

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 04

Interet de l'immunofixation du couple lcr/serum
dans le diagnostic des maladies inflammatoires
du systeme nerveux central
(serie de 363 cas)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Mouna EL MOUMNI

Née le 12 Juin 1985 à Bouskoura

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Maladies inflammatoires du système nerveux central – Sclérose en plaques –
Immunofixation du couple LCR/sérum – Synthèse intrathécale.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur Agrégé de Biochimie

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Mr. M. MAHI

Professeur Agrégé de Radiologie

Mme. S. BOUHSAIN

Professeur Agrégé de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNANOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie

292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie

344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLAL Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtiham
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie

- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



DEDICACES



A mon très cher père

EL MOUMNI Mustapha

*Tu as toujours su guider mes pas, ce que je
suis aujourd'hui est le fruit de ton éducation. Je ne te
remercierais jamais assez pour tes sacrifices, tes conseils,
tes encouragements et tes prières.*

*Puisses-tu trouver en ce modeste travail une source de
satisfaction et le fruit de tes efforts.*

*Trouve ici, cher père, l'expression de toute ma
reconnaissance.*




Qu'Allah t'accorde santé et longue vie.



À ma très chère mère

JEMAL Zahra

Merci de m'avoir mise au monde. Tu as toujours été une mère attentionnée dont la tendresse, l'affection, la rigueur et la bienveillance dans l'éducation m'ont été très utiles.



Les mots me manquent aujourd'hui pour exprimer toute ma reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour moi.

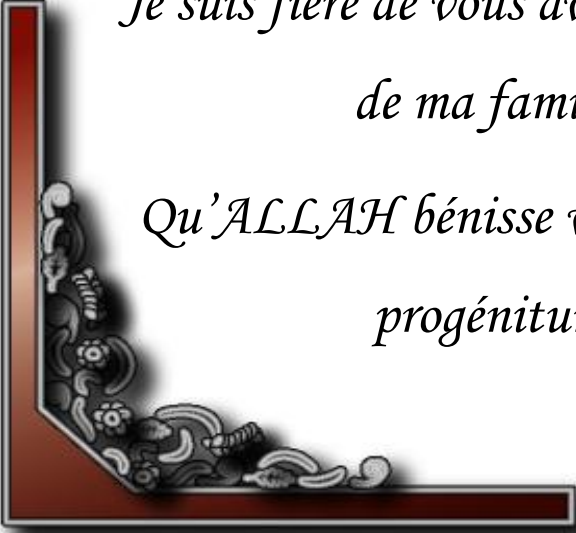
Qu'Allah te donne santé et longue vie.



*A ma chère sœur **Nadia**,
Mon beau frère **Rachid**
Et leurs enfants **Adam et Yanis***

*Je ne saurais vous dire en quelques mots,
mes sentiments d'amour et de gratitude pour le
soutien que vous m'avez toujours apporté.*

*Je suis fière de vous avoir comme membres
de ma famille.*



*Qu'ALLAH bénisse votre couple et votre
progéniture.*



*A la famille **EL MOUMNI** : mes oncles,
tantes, cousins et cousines.*

*A la famille **JEMAL** : ma grand-mère, mon
grand-père, mes oncles, tantes, cousins et
cousines.*

*Vous avez toujours été à mes côtés. Vous
m'avez apporté le soutien et le réconfort quand
j'en avais le plus besoin.*

*Merci pour votre compréhension et votre
amabilité. Ma dédicace ne saurait exprimer
à sa juste valeur l'amour, l'estime et le
respect que je vous porte.*



Je vous souhaite beaucoup de bonheur.

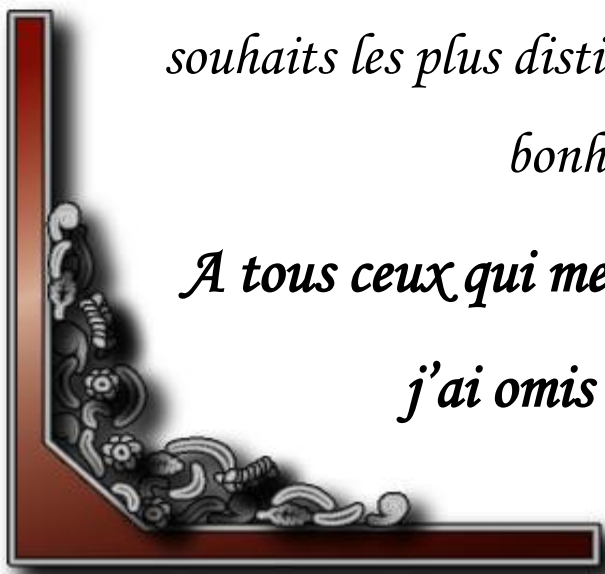


A N. Jaouad et A. Bennani

Et à tous(tes) mes ami(e)s,

*Vos conseils, vos encouragements m'ont
beaucoup aidé dans la réalisation de ce
travail.*


*Puisse ce travail vous assurer l'expression
de ma sincère amitié. Veuillez accepter mes
souhails les plus distingués de succès et de
bonheur.*



*A tous ceux qui me sont chers, et que
j'ai omis de citer.*

Remerciements





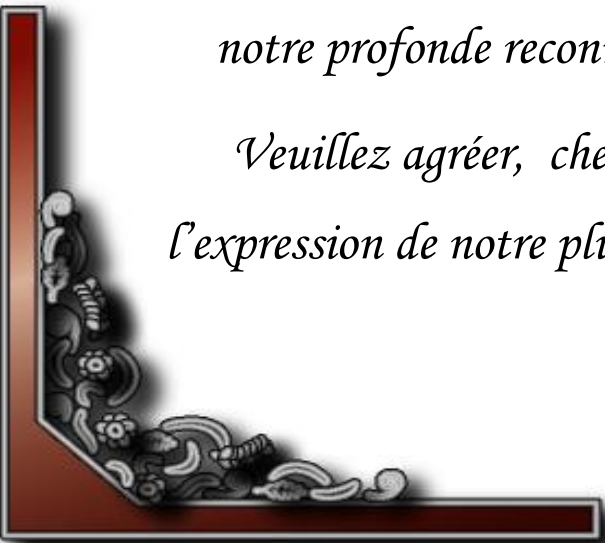
A notre maître et président de JURY
MONSIEUR LE PROFESSEUR

Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous me faits sentir en acceptant de siéger à
la présidence de notre thèse.*

*Ceci est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde reconnaissance et respect.*



*Veillez agréer, cher PROFESSEUR,
l'expression de notre plus haute considération.*



A notre maître et rapporteur de thèse

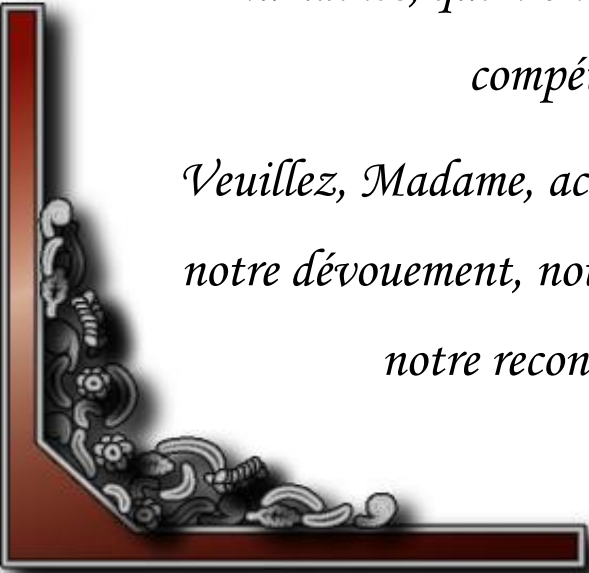
MADAME LE PROFESSEUR

Saida TELLAL

Professeur agrégé de Biochimie

*Vous nous avez confié ce travail. Et vous nous
avez aidé minutieusement, avec patience et
amabilité.*

*Nous avons pu apprécier également votre
gentillesse, votre modestie et vos qualités
humaines, qui n'ont d'égale que votre
compétence.*



*Veillez, Madame, accepter l'expression de
notre dévouement, notre profond respect et
notre reconnaissance.*




A notre maître et juge de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR

Ahmed BOUREZZA

Professeur de Neurologie

*Nous ne saurions vous remercier d'avoir mis
le service de neurologie à notre disposition et
d'accepter de nous faire l'honneur d'être
parmi le jury de ce travail.*



*Veillez recevoir, cher maître, l'expression
de notre respect et notre reconnaissance.*




A notre maître et juge de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR

Mohammed MAHI

Professeur agrégé de Radiologie

*Nous vous remercions vivement pour
l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail. Nous sommes
très sensibles à votre gentillesse et à votre
accueil très aimable.*

*Veillez croire en nos sentiments les plus
respectueux.*






A notre maître et juge de thèse

MADAME LE PROFESSEUR


Sanaa BOUHSAIN

Professeur agrégé de Biochimie

*Nous sommes très touchés par l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger
ce travail.*

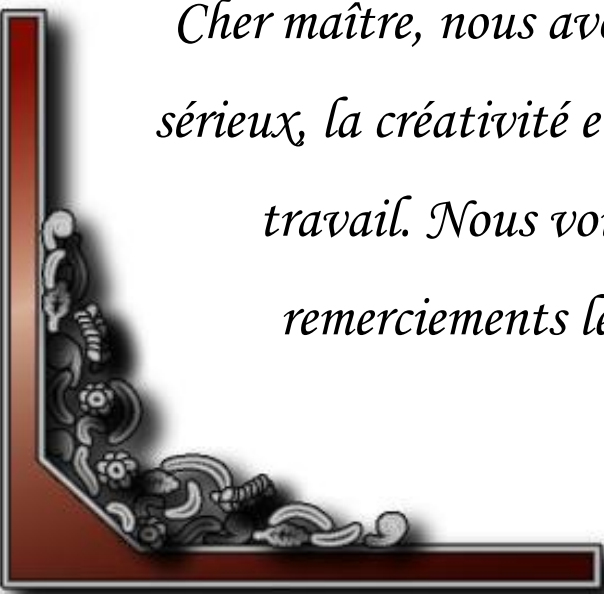


*Avec respect et considération, veuillez
accepter, Madame le Professeur, nos
remerciements les plus sincères.*



*A Monsieur le PROFESSEUR,
Colonel El Mostapha DEROUCHE
Chef de service du laboratoire de Biochimie-
Toxicologie de l'HMINV-Rabat*

Vous nous avez accepté au sein de votre service en mettant à notre disposition les outils nécessaires pour la réalisation de ce travail.



Cher maître, nous avons appris de vous le sérieux, la créativité et la constance dans le travail. Nous vous adressons nos remerciements les plus sincères.




*Aux membres de l'UFR d'épidémiologie et bio-
statistiques de la faculté de médecine et pharmacie de
Rabat*

Dr. Ahid Samir

A monsieur le médecin

Dr. Bouaiti El Arbi

*Assistant des hôpitaux des armées
françaises en Epidémiologie et santé
publique, Résident à l'UFR de médecine
sociale.*



*Grâce à vous, nous avons pu réaliser
l'exploitation statistique de nos données.*

*Merci infiniment pour l'aide précieuse
que vous nous avez apporté.*



A monsieur le pharmacien

Reda Tagajdide

Résident en Biologie


*Nous vous remercions infiniment pour Votre
aide précieuse dans la réalisation de ce travail.*

Au personnel médical et paramédical du :

Service de Biochimie-Toxicologie de

l'HMIMV-Rabat

Service de neurologie de l'HMIMV-Rabat.



