

Exploration biochimique du LCR

I. Introduction :

- Le liquide céphalo-rachidien est un liquide dans lequel baigne le cerveau et la moelle épinière. Il joue plusieurs rôles physiologiques :

1- Un rôle d'amortisseur de chocs pour le tissu nerveux. Il protège l'encéphale des mouvements brusques de la tête.

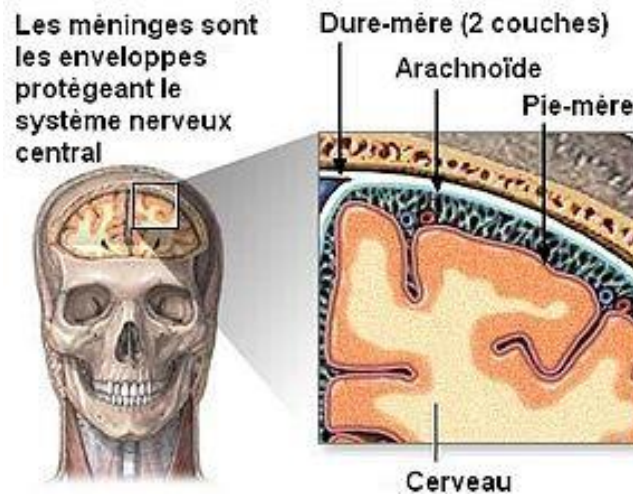
2- Il maintient la pression intracrânienne constante.

3- Il joue un rôle d'échange entre le sang et le cerveau (il permet surtout l'élimination, des produits du métabolisme cérébral).

- Certaines pathologies du SNC entraînent des modifications de la composition du LCR. L'examen biochimique, cytologique, bactériologique, immunologique et parasitologique du LCR permet au clinicien d'étayer son diagnostic et de contrôler éventuellement l'efficacité de la thérapeutique.

II. Rappel anatomique :

Le SNC est enveloppé de 3 méninges : à l'extérieur la dure-mère et à l'intérieur l'arachnoïde et la pie-mère



Le LCR occupe 2 espaces du SNC :

1- Un compartiment périphérique : représenté par l'espace sous arachnoïdien ou espace leptoméningé.

2- Un compartiment central ou ventriculaire : représenté par les 2 ventricules latéraux des 2 hémisphères cérébraux, et par le 3^{ème} et le 4^{ème} ventricule en position médiane.

* La communication entre les différents espaces est assurée par :

- Le trou de Monro : entre les 2 ventricules latéraux et le 3^{ème} ventricule.
- L'aqueduc de Sylvius entre le 3^{ème} et le 4^{ème} ventricule.
- Le trou de Magendie et les 2 trous de Luschka entre le 4^{ème} ventricule et l'espace périphérique.

III. Définition du LCR :

Liquide corporel transparent dans qui se trouve entre la pie mère et l'arachnoïde.

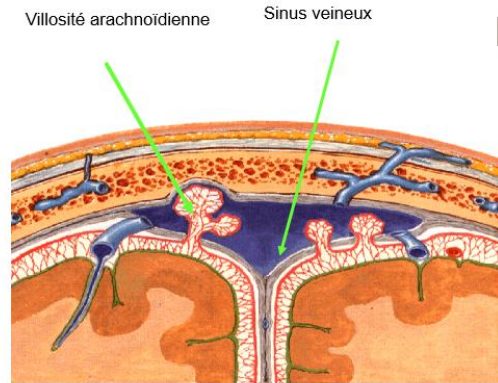
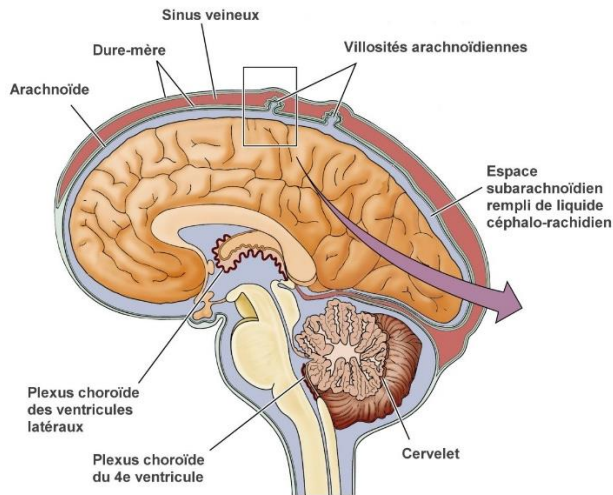
Le LCR est à l'extérieur du SNC ou il forme des citernes mais il se trouve à l'intérieur du SNC aussi

