



# « Index Kappa dans le LCR »

Dr Edith Bigot-Corbel

[edith.bigot@chu-nantes.fr](mailto:edith.bigot@chu-nantes.fr)

6èmes JFBM



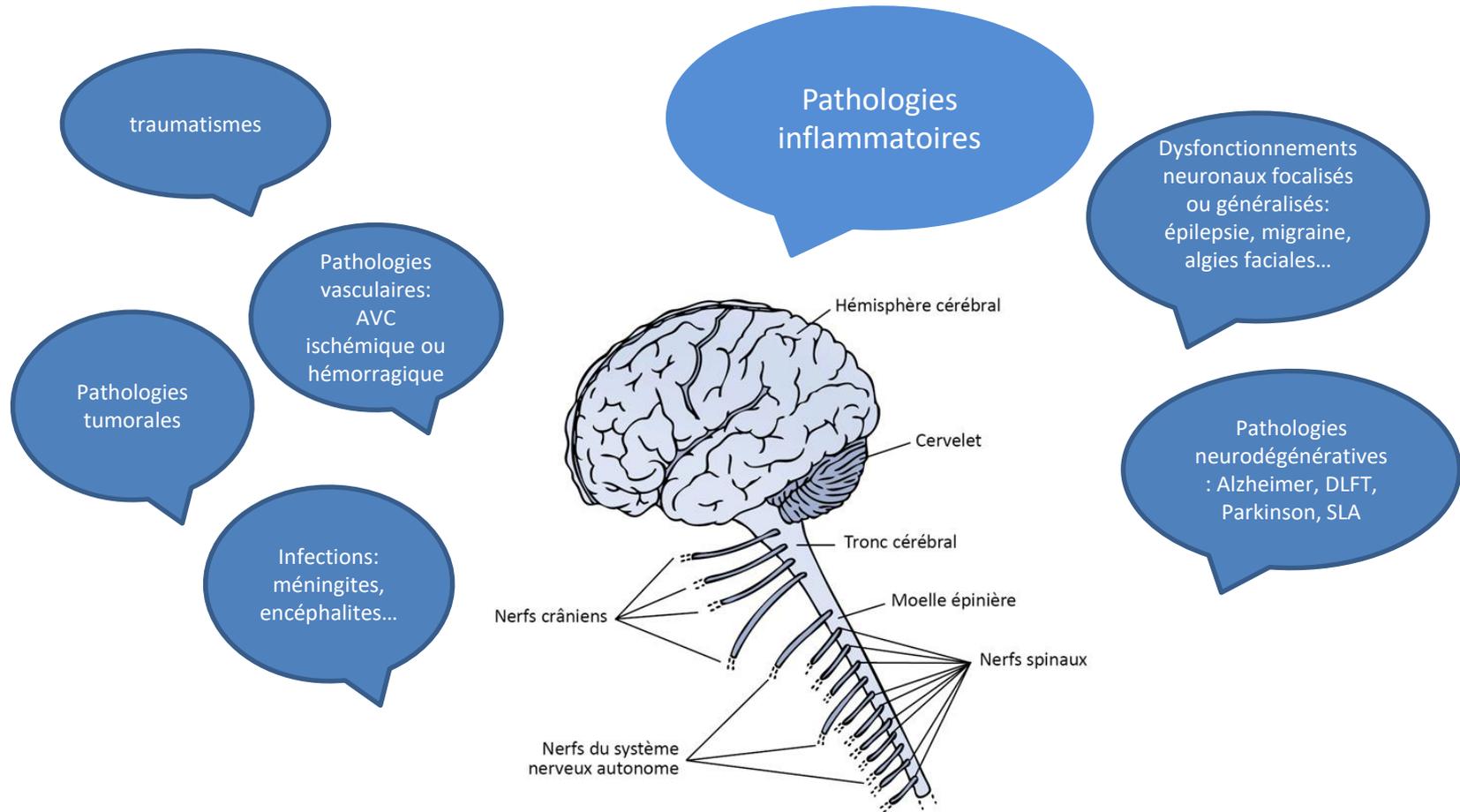
**DECLARATION D'INTERET  
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION  
RÉALISÉES POUR LE CNBH**

Dr Edith Bigot-Corbel

Exerçant au Laboratoire de Biochimie HGRL du CHU de Nantes  
déclare sur l'honneur

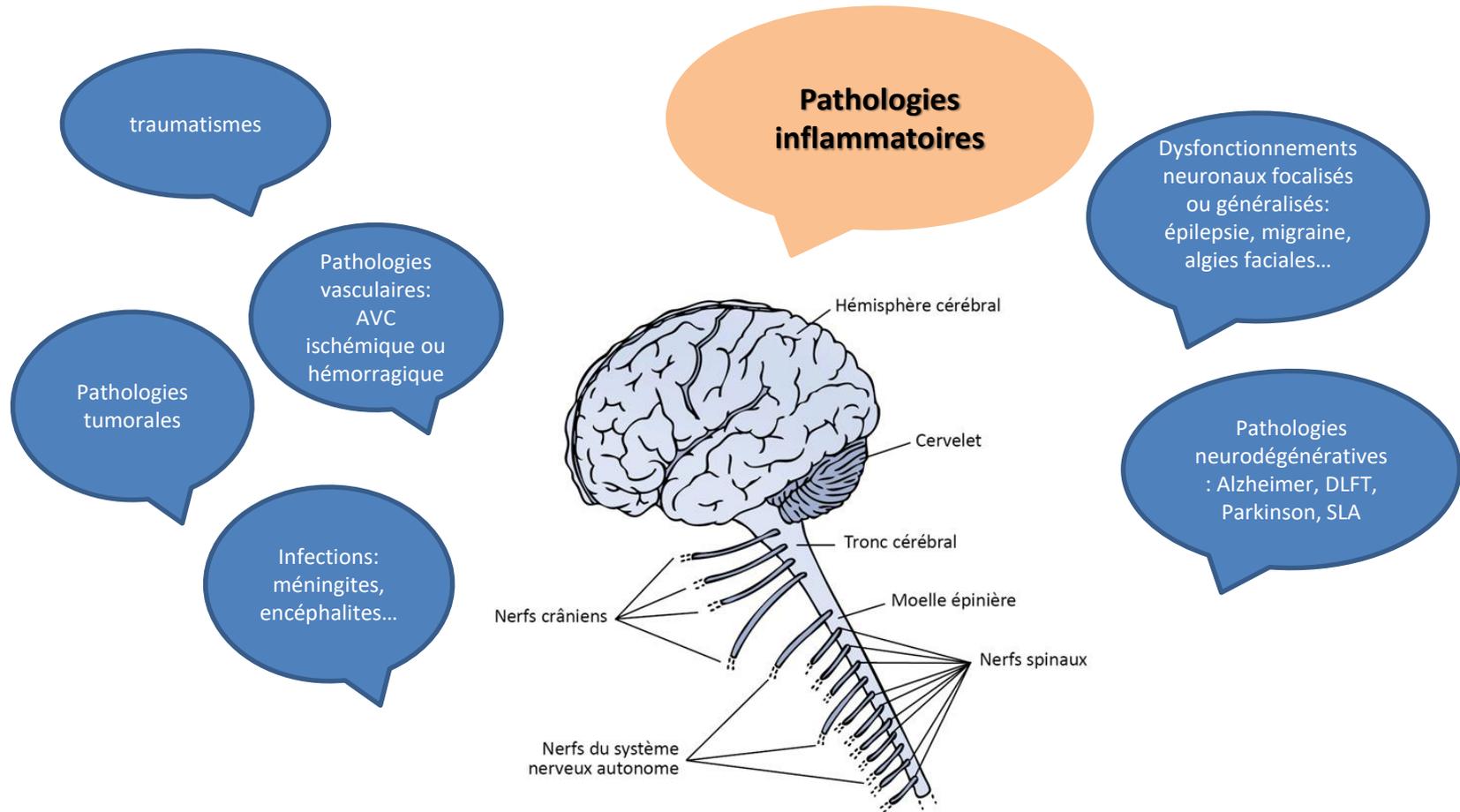
**ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