*Vous n'avez pas hésité à nous fournir l'aide
nécessaire malgré vos multiples charges
professionnelles. Veuillez trouver ici l'expression
de ma reconnaissance.*

Liste des abréviations

Ac : Anticorps.

AS : Antisérum.

ATP : Adénosine Triphosphate.

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique.

BO : Bandes Oligoclonales.

DO : Distribution Oligoclonale.

EMAD : Encéphalomyélite Aiguë Disséminée.

FIE : Focalisation Isoélectrique.

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery.

FN : Faux Négatif.

FP : Faux Positif.

HLA : High Level Assembly.

IF: Immunofixation.

IgG : Immunoglobulines Gamma.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

LCR : Liquide Céphalorachidien.

MIN : maladies inflammatoires neurologiques.

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

PE : Potentiels Evoqués.

pHi : pH isoélectrique.

Q albumine : Quotient Albumine.

SEP : Sclérose En Plaques.

SI : Synthèse Intrathécale.

SNC : Système Nerveux Central.

VN : Vrai Négatif.

VP : Vrai Positif.

VPN : Valeur Prédictive Négative.

VPP : Valeur Prédictive Positive.

LISTE DES FIGURES :

Figure n°1	Les constituants cellulaires du neurone.	Page 9
Figure n°2	Une synapse mixte	Page 12
Figure n°3	La transmission de l'influx nerveux au niveau de la synapse.	Page 12
Figure n°4	La structure lamellaire de la myéline en coupe transversale.	Page 16
Figure n°5	La dégradation de la gaine de myéline dans le cas de la sclérose en plaques.	Page 25
Figure n°6	Approche de la physiopathologie de la sclérose en plaques.	Page 27
Figure n°7	Images par résonance magnétique d'un patient atteint de sclérose en plaques.	Page 32
Figure n°8	Approche diagnostique d'une encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD).	Page 48
Figure n° 9	Ajustement des concentrations en Ig G du LCR et du sérum pour la technique de l'immunofixation	Page 60
Figure n°10	L'automate HYDRASIS Sebia du laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.	Page 62

Figure n°11	L'applicateur d'échantillon, et le porte applicateur.	Page 62
Figure n°12	Immunofixation du couple LCR/sérum	Page 68
Figure n°13	Deux cas d'immunofixations positives du couple LCR/sérum.	Page 68

Liste des graphiques :

Graphique n° 1	Répartition des patients en fonction de leurs provenances (régions).	Page 74
Graphique n° 2	Répartition des patients atteints de Sclérose en plaques en fonction de leurs provenances (villes).	Page 75
Graphique n° 3	Taux des protéines dans le LCR selon la fréquence dans le groupe SEP.	Page 77
Graphique n° 4	Taux des protéines dans le LCR selon la fréquence dans le groupe des MIN autres que la SEP.	Page 78
Graphique n° 5	Taux des protéines dans le LCR selon la fréquence dans le groupe témoin.	Page 78
Graphique n° 6	Taux du glucose dans le LCR selon la fréquence dans le groupe SEP.	Page 79
Graphique n° 7	Taux du glucose dans le LCR selon la fréquence dans le groupe des MIN autres que SEP.	Page 79
Graphique n° 8	Taux du glucose dans le LCR selon la fréquence dans le groupe témoin.	Page 80
Graphique n° 9	Quotient Albumine dans le groupe SEP.	Page 80

Graphique n° 10	Quotient Albumine dans le groupe des MIN autres que SEP.	Page 81
Graphique n° 11	Quotient Albumine dans le groupe témoin.	Page 81
Graphique n° 12	L'index de Link dans le groupe SEP	Page 82
Graphique n° 13	L'index de Link dans le groupe des MIN autres que SEP.	Page 83
Graphique n° 14	L'index de Link dans le groupe témoin.	Page 83
Graphique n° 15	Taux de leucocytes selon la fréquence dans le groupe SEP.	Page 84
Graphique n° 16	Taux de leucocytes selon la fréquence dans le groupe des MIN que SEP.	Page 84
Graphique n° 17	Taux de leucocytes selon la fréquence dans le groupe témoin.	Page 85

Liste des tableaux

Tableau n°1	Répartition des patients selon le sexe.	Page 72
Tableau n°2	Les prévalences des différents groupes cliniques.	Page 76
Tableau n°3	Résultats de l'analyse statistique des marqueurs du LCR dans les différents groupes cliniques.	Page 86
Tableau n°4	Résultats de l'immunofixation par groupes cliniques.	Page 87
Tableau n°5	Matrice de décision pour l'immunofixation du couple LCR/sérum.	Page 88
Tableau n°6	Sensibilité et spécificité de l'immunofixation du couple LCR/sérum.	Page 89
Tableau n°7	Matrice de décision pour l'IRM.	Page 90
Tableau n°8	Sensibilité et spécificité de l'IRM.	Page 90
Tableau n°9	Valeurs prédictives de l'immunofixation du couple LCR/sérum.	Page 91
Tableau n°10	Valeurs prédictives de l'IRM.	Page 91
Tableau n°11	Analyse statistique du risque relatif.	Page 95

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	4
CHAPITRE 1 : LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL	
I INTRODUCTION :	5
II ELEMENTS CELLULAIRES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	7
II.1 LE NEURONE	7
II.1.1 <i>Le corps cellulaire.....</i>	8
II.1.2 <i>Les dendrites</i>	10
II.1.3 <i>L'axone.....</i>	10
II.1.4 <i>Les synapses</i>	10
II.1.5 <i>Le cytosquelette</i>	13
II.2 LES CELLULES GLIALES	14
II.2.1 <i>Les astrocytes</i>	14
II.2.2 <i>Les oligodendrocytes.....</i>	15
II.2.3 <i>La microglie</i>	15
II.2.4 <i>Les cellules épendymaires</i>	15
III LA MYELINE :	15
IV LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE ET LE LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN :	17
IV.1 LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE :	17
IV.2 LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN :	18
IV.2.1 <i>Caractéristiques anatomiques :</i>	18
IV.2.2 <i>Composition et formation:.....</i>	19
IV.2.3 <i>Notions de physiopathologie</i>	19
a) LCR et pression :	19
b) Concepts neuro-immunologiques et production intrathécale d'immunoglobulines :	19

**CHAPITRE 2 : LES MALADIES INFLAMMATOIRES
DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

PARTIE 1: LA SCLEROSE EN PLAQUE

I	INTRODUCTION	22
II	EPIDEMIOLOGIE	22
II.1	REPARTITION GEOGRAPHIQUE :	22
II.2	GENETIQUE :	23
II.3	SEP ET SYSTEME HLA :	24
III	PHYSIOPATHOLOGIE	24
IV	DIAGNOSTIC DE LA MALADIE	28
IV.1	CRITERES DIAGNOSTIQUES	28
IV.2	LA CLINIQUE :	29
IV.2.1	<i>Tableau clinique</i> :	29
IV.2.2	<i>Formes évolutives</i>	30
IV.3	EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES :	31
IV.3.1	<i>Imagerie par résonance magnétique nucléaire</i>	31
IV.3.2	<i>Electrophysiologie</i>	33
IV.3.3	<i>Etude du liquide céphalorachidien</i>	33
IV.3.4	<i>Bilan biologique sanguin</i>	35
IV.3.5	<i>Diagnostic différentiel</i> :	35
V	TRAITEMENT :	36
V.1	TRAITEMENT DE LA POUSSEE :	36
V.2	TRAITEMENTS DE FOND :	36
V.3	TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES	37
V.4	NOUVEAUTES DU TRAITEMENT :	38

PARTIE 2: LA NEUROSYPHILIS

I	INTRODUCTION :	40
II	EPIDEMIOLOGIE	41
III	DIAGNOSTIC DE LA MALADIE	41
III.1	EXAMENS DIRECTS :	41
III.2	EXAMENS INDIRECTS :	42
III.2.1	<i>Le VDRL et le RPR</i>	42
III.2.2	<i>Le TPHA</i>	42
III.2.3	<i>Le FTA-abs</i> :	42
III.2.4	<i>Le test de Nelson, ou TPI</i>	43
III.2.5	<i>Le test Elisa</i>	43
III.2.6	<i>La recherche des immunoglobulines</i>	43
III.3	ANALYSE DU LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN :	43
IV	TRAITEMENT :	44

PARTIE 3: L'ENCEPHALOMYELITIS AIGUE DISSEMINEE

I	INTRODUCTION :	45
II	EPIDEMIOLOGIE :	46
III	PHYSIOPATHOLOGIE :	46
IV	DIAGNOSTIC DE LA MALADIE :	47
IV.1	CLINIQUE.....	47
IV.2	IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE :	49
IV.3	ANALYSE DU LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN	49
IV.4	BIOLOGIE DANS LE SANG :	49
IV.5	BIOPSIE CEREBRALE	50
V	TRAITEMENT	50

PARTIE PRATIQUE

PATIENTS ET METHODES.....	52
I PATIENTS :	53
II METHODES :	54
II.1 LES PRELEVEMENTS :	54
II.1.1 <i>Le prélèvement sanguin</i> :	54
II.1.2 <i>La ponction lombaire</i> :	54
II.2 LE BILAN BIOLOGIQUE :	55
II.2.1 <i>Aspect du LCR</i>	55
II.2.2 <i>Examen cytochimique du LCR</i> :	55
a) Cytologie du LCR :	55
b) La Protéïnorachie :	56
c) La glucorachie :	56
II.2.3 <i>Dosage des protéines spécifiques du LCR et du sérum et calcul des index:</i>	57
a) Dosage des immunoglobulines G et de l'albumine :	57
b) Calcul du quotient d'albumine :	58
c) Calcul de l'index de Link :	58
II.2.4 <i>L'immunofixation du couple LCR/sérum</i> :	59
a) Le principe général :	59
b) L'immunofixation du couple LCR/sérum par le système HYDRASIS de Sébia :	59
i. Préparation des échantillons :	60
ii. Réalisation de l'immunofixation :	61
c) Interprétation des résultats :	67
II.3 TRAITEMENT STATISTIQUE DES DONNES :	69
II.3.1 <i>La prévalence</i>	69
II.3.2 <i>La sensibilité et la spécificité</i>	69
II.3.3 <i>Les valeurs prédictives</i>	70
II.3.4 <i>Calcul du risque relatif</i>	70
RESULTATS.....	71
I LA REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE	72
II REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE :	73