Les échanges entre le SNC, le sang et le LCR sont sous contrôle de 3 barrières :

- Barrière hémato encéphalique (BHE) : sang/SNC
- Barrière méningo encéphalique (BME) : LCR/SNC
- Barrière hémato méningée (BHM) : sang/LCR

IV. Production et réabsorption du LCR :**1) Production du LCR :**

Le LCR est produit par le plexus choroïde et les capillaires de l'espace sous arachnoïdien spinal et péri-encéphalique. C'est le troisième milieu intérieur de l'organisme.



Les VA sont des hernies de l'arachnoïde dans les sinus veineux qui agissent comme des soupapes mues passivement par la différence de pression hydrostatique ou osmotique.

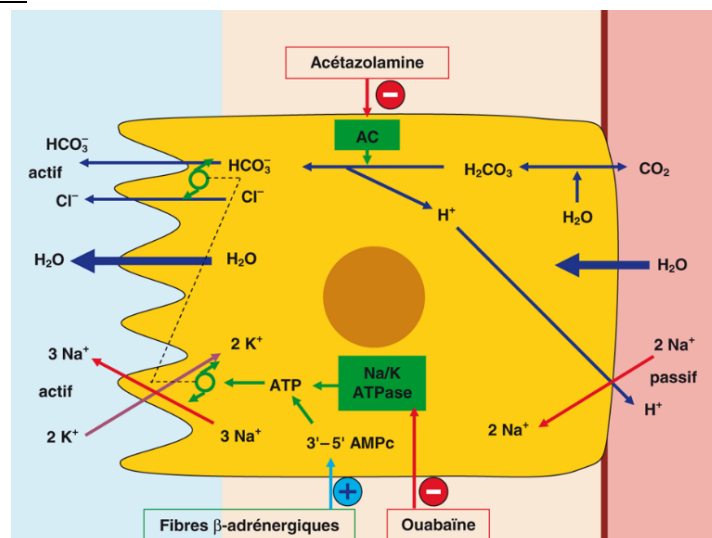
Le volume du LCR varie de 10 à 60 ml chez le NN de 60 à 100 ml chez l'enfant et de 110 à 170 ml chez l'adulte.

L'origine du LCR est double :

- ✓ 50-80% du LCR est sécrété par les plexus choroïdes situés dans l'espace ventriculaire.
- ✓ Le reste du LCR est formé, à partir du plasma, par filtration diffusion, au voisinage des vaisseaux.

Le volume du LCR élaboré quotidiennement est de 500 à 700 ml. Son turn-over est donc d'environ 6H. (Le LCR est renouvelé 4 fois/ jour environ).

Le débit de sa formation dépend du flux sanguin et de la pression intracrânienne. Cette formation est diminuée par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (exemple : Acétazolamide) ·

Mécanisme de production :

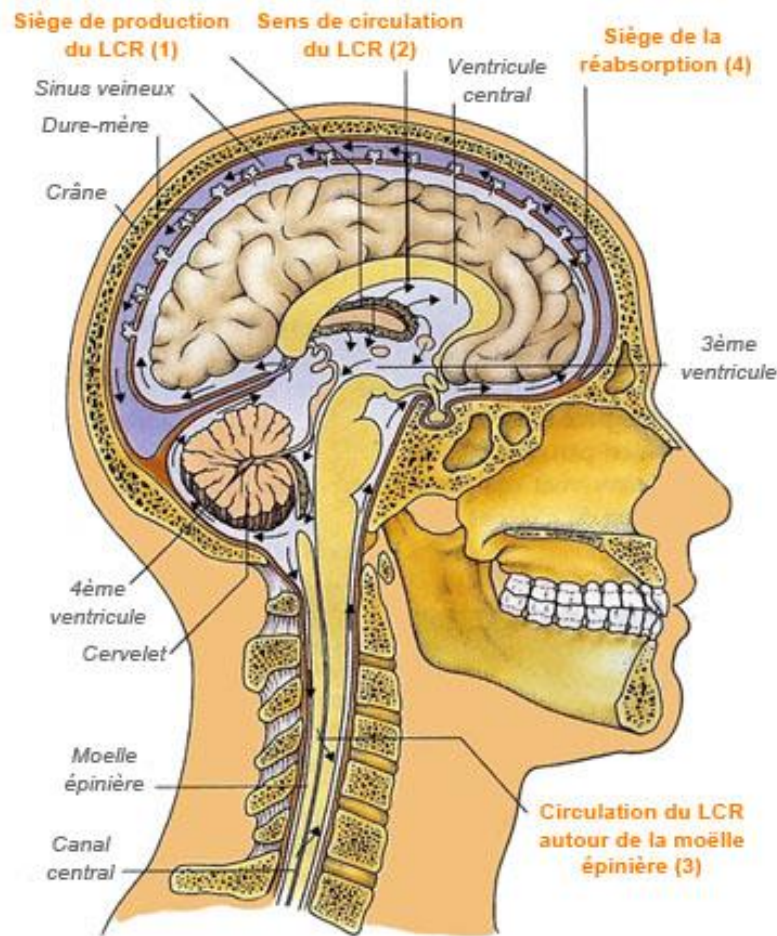
En résumé, les plexus choroïdes sécrètent un mélange de Na^+ Cl^- et d'anions comme HCO_3^- ce qui entraîne l'eau dans les ventricules. D'autre part, ils réabsorbent du K^+ du LCR vers le sang. Ceci explique pourquoi l'acétazolamine (Diamox), qui est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, réduit la sécrétion de LCR.

