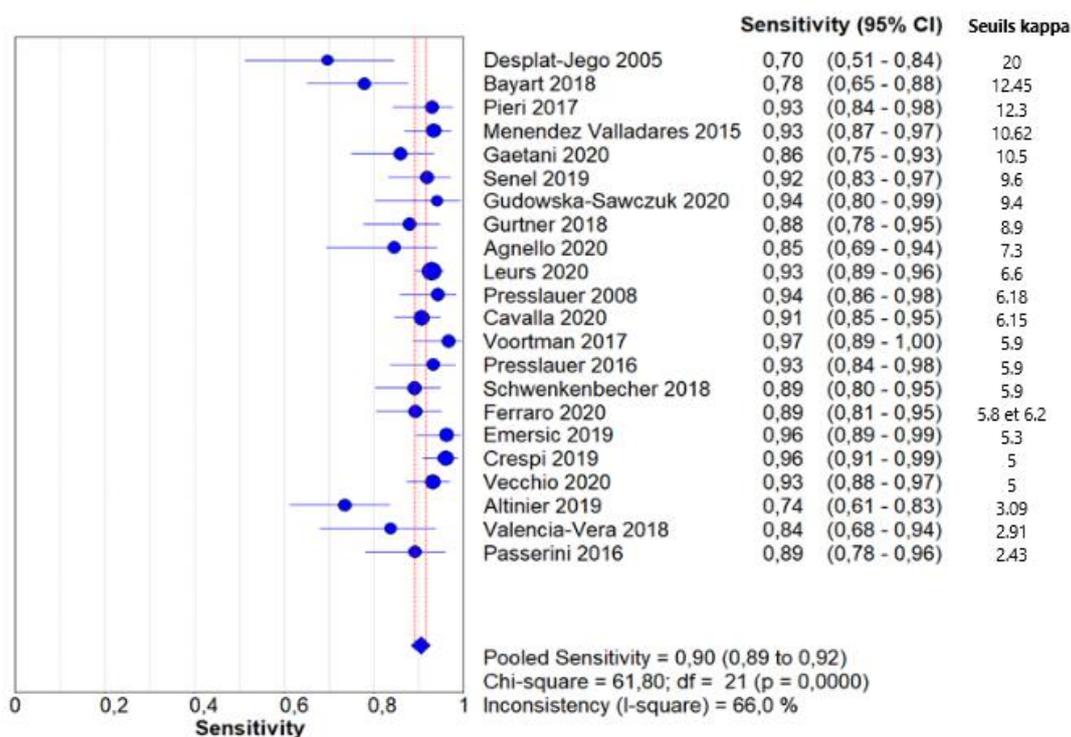


Figure 16 : Forest plot de sensibilité pour l'index kappa.

Les études sont classées selon un ordre décroissant des seuils d'index kappa.

3.5. Conclusions

Au travers de ces comparaisons, les BOC comme l'index kappa ont montré des valeurs de sensibilités et spécificités globales élevées et similaires voir identiques (Se_{BOC} et $Se_{IndexKappa}$ égale à 90% ; Sp_{BOC} à 89% avec $Sp_{IndexKappa}$ à 88%). Les DOR globaux des BOC et de l'index kappa étaient élevés, respectivement 73,42 et 63,90, témoignant d'une bonne performance diagnostique des deux tests.

Les meilleures valeurs de sensibilités sont retrouvées avec des seuils d'index kappa allant de 5,0 à 5,9. Les meilleures valeurs de spécificités correspondent à des valeurs seuils de 3,09, 5,9 et 12,3. Pour le DOR, les seuils d'index kappa à 12,3 et 5,9 donnent les valeurs les plus hautes.

Les courbes SROC donnaient des AUC quasi-identiques à 0,956 et 0,955 respectivement pour les BOC et l'index kappa. Les deux valeurs sont proches de 1, indiquant une bonne capacité discriminatoire. Les valeurs de Q^* estimant les valeurs de Sensibilité et Spécificité en équilibrant les risques de FP et de FN donnent des valeurs de 89,9% et 89,7% respectivement pour les BOC et l'index kappa, rejoignant les estimations issues des *forest plots*.