# Pathologies du SNC



## Pathologies du système nerveux central (SNC)

# Pathologies du SNC

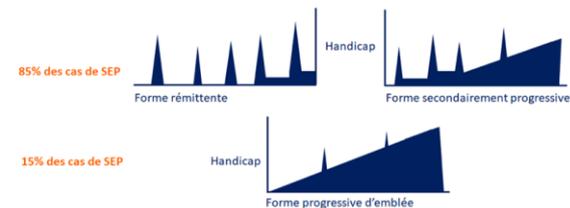


## Pathologies du système nerveux central (SNC)

# Maladies inflammatoires du SNC

## – SEP: sclérose en plaques

- CIS: Syndrome clinique isolé ex : NORB
- MRI: syndrome radiologique isolé
- SEP-RR
- SEP-SP
- SEP-PP



## – Autres maladies neurologiques inflammatoires:

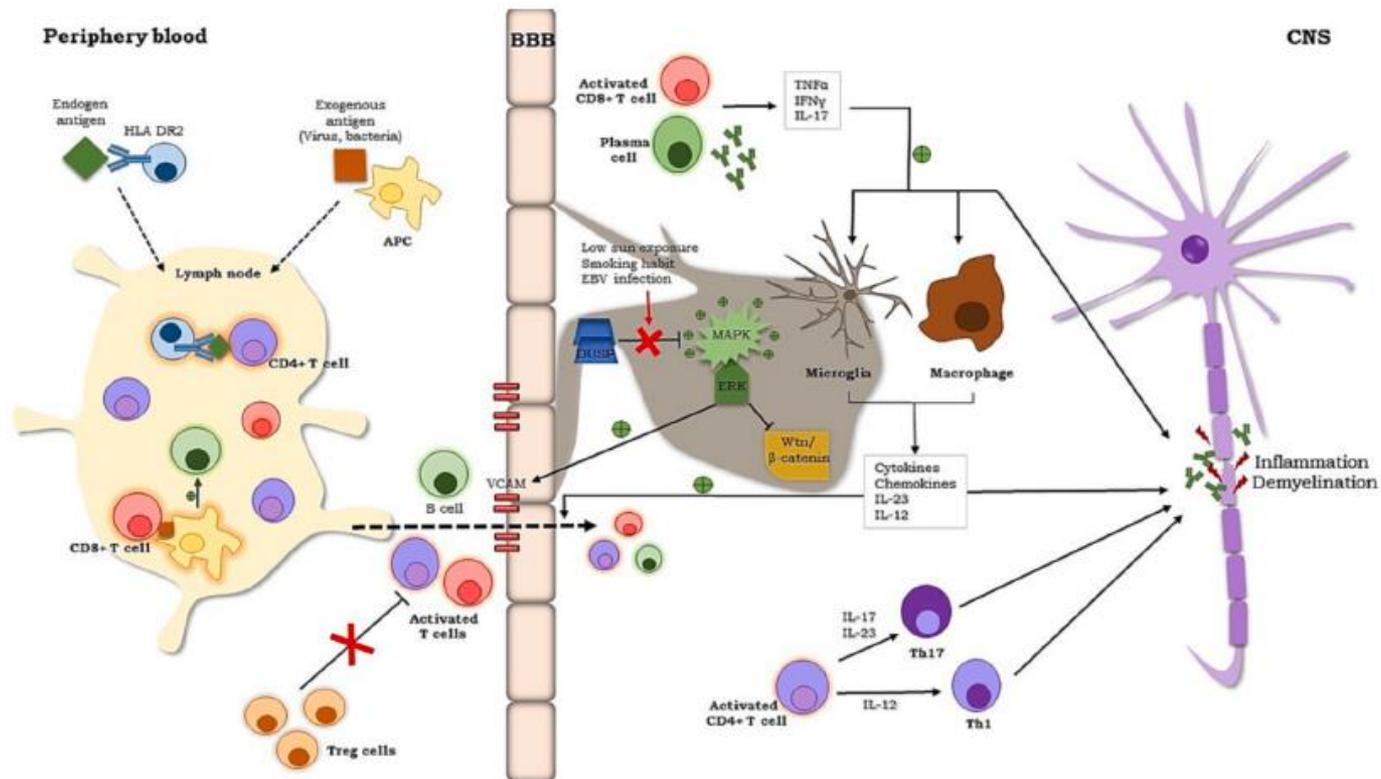
- *Polyradiculonévrite (aiguë ou chronique)*
- *Sclérose Latérale Amyotrophique (maladie de Charcot)*
- *Vascularites*
- *Encéphalites aseptiques*
- *Leuco Encéphalopathies Multifocales Progressives (LEMP)*
- *Leucodystrophies*
- *Syndrome de Guillain-Barré*
- *Maladies du spectre NMO*

# La sclérose en plaques (SEP)

- **Auto-immune**
  - Destruction de la gaine de myéline entourant les axones →ralentissement ou blocage de la conduction nerveuse,
  - Symptômes très variés selon la localisation de la lésion : visuels, sensitifs, moteurs et urinaires
- → Seconde cause de handicap neurologique chez l'adulte jeune
- en France:
  - 60 000 personnes
  - incidence annuelle 5 000 personnes
- débute entre 20 et 30 ans
- F/H  $\approx$ 3
- Gradient Nord/Sud (Est/Ouest)

# Physiopathologie SEP

## immunité cellulaire et humorale



*J. Maroto-García et al. Clinica Chimica Acta 548 (2023) 117471*

# Diagnostic de SEP

- Critères de Mac Donald (révision en 2017)
- **Clinique + imagerie ± biologie**
- **DIS = dissémination dans l'espace / DIT = dissémination dans le temps**

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaire au diagnostic de SEP
≥ 2 poussées cliniques Preuve clinique de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques Preuve clinique d'une lésion	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
1 poussée clinique Preuve clinique de ≥ 2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM <b>OU</b> <b>Bandes Oligoclonales (BOC) spécifiques dans le Liquide Cerebro-Spinal (LCS)</b>
1 poussée clinique Preuve clinique d'une lésion	<b>DIS</b> 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 <b>OU</b> <b>Bandes Oligoclonales (BOC) spécifiques dans le Liquide Cerebro-Spinal (LCS)</b>

**PL souvent réalisée lors de la 1<sup>ère</sup> poussée !**

# Exploration biologique SEP

- Paramètres non informatifs :
  - Protéines totales,
  - Glucose,
  - Cytologie,
  - Albuminorachie,
  - Quotient albumine (Alb LCS/Alb Sérum → reflet BHE)
  - Quotient IgG (IgG LCS/IgG Sérum)
- Paramètres informatifs:
  - Index IgG (QIgG/QAlb)
  - Recherche de Bandes oligoclonales (BOC) IgG