Dans certaines pathologies, la résorption du LCR peut être réduite, entraînant une hydrocéphalie.

2) Réabsorption du LCR

La réabsorption du LCR s'effectue dans l'espace périphérique au niveau des villosités arachnoïdiennes ou granulations de Pacchionni. Cette réabsorption augmente avec la pression ventriculaire.

3) Circulation du LCR



V. Rôles du LCR

1-Rôle mécanique

Le cerveau pèse 1500 g sur table et seulement 50 g dans le LCR

- Le LCR a un effet d'amortisseur liquide et de protection dans certaines positions : avec la tête en bas le cerveau ne tire sur les vaisseaux et les nerfs qu'avec **50g**.
- Lubrification médullaire

2-Le LCR sert de tampon agit comme un réservoir régulateur du volume encéphalique :

- si le volume du parenchyme cérébral ou celui du sang intracérébral augmentent, le LCR est drainé.
- au contraire, si le volume cérébral ou le volume sanguin cérébral diminuent, le LCR augmente.

3-Rôle métabolique :

- Nutritif
- élimination du produit du catabolisme cérébral

VI. Etude biochimique du LCR :**1. Phase pré analytique :****La ponction lombaire :**

- le prélèvement du LCR nécessite des conditions d'asepsie rigoureuses. Il se fait habituellement par **ponction lombaire** au niveau de l'espace L2-L3, L4-L5 ou L5-S1.
- - Ce prélèvement peut être réalisé par ponction sous-occipitale.
- - Chez le nouveau-né, le LCR peut être prélevé au niveau ventriculaire, par voie transfontanellaire.
- Un volume de quelques millilitres est recueilli stérilement, de préférence dans plusieurs tubes, car le premier tube est généralement contaminé par du sang de la ponction elle-même.
- 3 tubes stériles fermés (1biochimie-1microbiologie-1Cytologie et immunochimie)
- Volumes : ADULTE : 10-15 ml ; ENFANT : 5-10 ml
- Acheminement rapide au niveau du laboratoire.

INDICATION	CONTRE INDICATION
Recherche d'une infection méningée	Infection au point de ponction
Etude des constituants du LCR	Hypertension intracrânienne
Trouble le l'hémostase	Avant injection de produit opaque

2. Phase analytique :**Analyse macroscopique du LCR :**

a-Un LCR normal est limpide, incolore, il est dit « eau de roche ». Cependant cet aspect n'élimine pas une pathologie méningée.

Un LCR normal contient jusqu'à 3 leucocytes/mm³. (Jusqu'à 10 leucocytes/mm³ chez le nouveau-né)

b-Un aspect hémorragique : dû soit à une hémorragie traumatique (lors de la ponction), soit à une hémorragie méningée récente. Dans le premier cas, seul le premier tube est hématique et le prélèvement peut coaguler, dans le second cas, tous les tubes sont hémorragiques et le prélèvement est incoagulable.

