

## Profil électrophorétique des protéines du LCR au cours d'affections à manifestations neurologiques.

F. AYEDI<sup>1</sup>  
A. BIBI<sup>1</sup>  
CH. TRIKI<sup>2</sup>  
CH. MHIRI<sup>2</sup>  
F. ELLOUZ<sup>1</sup>

L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) en pathologie humaine comporte différents volets : cytologique, biochimique, immunologique, bactériologique... Elle est réalisée dans différentes circonstances pathologiques : diagnostic d'une méningite, mise en évidence d'une hémorragie méningée, d'une compression du tissu nerveux ou étude d'une réponse immunitaire au cours de diverses maladies neurologiques.

Pendant longtemps, l'analyse chimique du LCR a été limitée à la détermination de la protéinorachie, de la glycorachie et de la chlorurorachie, ces paramètres étant complémentaires de l'analyse bactériologique.

Depuis quelques années, la biochimie du LCR a fait des progrès considérables, permettant de donner une signification aux variations pathologiques de certains de ces constituants et d'apporter des éléments de diagnostic et de pronostic indispensables en pathologie neurologique. A ce titre, les protéines sont les molécules les plus intéressantes à étudier.

L'étude électrophorétique des protéines du LCR a permis de préciser et de classer les différentes modifications des profils protéiques faisant apparaître l'importance relative des processus de transsudation et de sécrétion dans les affections neurologiques, s'accompagnant d'une modification qualitative ou quantitative de la protéinorachie.

L'étude des protéines du LCR vise en particulier trois buts :

- évaluer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique,
- déceler l'existence d'une réaction immune à l'intérieur du système nerveux,
- déceler la présence d'une maladie dégénérative du système nerveux central.

En Tunisie, peu d'études basées sur l'aspect des protéines du LCR à l'électrophorèse ont été réalisées ; nous avons essayé dans ce travail d'appliquer la classification de Schuller et Delasnerie sur des LCR prélevés au cours d'affections à manifestations neurologiques.

Ainsi, nous rapportons les résultats de l'analyse électrophorétique des protéines du LCR chez une population de 78 patients hospitalisés dans le service de neurologie durant l'année 1997, tout en essayant de les commenter dans l'état actuel des connaissances sur ces protéines et en fonction de la pathologie primitive.

<sup>1</sup> Laboratoire de Biochimie.  
CHU Habib Bourguiba.Sfax.

<sup>2</sup> Service de Neurologie.  
CHU Habib Bourguiba.Sfax.

### Matériel et méthodes

#### Matériel.

L'échantillon est composé de 78 patients ( 42 hommes et 36 femmes ) âgés de 2 à 77 ans, hospitalisés dans le ser-

vice de neurologie de l'hôpital Habib Bourguiba de Sfax, pour différentes pathologies .

L'électrophorèse des protéines du LCR a été toujours indiquée devant un problème diagnostique.

## Profil électrophorétique des protéines du LCR

Pour la pathologie infectieuse où le diagnostic est facilement posé sur l'étude cytochimique et bactériologique du LCR, l'électrophorèse n'est pas indiquée ; elle n'a été réalisée que dans deux cas devant une étude cytobactériologique négative.

Chaque patient a été classé rétrospectivement dans l'une des catégories cliniques suivantes (Tableau I).

### Méthodes

La protéinorachie a été déterminée par opacimétrie après

précipitation des protéines à froid par l'acide trichloracétique.

Toute protéinorachie totale < 500 mg/l a été considérée comme normale.

La protéinorachie étant faible, nous avons procédé à une concentration des LCR pour permettre une bonne visualisation des différentes fractions protéiques par électrophorèse à l'aide de tubes concentrateurs (Helena) munis d'une membrane d'ultrafiltration d'un point de coupure

**Tableau I.** Classification des patients en fonction de leur pathologie primitive.

Type de pathologie	Nombre de patients	Pourcentage(%)
Pathologie infectieuse	2	2,6
Pathologie inflammatoire	31	39,7
Tumeurs	5	6,4
Pathologie dégénérative	8	10,3
Pathologie vasculaire	7	9
Autres pathologies	25	32

de 20000 Daltons.

L'électrophorèse des protéines a été pratiquée sur gel d'agarose (Hydragel Proteine Sebia\*) . Les bandes ont été colorées à l'amidoschwartz.

La lecture a été réalisée sur intégrateur Hyrys Sebia\*.