III	CLASSIFICATION DES PATIENTS EN FONCTION DES PATHOLOGIES :.	76
IV	PREVALENCE :	76
V	ANALYSE STATISTIQUE DES DIFFERENTS PARAMETRES :	77
V.1	LA PROTEINORACHIE :	77
V.2	LA GLUCORACHIE :	79
V.3	LE QUOTIENT ALBUMINE :	80
V.4	L'INDEX DE LINK :	82
V.5	LE TAUX DE LEUCOCYTES :	84
V.6	L'IMMUNOFIXATION DU COUPLE LCR / SERUM :	87
VI	LES VALEURS DIAGNOSTIQUES DES DIFFERENTS MARQUEURS :.....	88
VI.1	PERFORMANCES ANALYTIQUES :	88
VI.2	PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES :	88
VI.2.1	<i>Sensibilité et spécificité :</i>	88
a)	L'immunofixation du couple LCR/sérum :	88
b)	L'IRM :	89
VI.2.2	<i>Les valeurs prédictives :</i>	91
VII	ETUDE DU RISQUE RELATIF :	92
VII.1	RELATION ENTRE LES DIFFERENTS CRITERES DIAGNOSTIQUES ET L'IMMUNOFIXATION :	92
VII.2	RELATION ENTRE LE RESULTAT DE L'IRM ET L'IMMUNOFIXATION :	92
VII.3	RELATION ENTRE LA SEROLOGIE SYPHILITIQUE DANS LE LCR ET L'IMMUNOFIXATION :	92
VII.4	RELATION ENTRE L'INDEX D'IGG ET L'IMMUNOFIXATION.....	93
VII.5	RELATION ENTRE LE TAUX DE LEUCOCYTES DANS LE LCR ET L'IMMUNOFIXATION :	93
VII.6	RELATION ENTRE LA PROTEINORACHIE ET L'IMMUNOFIXATION :	94
VII.7	RELATION ENTRE LES AUTRES VARIABLES ET L'IMMUNOFIXATION :	94

DISCUSSION.....	96
I DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :.....	97
I.1 L'AGE	97
I.2 LE SEXE :.....	97
I.3 REPARTITION GEOGRAPHIQUE :.....	98
II ANALYSE DU LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN :.....	98
II.1 LA PROTEINORACHIE :.....	99
II.2 L'INDEX DE LINK :.....	99
II.3 LE TAUX DE LEUCOCYTES :.....	101
II.4 LA SEROLOGIE SYPHILITIQUE DANS LE LCR :.....	102
III PLACE DE L'IMMUNOFIXATION DU COUPLE LCR/SERUM DANS LE DIAGNOSTIC DES MALADIES INFLAMMATOIRES DU SNC :.....	103
IV LIMITES, PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS :.....	106
CONCLUSION.....	107
RESUMES	
ANNEXES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

INTRODUCTION

GENERALE

Les pathologies neurologiques inflammatoires se présentent souvent par des symptômes cliniques aussi variés que peu spécifiques. Avec l'imagerie par résonance magnétique et la clinique, l'analyse du LCR donne souvent des informations mettant sur la voie du diagnostic. Cette analyse cyto-immunologique de première importance permet, seule, d'affirmer l'état inflammatoire de l'atteinte. Elle a bénéficié des progrès récents de l'immunologie.

Selon la conférence de consensus de 1994, la mise en évidence d'une synthèse locale intrathécale d'immunoglobulines G (IgG) par focalisation isoélectrique est la technique de référence dans le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP) pour révéler d'une manière précoce la réaction inflammatoire d'un LCR. L'exploration biochimique dans ce cadre comprend deux aspects : l'analyse quantitative pour évaluer l'état de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, et l'analyse qualitative à la recherche de bandes oligoclonales d'immunoglobulines.

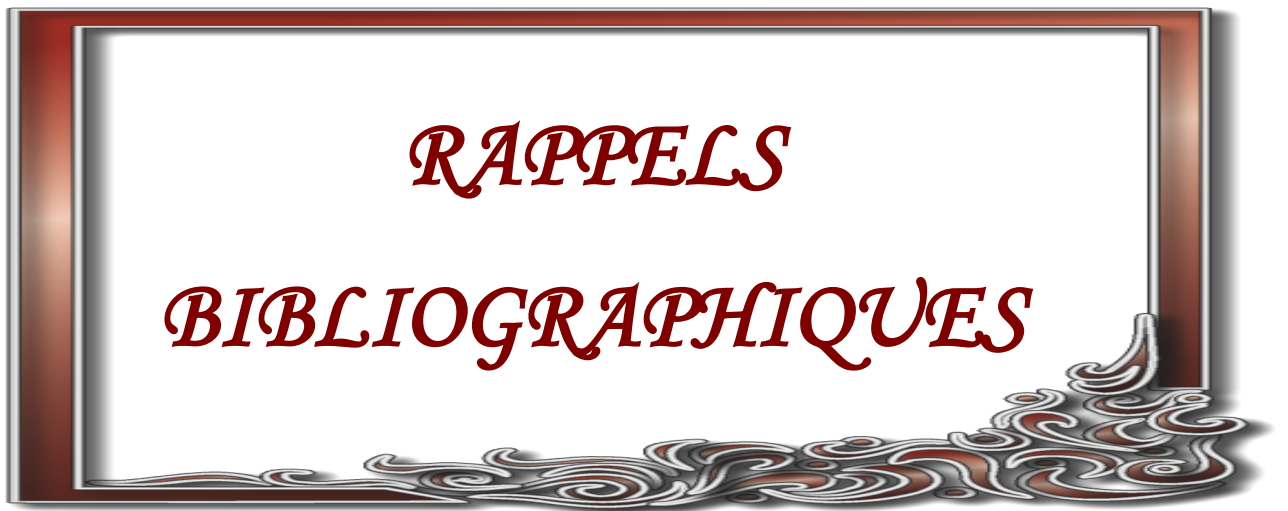
Nous avons mené une étude sur l'apport de l'immunofixation comparative des Ig G du couple LCR/sérum sur Hydragel 3 CSF (Hydrasys®, Sebia) dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central. Cette technique est une alternative à la focalisation isoélectrique, puisqu'elle présente une bonne praticabilité en raison de sa semi-automatisation. Nous nous sommes proposé d'évaluer ses performances analytiques et diagnostiques.

Cette étude, portant sur une durée d'environ quatre ans, a eu pour objectif principal d'évaluer l'apport informationnel de cette technique et de chercher sa place parmi les différents outils, essentiellement la clinique et l'imagerie par résonance magnétique.

A notre connaissance, aucun travail semblable n'a encore été réalisé au Maroc, du fait de la présence exclusive de cette technique au sein du laboratoire de Biochimie-toxicologie de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. Cette étude préliminaire devrait donc fournir aux praticiens les éléments nécessaires pour la prescription et l'interprétation des résultats fournis par cette analyse.

Avant d'aborder notre étude proprement dite, nous évoquerons des rappels bibliographiques, scindés en deux chapitres :

- Le système nerveux central.
- Les maladies inflammatoires du système nerveux central.



RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre 1 Le Système nerveux central

I Introduction : [2]

Le système nerveux est formé de deux parties :

- le système nerveux central (SNC), constitué par l'encéphale comprenant le cerveau, le tronc cérébral, et le cervelet situés dans la boîte crânienne, et la moelle épinière située dans le canal rachidien. Son rôle est de recevoir, enregistrer, interpréter les signaux qui parviennent de la périphérie, et d'organiser la réponse à envoyer.
- le système nerveux périphérique, constitué par les nerfs crâniens et les nerfs spinaux qui sont rattachés au SNC. Son rôle est de conduire les informations issues des récepteurs périphériques de la sensibilité ou de la douleur jusqu'au SNC, et de transmettre les ordres moteurs émis par ce dernier.

1. *L'encéphale* est en entier situé dans la boîte crânienne entouré par la dure-mère et le liquide cébrospinal. Il constitue l'essentiel du système nerveux central. Il contient tous les centres de commande et de coordination de la motricité. Il est le centre récepteur de toutes les informations sensibles et sensorielles. Sa vascularisation est assurée par les troncs artériels cervicaux et les gros troncs veineux cervicaux.

Il est constitué par :

- Le cerveau, situé en entier dans l'espace sus-tentorial, et formé de deux hémisphères droit et gauche, incomplètement séparés l'un de l'autre par la scissure inter-hémisphérique et réunis l'un à l'autre à leur partie centrale.
- Le tronc cérébral, qui émerge de la face inférieure du cerveau, et comporte : les pédoncules cérébraux droit et gauche, la protubérance annulaire, et le bulbe rachidien.
- Le cervelet, situé comme le tronc cérébral dans la fosse postérieure et donc séparé du cerveau par la tente du cervelet. Il est formé de deux hémisphères droit et gauche, réunis par le vermis.

2. La moelle épinière prolonge le tronc cérébral et le bulbe rachidien. Elle est située en entier dans le canal rachidien qu'elle n'occupe pas sur toute sa hauteur. De la moelle et à chaque espace intervertébral sortent les nerfs spinaux constitués d'une racine antérieure, motrice, et d'une racine postérieure sensitive.

3. La substance grise et la substance blanche

A quelque niveau que ce soit, le système nerveux central est formé de deux parties différentes caractérisées par leur teinte : la substance grise et la substance blanche.

II Eléments cellulaires du Système Nerveux

La substance grise est formée de cellules ; la substance blanche est formée de fibres. La cellule et la fibre ne sont que les deux parties d'un même élément essentiel du système nerveux : le neurone. Celui-ci n'est pas la seule cellule présente dans le système nerveux. A côté de lui, existe un tissu de soutien et des cellules nourricières : les cellules gliales. [2]

II.1 Le neurone

Le neurone est une cellule anatomiquement et physiologiquement spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations. Ce rôle complexe lui vaut d'être une cellule ordinaire dans la constitution de sa membrane, son noyau, ses organites, et une cellule singulière, excitable et sécrétrice, adaptée aux tâches de formation, d'entretien et de fonctionnement de réseaux. En effet, le neurone isolé n'existe pas. Chacun d'entre eux est intégré dans des réseaux multiples, ordonnés et hiérarchisés chargés de recevoir ou transmettre un signal, ou de coordonner une fonction complexe. La transmission nerveuse se fait par l'intermédiaire de plusieurs neurones qui sont en rapport les uns avec les autres par leurs dendrites ou par l'articulation d'un axone avec les dendrites d'une ou de plusieurs cellules voisines. La jonction entre les éléments de deux cellules constitue une synapse.

Son activité est entièrement dédiée à ses fonctions de récepteur et de transmetteur. Il se compose d'un corps cellulaire, de dendrites, d'un axone, de synapses et d'un cytosquelette.

II.1.1 Le corps cellulaire

Le corps cellulaire du neurone est de forme et de taille variées. Arrondi ou ovalaire, parfois triangulaire ou pyramidal, il peut mesurer de 5 à 120 microns de diamètre. Le cytoplasme est riche en organites (figure 1), il contient :

- De nombreux corps de Nissl, substance basophile caractéristique témoin de l'activité enzymatique,
- Un appareil de Golgi,
- Des mitochondries,
- Le cytosquelette (microfilaments, neurofilaments, microtubules).
- Un noyau unique, volumineux, sphérique, clair, à chromatine dispersée, avec un gros nucléole, arrondi, dense [3].