# Recherche de Bande Oligoclonales (BOC) d'IgG par Isoélectrofocalisation (IEF)

## Recherche de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS

Consensus international = 5 types de profil

### IEF IgG

- ✓ Sensibilité 94,1%
- ✓ Spécificité 69,6%
- ✓ Résultat qualitatif

### Limites:

*IgG uniquement*

*Absence d'information quantitative*

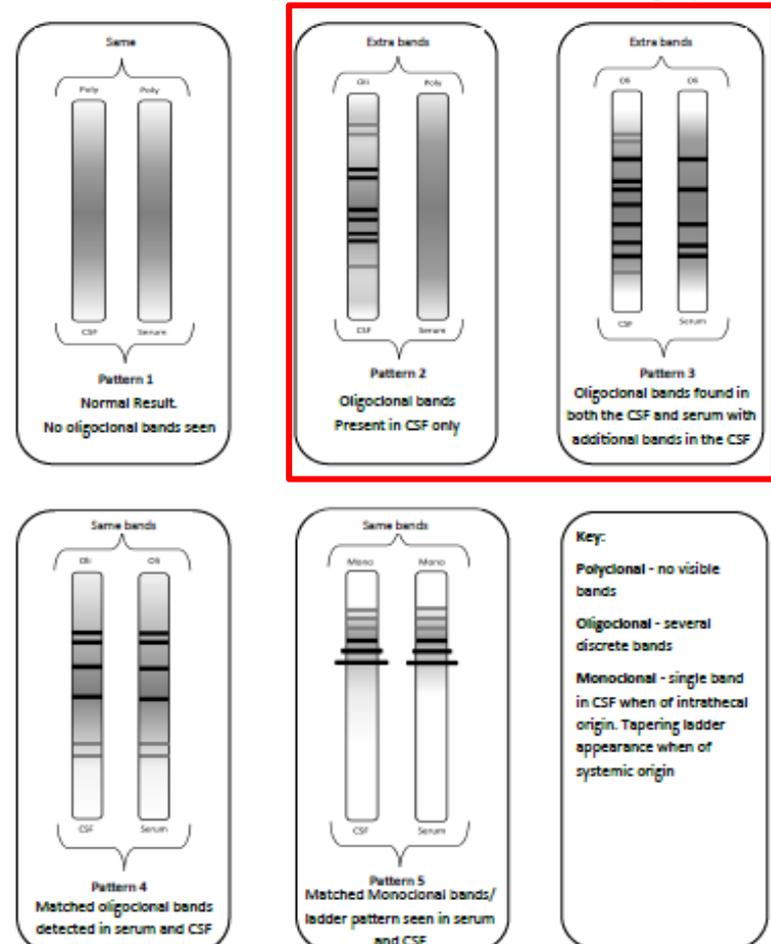
*Manipulations longues*

*Méthode coûteuse*

*Opérateur dépendant...*

### Diagrams showing schematic representations of CSF and serum isoelectric focusing patterns

Extra Bands in the CSF compared to serum is indicative of intrathecal IgG synthesis



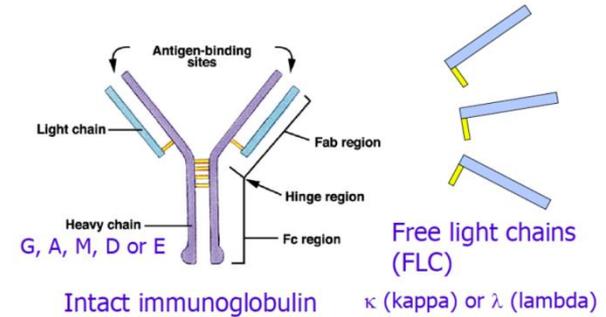
# Sensibilité des marqueurs de l'inflammation dans le diagnostic de la sclérose en plaques

	Lymphocytose > 2/mm <sup>3</sup>	Index Ig G > 0,70	BOC IgG par IEF
Sclérose en plaques (n = 182)	74%	69%	94%
Maladies neurologiques inflammatoires (n = 63)	74%	60%	73%
Maladies neurologiques non inflammatoires (n = 180)	28%	13%	4%

# CLL Kappa dans le LCS

Excès de synthèse de chaînes légères par rapport aux chaînes lourdes (10-40%)

Élimination rénale



*Emily Rimmer, University of Manitoba*

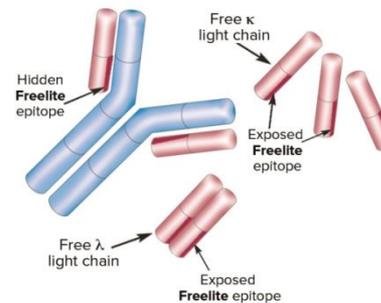
## Chaînes légères libres κ

Monomères

½ vie : 2-3 heures

Synthétisées en quantité plus importante

Plus associées au répertoire auto-immun



## Chaînes légères libres λ

Dimères

½ vie : 3-6 heures

Sérum  $\kappa/\lambda \approx 0,6$

# CLL Kappa dans le LCS - Contexte

- 1980-1990
  - Intérêt détection des chaînes légères libres Kappa dans le LCS des patients SEP
  - CLL Kappa LCS chez 84% des patients SEP, contre 2,4% pour Contrôles
  - CLL Lambda non spécifique
  - *Réponse immune IgG-Kappa dans la SEP et IgG-Lambda dans les maladies infectieuses du SNC*
  - **Corrélation entre l'Index Kappa et la présence de BOC IgG dans le LCS de patients SEP**
- Mais
  - premières techniques de dosage des CLL dans le LCS → ELISA
    - faible sensibilité
    - moins informatives que l'IEF

*Rudick R.A. et al. Ann Neurol. 1986 ; 20(1):63-9.*  
*DeCarli C. et al. Neurology. 1987;37(8):1334-8.*

6èmes JFBM

*Rudick R.A. et al. Neurology. 1989;39(7):964-8.*  
*Fagnart O.C. et al. J Neuroimmunol. 1988;19(1-2):119-32*

# CLL Kappa dans le LCS - Contexte

- Depuis 2010
  - Amélioration des techniques de dosages:
    - immuno-néphélométrie ou immuno-turbidimétrie,
  - ont permis de relancer l'intérêt pour le dosage des CLL dans le LCS, particulièrement dans la SEP
- ➔ nombreuses études publiées sur le dosage des CLL Kappa et **l'Index Kappa** dans le cadre de la SEP

The screenshot shows a web browser window displaying a PubMed search results page. The search query is "KAPPA LIGHT CHAINS + cerebrospinal fluid". The page shows 228 results. A bar chart titled "RESULTS BY YEAR" shows a significant increase in publications starting around 2010, peaking in 2023. The first result is titled "Cerebrospinal fluid kappa free light chains as biomarker in multiple sclerosis- from diagnosis to prediction of disease activity." by Hegen H, Berek K, Deisenhammer F, published in Wien Med Wochenschr. 2022 Nov;172(15-16):337-345. The page also includes options for saving, emailing, and sending to, as well as a "Log in" button for the NIH National Library of Medicine.

# Comment utiliser ce paramètre?

*Diagnostic SEP*

*Pronostic SEP*

*Réponse au traitement SEP*

## **Valeur absolue des CLL Kappa**

- ✓ Seuil de détection/sensibilité
- ✓ Automates dépendants
- ✓ Turbidimétrie/néphémétrie

## **Dosage dans le seul LCS**

Variations âge, sexe

Seuils?

**Index  $\kappa$**  = Quotient Kappa/Quotient Albumine

- ✓ Seuil?

## **Fraction intrathécale: IF $\kappa$**

- ✓ Formule complexe...

## **En complément des BOC IgG ?**

- ✓ pré-screening
- ✓ Algorithmes?

## **En remplacement des BOC IgG?**

- ✓ Binarisation = Perte d'informations?

## **Dans les cas ou 1 ou 2 BOC IgG ?**

# Comment utiliser ce paramètre?

- Valeur absolue → informatif si faible
- Quotient Kappa →  $QKappa = Kappa\ LCR / Kappa\ sérum$
- Index Kappa →  $Index\ Kappa = [(Kappa\ LCR / Kappa\ sérum) / (albumine\ LCR / albumine\ sérum)]$