A partir des résultats de la protéinorachie totale et de la séparation électrophorétique, nous avons pu déduire les valeurs absolues de l'albuminorachie et adopter ainsi la classification de Schuller et Delasnerie (1977) .

Cette classification décrit cinq profils neuro-immunitaires en considérant : la concentration rachidienne d'albumine exprimée en valeur absolue et celle d'IgG en valeur relative par rapport aux protéines du LCR. Les 5 profils pouvant être rencontrés sont décrits dans le tableau II (1,2) :

### Résultats

Les résultats de la protéinorachie montrent des valeurs allant de 100 à 3200 mg/l .

Les différentes valeurs sont résumées dans le tableau III.

En fonction des valeurs de la protéinorachie , des tracés électrophorétiques ainsi que des pathologies primitives , nous avons essayé d'adopter la classification de Schuller.

#### Pathologie infectieuse.

L'électrophorèse des protéines du LCR a été pratiquée chez deux patients dans une première étape de diagnostic où les examens bactériologiques se sont révélés négatifs . Une encéphalite herpétique et une méningo-encéphalite ont présenté toutes les deux un profil inflammatoire avec des protéinorachies totales normales.

#### Pathologie inflammatoire

Sur les 31 LCR de sujets ayant une pathologie inflammatoire, 19 (soit 61,3 %) ont présenté un profil normal et les 12 autres ( soit 38,7 %) des perturbations plus ou moins importantes en fonction de la pathologie primitive .

Dans le tableau IV figurent les 5 types de pathologies inflammatoires rencontrées ainsi que les résultats correspondants.

## article original

**Tableau II.** Profils rencontrés à l'électrophorèse des protéines du LCR

Profil	Albuminorachie	IgG du LCR	Commentaires
Normal	< 334mg/l	< 0.15	-Protéinorachie totale normale -Aspect des protéines en électrophorèse voisin de celui du sérum avec toutefois une préalbumine importante et une fraction " tau " caractéristique.
Transsudat non inflammatoire	> 334mg/l	< 0.15	
Inflammatoire	< 334mg/l	>0.15	
Transsudat inflammatoire	> 334mg/l	> 0.15	
Méningite	> 334mg/l	> 0.15 (IgG supérieure à celle qui résulterait du seul processus transsudatif)	Phénomène transsudatif associé à une réaction immunitaire locale.

**Tableau III.** Répartition des protéinorachie totales sur les 78 LCR étudiés.

Protéinorachie	Nombre	Pourcentage (%)
100mg/l<protéinorachie<500mg/l	58	74,4
500mg/l<protéinorachie<800mg/l	11	14,1
Protéinorachie>800mg/l	9	11,5

**Tableau IV.** Profil des protéines du LCR au cours de la pathologie inflammatoire.

Pathologie	Profil normal	Profil inflammatoire oligoclonal	Profil inflammatoire non oligoclonal	Profil transsudatif	Total
SEP	6	8	0	0	14
Neuro-Behcet	4	0	4	0	8
Neuropathie périphérique	2	1	1	0	4
PRN	2	0	0	2	4
PESS	0	1	0	0	1
Total	14	10	5	2	31

SEP :Sclérose en plaques, PRN :Polyradiculonévrites, PESS: Panencéphalite sclérosante subaigüe

## Profil électrophorétique des protéines du LCR

### Les tumeurs

L'électrophorèse des protéines du LCR a été pratiquée chez 5 patients présentant un syndrome tumoral .

Les résultats sont décrits dans le tableau V.

### La pathologie dégénérative.

8 LCR de sujets présentant une pathologie dégénérative ont été analysés (atrophie cérébelleuse :n=3 , maladie de Parkinson , chorée , syringomyélie ...)

Les tracés électrophorétiques étaient tous normaux avec des protéinorachies toutes inférieures ou égales à 750 mg/l.

### La pathologie vasculaire.

L'électrophorèse pratiquée chez les patients présentant

des pathologies vasculaires a montré un aspect perturbé dans tous les cas (Tableau VI)

### Autres pathologies

25 LCR provenaient de sujets présentant diverses pathologies :

- 3 hypertensions intra-crâniennes (HTIC).
- 5 leucodystrophies (LD), 1 mucopolysaccharidose (MPS).
- 5 maladies musculaires .
- 6 pathologies du nerf optique.
- 1 retard mental et autres...

Les résultats sont résumés dans le tableau VII.