Toutes les comparaisons aboutissent à des performances diagnostiques élevées et très similaires pour les BOC et l'index kappa. Les valeurs seuils d'index kappa entre 5,0 et 5,9 semblent être les plus fréquemment associées aux meilleures performances diagnostiques. L'intervalle de 5,0 à 6,15 comme seuil d'index kappa pourrait être retenu pour une application clinique.

4. Discussion

Dans cette méta-analyse, 22 cohortes ont été incluses pour l'analyse de l'index kappa. Parmi elles, 19 ont été retenues pour permettre la comparaison avec les BOC. Les auteurs étudiaient l'efficacité de l'index kappa pour le diagnostic de SEP et cherchaient à déterminer un seuil diagnostique optimal. Comme attendu, la recherche de BOC, technique de référence, a été associée à des performances diagnostiques élevées (Se et Sp moyennes de 89,9%) proches de celles rapportées dans la littérature (142). L'index kappa s'est avéré être un outil diagnostique aussi performant que les BOC.

Au travers de nos analyses, une hétérogénéité modérée à importante a été mise en évidence. Probablement en grande partie liée à la multiplicité des seuils étudiés et inclus dans l'analyse de l'index kappa, elle est beaucoup moins probablement liée à un effet seuil en ce qui concerne l'agrégation des données des BOC. En effet, sur les 22 cohortes, 19 seuils ont été rapportés, de 2,43 chez Passerini et al., 2016 (83) à 20 chez Desplat-Jégo et al., 2005 (84). La deuxième valeur la plus élevée, plus cohérente avec la distribution totale, était 12,45 dans l'étude de Bayart et al., 2018 (131).

D'autres facteurs peuvent être avancés pour expliquer l'hétérogénéité. En premier lieu, la constitution des groupes : 9 cohortes incluaient des patients SCI dans leur groupe SEP pour leur analyse (83,132–137,141) dont une cohorte qui n'en contenait qu'un (129), 3 les rangeaient dans un autre groupe (122,127,128) et 2 les classaient dans un groupe à part (84,86) (en les considérant comme un groupe « non-SEP » pour permettre les calculs), enfin 7 n'en incluaient pas du tout (121,123,125,126,130,139,140) et une ne le précisait pas (131). En considérant le fait que des études rapportent des médianes d'index kappa inférieures chez les patients SCI -moins inflammatoires- par rapport aux patients avec une SEP déclarée (86,134,137), on peut émettre l'hypothèse que les études incluant des patients SCI au sein de leur groupe de patients SEP aient sélectionné des seuils d'index kappa inférieurs à ce qu'ils auraient été si elles n'avaient inclus que des patients SEP. Parmi les 9 études incluant des patients SCI dans leur groupe de cas, 6 (83,133,135–137,141) utilisaient des critères de McDonald antérieurs à la révision de 2017, les 3 autres (129,132,134) les critères de 2017. La révision de 2017 permettant à la présence de BOC de se substituer au critère de DIT, il est possible que certains patients SCI de ces 6 cohortes auraient été diagnostiqués SEP selon les critères actuels.

Ensuite, bien que proches, deux techniques de dosage différentes ont été employées au sein des études incluses : la turbidimétrie et la néphélémétrie. 5 études ont utilisé la turbidimétrie (122,128,129,131,139) et 17 études la néphélémétrie (83,84,86,121,123,125–127,130,132–137,140,141).

Parmi les études ayant employées la turbidimétrie, les valeurs de médianes au sein du groupe SEP varient de 24,1 pour la plus faible (seuil kappa à 7,3) (129) à 78,6 pour la plus élevée (seuil kappa à 5,8-6,2) (122). Les valeurs seuils retenues allaient, elles, de 5,8-6,2 pour Ferraro et al., 2020 (122) à 12,45 dans l'étude de Bayart et al., 2018 (valeur médiane des patients SEP à 57,36) (131).