- Kappa IF Reiber →

*Reiber. Diagnostics (Basel). 2019 Nov 16;9(4):194.*

$$Kappa\ IF = Kappa\ Loc / Kappa\ LCR \times 100$$

$$Kappa\ Loc = (QKappa - Kappa\ Lim) \times Kappa\ Sérum$$

$$Kappa\ Lim = 3,27 \times (QA_{Ib} + 33) - 8,2 \times 10^3$$

- Kappa IF Pressaluer →

*Presslauer S. Clin Chem Lab Med. 2019 Sep 25;57(10):1574-1586*

$$Kappa\ IF = Kappa\ Loc / Kappa\ LCR \times 100$$

$$Kappa\ Loc = (QKappa - Kappa\ Lim) \times Kappa\ Sérum,$$

$$Kappa\ Lim = 0,9358 \times QA_{Ib}^{0,6687}$$

# Kappa IF

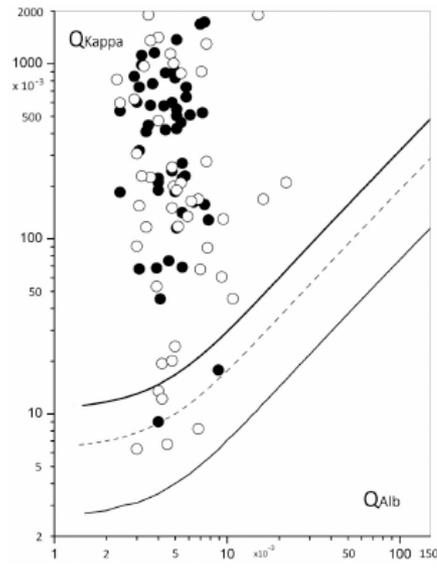
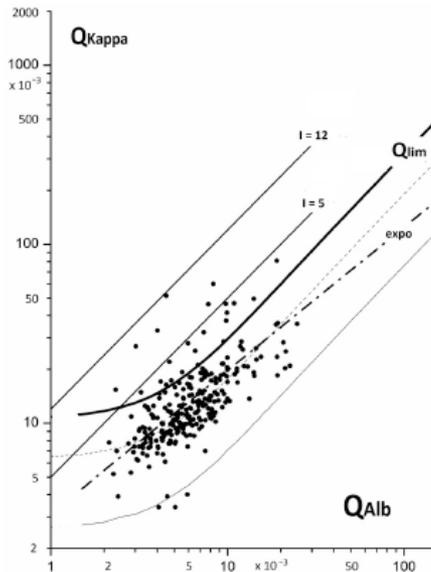
Diagnostic relevance of free light chains in cerebrospinal fluid – The hyperbolic reference range for reliable data interpretation in quotient diagrams



Hansotto Reiber<sup>a,\*</sup>, David Zeman<sup>b,c</sup>, Pavlína Kušnierová<sup>b</sup>, Esther Mundwiler<sup>d</sup>, Luca Bernasconi<sup>d</sup>

H. Reiber, et al.

Clinica Chimica Acta 497 (2019) 153–162



Article

## Reiber's Diagram for Kappa Free Light Chains: The New Standard for Assessing Intrathecal Synthesis?

Philipp Schwenkenbecher<sup>1</sup>, Franz Felix Konen<sup>1</sup>, Ulrich Wurster<sup>1</sup>, Torsten Witte<sup>2</sup>, Stefan Gingele<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup> and Thomas Skripuletz<sup>1,\*</sup>

*Diagnostics* 2019, 9, 194; doi:10.3390/diagnostics9040194

# Etude réalisée au CHU de Nantes

Etude rétrospective Mars 2019 → Décembre 2020

Analyse protéinologique du LCS et du sérum de **397 patients**

- Dosages IMMAGE 800® (Beckman Coulter®) sérums et LCS (Alb, IgG, IgA, IgM)
- IEF sur Hydrasis® (Sebia®)
  - 152 patients BOC+
  - 245 patients BOC-

Dosages sur Outilite de juillet 2020 à Février 2021

**Albumine, IgG, IgA, IgM, CLLK, CLLL sérum et LCS**

# Etude réalisée au CHU de Nantes

## Dosages CLL Kappa dans le LCS et le sérum

### Automate Optilite® (The Binding Site®)

- Méthode immuno-turbidimétrique
  - Antisérums spécifiques + échantillon + tampon de réaction
  - Formation d'un complexe Antigène-Anticorps
  - Intensité de transmission lumineuse
  - Mesure spectrophotométrique ( $\lambda$  différent selon paramètre)

Paramètre	CLL Kappa sérum	CLL Kappa LCS	CLL Lambda sérum	CLL Lambda LCS
Dilution échantillon	1/10	Pur	1/8	Pur
Autres options (dilutions)	Pur	½	Pur	½
	½	1/10	½	1/8
	1/100	1/100	1/80	1/80
	1/1000	1/1000	1/800	1/800
	1/10000	1/10000	1/8000	1/8000
Gamme de mesure (mg/L)	2,9 - 127	0,33 - 12,7	0,74-17,4	0,74 - 17,4

Tableau 6 : Dilutions et gammes de mesure paramètres Freelite Mx® Optilite®

### Limites de détection LCS (Freelite Mx Assay®)



**0,33 mg/L : CLL Kappa**

**0,74 mg/L: CLL Lambda**



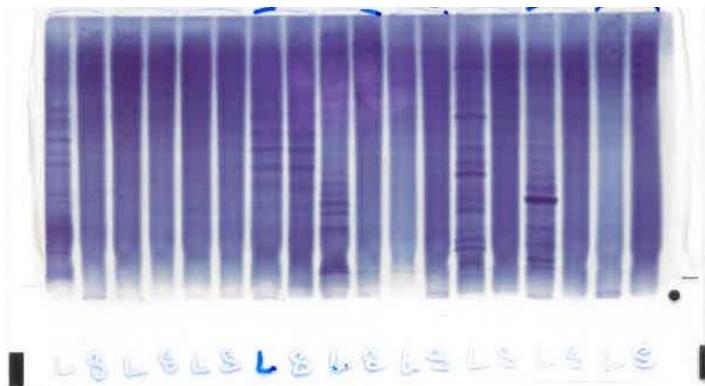
# Etude réalisée au CHU de Nantes

Etude rétrospective Mars 2019 → Décembre 2020

Analyse protéinologique du LCS et du sérum de **397 patients**

→ 152 patients BOC+

→ 245 patients BOC-



Définition de 5 groupes cliniques

*Exclusion de 26 patients*

Groupe	Total
SEP	103
SCI	36
AMNI	85
CS+MNNI	147
<b>Total</b>	<b>371</b>

# Etude réalisée au CHU de Nantes: Résultats (1)

	BOC+	BOC-	P- value
Âge	39,7	50,6	0,001*
H/F	50/102	112/133	NS
Se-Kappa (mg/L)	13,4	14,1	NS
LCS-Kappa (mg/L)	3,4	0,33	0,003**
<b>Index Kappa (Médiane)</b>	<b>49,8</b>	<b>3,6</b>	<b>&lt; 0,0001*</b>

\* Test t

\*\* Test Mann-Whitney

## Les patients BOC+

sont plus jeunes

Les femmes sont plus représentées

Présentent un Index IgG significativement plus élevé que les patients BOC- (0,76 contre 0,48).

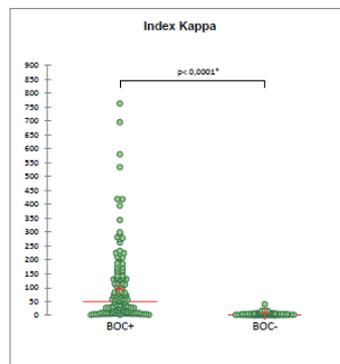


Figure 30 : Index Kappa des patients BOC+ et BOC- (Scattergram)

Présentent un Index Kappa significativement plus élevé que les patients BOC- (49,8 contre 3,6).

# Etude réalisée au CHU de Nantes

## Résultats (2)

### Patients BOC+

Corrélation entre le nombre de BOC IgG et l'index Kappa.

	Nombre de BOC											
	≤ 5			>5 et ≤10			>10 et ≤15			>15		
	Moyenne ± ET	Médiane	Min/Max	Moyenne ± ET	Médiane	Min/Max	Moyenne ± ET	Médiane	Min/Max	Moyenne ± ET	Médiane	Min/Max
n=	6			23			42			81		
H/F	2/4			12/11			13/29			23/58		
Age	51,1 ± 17	45,7	33,8-76,6	46,9 ± 19,6	49,3	15-83,2	40,6 ± 15,5	39,6	1,8-73	40,4 ± 12,5	38,9	15,6-77,1
Index Kappa	7 ± 4,6	5,2	2-13,5	7,8 ± 5,6	5,4	1,4-24,4	46,6 ± 42,1	32,1	4,5-210,1	152,5 ± 150,8	114,6	4,2-762,2
P-value	>5 et ≤10			>10 et ≤15			>15			≤ 5		
Index Kappa	0,758	0,027	0,021	0,758	<0,0001	<0,0001	0,027	<0,0001	<0,0001	0,021	<0,0001	<0,0001