NB : les examens biochimiques sont faussés par l'hémorragie.

c-Aspect citrin : « xanthochromique » : dû à une hémorragie ancienne (de plus de 10 heures), à une hyperprotéinorachie (> 1.5g/l) à cause de la bilirubine liée à l'albumine, ou à un ictère obstructif.

d-Aspect trouble : lors des méningites bactériennes où le nombre de leucocytes dépasse souvent >500 éléments/mm³. (1000- 10000 GB/mm³) dont 90% sont des polynucléaires neutrophiles.

e-Aspect gras : présence d'un produit de contraste iodé.

f-Aspect brun : présence de mélanine (mélanomes).

NB : dans les méningites virales, la tuberculose, la salmonellose, la brucellose, la listériose, la syphilis et la sclérose en plaques, le nombre de leucocytes (lymphocytes) dans le LCR dépasse rarement 500 éléments/mm³ et le LCR demeure généralement limpide.

Composition chimique du LCR :

	Plasma	LCR
Na⁺	150 mmol/l	147 mmol/l
K⁺	4,6 mmol/	2,8 mmol/l
Ca⁺⁺	A,8 mmol/	1,1 mmol/l
Cl⁻	115 mmol/	130 mmol/l
HCO₃⁻	26 mmol/	22 mmol/l
pH	7,4	7,3
PCO₂	45 mmHg	50 mmHg
Protéines	8 g/100ml	0,02 g/100ml

Le liquide intra ventriculaire est normalement dépourvu de cellules et de protéines; celles-ci sont ajoutées au LCR dans l'espace sous-arachnoïdien par exsudation à partir des vaisseaux méningés, et proviennent probablement de cellules desquamées dans l'espace sous arachnoïdien.

Biochimie courante du LCR :

A- La glycorachie : dans un LCR normal, sa valeur est environ ≈60-70% celle de la glycémie. Elle varie entre 2.8 et 4.4 mmol/l,(0.5-0.8g/l) sa variation suit celle de la glycémie ; elle diminue dans l'hypoglycémie et augmente dans l'hyperglycémie.

Variations pathologiques : la glycorachie diminue indépendamment de la glycémie au cours des méningites bactériennes et mycosiques, et dans l'infiltration du LCR par des cellules néoplasiques. Elle demeure normale dans les méningites virales.

HYPOGLYCORACHIE	GLYCORACHIE peut être NORMALE	HYPERGLYCORACHIE
*Hypoglycémie *Infection bactérienne (purulente tuberculeuse) parasitaire, virale *Cytologie augmentée et ou anormales (leucémie carcinome sarcoïdose)	*Infection parasitaires *Infection virales	hyperglycémie

B- Electrolytes (Chlorures) :

*Technique de dosage des chlorures :

Le chloridomètre, l'électrode spécifique des chlorures ou bien par colorimétrie(nitrate d'argent).

*Intervalle de référence, variation physiopathologiques :

Intervalle de référence 110 à 130 mmol/L, varie parallèlement au taux de chlorures dans le plasma.

Les chlorures au niveau du LCR se trouvent à un taux supérieur à celui du plasma car absence des protéines, des bicarbonates et des électrolytes (équilibre de Donnan).

La chlorurorachie baisse dans les méningites tuberculeuses.

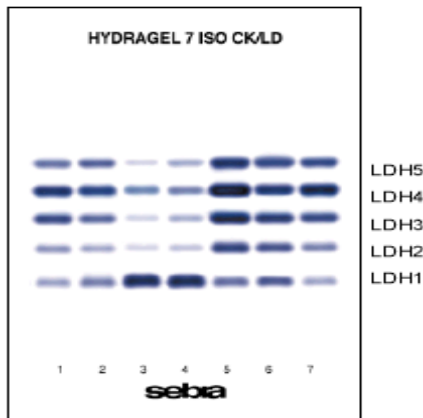
C- Acide lactique : sa concentration dans le LCR est indépendante de celle du plasma, elle reflète donc mieux l'activité glycolytique du LCR.

Valeur de référence est de 1.0-2.0mmol/l.

Variations pathologiques : elle augmente dans les méningites bactériennes supérieures à 3.5 mmol/L et dans les tumeurs cérébrales, mais reste normale dans les méningites virales.

*Le dosage des lactates permet la distinction entre méningites bactériennes (taux élevé) et virales (taux normale).