Parmi les études employant la néphélémétrie, la valeur de médiane la plus basse était retrouvée chez Passerini et al., 2016 (83) à 22,4 (seuil kappa à 2,43) et la plus élevée chez Cavalla et al., 2020 (132) à 90,9 (seuil kappa à 6,15). Pour ce qui est des valeurs de seuils d'index kappa, la plus basse était 2,43 (valeur de médiane à 22,4 chez Passerini et al., 2016) et la plus élevée 20 chez Desplat-Jégo et al., 2005 (84) avec une médiane chez les patients SEP de 41.

On ne retrouve pas de relation évidente entre la technique de dosage utilisée et les valeurs de médianes des groupes de patients SEP ni avec les seuils d'index kappa optimaux sélectionnés.

La variabilité dans les effectifs totaux inclus et dans la proportion de patients malades et sains peut aussi être citée comme facteur contribuant à l'hétérogénéité. L'étude incluant le moins de patients est celle de Agnello et al., 2020 (129) avec 56 patients dont 39 cas (69,6%) avec un seuil à 7,3, à côté de celle qui en compte le plus : Senel et al., 2019 (126) avec 1064 patients mais « seulement » 75 patients SEP (7,0%) pour un seuil de 9,6. Leurs et al., 2020 (128) est l'étude incluant le plus de patients SEP : 526 cas pour un total de 745 patients (70,6%) qui rapportait un seuil de 6,6.

La distribution des moyennes d'âges dans les groupes de cas allait de 28,8 chez Voortman et al., 2017 (141) (seuil à 6,6, médiane à 66,54) à 48 chez Crespi et al., 2019 (123) (seuil à 5, médiane à 72,9) bien que cette dernière valeur corresponde à la totalité des patients inclus, cas comme contrôles. La proportion de femmes dans les groupes de cas variait de 51,4% pour l'étude de Altinier et al., 2019 (140) à 79% et 79,5% dans les études de Agnello et al., 2020 (129) et Gudowska-Sawczuk et al., 2020 (139), respectivement. 4 études ne rapportaient pas ces données : Valencia-Vera et al., 2018 (130), Pieri et al., 2017 (121), Crespi et al., 2019 (123) à l'exclusion de l'âge moyen total, et Presslauer et al., 2008 (133).

Deux études rapportent l'administration de traitements pour la SEP chez les patients avant les prélèvements : Presslauer et al., 2016 (86) indique que 10% des patients du groupe SEP ont reçu des DMTs (*Disease modifying therapies*) avant le recueil du sérum et du LCR et que 5% des patients SEP et 8% des patients SCI ont reçu des corticoïdes dans les quatre semaines précédant les prélèvements. De même, dans l'étude de Pieri et al., 2017 (121), 3 patients du groupe SEP (n=71) avaient des valeurs d'index kappa inférieures au seuil de 12,3 employé : ces patients étaient sous traitement pour leur SEP. Le risque d'inclure des patients déjà sous traitement est de sous-estimer les valeurs d'index kappa et donc de biaiser le calcul de la valeur de seuil optimal.

Compte tenu de l'efficacité de l'index kappa et de sa facilité de mise en œuvre, il pourrait être envisagé de l'utiliser comme test de dépistage. Cependant, nos résultats n'allaient pas dans ce sens : la diminution des valeurs de seuils ne s'accompagnait pas d'une augmentation franche de la sensibilité, et réciproquement. Une proposition de seuil diagnostique pour l'index kappa a cependant pu être faite, sous la forme d'un intervalle, en prenant en compte les valeurs seuils employées dans les études avec les meilleures performances diagnostiques et celles s'approchant le plus des performances globales dégagées par l'analyse.

Les BOC sont associées à un surrisque de conversion des patients avec un SCI vers une SEP (143,144). C'est ce facteur qui explique leur place nouvelle au sein des critères diagnostiques de la révision la plus récente des critères de McDonald (63). Du fait de la proximité biologique entre IgG et CLL kappa, et compte tenu des résultats de notre analyse, la possibilité que l'index kappa puisse constituer un facteur pronostic indépendant d'évolution d'un SCI vers une SEP semble importante. Pour explorer cette hypothèse, des études n'incluant que des patients SCI avec un suivi de leur évolution vers une SEP et la recherche d'un seuil d'index kappa prédictif associé à la conversion seraient nécessaires.