**Tableau V.** Profil des protéines du LCR au cours de la pathologie tumorale.

Pathologie	Profil normal	Transsudat inflammatoire	Total
Neurinome	2	0	2
Recklinghausen	0	1	1
Tumeur intramédullaire	0	1 (élévation des $\alpha$ 1 globulines)	1
Méningite carcinomateuse	0	1	1
Total	2	3	5

**Tableau VI.** Profil des protéines du LCR au cours de la pathologie vasculaire

Pathologie	Profil normal	Profil normal avec élévation des $\beta$ 1 globulines	Profil inflammatoire	Transsudat inflammatoire	Total
AVC ischémique	1	0	2	0	3
thrombophlébite cérébrale	1	2	0	0	3
Malformation vasculaire	0	0	0	1	1
Total	2	2	2	1	7

**Tableau VII.** Profil des protéines du LCR au cours de pathologies diverses.

Pathologie	Profil normal	Profil normal avec élévation des $\beta$ 1 globulines	Transsudat non inflammatoire	Total
HTIC	2	1	0	3
Maladies métaboliques	3	0	3	6
Maladies musculaires	3	0	2	5
Retard mental	0	0	1	1
Autres	10	0	0	10
Total	18	1	6	25

## Discussion

Notre étude nous a permis de mettre en évidence des modifications plus ou moins importantes des profils électrophorétiques dans différentes pathologies .

Nous avons essayé d'interpréter ces profils selon la classification de Schuller et Delasnerie .

Dans ce mode d'interprétation, l'albumine du LCR intervient comme le témoin des protéines d'origine plasmatique ; l'albuminorachie n'est habituellement jamais supérieure à 334 mg/l .Toute augmentation de sa valeur peut être considérée comme un phénomène pathologique dû à l'accroissement des échanges entre le sang et le LCR (1).

Dans le sérum, la concentration d'IgG est voisine de 10 à 12g/l et celle des protéines totales voisine de 70g/l .L'IgG en valeur relative ne doit donc jamais dépasser 0,15.

Au niveau du LCR , Schuller et Delasnerie (1) considèrent que cette valeur de 0,15 constitue la limite supérieure des IgG dans un liquide type transsudat , au dessus de 0,15 le résultat traduit le caractère inflammatoire du LCR.

En effet, l'augmentation des IgG du LCR se produit aussi bien dans les processus de transsudation que lors d'une synthèse locale par les cellules immuno-compétentes

- Dans le premier cas ,l'augmentation des IgG est accompagnée d'une augmentation de l'albumine ; dans le second, l'élévation isolée des IgG rend compte du caractère inflammatoire du LCR.

- Dans la pathologie infectieuse ,les deux LCR étudiés montrent un profil inflammatoire où l'absence de protéinorachie élevée permet d'écarter un processus de transsudation exagérée ; l'augmentation des gammaglobulines doit être rapportée à une synthèse locale .

Ce phénomène est d'ailleurs décrit dans la littérature : le passage de lymphocytes et de macrophages à travers les parois capillaires a pu être suivi et démontré grâce à la microscopie électronique au cours de l'encéphalite herpétique expérimentale (3).

Toutefois la synthèse intrathécale d'immunoglobulines est un paramètre lié à l'évolution : elle survient précocement et diminue très rapidement au cours des méningites bactériennes traitées par antibiotiques ce qui expliquerait les valeurs relatives peu élevées des gammaglobulines au niveau de ces deux LCR ( 17 et 28 % ).

- Dans la pathologie inflammatoire, les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) présentent une cytologie du LCR peu modifiée : moins de 5 lymphocytes /mm<sup>3</sup> .et une protéinorachie totale normale avec toutefois une augmentation relative du taux des gam-

maglobulines ( > 15 % ) et profil oligoclonal à l'électrophorèse dans 57,2 % des cas .

Cette élévation du taux des gammaglobulines est indépendante du taux sérique. En effet , l'électrophorèse des protéines sériques montre une bande homogène normale au niveau de la zone des gammaglobulines , ce qui confirme tout à fait l'autonomie de l'immunité intrathécale par rapport à l'immunité générale : il ne s'agit pas d'un équilibre entre les deux milieux circulants.

L' aspect oligoclonal constitue un argument en faveur à la fois de la sécrétion intrathécale et de la stimulation d'un nombre réduit de clones lymphocytaires (4).

La synthèse intrathécale (SIT) de gammaglobulines et leur aspect oligoclonal à l'électrophorèse sont les modifications essentielles du LCR au cours de la SEP (2,3,5). Notre étude n'a révélé la SIT de gammaglobulines que dans 57,2 % des cas alors que certaines équipes (3,4,6,7) la retrouvent dans 80 % des cas au moins .