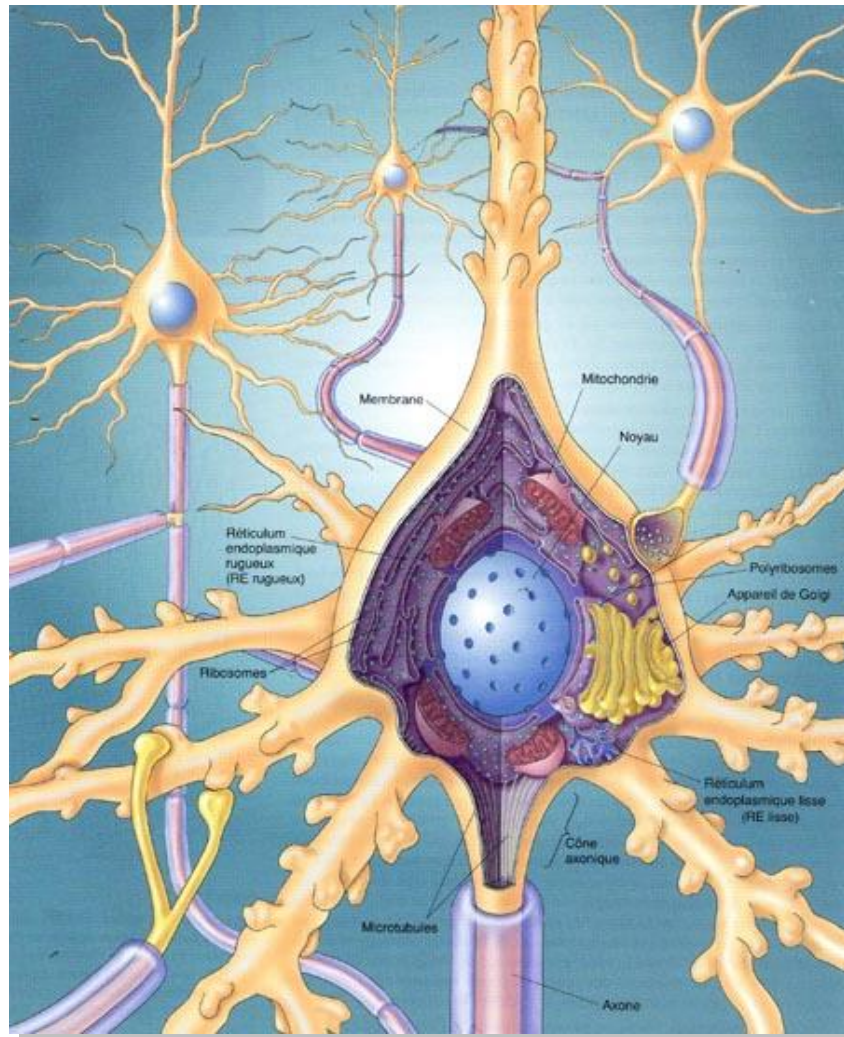


Figure n°1 : Les constituants cellulaires du neurone. [4]

II.1.2 Les dendrites

Ce sont des prolongements courts, ramifiés, nombreux, qui s'allongent comme des antennes à partir du corps cellulaire. Cette arborisation offre ainsi une plus grande surface de contact entre les cellules nerveuses.

II.1.3 L'axone

L'axone, en général unique, est le prolongement le plus long du neurone. Il se termine par de nombreuses ramifications nommées les boutons terminaux.

L'axone est constitué d'une enveloppe, l'axolemne et d'un cytoplasme appelé axoplasme.

- l'axoplasme est le prolongement du cytoplasme cellulaire.
- L'axolemne est le prolongement de la membrane cellulaire. Il est recouvert d'une gaine de myéline.

Le transport axonal s'effectue dans les deux sens, du corps cellulaire vers l'extrémité de l'axone et l'inverse. Il peut être rapide (transport de l'information) ou lent (transport de substances). Le trajet de l'axone est de longueur variable, de quelques millimètres à plus d'un mètre.

II.1.4 Les synapses

Les synapses sont des zones de contact spécialisées entre les neurones, ou entre le neurone et son site effecteur (la jonction neuromusculaire). Elles assurent le transfert des signaux entre les cellules. On distingue :

- des **synapses électriques**, en contact direct les unes avec les autres, et qui permettent une propagation rapide des signaux électriques entre deux cellules. Elles sont rares chez l'homme.
- des **synapses chimiques** qui utilisent un messager chimique (neurotransmetteur) pour transmettre l'information. Il existe un espace large de 20 à 30 nanomètres entre les deux éléments cellulaires : c'est la fente synaptique. Elle est traversée par le neurotransmetteur libéré par l'élément pré-synaptique qui transmet le signal à l'élément post-synaptique.
- Des **synapses mixtes**, qui associent une synapse chimique et une synapse électrique (figure 2).

Dans la pratique courante, le terme de synapse désigne en fait uniquement les synapses chimiques, au niveau desquelles la transmission de l'influx nerveux se fait de façon unidirectionnelle par l'intermédiaire de molécules de signalisation ou neurotransmetteurs (figure 3).

On parle de complexe synaptique pour désigner l'élément présynaptique, la fente synaptique, et l'élément post-synaptique. Les vésicules synaptiques sont des organites de stockage du neurotransmetteur qui peut être libéré dans la fente synaptique. En face, la membrane postsynaptique est composée de structures protéiques servant de point d'ancrage pour les récepteurs post-synaptiques. Il existe une grande diversité de synapses entre les axones et les dendrites, entre axones, ou entre les dendrites entre elles.

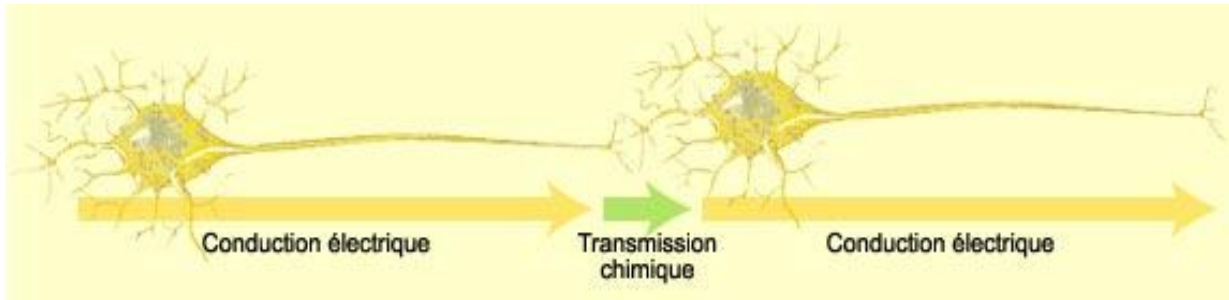


Figure n°2 : Une synapse mixte [5].

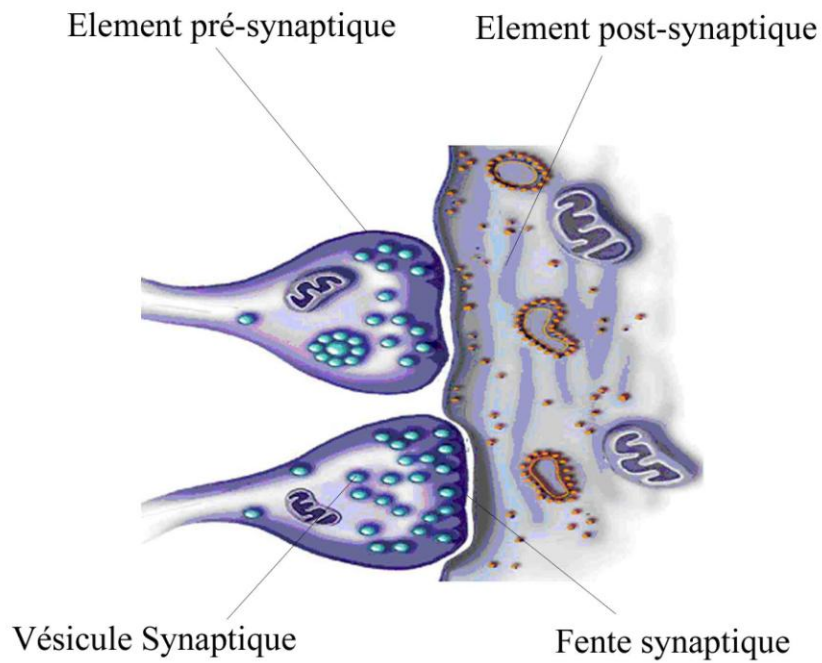


Figure n°3 : La transmission de l'influx nerveux au niveau de la synapse [6].

II.1.5 Le cytosquelette

Les éléments du cytosquelette du neurone (microfilaments, microtubules, et filaments intermédiaires) sont plus abondants que dans les autres cellules de l'organisme. Le cytosquelette neuronal détermine et maintient la morphologie du neurone, et assure un rôle dans la neurogénèse et la synaptogénèse : il assure le transfert des macromolécules entre le cytoplasme et les prolongements neuronaux (axones ou dendrites), et, au niveau synaptique, il participe aux processus de libération des neurotransmetteurs car il permet la fixation des récepteurs membranaires. [2]

Classification morphologique des neurones :

La classification la plus utilisée reste celle de Cajal. Elle est basée sur la forme générale des neurones, essentiellement sur la forme des neurites.

On distingue ainsi :

- les neurones multipolaires : formés par une multitude de dendrites auxquels fait suite un seul axone.
- Les neurones bipolaires : ils possèdent une seul dendrite et un seul axone.
- Les neurones en T : ce sont des neurones unipolaires, leur forme spéciale est due à l'accolement partiel entre la dendrite et l'axone. [7]

II.2 Les cellules gliales [2]

Les cellules gliales constituent le tissu de soutien du système nerveux. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins et apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du système nerveux. Contrairement aux cellules neuronales, les cellules gliales peuvent se multiplier, voire proliférer et devenir cancéreuses. On distingue plusieurs types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, la microglie, et les cellules épendymaires.

II.2.1 Les astrocytes

Ce sont les cellules les plus nombreuses de l'encéphale. Véritable tissu de soutien, elles assurent le support métabolique et la synthèse des principaux constituants du système nerveux. Elles n'ont pas de rôle direct dans la transmission de l'influx nerveux. Elles ont un aspect étoilé, ramifié, autour d'un corps cellulaire volumineux. Ces prolongements assurent les contacts intercellulaires, certains sont en contact direct avec la membrane basale des vaisseaux qu'ils entourent complètement. L'espace extracellulaire entre les astrocytes est important, sauf au niveau du pied des astrocytes qui sont en contact avec les vaisseaux sanguins. Ces jonctions intercellulaires sont serrées, ne permettant pas la présence ou la circulation d'un liquide extracellulaire extravasculaire. Les astrocytes constituent à ce niveau une barrière anatomique s'opposant à la pénétration des liquides et substrats intravasculaires. Ils sont les constituants de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

II.2.2 Les oligodendrocytes

Ce sont des cellules plus petites et moins nombreuses que les astrocytes. Leur rôle principal est l'élaboration de la myéline qui entoure les axones. Dans les nerfs périphériques, les cellules de la gaine de Schwann sont analogues aux oligodendrocytes.