Encore davantage que la biologie, l'IRM a une place importante dans le diagnostic par la mise en évidence de lésions inflammatoires démyélinisantes au sein du SNC. Bien que plus invasive que l'IRM, la PL peut-être une alternative plus rapidement réalisable dans les services de soins et économiquement plus avantageuse. Il serait ainsi intéressant de déterminer si une corrélation existe entre l'index kappa et les lésions IRM de la SEP. A notre connaissance, aucune étude ne s'est penchée sur cette question.

Un travail d'évaluation de l'index kappa pour le diagnostic de SEP est en cours. Mené au CHR d'Orléans, il s'applique à tester les conclusions tirées dans la présente méta-analyse en utilisant un seuil d'index kappa fixé à 5.

5. Conclusion :

L'index kappa et la recherche de BOC surnuméraires ont des performances diagnostiques équivalentes. L'index kappa est associé à des contraintes techniques et des difficultés d'interprétation bien moindres que la recherche de BOC, permettant de réduire sensiblement le délai de rendu du résultat. L'index kappa pourrait être un candidat prometteur à intégrer dans l'algorithme diagnostique de la SEP.

6. Bibliographie

1. Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
2. Atlas-of-MS.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
3. Tourbah A. Sclérose en plaques. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2010;5(1):1-8.
4. Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand.* 1980;62(2):65-80.
5. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
6. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2019;90(11):1193-200.
7. Wade BJ. Spatial Analysis of Global Prevalence of Multiple Sclerosis Suggests Need for an Updated Prevalence Scale. *Mult Scler Int.* 16 févr 2014;2014:e124578.
8. Ha-Vinh P, Nauleau S, Clementz M, Régnard P, Sauze L, Clavaud H. Geographic variations of multiple sclerosis prevalence in France: The latitude gradient is not uniform depending on the socioeconomic status of the studied population. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 11 févr 2016;2.
9. Item 102 – UE 4 Sclérose en plaques - Neurologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.proxy.scd.univ-tours.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294761690000140>
10. Kurland LT. Epidemiologic characteristics of multiple sclerosis. *Am J Med.* 1 mai 1952;12(5):561-71.
11. ACHESON ED. EPIDEMIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS. *Br Med Bull.* 1 janv 1977;33(1):9-14.
12. CONFAVREUX C, AIMARD G, DEVIC M. COURSE AND PROGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS ASSESSED BY THE COMPUTERIZED DATA PROCESSING OF 349 PATIENTS. *Brain.* 1 juin 1980;103(2):281-300.
13. Barnett MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci.* 15 sept 2003;213(1-2):1-6.
14. Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Ann Neurol.* janv 2004;55(1):65-71.
15. Houzen H, Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Nogoshi S, Matsumoto H, et al. The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci.* 15 juill 2003;211(1-2):49-53.
16. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/chart/united-kingdom/epidemiology/female-to-male-ratio-of-people-with-ms>

17. Elian M, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mars 1987;50(3):327-32.
18. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 1990;53(10):906-11.
19. Dean G. Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *BMJ*. 17 juin 1967;2(5554):724-30.
20. Dean G, Kurtzke JF. On the Risk of Multiple Sclerosis According to Age at Immigration to South Africa. *BMJ*. 25 sept 1971;3(5777):725-9.
21. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the faroe islands: I. Clinical and epidemiological features. *Ann Neurol*. 1979;5(1):6-21.
22. Poser CM, Hibberd PL, Benedikz J, Gudmundsson G. Analysis of the 'Epidemic' of Multiple Sclerosis in the Faroe Islands. *Neuroepidemiology*. 1988;7(4):168-80.
23. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. avr 2018;38(2):212-25.
24. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 20 déc 2006;296(23):2832-8.
25. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurol*. 1 mars 2014;71(3):306-14.
26. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. nov 2008;14(9):1220-4.
27. A Fromont. Tabac et Sclérose En Plaques. *Le courrier de la SEP*, N°129, 2011. Lien URL http://www.liguesclerose.fr/content/download/15086291/file/Courrier_129_%20Tabac%20et%20SEP.pdf.
28. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juin 2007;13(5):610-5.
29. Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 1 oct 2015;72(10):1117-23.
30. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain J Neurol*. oct 2007;130(Pt 10):2589-95.
31. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 10 nov 2009;73(19):1543-50.
32. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. sept 2012;18(9):1334-6.
33. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TIA, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. sept 2013;19(10):1323-9.

34. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 5 févr 2013;80(6):548-52.
35. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. mars 2015;14(3):263-73.
36. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Temporal Relationship Between Elevation of Epstein-Barr Virus Antibody Titers and Initial Onset of Neurological Symptoms in Multiple Sclerosis. *JAMA*. 25 mai 2005;293(20):2496-500.
37. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288-99.
38. El T, F M, A A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* [Internet]. mars 2006 [cité 27 sept 2021];59(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16502434/?dopt=Abstract>
39. Koch MW, Metz LM, Agrawal SM, Yong VW. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 janv 2013;324(1):10-6.
40. Lang HLE, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol*. oct 2002;3(10):940-3.
41. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. juill 2014;13(7):700-9.
42. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Médicale*. 1 mars 2010;39(3):341-8.
43. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet*. nov 2013;9(11):e1003926.
44. Labalette M, Bahram S, Béné MC. Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). :13.
45. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 3 juin 1972;1(7762):1240-1.
46. The Multiple Sclerosis Genetics Group, Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, et al. Linkage of the MHC to Familial Multiple Sclerosis Suggests Genetic Heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 1 août 1998;7(8):1229-34.
47. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 30 août 2007;357(9):851-62.
48. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 27 sept 2019;365(6460):eaav7188.
49. 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.

50. Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med.* 7 août 2000;192(3):393-404.
51. Junker A, Ivanidze J, Malotka J, Eglmeier I, Lassmann H, Wekerle H, et al. Multiple sclerosis: T-cell receptor expression in distinct brain regions. *Brain.* 1 nov 2007;130(11):2789-99.
52. Elong Ngono A, Pettré S, Salou M, Bahbouhi B, Soullillou J-P, Brouard S, et al. Frequency of circulating autoreactive T cells committed to myelin determinants in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Clin Immunol Orlando Fla.* août 2012;144(2):117-26.
53. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KHG. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol.* oct 2010;162(1):1-11.
54. Friese MA, Fugger L. Pathogenic CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* août 2009;66(2):132-41.
55. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology.* 13 mars 2012;78(11):823-32.
56. Meier U-C, Giovannoni G, Tzartos JS, Khan G. Translational Mini-Review Series on B cell subsets in disease. B cells in multiple sclerosis: drivers of disease pathogenesis and Trojan horse for Epstein-Barr virus entry to the central nervous system? *Clin Exp Immunol.* janv 2012;167(1):1-6.
57. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 14 févr 2008;358(7):676-88.
58. Fritzsching B, Haas J, König F, Kunz P, Fritzsching E, Pöschl J, et al. Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 18 mars 2011;6(3):e17988.
59. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:683-747.
60. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2 avr 2012;122(4):1180-8.
61. Casiraghi C, Dorovini-Zis K, Horwitz MS. Epstein-Barr virus infection of human brain microvessel endothelial cells: a novel role in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* janv 2011;230(1-2):173-7.
62. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol.* 2004;55(4):458-68.
63. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
64. Ipsen J. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Boston, 1939-1948; preliminary report. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* nov 1950;64(5):631-40.
65. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juill 2001;50(1):121-7.
66. 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.

67. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):292-302.
68. Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Contin Minneap Minn.* juin 2019;25(3):611-35.
69. Critères diagnostiques de McDonald 2017 – sfsep.org [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://sfsep.org/criteres-diagnostiques-de-mcdonald-2017/>
70. 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.
71. Arrambide G, Tintore M, Auger C, Río J, Castelló J, Vidal-Jordana A, et al. Lesion topographies in multiple sclerosis diagnosis: A reappraisal. *Neurology.* 5 déc 2017;89(23):2351-6.
72. Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):133-42.
73. 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.* juin 2005;62(6):865-70.
74. 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.
75. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 15 sept 2013;262(1-2):1-10.
76. Biomarqueurs en neuroimmunologie [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-291/biomarqueurs-en-neuroimmunologie>
77. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain J Neurol.* 1 avr 2018;141(4):1075-84.
78. Simonsen CS, Flemmen HØ, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 22 janv 2020;6(1):2055217319901291.
79. Andersson M, Alvarez-Cermeño 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.* août 1994;57(8):897-902.
80. Benard C, Chauzeix J, Blancher A, Puissant-Lubrano B. Analytical performances of SPAPLUS® turbidimeter for the quantification of albumin and IgG in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Biochem.* 1 juill 2016;49(10):828-31.
81. Thuillier F, Demarquilly C, Szymanowicz A, Gaillard C, Boniface M, Braidy C, et al. Turbidimétrie ou néphélémétrie : quel choix pour les dosages de l'albumine, l'ApoA, la CRP, l'haptoglobine, l'IgM et la transthyréline ? *Ann Biol Clin (Paris).* 1 janv 2008;66(1):63-78.
82. Masson E. Néphélémétrie-turbidimétrie [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61483/nephelemetrie-turbidimetrie>

83. 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.
84. 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.
85. 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 J.* oct 2017;23(11):1496-505.
86. 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.
87. 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.* 15 août 2017;309:31-3.
88. Altinier S, Puthenparampil M, Zaninotto M, Toffanin E, Ruggero S, Gallo P, et al. Free light chains in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients negative for IgG oligoclonal bands. *Clin Chim Acta.* sept 2019;496:117-20.
89. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R, et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2016;87(11):1257-9.
90. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
91. Marignier R. Maladies du spectre NMO. *Prat Neurol - FMC.* avr 2018;9(2):88-94.
92. Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 14 juill 2015;85(2):177-89.
93. Bennis A, El Moutawakil B, Rafai MA, Slassi I, El Otmani H. Caractéristiques du syndrome de l'area postrema au cours du spectre des neuromyérites optiques dans une cohorte marocaine. *Rev Neurol (Paris).* 1 avr 2019;175:S90.
94. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 11 déc 2004;364(9451):2106-12.
95. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation.* 26 sept 2016;13(1):279.
96. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 11 févr 2014;82(6):474-81.
97. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, Lana-Peixoto MA, Leite MI, Levy M, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord.* oct 2012;1(4):180-7.

98. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 30 août 2016;87(9 Suppl 2):S38-45.
99. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J*. 1 sept 2013;19(10):1261-7.
100. Passos GR dos, Oliveira LM, Costa BK da, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D, Fujihara K, et al. MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol* [Internet]. 2018 [cité 16 mars 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893792/>
101. Goffette S, Schlupe M, Henry H, Duprez T, Sindic CJM. Detection of oligoclonal free kappa chains in the absence of oligoclonal IgG in the CSF of patients with suspected multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2004;75(2):308-10.
102. Krakauer M, Schaldemose Nielsen H, Jensen J, Sellebjerg F. Intrathecal synthesis of free immunoglobulin light chains in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. sept 1998;98(3):161-5.
103. Rudick RA, French CA, Breton D, Williams GW. Relative diagnostic value of cerebrospinal fluid kappa chains in MS: comparison with other immunoglobulin tests. *Neurology*. juill 1989;39(7):964-8.
104. Rudick RA, Pallant A, Bidlack JM, Herndon RM. Free kappa light chains in multiple sclerosis spinal fluid. *Ann Neurol*. juill 1986;20(1):63-9.
105. Sedgwick P. Meta-analyses: tests of heterogeneity. *BMJ*. 13 juin 2012;344(jun13 2):e3971-e3971.
106. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 15 juin 2002;21(11):1539-58.
107. Combescore DC, Haller DG. Hétérogénéité en méta-analyse particularités des variables temps-dépendantes. :57.
108. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 6 sept 2003;327(7414):557-60.
109. Chapter 5 Between-Study Heterogeneity | Doing Meta-Analysis in R [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/heterogeneity.html
110. Hunter J, Schmidt F. Fixed Effects vs. Random Effects Meta-Analysis Models: Implications for Cumulative Research Knowledge. 2000;
111. Méta-analyse : les bases méthodologiques – Partie I [Internet]. Hygiènes. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.hygiènes.net/boutique/hygiènes-2/meta-analyse-les-bases-methodologiques-partie-i/>
112. 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.