Le profil normal rencontré chez le reste des patients atteints de SEP (42,8 %) serait en rapport avec un stade précoce ou tardif de la maladie. L'utilisation d'une technique de séparation des protéines plus performante telle que l'isoélectrofocalisation (8), ou l'immunofixation (9) permettrait de déceler plus de cas positifs.

Chez les patients atteints de maladie de Behcet , l'électrophorèse des protéines du LCR a présenté un profil normal dans 50 % des cas et une augmentation relative des gammaglobulines autour de 17 % dans les 50 % restants.

En effet , les rares cas observés à la Salpêtrière (3) montrent un LCR inflammatoire lors de ce syndrome avec toutefois un profil oligoclonal décrit dans 20 % des cas de Neuro-Behcet (6).

Deux des neuropathies inflammatoires offrent un profil normal .

Un profil inflammatoire non oligoclonal est rencontré chez un patient ; un profil inflammatoire oligoclonal est retrouvé chez un autre : c'est le cas d'une névrite optique . Dans ce cas , l'aspect oligoclonal des gammaglobulines pourrait évoquer une SEP tout en sachant qu'une névrite optique isolée constitue la première manifestation de la SEP et s'accompagne d'une SIT de

gammaglobulines : 20 à 25 % des SEP " bénignes " n'auront que quelques poussées régressives de ce type (3,10).

Chez les patients atteints de polyradiculonévrites (syndrome de Guillain-Barré), l'absence d'une hyperprotéinorachie considérable (10 g/l) et d'une SIT de gammaglobulines classiquement décrites au cours de ce syndrome (3,6) , semblent en rapport avec la forme de l'atteinte et son évolution. En effet , au cours de la phase primaire de progression de la maladie , les IgG totales du LCR ne dépassent pas les 75 mg/l ; elles peuvent atteindre 240 mg/l lors de la stabilisation des paralysies, puis régressent dans un troisième temps (130 mg/l) . Un profil oligoclonal est par ailleurs rencontré dans 60 % des cas (3,6).

Enfin chez la patiente atteinte de panencéphalite sclérosante sub-aiguë (PESS), nous avons retrouvé un profil inflammatoire avec une distribution oligoclonale des gammaglobulines rachidiennes traduisant une réaction immunitaire locale très intense. Ce profil est d'ailleurs décrit dans 100 % des PESS (6)

Dans la pathologie tumorale, nous avons noté des modifications dans la composition protéique du LCR chez 3 patients parmi 5. Il s'agit d'une hyperprotéinorachie considérable (jusqu'à 3,2 g/l) associée à un profil transsudatif .

Ces modifications traduisent une altération de la barrière hémato-méningée devenant plus perméable aux protéines plasmatiques .

Par ailleurs, une élévation franche des  $\alpha$ 1globulines a été retrouvée chez un patient . En effet de nombreux antigènes carcino-embryonnaires ont cette mobilité en particulier l'alpha foetoprotéine (3).

La protéinorachie et l'électrophorèse normales retrouvées chez le reste du groupe sont expliquées par la localisation tumorale (il s'agit dans les 2 cas d'un neurinome et non de tumeur du système nerveux central.)

Dans la pathologie dégénérative, l'électrophorèse des protéines du LCR semble avoir un intérêt diagnostique très minime par rapport aux autres explorations (scanner, IRM...)

En effet , une discrète hyperprotéinorachie entre 0,5 et 1 g/l

est fréquente et banale sans réaction inflammatoire intrathécale démontrée ; en particulier l'aspect oligoclonal n'y semble pas observé (3).

Dans la pathologie vasculaire, la principale modification rencontrée dans ce groupe de pathologies est l'apparition d'un profil inflammatoire associé ou non à une élévation des  $\beta$ 1globulines .En effet, au cours des accidents ischémiques , le LCR peut demeurer normal ou avoir le profil d'un transsudat léger ; une réaction inflammatoire secondaire est possible .

Une élévation des protéines spécifiques du LCR ( tau ,protéine basique...) correspondant aux  $\beta$ 1 globulines peut apparaître au cours d'un infarctus cérébral (3).