II.2.3 La microglie

Elle est formée de petites cellules qui proviennent des monocytes sanguins ayant pénétré dans le parenchyme du SNC. Ces cellules peuvent, lors de lésions du tissu nerveux, s'activer et se transformer en macrophages. Les cellules présentatrices de l'antigène dans le SNC sont les cellules microgliales.

II.2.4 Les cellules épendymaires

Ce sont des cellules cylindriques ou cubiques qui recouvrent et tapissent les cavités ventriculaires de l'encéphale et le canal central de la moelle épinière. Elles jouent un rôle important dans les échanges entre le liquide cérébro-spinal et le parenchyme cérébral.

III La myéline :

Disposés entre les fibres nerveuses myélinisées, les oligodendrocytes assurent la formation de la myéline du SNC par l'enroulement et l'accolement consécutif de leurs prolongements cytoplasmiques autour de l'axone sur un segment de fibre nerveuse appelée internode (ou segment interannulaire). Ces derniers sont séparés par les nœuds de Ranvier, dépourvus de myéline, au niveau desquels l'axone est entouré par des prolongements astrocytaires.

En coupe transversale, la myéline se présente comme une structure lamellaire spiralée, régulièrement arrangée, constituée par l'alternance de lignes denses majeures (ou périodiques) et de bandes claires (intrapériodiques) (figure 4).

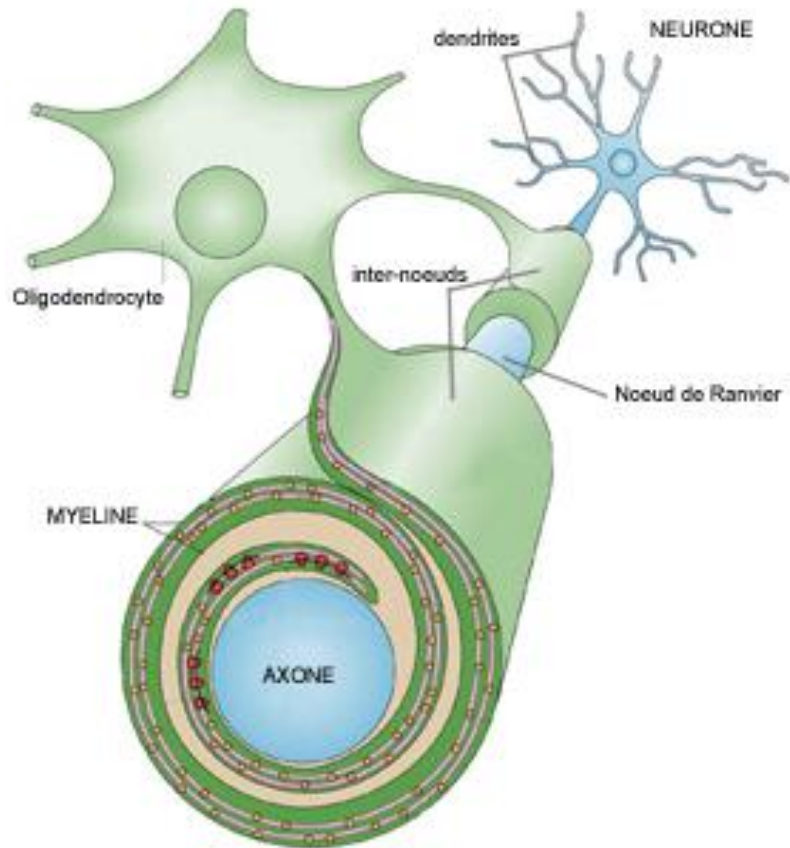


Figure n°4 : La structure lamellaire de la myéline en coupe transversale [9].

La composition chimique de la myéline est très particulière. En effet, la myéline centrale contient 70 % de lipides (cholestérol, phospholipides et glycolipides) et 30 % de protéines. Ce rapport est inversé dans la membrane des autres types cellulaires. Cette richesse en lipides exclut l'eau et les ions qui y sont dissouts, et fait de la myéline un bon isolant électrique. Les principales protéines spécifiques de la myéline du SNC sont la PLP (ProteoLipid Protein), la MBP (Myelin Basic Protein) et la MAG (Myelin Associated Glycoprotein).

La myélinisation des axones accélère la conduction de l'influx nerveux, au moindre coût énergétique et dans le minimum d'espace possible. Les fibres myélinisées dont les axones sont les plus larges ont les gaines de myéline les plus épaisses, les internodes les plus longs, et la vitesse de conduction la plus élevée [8].

IV La barrière hémato-encéphalique et le Liquide céphalorachidien :

IV.1 La barrière hémato-encéphalique :

La barrière hémato-encéphalique (BHE) isole les cellules du système nerveux central du sang et permet de maintenir constante la composition du milieu extracellulaire cérébral [10].

La notion de BHE s'applique d'une part aux barrières épithéliales entre le sang et le tissu nerveux (barrière sang-SNC, sang-LCR, sang-nerfs), mais désigne plus précisément la ligne de démarcation entre les vaisseaux et le liquide extracellulaire cérébral. En effet, des jonctions serrées sont présentes entre les cellules endothéliales des capillaires cérébraux. Leur expression dépend du tissu

qui environne les capillaires et non du programme génétique des cellules endothéliales.

La perméabilité de la BHE est grande pour les molécules liposolubles (alcool, anesthésiques, etc...), pour O^2 et CO^2 qui traversent par simple diffusion, et plus faible pour le glucose et les acides aminés neutres qui traversent à l'aide de transporteurs présents dans les membranes luminale et basale des cellules endothéliales. Ces substances peuvent donc traverser la barrière hémato-encéphalique dans les deux sens. [10]

IV.2 LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN :

IV.2.1 Caractéristiques anatomiques :

Le Liquide Céphalorachidien (LCR) occupe à la fois les espaces sous-arachnoïdiens et le système ventriculaire. Il circule des ventricules latéraux (I et II) vers les IIIème puis IVème ventricules et ensuite vers les espaces sous-arachnoïdiens où il s'équilibre avec le liquide interstitiel cérébral. Ses fonctions sont multiples : amortissement des déplacements du cerveau, évacuation grâce à son renouvellement rapide de différents métabolites produits par le cerveau, et transport d'hormones [10].

IV.2.2 Composition et formation:

Le LCR est un ultrafiltrat sanguin, environ 80% de ses protéines proviennent du sang, avec domination de l'albumine et des Immunoglobulines G. 20% environ sont intrathécales, c'est à dire synthétisées dans le SNC. Le volume de LCR est approximativement 120 à 140 ml chez l'homme dont plus de 20 ml dans les ventricules cérébraux. Environ 0,5 ml de LCR est produit chaque minute (720 ml par jour) de sorte que son renouvellement nécessite 4 à 6 heures. La BHE étant intacte, la concentration de protéines dans le LCR est environ 200 fois plus faible que dans le sérum [10,11,12,13].

IV.2.3 Notions de physiopathologie

a) LCR et pression :

Une augmentation de pression du LCR se traduit par l'apparition d'un œdème papillaire. Celui ci est dû à l'élévation de la pression dans l'enveloppe du nerf optique à l'origine d'une compression des veines rétiniennes. Un excès de LCR dans la cavité crânienne est responsable d'une hydrocéphalie. Celle-ci peut être due à un excès de formation du LCR ou à une anomalie dans la circulation ou la réabsorption du LCR [10].

b) Concepts neuro-immunologiques et production intrathécale d'immunoglobulines :

Le SNC a longtemps été considéré comme un organe immunitairement privilégié, très peu «surveillé» par le système immunitaire. De nombreuses études montrent bien que malgré la BHE, des lymphocytes B et T activés circulent dans le SNC, indépendamment de leur spécificité. Dans des conditions

physiologiques, cela ne déclenche aucune réaction immunitaire. Mais infections, traumatismes ou lésions dégénératives peuvent déclencher des cascades immunologiques complexes par des réactions inflammatoires. La libération d'antigènes dans le système immunitaire périphérique, avec activation et prolifération de lymphocytes spécifiques de certains antigènes, y joue peut-être un rôle important. Les cellules B patrouillant dans le SNC et y reconnaissant leur antigène peuvent se différencier en plasmocytes et sécréter localement des anticorps, ce qui explique la production intrathécale passagère d'immunoglobulines dans des pathologies originellement non inflammatoires (infarctissements, contusions cérébrales) [14,15].

La spécificité des immunoglobulines de production intrathécale dans des pathologies inflammatoires du SNC non dues d'emblée à un pathogène, comme la sclérose en plaques, la (neuro)sarcoïdose, le (neuro)Behçet ou les vasculites n'est pas encore expliquée. Dans la SEP, les immunoglobulines de production intrathécale sont considérées comme représentatives des IgG sécrétées par les plasmocytes présents dans les foyers de SEP. Dans des conditions physiologiques (BHE intacte), des immunoglobulines diffusent en quantités minimales du sérum dans le LCR en fonction de leur taille (IgM < IgA < IgG) [16].

Chapitre 2 : Les maladies inflammatoires du SNC

Introduction

Les maladies inflammatoires du système nerveux central forment un groupe hétérogène de maladies comprenant la sclérose en plaques (SEP), de loin la plus fréquente, des formes particulières de SEP (sclérose concentrique de Balò, sclérose diffuse de Schilder...) et des entités distinctes (encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) et les encéphalites aiguës hémorragiques) [17].

Le concept de maladie démyélinisante reste un terme consacré, car opérationnel, mais il ne représente pas la réalité physiopathologique, l'atteinte de la myéline retentissant sur le fonctionnement de l'axone, et vice-versa, comme cela a été bien montré par les études neuropathologiques de SEP.

Malgré les progrès de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de la biologie, les mécanismes impliqués sont mal connus mais font intervenir des facteurs immunologiques, environnementaux et génétiques [18]. Une origine auto-immune est fortement suspectée dans l'ensemble de ces formes. Les modèles murins expérimentaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces phénomènes de démyélinisation aiguë (encéphalites allergiques expérimentales). Une démyélinisation extensive est observée après immunisation contre des protéines de la myéline impliquant les lymphocytes T, lymphocytes B, et le complément [17,19].

Partie 1 La Sclérose en plaques

I Introduction :

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique du système nerveux central. Elle est l'affection neurologique la plus fréquente touchant les jeunes adultes. Le nom « sclérose en plaques » ou « multiple sclerosis » en anglais fait référence à la présence de nombreuses plaques scléreuses dans la matière blanche du cerveau. Ces zones se composent de tissu cicatriciel apparu à la suite de nombreux épisodes inflammatoires de longue durée au niveau de la myéline. La myéline, la gaine des trajets des nerfs, est décomposée lors de ce processus. La conduction nerveuse en est altérée.

La cause de la maladie n'a pas encore pu être clairement définie. Apparemment, plusieurs facteurs s'influençant mutuellement sont à l'origine de la maladie. Des facteurs liés à l'environnement et à l'hérédité et certaines coïncidences ont été mis en évidence. L'interaction de ces facteurs mène à une suite d'événements dans laquelle interviennent les mécanismes de l'immunité ou de défense (inflammation et rétablissement). Ce processus provoque une dégénération des fibres nerveuses [20].