113. 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.
114. Süße M, Reiber H, Grothe M, Petersmann A, Nauck M, Dressel A, et al. Free light chain kappa and the polyspecific immune response in MS and CIS - Application of the hyperbolic reference range for most reliable data interpretation. *J Neuroimmunol*. 12 juin 2020;346:577287.
115. 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*. 19 déc 2018;57(2):210-20.
116. 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.
117. 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 CCLM*. 25 sept 2019;57(10):1574-86.
118. Duranti F, Pieri M, Centonze D, Buttari F, Bernardini S, Dessi M. Determination of κFLC and κ Index in cerebrospinal fluid: a valid alternative to assess intrathecal immunoglobulin synthesis. *J Neuroimmunol*. 15 oct 2013;263(1-2):116-20.
119. Crespi I, Sulas MG, 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*. 1 mars 2017;63(3):551-9.
120. Crespi I, Vecchio D, Serino R, Saliva E, Virgilio E, Sulas MG, et al. K Index is a Reliable Marker of Intrathecal Synthesis, and an Alternative to IgG Index in Multiple Sclerosis Diagnostic Work-Up. *J Clin Med*. 2 avr 2019;8(4).
121. 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.
122. Ferraro D, Bedin R, Natali P, Franciotta D, Smolik K, Santangelo M, et al. Kappa Index versus CSF Oligoclonal Bands in Predicting Multiple Sclerosis and Infectious/Inflammatory CNS Disorders. *Diagnostics*. 21 oct 2020;10(10):856.
123. Crespi I, Vecchio D, Serino R, Saliva E, Virgilio E, Sulas MG, et al. K Index is a Reliable Marker of Intrathecal Synthesis, and an Alternative to IgG Index in Multiple Sclerosis Diagnostic Work-Up. *J Clin Med*. 2 avr 2019;8(4):446.
124. Gudowska-Sawczuk M, Tarasiuk J, Kułakowska A, Kochanowicz J, Mroczo B. Kappa Free Light Chains and IgG Combined in a Novel Algorithm for the Detection of Multiple Sclerosis. *Brain Sci*. 27 mai 2020;10(6):324.
125. 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.
126. Senel M, Mojib-Yezdani F, Braisch U, Bachhuber F, Lewerenz J, Ludolph AC, et al. CSF Free Light Chains as a Marker of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis in Multiple Sclerosis: A Blood-CSF Barrier Related Evaluation in a Large Cohort. *Front Immunol*. 29 mars 2019;10:641.
127. Vecchio D, Bellomo G, Serino R, Virgilio E, Lamonaca M, Dianzani U, et al. Intrathecal kappa free light chains as markers for multiple sclerosis. *Sci Rep*. déc 2020;10(1):20329.