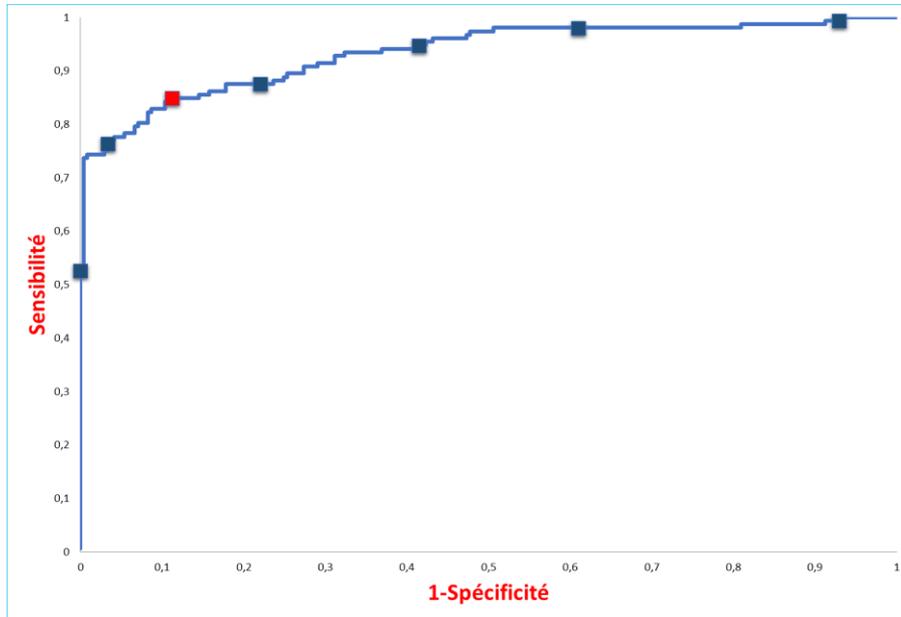
Tableau 3. Comparaison du nombre de BOC et de l'Index Kappa des 152 patients BOC+

L'index Kappa est significativement plus élevé quand le nombre de BOC IgG est plus important

- > 10 BOC IgG versus < 10 BOC IgG
- > 15 BOC IgG versus 10-15 BOC IgG

# Etude réalisée au CHU de Nantes

## Résultats (3)



Index Kappa	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
1,44	100	6,64
2,91 <sup>1</sup>	98,03	39
4,3 <sup>2</sup>	94,08	58,51
5,8 <sup>3</sup>	87,50	78,01
8,62	84,90	89,20
12,3 <sup>4</sup>	76,97	96,27
41,68	52,63	100

→ Une valeur d'Index Kappa de 8,6 permet de séparer de manière optimale les patients BOC+ et BOC-, avec une sensibilité de 84,9% et une spécificité de 89,2%.

<sup>1</sup> Valencia-Vera E. et al.; Clin Chem Lab Med. 2018.

<sup>2</sup> Agnello L. et al.; Lab Med. 2020.

<sup>3</sup> Ferraro D. et al.; Eur J Neurol. 2019.

<sup>4</sup> Pieri M. et al.; J Neuroimmunol. 2017.

# Etude réalisée au CHU de Nantes

## Résultats (4)

### Les patients SEP sont :

	SEP	SCI	AMNI	CS+MNNI
Age	38,3*	46,7	56,6	48,1
F/H	75/28*	21/15	39/46	84/63
Se-Kappa (mg/L)	13,4	12	15,1	14,2
CSF-kappa (mg/L)	6,1*	0,33	0,33	0,33
<b>Index Kappa (médiane)</b>	<b>74,3**</b>	<b>7,7</b>	<b>4,1</b>	<b>4</b>

\* Test t

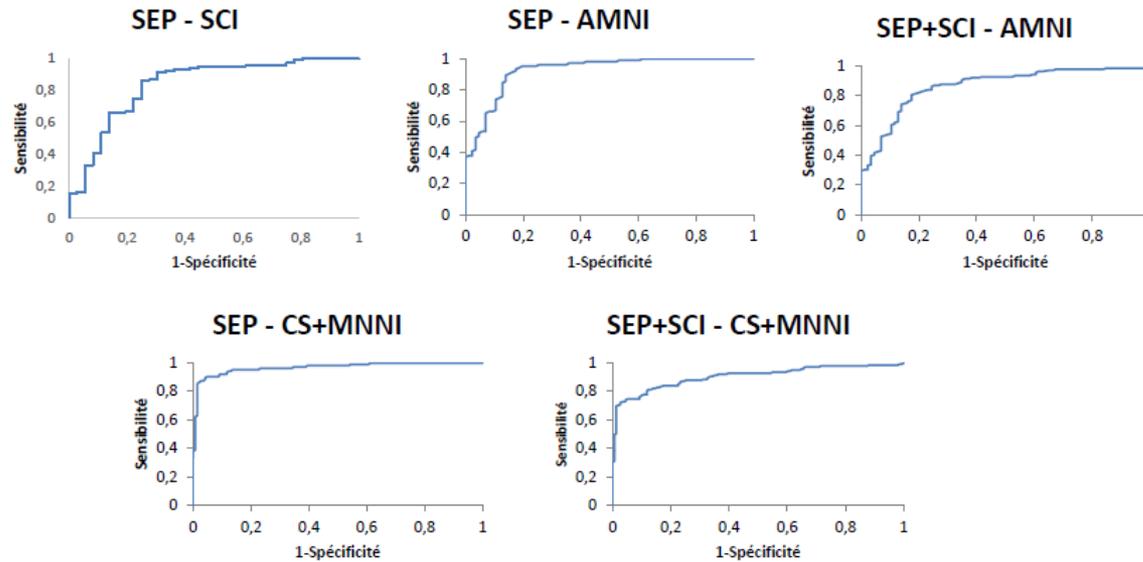
\*\* Test Mann-Whitney

- ✓ plus jeunes
- ✓ Plus fréquemment des femmes
- ✓ **très majoritairement BOC+ (95%)**
- ✓ Présentent un nombre de de BOC IgG à l'IEF plus élevé
- ✓ **Index Kappa médian = 74,3** significativement plus élevé que celui des autres groupes,

# Etude réalisée au CHU de Nantes

## Résultats (6)

ANNEXE 3: Courbes ROC évaluant la sensibilité et la spécificité de l'Index Kappa (par rapport à la détermination de BOC à l'IEF) entre les différents groupes cliniques définis



- **Valeurs seuils:**

- **Le cut-off d'Index Kappa permettant de séparer au mieux :**

- **le groupe SEP du groupe Contrôle = 13,3**
- **SEP+SCI, versus contrôle = 9,2**, avec une légère baisse de la sensibilité et de la spécificité.
- Ce cut-off de 9,2 permet également une meilleure séparation des groupes SEP+SCI et AMNI.

# Données littérature

# Valeurs usuelles des CLL kappa dans le LCS

- Dans le sérum
  - Kappa libres : 3,3 - 19,4 mg/L
  - Lambda libres : 5,7 - 26,3 mg/L
  - ratio : 0,26 - 1,65
- **Dans le LCS**
  - Beaucoup de patients avec CLL Kappa < seuil de détection (0,33 mg/L)
    - 60% étude toulousaine
    - Notre étude: 54% (214/397),  $\lambda$  80,6% (320/397)
  - Mais plus de 80% en cas de BOC-

	BOC +	BOC -
CLL Kappa < 0,33 mg/L	11,2%	80,4%
CLL Lambda < 0,74 mg/L	58,6%	94,3%

**Seuil CLL K LCS > 1 mg/L → pathologique**

# Données littérature Index Kappa

	2015	2016	2019	2019	2020	2020	2021	2021	2021	2022	2022
	Menendez -Vallarez	Zeman	Crespi	Leurs	Ferraro	Gaetani	Rosenstein	San Diaz	Vecchio	Alves Martin	Levrault
Index k	<b>10,6</b>	<b>3,2</b>	<b>5</b>	<b>6,6</b>	<b>6,2</b>	<b>7,8</b>	<b>4,6</b>	<b>3,04</b>	<b>5</b>	<b>7,25</b>	<b>8,9</b>

Pas de valeur seuil consensuelle...

Levrault, [Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.](#) 2023 Jan; 10(1): e200049.