II Epidémiologie : [22]

II.1 Répartition géographique :

La sclérose en plaques montre une répartition géographique inégale de la maladie avec :

- des zones de haute prévalence (autour de 100 pour 100.000 habitants) en Scandinavie, Ecosse, Europe du Nord, au Canada et au Nord des Etats Unis,
- des zones de prévalence moyenne (autour de 50) ; Europe centrale et de l'Ouest, Sud des Etats Unis,
- des zones de prévalence basse (inférieure à 20), autour de la Méditerranée et au Mexique. La maladie est exceptionnelle en Afrique dans la population noire.

D'autre part, dans les zones de prévalence forte et moyenne, on observe une distribution inégale, avec des foyers, dans une ville ou une zone rurale (c'est le cas en Bretagne). L'analyse de ces données conduit à supposer l'interférence de deux facteurs au moins : un facteur d'environnement et un facteur génétique. L'hypothèse d'un facteur d'environnement est appuyée en particulier sur l'étude des migrations de populations entre des zones de prévalence inégale : très schématiquement, ceux qui migrent après l'âge de 15 ans ont le risque de la région d'origine, ceux qui migrent avant l'âge de 15 ans ont le risque de la région d'arrivée, comme si un évènement décisif se produisait seulement à l'adolescence (plusieurs années avant le début clinique de la maladie).

II.2 Génétique :

En faveur d'un facteur génétique, outre la faible prévalence de la SEP chez les Japonais, on relève la rareté chez les Noirs américains au Nord comme au Sud des USA. L'intervention du patrimoine génétique est confirmée par le dénombrement des familles multi-cas plus fréquentes que ne donnerait le hasard:

on estime le risque à 2% pour les frères et sœurs d'un patient, soit un facteur 50 par rapport aux sujets non apparentés.

II.3 SEP et système HLA :

La notion de gènes de susceptibilité repose aujourd'hui sur la liaison entre SEP et système HLA. Des études nombreuses et confirmées ont montré, chez les patients atteints de SEP, une sur-représentation (une présence excessive par rapport aux témoins comparables) des allèles A3 et B7, et surtout de DRW15, DQ6 (correspondant au groupe DW2 en culture lymphocytaire mixte). Si la présence de certains allèles sur le 2^{ème} locus d'histo-compatibilité est responsable, ou associée à une susceptibilité plus grande à la SEP, ce facteur génétique n'est sûrement pas le seul (ni même possiblement le plus important). Les autres polymorphismes génétiques étudiés (immunoglobulines, récepteur de la cellule T, protéines de la myéline) n'ont pas abouti pour l'instant à débrouiller la transmission certainement multi-génique de la susceptibilité.

III Physiopathologie

Les lésions occasionnées par la sclérose en plaque sont disposées en foyers au sein de la substance blanche. Elles siègent de façon élective au contact du LCR: régions périventriculaires en plein parenchyme/chiasma optique, nerf optique/tronc cérébral et moelle épinière.

Plusieurs stades sont à individualiser : Inflammation, démyélinisation respectant l'axone (c'est la dissociation myéline-axonale), sclérose, et remyélinisation très limitée (figure 5).

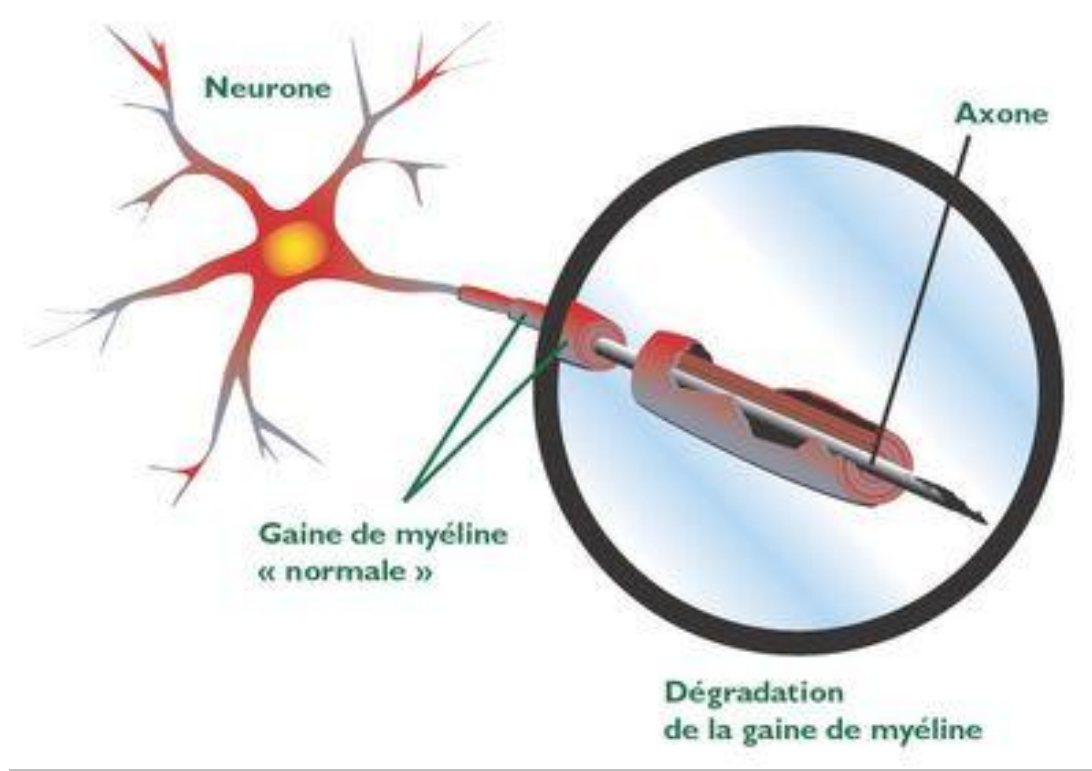


Figure n°5: La dégradation de la gaine de myéline dans le cas de la SEP [23].

La maladie est caractérisée par une dissémination du processus dans l'espace et dans le temps: apparition successive de nouvelles plaques dans différents territoires du système nerveux central et parfois réactivation de plaques anciennes. Une association de facteurs exogènes et endogènes est nécessaire au développement de la maladie (figure 6):

- Les facteurs exogènes sont tels que la SEP est peu fréquente dans les régions équatoriales pour atteindre son maximum dans les régions tempérées. Ces facteurs exogènes sont inconnus mais on sait qu'ils peuvent être transmissibles.

- Les facteurs endogènes sont avant tout une répartition raciale de l'affection, comme nous l'avons déjà souligné.
- La théorie infectieuse fait intervenir le virus morbilleux et le rétrovirus HTLV1. La théorie auto-immune vient de l'analogie entre la sclérose en plaque et certaines encéphalites animales ou humaines.
- La théorie mixte défend la thèse de la conséquence d'agressions infectieuses survenant chez un sujet prédisposé et aboutissant à la destruction immunologique de la myéline alors que l'agent infectieux a été éliminé. Cela suppose un long temps de latence. [22]

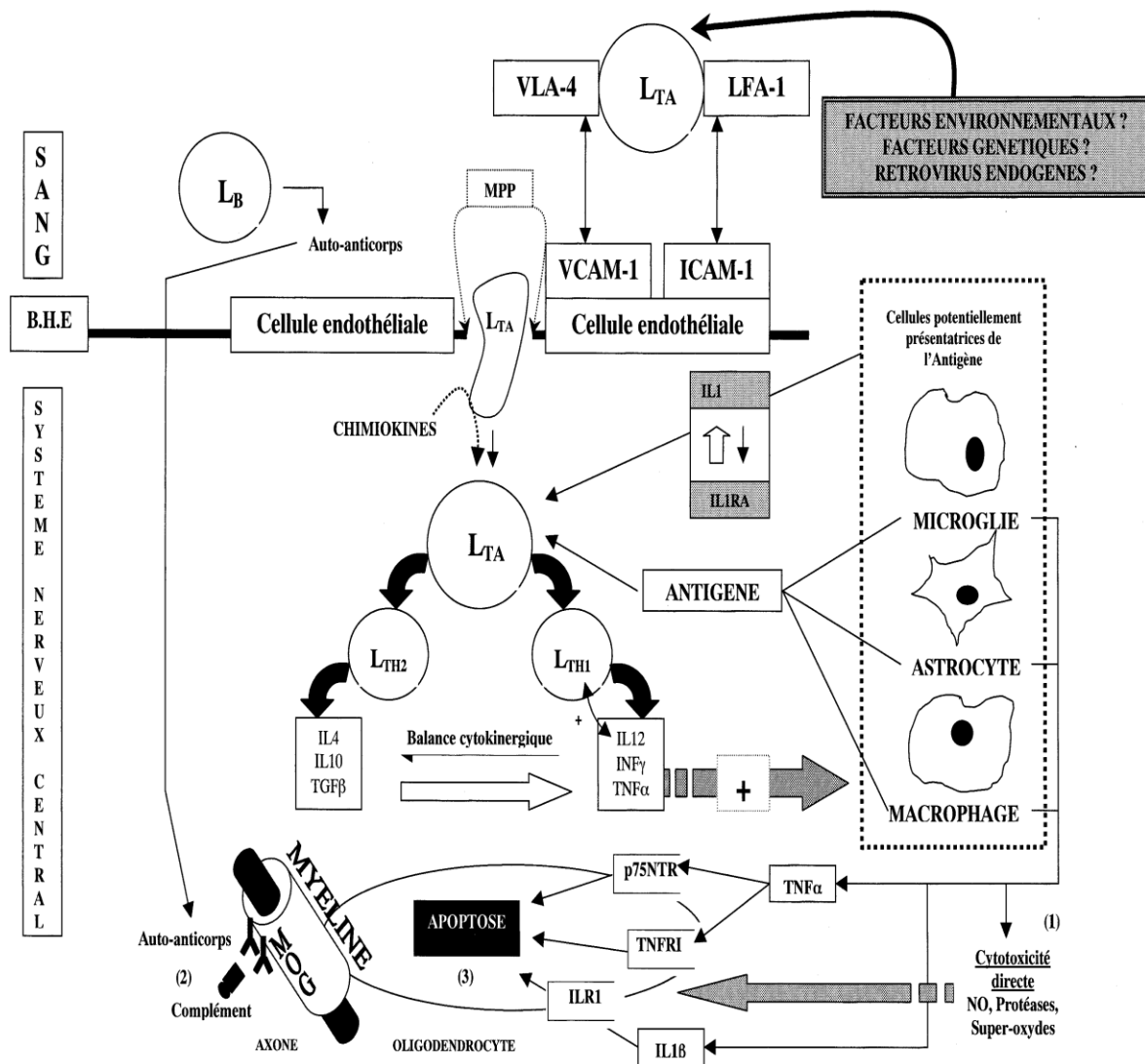


Figure n°6 : Approche de la physiopathologie de la sclérose en plaques. Les mécanismes de la réponse immunitaire et inflammatoire débutent par des facteurs encore inconnus (environnementaux ? génétiques ? rétrovirus ?) [24].