* On réalise sur la protéine du LCR une immunoelectrophorèse : révélation anti LDH



• Immunoelectrophorèse du LCR : révélation anti LDH

- 1-2-5-6-7 : LDH5 ↗↗ signant une méningite bactérienne ou une carcinomatose
- 3-4 : normal ou décapité par l'antibiothérapie
- Faux positif si hémolyse avec Hb > 1mg/l dans LCR

D- Les protéines du LCR :

Deux origines possibles :

*Protéines plasmatique ayant franchis la barrière hémato-méningée 80%

*Protéines synthétisés in situ 20%

Chez l'adulte sain albumine et globuline proviennent en totalité du plasma

Les protéines traversent la barrière hémato-méningée par filtration passive, celle-ci est moins sélective que la membrane glomérulaire (elle laisse passer l'albumine et les IgG)

La protéinorachie est faible 150-450mg/l dans le LCR lombaire chez l'adulte.

La protéinorachie est 03 fois plus élevée dans la région lombaire que dans la région ventriculaire. Elle varie également en fonction de l'âge, elle est de 0.5 à 1.5 g/l chez le nouveau-né

•Intérêt de l'analyse des protéines

- 1) -Evaluer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique
- 2) -Déceler l'existence de réaction immunitaire à l'intérieur du SNC
- 3) -Déceler l'existence d'une maladie dégénérative du SNC

***Variations pathologiques de la protéinorachie :**

L'hyperprotéinorachie peut être due soit à une augmentation de la perméabilité des membranes méningées, soit à une synthèse intratéchale d'immunoglobulines.

La protéinorachie augmente au cours des méningites bactériennes, virales ou mycosiques, dans les tumeurs cérébrales, dans la sclérose en plaques et le syndrome de Guillain-Barré. Dans cette dernière pathologie (Guillain-Barré) il y a une hyperprotéinorachie sans modifications cytologique du LCR.

Le dosage des protéines totales du LCR est complété par une évaluation des différentes protéines par des méthodes électrophorétiques, immuno-électrophorétiques ou autres méthodes immunologiques.

↗↗ : méningite bactérienne purulente ou a liquide clair (listériose -tuberculose)

• Normale : méningite virale

• Elle Peut ↗ : encéphalite virales (fièvre-coma-convulsion) →→doser interféron pour déterminer la nature invasive de l'encéphalite

• ↗↗+cytologie normale : syndrome paralytique aiguë (syndrome de Guillain Barré, Miller Fisher).

Toujours comparer Sang et LCR pour différencier une réaction locale d'une réaction systémique

Les autres paramètres biochimiques éventuellement déterminé sur le LCR sont fonction du contexte clinique. Citons principalement :

- L'électrophorèse des protides
- Le dosage de l'albumine
- Le dosage des immunoglobulines :
 - *Soit dans le LCR
 - *Soit simultanément dans le LCR et dans le sérum du patient pour le calcul des différents index

*Séparation électrophorétique des protéines du LCR :

L'EPP nécessite au préalable une concentration de ces protéines (40 à 100 fois environs).

On utilise comme support de l'acétate de cellulose, du gel d'agarose ou du gel de polyacrylamide).

*Immunoélectrophorèse du LCR/sérum :

Elle se fait par examen minutieux des profils du LCR et du sérum du même patient, déposés côte à côte.

05 profils caractéristiques sont définis :

-Profil normal

-Profil transsudatif avec la zone des gammaglobulines homogène : contour arrondi et régulier. C'est l'aspect normal et celui des réactions immunitaire d'origine plasmatique.

-Profil oligoclonal avec présence d'au moins deux bandes surnuméraires par rapport au sérum ; 2 à 5 bandes ; valeur physiopathologique et diagnostique considérable :

- Neurosyphilis
- Panencéphalite sclérosante subaiguë.
- Méningoradiculite lymphocytaire.
- Méningoencéphalite aseptique.
- Méningite virale post Oreillons sans complications.
- Trypanosomiase.
- Complications neurologique du SIDA.
- SEP ++++

Les premiers diagnostics peuvent être écartés par un contexte clinique et/ou biologique particulier : aspect considérable pour la SEP (sclérose en plaque).

-Profil monoclonal en miroir (bande monoclonale dans le LCR et le sérum) : pic monoclonal des myélomes. Souvent synthétisées par les plasmocytes à l'intérieur du SN.