Dans le groupe des pathologies diverses , l'analyse des protéines du LCR n'a révélé aucune altération spécifique de la pathologie primitive. Une étude plus approfondie des enzymes (acétylcholinestérase...), des divers anticorps ainsi que de certains métabolites (phénylalanine, acide neuraminique, mucopolysaccharides...) devrait apporter des informations utiles au diagnostic (11)

### Conclusion

Plusieurs auteurs s'accordent à reconnaître à l'électrophorèse des protéines, un intérêt majeur dans le diagnostic des maladies neurologiques, beaucoup plus qu'au dosage des immunoglobulines dans le LCR.

L'électrophorèse des protéines rachidiennes offre un intérêt diagnostique majeur au cours des pathologies infectieuses et inflammatoires .En effet, l'aspect oligoclonal des gammaglobulines permet de poser le diagnostic de SEP ou de PESS .Par contre en cas de maladie de Behcet, de PRN ou de neuropathie inflammatoire, un aspect transsudatif ou inflammatoire du LCR associé à la valeur de la protéinorachie ne permet pas de poser le diagnostic en l'absence du reste de l'examen ( clinique, imagerie...).

Par ailleurs , l'électrophorèse des protéines du LCR présente un intérêt dans le suivi des malades atteints de méningites , de SEP ou de polyradiculo-névrites (3).

Au cours des autres pathologies vasculaires, tumorales,

dégénératives... l'apport de l'analyse électrophorétique est très minime par rapport aux autres explorations (scanner ,IRM...) Une analyse d'autres métabolites dans le LCR (enzymes ,acide urique ,acide beta-hydroxy butyrique , anticorps ,fractions du complément...) serait probablement d'un apport non négligeable dans d'autres pathologies neurologiques, endocriniennes ou métaboliques...

De cette brève étude émerge une conclusion bien claire : l'électrophorèse des protéines rachidiennes présente un intérêt majeur au cours de certaines affections neurologiques. Toutefois, le manque d'études récentes et les données encore très pauvres dans le domaine de l'analyse du LCR prouvent que tout reste à faire et que l'exploration du LCR est loin d'être terminée.

### Références

- 1- Schuller E. Le liquide céphalo-rachidien EMC – Neurologie-17-028-B-10-1993-28p
- 2- Sharief MK, Keir G.,Thompson EJ. Intrathecal synthesis of IgM in neurological diseases : a comparison between detection of oligo clonal bands and quantitative estimation J.Neur.Surg.1990-96, 131-142
- 3- Sleck A , Kappos L, Liblau R. Aspects neuro-immunologiques des affections touchant le système nerveux, EMC neurologie –17-003-K10.1998-5p
- 4- Rolak LA, Beck RW , Paty DW , Tourtelotte WW , Whitaker JN, Rudick RA. Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis. Neurology 1996, 46 :368-372.
- 5- Rumbach L, Grucker M, Kiesmann M, Warter JM, Collard M. Analyse biochimique du liquide céphalo-rachidien au cours de la sclérose en plaques . Etude de différentes formules. Path.Biol.,1988,36,n° 10, 1217-1220.
- 6- Mussini JM. Sclérose en plaques EMC neurologie 17074-B10 (3-1978) 26 p
- 7- Reiber H. Cerebrospinal fluid –Physiology analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. Multiple sclerosis (1998) 4,99-10.
- 8- Pellae J, Houlbert C, Nourry M, Themint JP, Frenkiel J, Bereksi D. Apport du dosage des protéines couplé à l'électrophorèse dans le LCR au diagnostic de sclérose en plaques :Expérience du centre Hospitalier d'Alençon Biologie prospective-Comptes rendus du 9<sup>ème</sup> colloque de pont-à-Mousson-1997 .pp335-338.
- 9- Anderson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cotago I, Fredman P, Schuller E. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of

## Profil électrophorétique des protéines du LCR

---

multiple sclerosis : a consensus report.  
J.Neurosurg.Psy,1994 ;57 :897-902.

**10-** Doré D. Le LCR et les liquides d'épanchement  
Biochimie clinique – Ed Maloine 1994 pp 435-447.

**11-** Caudie C,Kaya Cl, Vergne A, Confravreux C, Quincy Cl.  
Apport de l'électrophorèse et de l'immunofixation dans  
l'étude des protéines du LCR au cours des maladies inflam-

matoires du SNC. Partenaires biologie - Groupe diagnostic  
Beckman, Mai 1990.

**12-** Gervais A, Gaillard O, Plassart E, Fontaine B, Schuller E.  
Polymorphisme de l'apolipoprotéine E et sclérose en plaques  
Biologie prospective- Comptes rendus du 9<sup>ème</sup> colloque de