# Données littérature Index Kappa

	2015	2016	2019	2019	2020	2020	2021	2021	2021	2022	2022
	Menendez -Vallarez	Zeman	Crespi	Leurs	Ferraro	Gaetani	Rosenstein	San Diaz	Vecchio	Alves Martin	Levrault
<b>Index k</b>	<b>10,6</b>	<b>3,2</b>	<b>5</b>	<b>6,6</b>	<b>6,2</b>	<b>7,8</b>	<b>4,6</b>	<b>3,04</b>	<b>5</b>	<b>7,25</b>	<b>8,9</b>
<b>méthode</b>	neph	turb	turb	turb	turb	turb	neph	turb	turb	neph	turb

## Pas de valeur seuil consensuelle

- ✓ Hétérogénéité des méthodes de dosages des CLL K
- ✓ Limite de détection :
  - ❖ 0,33 mg/L en turbidimétrie Optilite- Binding Site®
  - ❖ 0,06 mg/L en néphélémétrie BN - Siemens®

→ Valeurs ≠ prises en compte (0,33; 0,17, 0)

# Données littérature Index Kappa

	2015	2016	2019	2019	2020	2020	2021	2021	2021	2022	2022
	Menendez -Vallarez	Zeman	Crespi	Leurs	Ferraro	Gaetani	Rosenstein	San Diaz	Vecchio	Alves Martin	Levrault
<b>N =</b>	176	124	385	669	652	170	252	245	373	191	<b>1621</b>
<b>SEP</b>	29	17	127	284	84	38	203	45	133	39	<b>675</b>
<b>Index k</b>	<b>10,6</b>	<b>3,2</b>	<b>5</b>	<b>6,6</b>	<b>6,2</b>	<b>7,8</b>	<b>4,6</b>	<b>3,04</b>	<b>5</b>	<b>7,25</b>	<b>8,9</b>

## Pas de valeur seuil consensuelle

Nombre de sujets ≠, nombre de patients SEP ≠

### Population contrôle ≠

SEP ± SCI vs non SEP

Notre étude: 9,2 SEP+SCI mais 13,3 SEP vs contrôles

Etude SF-SEP (2022): 8,9 SEP+SCI

SEP vs AMNI

Notre étude : 13,2

Etude SF-SEP (2022) : 11,6

# Données littérature Index Kappa

	2015	2016	2019	2019	2020	2020	2021	2021	2021	2022	2022
	Menendez -Vallarez	Zeman	Crespi	Leurs	Ferraro	Gaetani	Rosenstein	San Diaz	Vecchio	Alves Martin	Levrault
<b>N =</b>	176	124	385	669	652	170	252	245	373	191	<b>1621</b>
<b>SEP</b>	29	17	127	284	84	38	203	45	133	39	<b>675</b>
<b>Index k</b>	<b>10,6</b>	<b>3,2</b>	<b>5</b>	<b>6,6</b>	<b>6,2</b>	<b>7,8</b>	<b>4,6</b>	<b>3,04</b>	<b>5</b>	<b>7,25</b>	<b>8,9</b>
<b>méthode</b>	neph	turb	turb	turb	turb	turb	neph	turb	turb	neph	turb

## Pas de valeur seuil consensuelle

Hétérogénéité des méthodes de dosages des CLL K

→ Limite détection ≠

Nombre de sujets,

Nombre de SEP

SEP seul ou avec SCI versus quel groupe

6èmes JFBM

Sensibilité 90-95%

Spécificité 80-90%

VPP 50-95%

VPN 85-99%

# Données Littérature: Facteurs influençant (ou pas) l'index Kappa

675 patients SEP inclus

## OUI

- Age
  - ↗ age = ↘ index Kappa
- Genre
  - Index kappa F > H
- Maladie active
  - Index plus élevé

## NON

- Phénotype SEP
- Corticoïdes avant PL
- Type d'événement clinique
- Méthode de dosage
- Congélation des échantillons

# Données Littérature: Facteurs influençant (ou pas) l'index Kappa

## Méta-analyse

Table 1. Influence factors on kappa free light chain (KFLC) concentrations.

Investigated Pre-Analytic Impact Factor	Influence on KFLC Concentration
 patient-related (renal dysfunction, age)	lower KFLC indices and KFLC IF in renal dysfunction; more false negative results using KFLC index
patient-related (sex)	not entirely clear (suggestion of higher concentration in females)
 blood contamination of CSF	no influence on CSF KFLC concentrations (up to 20,000 erythrocytes/mL CSF); no influence on Reiber's diagram for KFLC (Reiber et al., 2019, Ref. No. 25)
storage duration and temperature usage of EDTA or serum tubes	no influence (up to 14 days by either room temperature or 4 °C); no influence (usage of EDTA or serum tube)
acute first-line therapy (intravenous methylprednisolone) acute second-line therapy (plasmapheresis, immunoadsorption, intravenous immunoglobulins)	decrease of serum KFLC concentrations (28% after 1000 mg, 40% after 2000 mg, 49% after 5000 mg) no influence
disease-modifying therapy (interferon $\beta$ -1a, fingolimod, alemtuzumab)	no influence
experimental therapy (intrathecal rituximab)	significant increase of CSF KFLC concentrations (no influence on serum concentrations)

Cells 2021, 10, 3056. <https://doi.org/10.3390/cells10113056>

# Place en clinique

Diagnostic

Progression

Pronostic

# Diagnostic

Algorithm Used for KFLC Calculation	Diagnostic Sensitivity (CI)	Diagnostic Specificity (CI)	p-Value
Reiber's diagram for KFLC: $Q_{\text{Kappa}}(\text{lim}) = (3.27 (Q_{\text{Aib}}^2 + 33)^{0.5} - 8.2) \times 10^{-3}$	97% (94%, 99%)	75% (53%, 97%)	<0.0001
Presslauer's non-linear function: $\text{KFLC}_{\text{Lim}} = 0.9358 \times Q_{\text{Aib}}^{0.6687}$	91% (78%, 100%)	91% (69%, 100%)	<0.0001
Senel's linear function (2019): $Q_{\text{KFLC}} = 14.85 + 2.41 \times Q_{\text{Aib}}$	95% (78%, 100%)	94% (92%, 95%)	0.0091
KFLC index *: $Q_{\text{KFLC}}/Q_{\text{Aib}}$	87% (82%, 92%)	87% (83%, 91%)	<0.0001
KFLC quotient **: CSF KFLC/serum KFLC	88% (79%, 96%)	90% (77%, 100%)	<0.0001
CSF KFLC concentration ***	86% (80%, 92%)	91% (86%, 96%)	<0.0001

78-100%

53-100%

# Progression

- 214 patients avec événement clinique évocateur de SEP, suivi 5 ans
- Index Kappa > **6,6**
  - Associé à une nouvelle poussée
  - ≠ BOC
  - Meilleure performance des critères Mc Donald avec index Kappa que BOC

**Risque de 2<sup>ème</sup> poussée x 2 tous les + 100 d'index Kappa**

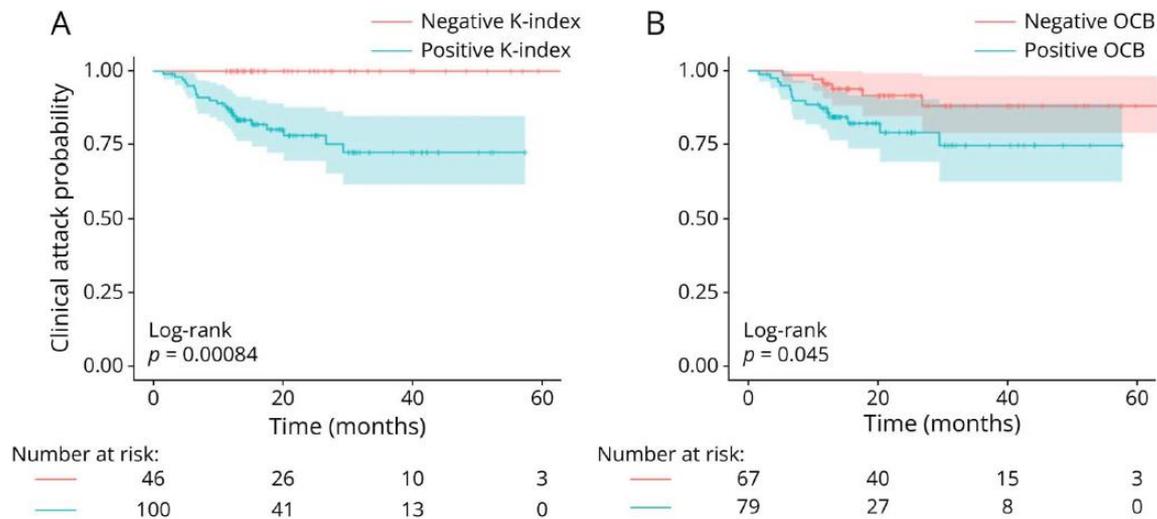
*Arambide et al, Brain 2022;*

*Berek et al Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation 2021*

# Risque CIS → SEP

- Méta-analyse 2018
  - 334 patients
  - Index Kappa élevé augmentait la probabilité de conversion de SCI en SEP
- Etude 2023

**Figure 3** Survival Analysis Evaluating Clinical Attack Occurrence in Patients With CIS According to Their Binary K-Index and OCB Status



The figure shows the time to clinical attack occurrence in patients with CIS according to their positive (blue line) or negative (red line) K-index status (panel A) and their positive (blue line) or negative (red line) OCB status (panel B). CIS = clinically isolated syndrome; OCB = oligoclonal band.