IV Diagnostic de la maladie :

IV.1 Critères diagnostiques

Le diagnostic de la SEP repose sur un faisceau d'arguments dont aucun, pris individuellement, n'est spécifique à lui seul. Il est fondé sur la mise en évidence d'une dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps, sur la présence d'arguments (cliniques, IRM, étude du LCR) en faveur du caractère inflammatoire démyélinisant de la maladie et enfin sur l'absence d'autre diagnostic. L'âge de survenue est également un élément important qui oriente le diagnostic [25].

Les critères diagnostiques retenus par consensus sont ceux de McDonald et al. [26]. Les précédents critères diagnostiques de la SEP de Poser et al. [27] prenaient uniquement en compte les événements cliniques et les résultats de la ponction lombaire. En fonction de cette classification, le patient pourra être considéré comme ayant une SEP (remplissant les critères) ou n'ayant pas de SEP (ne remplissant pas les critères). Il n'y a plus de classification intermédiaire (« probable sclérose en plaques...») comme auparavant. La non-réalisation des examens complémentaires peut cependant faire considérer la SEP comme « possible » si la clinique est évocatrice. La définition d'une poussée a été redéfinie comme un nouvel événement neurologique « suggestif de sclérose en plaques » durant plus de 24 heures et dont le début est séparé de plus de 1 mois du début du précédent épisode.

IV.2 La clinique :

Le diagnostic clinique est parfois difficile du fait de la multifocalité des lésions. Cependant, il faut garder à l'esprit l'atteinte élective des voies myélinisées du système nerveux central surtout si elles sont longues et volumineuses. Il n'existe aucun test diagnostique de la sclérose en plaque. Les examens modernes permettent un diagnostic précoce mais le plus souvent les données cliniques sont suffisantes:

- Une évolution par poussées successives est très évocatrice du diagnostic. Un délai de 24h est nécessaire pour parler de poussée.
- La dissémination dans l'espace est le deuxième critère et il s'agit alors de démontrer que le patient présente au moins 2 lésions du système nerveux central. La seule situation clinique permettant le diagnostic est l'atteinte concomitante du névraxe et du nerf optique.
- Dans les autres cas, le recours aux examens complémentaires est nécessaire pour démontrer cette multifocalité. Notons que les lésions mises en évidence sont souvent plus disséminées que ne le laisse supposer la clinique. [22]

IV.2.1 Tableau clinique :

La symptomatologie révélatrice de la SEP est très variée. Elle dépend de l'âge du patient au début de la maladie. Le premier signe est isolé dans 45 % à 65 % des cas. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs, oculaires et moteurs. Après cinq ans d'évolution, la fréquence des signes pyramidaux, cérébelleux et sphinctériens augmente. Au moins 50 % des patients auront, après 20 ans d'évolution, un handicap entravant leur activité quotidienne. Le

diagnostic de SEP est retardé par rapport au début de la maladie. La preuve d'une évolution dans le temps doit être apportée ; de plus, il est nécessaire d'éliminer les autres affections du système nerveux pouvant donner lieu à des manifestations similaires. [28]

IV.2.2 Formes évolutives : [29,30]

La classification des formes évolutives de SEP sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, a fait l'objet d'une tentative de consensus international. Il a été proposé de retenir quatre formes :

- La forme rémittente (SEP-R), la plus fréquente, caractérisée par des poussées et des rémissions avec ou sans séquelles. La maladie est caractérisée au début par des poussées cliniques et des rémissions.
- La forme progressive secondaire (SEP-SP) caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique, après une phase rémittente. L'évolution progressive est en général définie par une progression confirmée du handicap au-delà de 6 mois en dehors de toute poussée.
- La forme progressive primaire (SEP-PP), caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée associée ni avant ni pendant cette progression ; des phases de plateau sont admises.
- La forme progressive à rechutes (SEP-PR), caractérisée par une évolution progressive d'emblée émaillée de poussées.

IV.3 Explorations complémentaires :

IV.3.1 Imagerie par résonance magnétique nucléaire : [31]

L'IRM est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions oedémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2/fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Certaines lésions, surtout celles qui sont très démyélinisées très destructrices (lésions axonales) ou celles qui sont simplement très oedémateuses, apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées en T1. L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps et dans l'espace de lésions inflammatoires du SNC à condition de correctement interpréter les informations qu'elle fournit (figure 7).

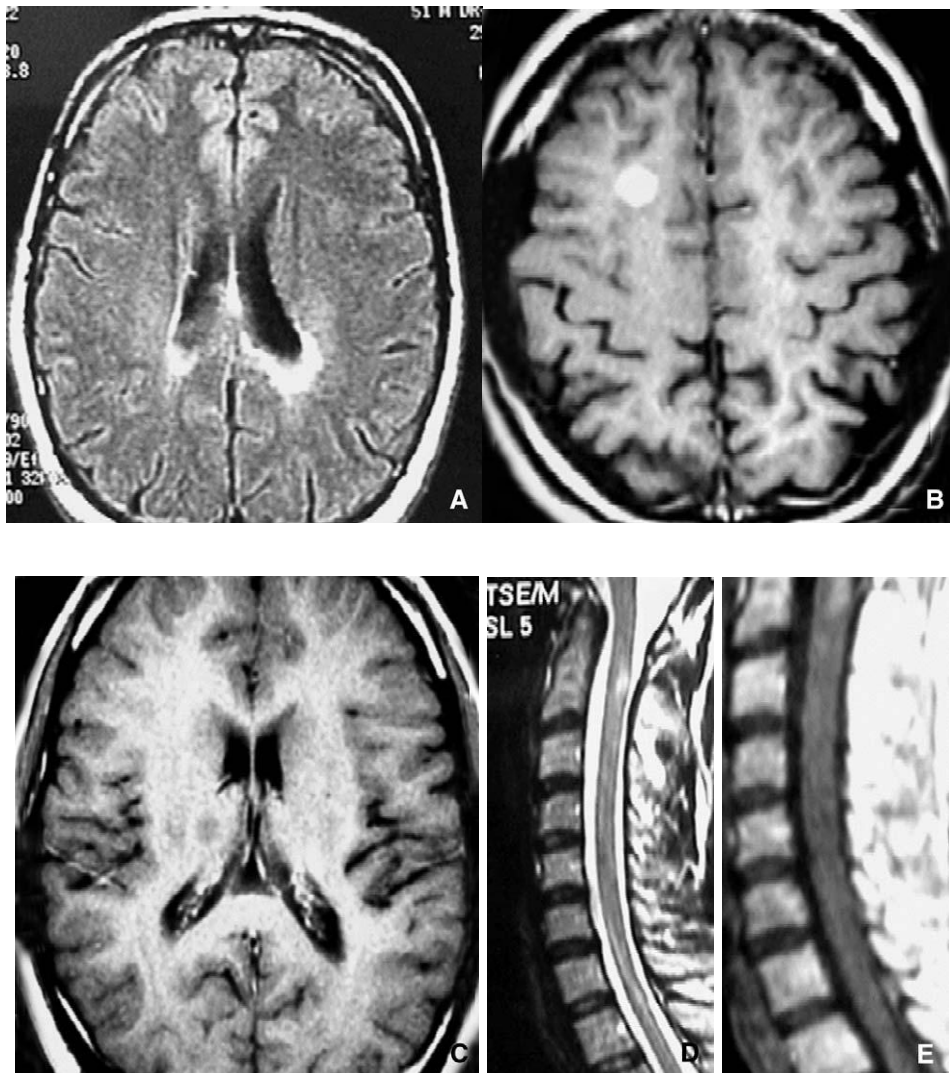


Figure n°7 : Images par résonance magnétique d'un patient atteint de sclérose en plaques. [31]

- A. Séquence fluid attenuated inversion recovery FLAIR : lésions en hypersignal.
- B. Lésion rehaussée par le contraste en T1 après injection de gadolinium.
- C. Image en T1 sans injection : lésion en hyposignal.
- D. Hypersignal intramédullaire (en écho de spin turbo). E. Lésion médullaire rehaussée par le contraste en T1 après injection de gadolinium.

IV.3.2 Electrophysiologie : [32]

Les potentiels évoqués (PE) sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation soit visuelle (PEV) soit auditive (PEA) soit sensitive lemniscale (PES) soit motrice (PEM). Leur atteinte signe une souffrance de la voie étudiée au sein du SNC pouvant permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale. Ils ne sont réalisés que dans les cas cliniquement compatibles avec le diagnostic de SEP mais à IRM normale.

Aucun de ces examens ne constitue un marqueur spécifique de la maladie et leurs perturbations peuvent être retrouvées dans des maladies pouvant simuler la SEP.

IV.3.3 Etude du liquide céphalorachidien (LCR) : [31,33,34]

L'apport de l'IRM au diagnostic de SEP ne doit pas faire négliger l'étude du LCR qui apporte deux types de renseignements essentiels au diagnostic : l'affirmation d'une réaction inflammatoire dans le SNC et l'élimination d'une autre cause (processus infectieux ou malin en particulier). Le diagnostic de réaction inflammatoire repose essentiellement sur la mise en évidence d'une distribution oligoclonale (DO) des immunoglobulines G (Ig G) du LCR et d'une augmentation de l'index de Link, qui est cependant moins sensible (70 à 88 % versus 92-95% pour la DO des Ig G). La mise en évidence d'une DO des Ig G doit reposer sur la focalisation isoélectrique qui est la technique de référence (dans l'annexe 1 figurent les principes théoriques et pratiques, ainsi que les performances analytiques et diagnostiques de cette technique

[1,28,54,55,56,57,58]). Les bandes ne doivent pas être présentes dans le sérum ou y être présentes en nombre inférieur. La DO n'est cependant pas spécifique puisque fréquente dans les atteintes neurologiques infectieuses : Sida, neurosyphilis, panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), méningites virales, neuroborrélioses, neurobrucelloses, trypanosomiase, etc, mais aussi possibles dans certaines autres maladies autoimmunes comme le syndrome de Sjögren, le neurolupus, certains syndromes paranéoplasiques. Le contexte clinique et biologique fait la différence.

La mise en évidence de chaînes légères libres oligoclonales a la même signification. L'absence de DO peut être due à une méthode défaillante. Sinon, il faut approfondir la recherche d'un diagnostic différentiel, les SEP sans DO étant rares. La ponction lombaire doit parfois être répétée, car elle se positive chez certains patients après quelques mois ou années d'évolution.

L'index de Link est dépendant de l'âge. La plupart des patients atteints de SEP ont des valeurs normales de ce quotient. Des valeurs supérieures évoquent d'autres diagnostics. Le quotient Ig G (taux d'Ig G dans le LCR divisé par le taux d'Ig G dans le sérum) reflète l'existence d'une synthèse intrathécale d'IgG. Le quotient Ig G est anormal dans 70 à 80 % des cas de SEP. Les quotients Ig M et Ig A sont peu utilisés. Des études récentes montrent cependant qu'un profil oligoclonal des Ig M du LCR peut être retrouvé chez environ la moitié des patients et aurait une valeur pronostique péjorative.

Le nombre de cellules dans le LCR, essentiellement lymphocytaires, est augmenté (> 4 éléments/ mm^3) dans 50 % des cas, mais dépasse rarement 35.

Des polynucléaires neutrophiles sont parfois rencontrés dans des formes «flambantes » avec lésions nécrotiques.