128. Leurs C, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte B, 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 J*. juill 2020;26(8):912-23.
129. 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*. 8 juill 2020;51(4):402-7.
130. Valencia-Vera E, Martinez-Escribano Garcia-Ripoll A, Enguix A, Abalos-Garcia C, Segovia-Cuevas MJ. Application of κ free light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker in multiple sclerosis diagnosis: development of a diagnosis algorithm. *Clin Chem Lab Med*. 28 mars 2018;56(4):609-13.
131. Bayart J-L, Muls N, van Pesch V. Free Kappa light chains in neuroinflammatory disorders: Complement rather than substitute? *Acta Neurol Scand*. oct 2018;138(4):352-8.
132. Cavalla P, Caropreso P, Limoncelli S, Bosa C, Pasanisi MB, Schillaci V, et al. Kappa free light chains index in the differential diagnosis of Multiple Sclerosis from Neuromyelitis optica spectrum disorders and other immune-mediated central nervous system disorders. *J Neuroimmunol*. févr 2020;339:577122.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Gaetani L, Di Carlo M, Brachelente G, Valletta F, Eusebi P, Mancini A, et al. Cerebrospinal fluid free light chains compared to oligoclonal bands as biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. févr 2020;339:577108.
137. Menéndez-Valladares P, García-Sánchez M, 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*. 1 sept 2015;1:205521731562093.
138. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol*. 3 juill 2002;2:9.
139. Gudowska-Sawczuk M, Tarasiuk J, Kułakowska A, Kochanowicz J, Mroczo B. Kappa Free Light Chains and IgG Combined in a Novel Algorithm for the Detection of Multiple Sclerosis. *Brain Sci*. 27 mai 2020;10(6).
140. Altinier S, Puthenparampil M, Zaninotto M, Toffanin E, Ruggero S, Gallo P, et al. Free light chains in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients negative for IgG oligoclonal bands. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. sept 2019;496:117-20.
141. 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.

142. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* 1 nov 2006;180(1):17-28.
143. 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.* 1 juill 2015;138(7):1863-74.
144. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiatori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juill 2015;21(8):1013-24.

Bourdilleau Aurélien

79 pages – 3 tableaux - 16 figures

Résumé :

Introduction : La sclérose en plaque est une pathologie inflammatoire démyélinisante chronique du SNC. Depuis la révision 2017 des critères de McDonald, la mise en évidence de BOC surnuméraires à l'IEF permet un diagnostic plus précoce. Cette technique est cependant longue à exécuter et requiert de l'expérience tant pour sa réalisation que pour son interprétation. Depuis la commercialisation de techniques automatisées de dosage des chaînes légères libres, l'index kappa basé sur ce dosage se positionne comme un outil biologique supplémentaire pour le diagnostic de SEP.

Afin d'évaluer les performances de l'index kappa par rapport à la recherche de BOC à l'IEF pour le diagnostic de la SEP nous avons mené une méta-analyse.

Matériels et méthodes : La recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données MEDLINE. L'inclusion était conditionnée par l'utilisation d'une technique turbidimétrique ou néphélométrique, la détermination d'un seuil d'index kappa et la disponibilité des effectifs de groupes et des valeurs de sensibilités spécificités. L'hétérogénéité a été mesurée à l'aide du test Q de Cochran et du test I² de Higgins. Un effet seuil a été recherché en cas d'hétérogénéité. Les données ont été présentées sous la forme de *forest plots* de sensibilité, de spécificité et de DOR, ainsi que dans un graphique ROC pour estimer une courbe SROC.

Résultats : La recherche bibliographique a abouti à l'inclusion de 22 études pour l'agrégation des données de l'index kappa et de 19 études pour celle des BOC. Les valeurs « poolées » de sensibilité des BOC et de l'index kappa sont de 90%. Les valeurs « poolées » de spécificités pour les BOC et l'index kappa sont respectivement de 89% et 88%. Les AUC des courbes SROC des BOC et de l'index kappa donne la même valeur arrondie à 0,96. Le Q* des courbes SROC donnent, pour les couples de sensibilité-spécificité, une valeur de 89.9% pour les BOC et de 89.7% pour l'index kappa.

Conclusion : Du fait des performances diagnostiques équivalentes et parce qu'associé à des contraintes techniques et des difficultés d'interprétation bien moindres que la recherche de BOC, l'index kappa pourrait être un candidat prometteur à intégrer dans l'algorithme diagnostique de la SEP.

Mots clés :

- Sclérose en plaques
- Critères de McDonald
- Index Kappa
- Bandes oligoclonales

Jury :

Président du Jury : Professeur Gilles THIBAUT

Directeur(s) de thèse : Professeur Eric PIVER et Docteur Laurence GOT

Membres du Jury : Docteur Isabelle BENZ-DE-BRETAGNE

Docteur Aude MAUROUSSET

Date de soutenance : 22 octobre 2021