***Analyse de l'immunité intrathécale :**

L'analyse de l'immunité intrathécale se fait le calcul des synthèses intrathécales (SIT).

$$\text{Synthèse locale} = \text{IgG LCR} - \left[30 + \frac{(\text{Alb LCR} - 240)}{60} \left(\frac{\text{IgG serum}}{1000} \right) \right]$$

30 mg/l : [IgG] LCR : concentration normale moyenne
 240 mg/l : [albumine] LCR : concentration normale moyenne
 60 et 1000 ? Dans une situation de transsudation on constate

Quand l'albumine augmente de 60 mg/l dans le LCR

Les IgG augmenteront de 10 mg soit ~ de 0.1% de la [IgG sériques] → (IgG serum/1000)

La synthèse intrathécale est la conjonction de deux processus :

– **La transsudation** : augmentation du passage de protéines sériques vers le LCR par altération des barrières (HTA, artérite,...). Plus c'est grave, plus les protéines de grande taille passent.

– **La synthèse intrathécale** : production locale de protéines de l'immunité (Immunoglobuline, complément) par des lymphocytes, macrophages et cellules gliales.

a/Dosage des IgG du LCR et Index IgG : Une concentration élevée en IgG du LCR peut être due :

1-à une augmentation du taux des IgG plasmatiques

2-à une altération de la barrière hémato-méningée.

3-ou à une synthèse locale d'Immunoglobulines

Le rapport IgG(LCR)/IgG(sérum) augmente dans les deux dernières conditions.

Le rapport $\frac{\text{IgG(LCR)}}{\text{IgG(sérum)}} / \frac{\text{albumine(LCR)}}{\text{albumine(sérum)}} = \text{index IgG}$.

Cet index IgG augmente en cas de synthèse locale d'Ig (exemple : SEP avec réaction Inflammatoire locale).

b/Classification des LCR par profil protéique :

1. **Profil normal** : absence de transsudat et de synthèse locale des IgG .Un profil normal ne signifie pas un LCR normal (synthèse locale des autres Immunoglobulines).
2. **Profil Inflammatoire** : Concentration d'ALB normale mais synthèse locale réactionnelle des IgG : Souvent Aspect oligoclonale; SEP +++
3. **Transsudat non inflammatoire** : [ALB] élevée mais le % des IgG reste normal : passage anormal des protéines d'un sérum normal vers un LCR normal. Ce profil correspond notamment :

Un AVC ; compressions mécaniques ; tumeurs cérébrales et médullaires ; infiltrations neuroméningées et néoplasiques.

4. Transsudat inflammatoire

[ALB] élevée et % des IgG augmenté proportionnellement (d'origine plasmatique ; **pas de synthèse locale**) : traduction d'une réaction inflammatoire générale au niveau du LCR.

Méningite : Concentration d'ALB augmentée et synthèse locale des IgG très augmentée qui s'ajoute à la transsudation aspect oligoclonale ou polyclonale.

profil	Profil normal	Profil Inflammatoire	Transsudat non inflammatoire	Transsudat inflammatoire	Méningite
ALBUMINE	N :absence de transsudat	N	↗↗↗	↗↗↗	↗↗↗
IgG	Absence de synthèse locale des IgG	synthèse locale réactionnelle des IgG	le % des IgG reste normal	% des IgG ↗↗ proportionnellement (d'origine plasmatique; pas de synthèse locale)	synthèse locale des IgG très ↗↗↗
ELECTROPHORESE	Aspect normal	Souvent Aspect oligoclonale	la zone des gammaglobulines homogène	la zone des gammaglobulines homogène	aspect oligoclonale ou polyclonale
	ne signifie pas toujours un LCR normal (synthèse locale d' autres IG).	SEP +++	passage anormal des protéine d'un sérum normal vers un LCR normal. Ce profil correspond notamment : 1-AVC 2-compressions mécaniques : -tumeurs cérébrales -tumeurs médullaires -infiltrations neuromeningées néoplasiques.	traduction d'une réaction inflammatoire générale au niveau du LCR.	

	Méningite bactérienne	Méningo-encéphalite virale	Sclérose en plaques	Processus malins
Aspect / CYTO	Cellularité et trouble	Liquide clair, cellularité plus faible	Cellularité modérée	Cellularité importante
glucose	↘↘↘	NORMALE	NORMALE	↘↘↘
Cl	↘↘↘			
protéine	↗↗↗			
Analyse de l'immunité intrathécale (SIT)	Transsudat inflammatoire avec IgG polyclonales	Synthèse d'IgG et d'IgM parfois importante, parfois oligoclonale	Synthèse locale d'IgG importante à profil oligoclonal (parfois IgM ou IgA)	Synthèse locale d'Ig importante à profil oligoclonal ou monoclonal
Etiologie	Bactériologie	Sérologies et virologie... • Attention aux parasitoses		