*Levrant M. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200156. doi:10.1212/NXI.000000000200156*

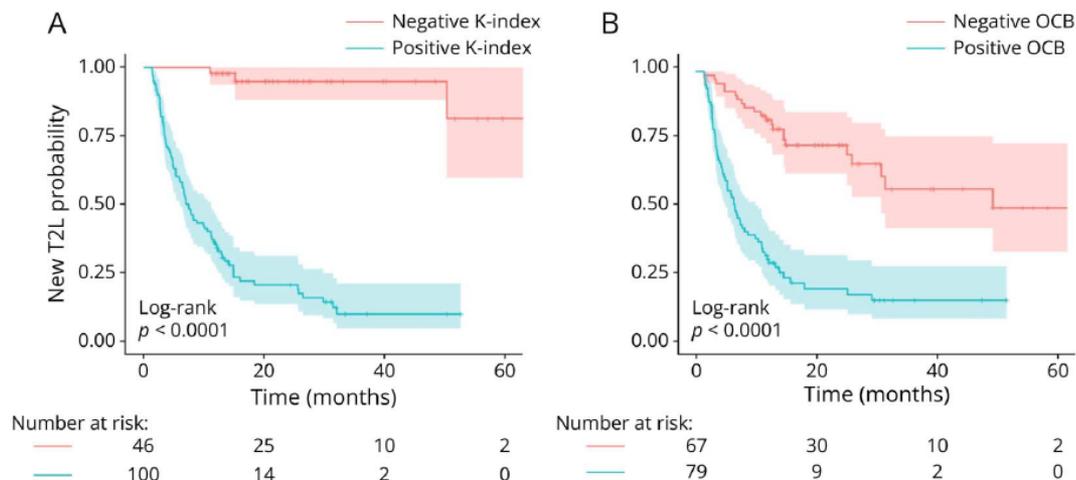
# Risque MRI → SEP

RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## Kappa Free Light Chain Index Predicts Disease Course in Clinically and Radiologically Isolated Syndromes

**Figure 2** Survival Analysis Evaluating New T2L Occurrence in Patients With CIS According to Their Binary K-Index and OCB Status



The figure shows the time to new T2L in patients with CIS according to their positive (blue line) or negative (red line) K-index status (panel A) and their positive (blue line) or negative (red line) OCB status (panel B). OCB = oligoclonal band; T2L = T2-weighted MRI lesions.

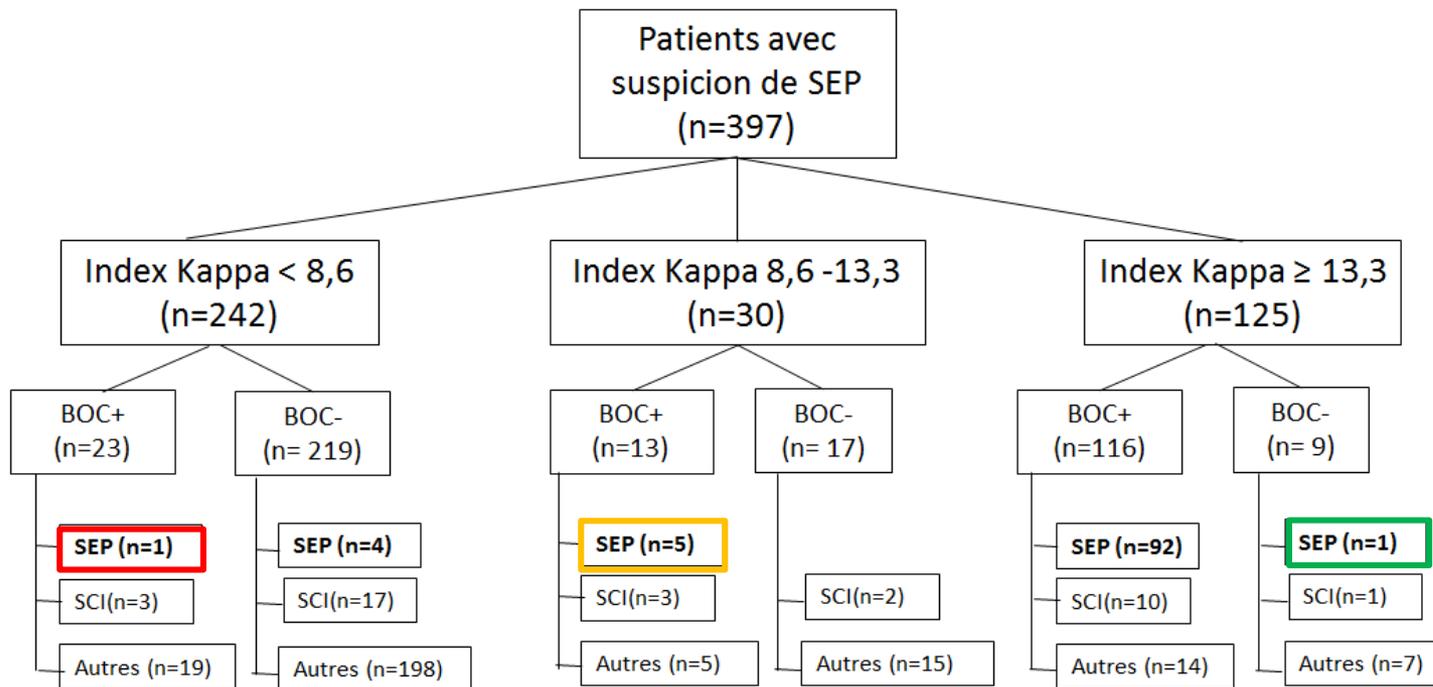
Levrant M. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200156. doi:10.1212/NXI.0000000000200156

# Place en pratique

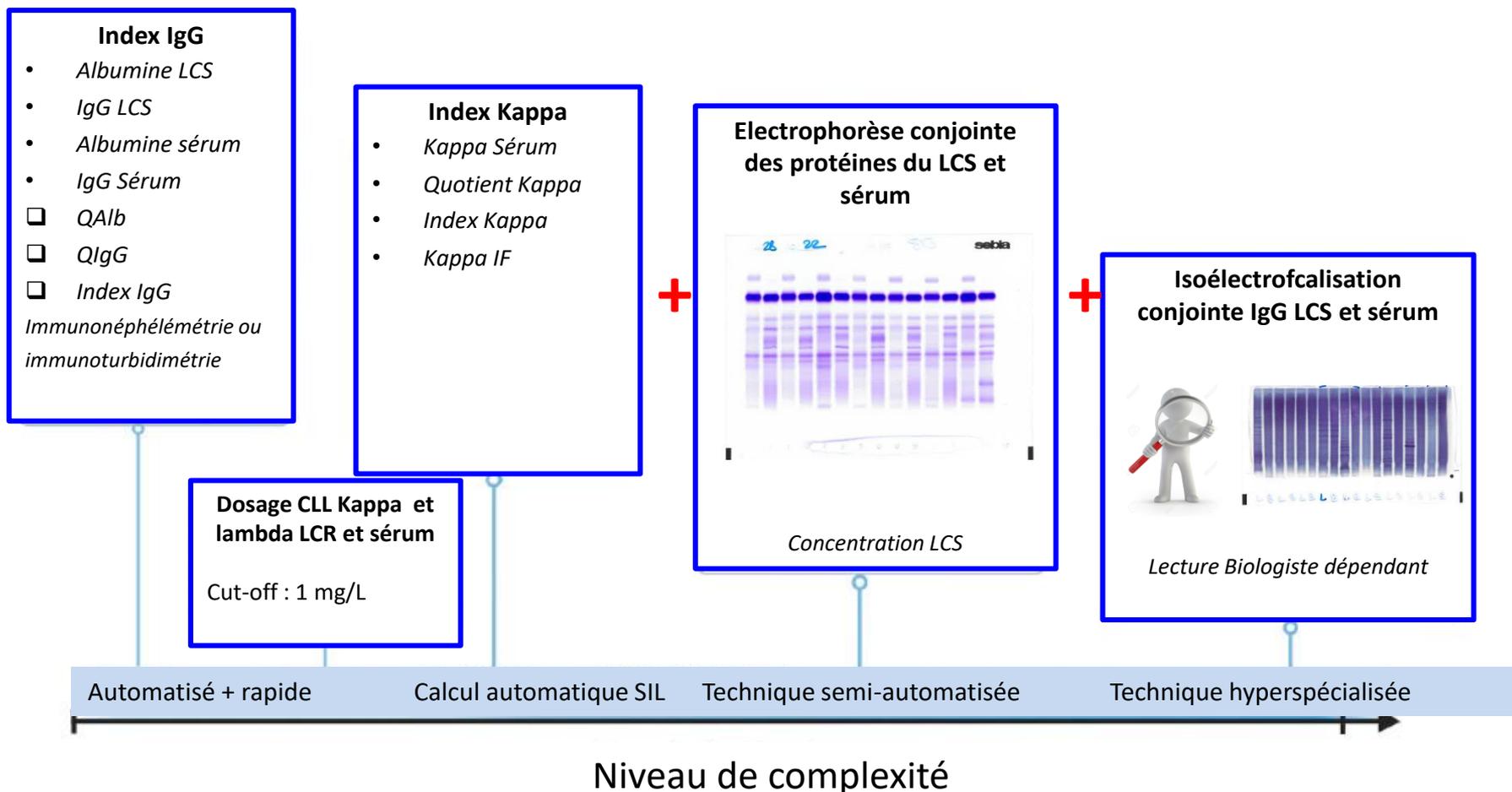
- Index Kappa: marqueur biologique potentiel de la SEP
  - En complément de la recherche de BOC plutôt que seul
  - Gain de spécificité surtout (Spécificité IEF: 69%)
- Résultat rapide, quantitatif, opérateur-indépendant
- Dosage des paramètres sur même automate pour éviter variabilités
  - Abaissement seuil de quantification des CLL dans le LCS?
- Intérêt d'un algorithme décisionnel

# Proposition d'algorithme

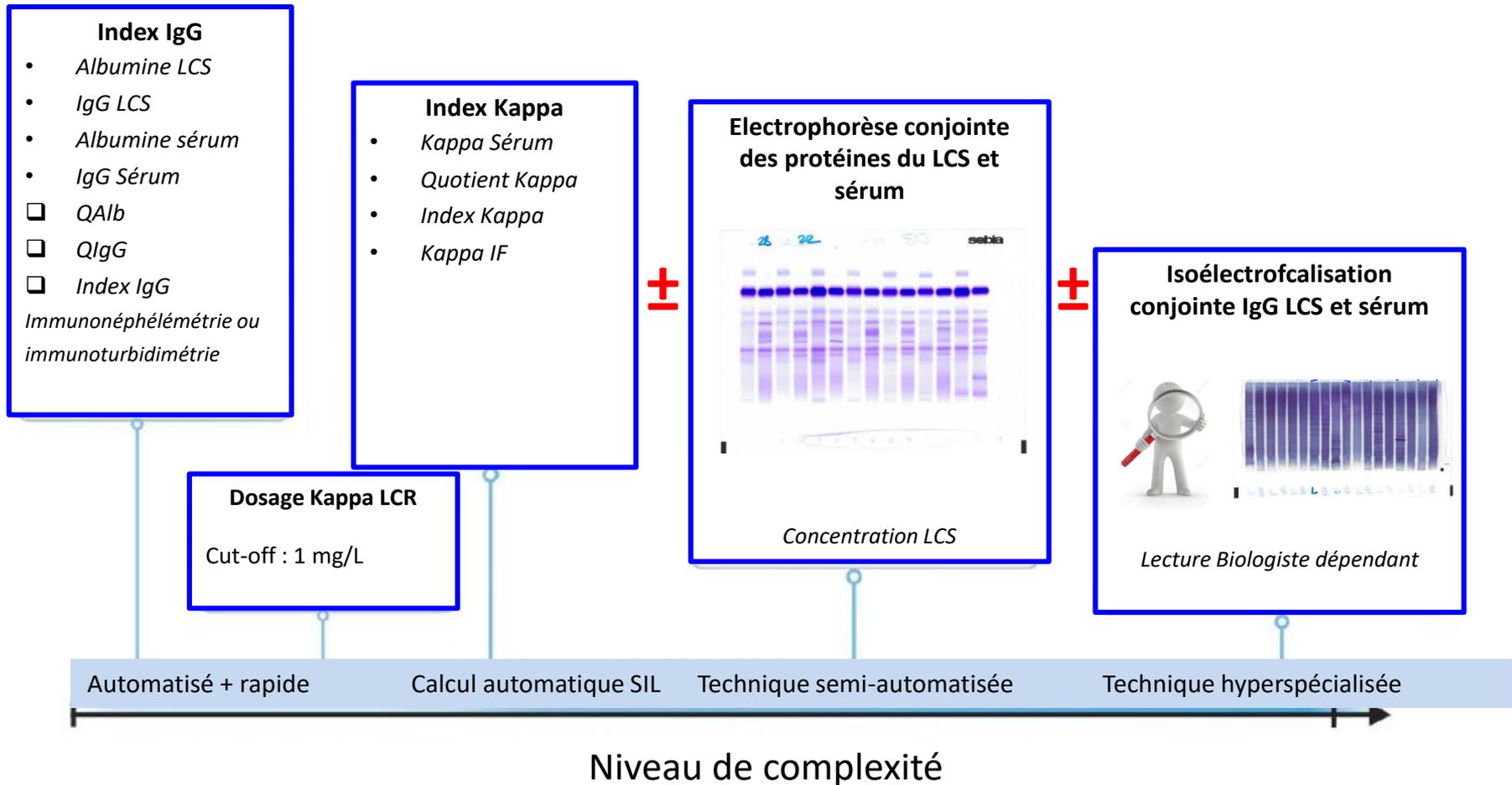
- Développé par certains auteurs (*Valencia-Vera E. et al.; Clin Chem Lab Med. 2018, Marlas M et al 2022*)
- **Notre étude**
  - **BOC+ vs BOC-** - cut-off de **8,6** → VPP 99% et VPN 80%
  - **Partie 2: SEP vs Contrôles** cut-off de **13,3** → VPP 99% et VPN 40%



# Exploration biologique SEP aujourd'hui



# Exploration biologique SEP demain?



# Take home message

- **Dosage CLL kappa dans le LCR**
  - Résultat quantitatif
  - Plus rapide que l'IEF
  - Facilement automatisable
  - Adaptée à de grandes séries de patients
  - Moins coûteuse
  - Valeur du seuil d'Index Kappa (cut-off) doit être mieux définie
  - Harmonisation/standardisation des techniques de laboratoire souhaitable

**→ place de choix dans le diagnostic de la SEP**

**Intégration dans la prochaine révision des critères de McDonald?**

6èmes JOURNÉES  
FRANCOPHONES  
**JFBM**  
DE  
BIOLOGIE  
MÉDICALE

11-13  
OCTOBRE  
2023

ANTIPOLIS  
PALAIS DES CONGRÈS  
ANTISES - JUAN-LES-PINS

ACNBH

[www.jfbm.fr](http://www.jfbm.fr)

*Merci pour votre attention*



6èmes JFBM