Les cultures et sérodiagnostics éliminent les pathologies infectieuses et sont demandés selon le contexte.

IV.3.4 Bilan biologique sanguin :

Tous les examens usuels réalisés dans le sang sont habituellement normaux dans la SEP. En particulier on ne doit pas noter de syndrome inflammatoire périphérique. En plus des examens de routine comme la numération formule sanguine (NFS), la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP), qui sont les seuls examens biologiques recommandés par la conférence de consensus de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) sur la SEP, un bilan immunologique de base est en général systématiquement réalisé. Des sérologies, et d'autres dosages seront réalisés selon le contexte [31].

IV.3.5 Diagnostic différentiel :

Les maladies inflammatoires systémiques comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren, les artérites cérébrales, les infections à tropisme neurologique, les maladies cérébro-vasculaires à attaques successives peuvent simuler une SEP rémittente. La recherche d'anomalie à l'examen clinique général, la présence d'un syndrome inflammatoire dans le sang et l'absence de bandes oligoclonales dans le LCR sont des arguments pour rechercher ces maladies.

Les atteintes neurologiques localisées même si elles évoluent par poussées, doivent faire rechercher une tumeur, une malformation vasculaire ou une anomalie d'Arnold-Chiari. La neuroimagerie (le scanner mais surtout l'IRM) éliminera ces diagnostics [31].

V Traitement :

Il faut distinguer le traitement des symptômes contribuant au handicap, le traitement visant à une récupération clinique lors d'une poussée et le traitement de fond visant à enrayer le processus physiopathologique. L'avenir permettra peut-être également d'envisager un traitement neuroprotecteur, voire de réparation myélinique [25].

V.1 Traitement de la poussée :

Les corticoïdes à fortes doses permettent d'accélérer la récupération de la poussée. Ils sont prescrits en perfusion à la dose de 1g par jour pendant 3 jours (méthylprednisolone). Ils n'ont pas d'effet sur la prévention à terme de nouvelles poussées [31].

V.2 Traitements de fond :

Ils ont pour but de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap. Ils agissent tous sur la réponse immune soit de façon immunomodulatrice (en modifiant l'équilibre de certains systèmes immunologiques comme le réseau des cytokines) soit de façon immunosuppressive (en interférant avec le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes).

Parmi les immunomodulateurs, les interférons permettent de réduire la fréquence des poussées.

Parmi les immunosuppresseurs, la mitoxantrone est utilisée dans les formes sévères de la maladie échappant aux immunomodulateurs. L'azathioprine, le méthotrexate, le cyclophosphamide sont d'autres immunosuppresseurs parfois utilisés dans la SEP sans certitude formelle d'efficacité [31].

V.3 Traitements symptomatiques [31]:

Ils ont pour but de traiter les complications de la maladie ce qui améliore la qualité de vie des malades.

- La spasticité peut être combattue par des antispastiques (baclofène ou dantrolène). Dans les spasticités sévères, les injections de toxine botulinique, l'implantation de pompe intrarachidienne de baclofène et la neurochirurgie peuvent être indiquées. La kinésithérapie permet de lutter contre les déformations.
- Les troubles urinaires doivent être surveillés et traités pour éviter une atteinte du haut appareil urinaire. S'il existe une hyperactivité vésicale se traduisant par des urgences mictionnelles, les anticholinergiques sont utilisés. En cas de dysurie, les alpha-bloquants peuvent être prescrits.
- Les troubles sexuels en particulier de l'érection peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (injection intracaverneuse de papavérine ou de prostaglandine, sildénafil) et par un suivi sexologique.

- Les douleurs peuvent être soulagées par des antalgiques classiques, des tricycliques ou certains antiépileptiques.
- La fatigue est difficile à combattre. Les médicaments antiasthéniques sont peu efficaces et une prise en charge psychothérapique est souvent nécessaire car il existe souvent un syndrome dépressif associé.
- Une prise en charge multidisciplinaire (kinésithérapeute, rééducateur fonctionnel, psychologue, ergothérapeute, infirmière...) permet d'améliorer le quotidien des malades en limitant les complications de leur maladie.

V.4 Nouveautés du traitement :

Les traitements sont principalement recommandés dans les formes rémittentes-récurrentes de la maladie. Les poussées correspondant à des périodes d'inflammation aiguë, les médicaments disponibles agissent sur la composante inflammatoire. Leur efficacité reste modeste pour la plupart. L'utilisation de corticoïdes à fortes doses par voie intraveineuse repose sur des essais cliniques anciens. Pour le traitement de fond, des molécules per os sont en cours de développement, ainsi que des anticorps monoclonaux [35].

- La mitoxantrone : C'est un agent cytotoxique intercalant réservé aux formes agressives, c'est-à-dire s'étant manifestées par deux poussées, avec des séquelles ou une aggravation importante du handicap en douze mois [36]
- Le natalizumab : Anticorps (Ac) monoclonal, empêche les lymphocytes activés de traverser la barrière hémato-encéphalique [37].

- Le fingolimod : Il agit comme un agoniste sur les récepteurs au sphingosine-1-phosphate, induisant une internalisation du récepteur. Il en résulte une séquestration des lymphocytes circulant dans les organes lymphoïdes secondaires [38].
- Le laquinimod : Il s'agit d'une molécule ayant des parentés structurales avec le linomide, mais dont le développement a été arrêté en raison d'effets indésirables responsables de lésions cardiaques et pulmonaires. Le laquinimod s'est révélé efficace dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale [39].
- Le tériflunomide : C'est le premier métabolite du léflunomide, Il s'agit d'un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines, ce qui explique une action sur les lymphocytes à division rapide [40].
- L'alemtuzumab : Il s'agit d'un Ac monoclonal dirigé contre l'antigène CD52 présent à la surface de la plupart des lymphocytes et monocytes. L'alemtuzumab induit une lyse médiée par le système du complément. La déplétion des lymphocytes est profonde et prolongée, 61 mois pour les lymphocytes T4 et 30 mois pour les lymphocytes T8.
- Le rituximab : Il est responsable d'une déplétion des lymphocytes B CD20+. Le rôle de l'immunité humorale dans la SEP est reconnu en raison de l'existence des BO dans le LCR des patients, des dépôts d'immunoglobulines et activation du complément dans les lésions, de la présence d'auto-Ac et de l'implication des cellules B mémoires [41].

Partie 2 : La neurosyphilis

I Introduction :

La neurosyphilis est la complication neurologique la plus sévère de la syphilis active. Bien que devenue rare, elle pose de réels problèmes diagnostiques en raison de la prépondérance des formes atypiques [42]. La syphilis est une infection sexuellement transmissible actuellement en recrudescence. L'agent causal est un spirochète, *Treponema pallidum* qui en absence de traitement peut envahir le système nerveux et ses enveloppes en créant une forte réaction inflammatoire chronique. Les troubles neurologiques se développent des années voire des dizaines d'années après la contamination, après une phase de latence cliniquement muette. C'est une maladie grave si elle est méconnue ou négligée. Le terme de neurosyphilis ou syphilis nerveuse regroupe en fait plusieurs tableaux cliniques correspondant à des stades plus ou moins avancés de la maladie. La neurosyphilis latente asymptomatique ou la méningite syphilitique est sans anomalies cliniques évidentes.

La neurosyphilis est objectivée par l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR). Celle-ci révèle une inflammation chronique avec infiltration des méninges par un contingent cellulaire lymphoplasmocytaire. La neurosyphilis symptomatique tardive correspond aux stades tertiaires. La paralysie générale avec méningoencéphalite diffuse et méningovascularite comporte un syndrome psychiatrique menant à la démence et un syndrome neurologique entraînant une déchéance physique : c'est le stade de l'infiltration du parenchyme cérébral et

des parois des vaisseaux sanguins après celui des méninges par les tréponèmes. Son évolution est le plus souvent fatale. La biologie du LCR est très évocatrice à ce stade [43].

II Epidémiologie

La prévalence de la syphilis et celle de la neurosyphilis ne sont pas liées, en raison de la longue latence d'apparition de la syphilis tertiaire.

Si l'incidence de la syphilis primaire n'est pas négligeable, la neurosyphilis est devenue exceptionnelle. Les habitudes de surprescription des antibiotiques expliquent donc que la syphilis tertiaire soit très rare, exception faite de la population victime du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida). [44]

III Diagnostic de la maladie : [44]

III.1 Examens directs :

Le microscope à fond noir offre un diagnostic immédiat s'il permet la visualisation du tréponème sur les prélèvements de sérosités des lésions primaires ou secondaires. Il apparaît sous forme de spirales mobiles et brillantes. Sa spécificité est limitée par la fausse positivité éventuelle due à la présence de tréponèmes saprophytes dans la cavité buccale par exemple.

L'immunofluorescence directe révèle aussi la présence du tréponème. Elle a une excellente sensibilité et spécificité.

III.2 Examens indirects :

III.2.1 Le VDRL et le RPR (rapid plasma reagin)

Ce sont des tests semi-quantitatifs ou quantitatifs (quantifiant le nombre de dilutions). C'est une réaction d'agglutination passive précoce, mais peu spécifique.

En effet, les réagines (anticorps) reconnaissent la cardiolipine, un antigène phospholipidique non tréponémique. Les faux positifs sont donc fréquents dans les pathologies auto-immunes, les infections aiguës, ou au cours de la grossesse, etc. Technique simple, rapide et peu onéreuse, elle sert au dépistage, au suivi sous traitement (car elle se négative rapidement), et permet alors le diagnostic de réinfection, mais il faut qu'elle soit accompagnée d'un test spécifique.

III.2.2 Le TPHA

C'est une réaction précoce d'hémagglutination passive, très sensible et moyennement spécifique, mais plus spécifique que le VDRL. Technique simple, rapide (1 à 3 heures), et peu onéreuse, elle est positive dès la troisième ou la quatrième semaine (10 jours près le chancre), et elle reste positive après guérison.

III.2.3 Le FTA-abs :

C'est une réaction très précoce d'immunofluorescence indirecte, qui est à la fois très sensible et très spécifique. Cette technique est plus lourde et plus délicate que le TPHA.

III.2.4 Le test de Nelson, ou TPI (treponema pallidum immobilisation),

C'est une réaction tardive qualitative ou quantitative, qui est positive si les anticorps du sérum immobilisent les tréponèmes vivants. Technique très sensible et très spécifique, elle est aussi très lourde et coûteuse, donc peu utilisée.

III.2.5 Le test Elisa (enzyme linked immunosorbent assay)

Il est simple, et très précoce. Il est utile en dépistage.

III.2.6 La recherche des immunoglobulines (IgM spécifiques)

Elle se fait par IgM-SPHA (solid-phase hemadsorption assay), proche du TPHA, FTAabs- IgM, Elisa et western blot. Ce sont toutes des réactions très précoces, car les anticorps sont présents dès la première semaine et pendant les phases primaire et secondaire. Leur taux diminue ensuite progressivement, pour disparaître après 2 années d'évolution. En cas de traitement, ils disparaissent en quelques mois.

III.3 Analyse du liquide céphalorachidien :

Les tests les plus courants, TPHA et VDRL, sont réalisés. La sensibilité du VDRL est de 30 à 70 %, mais sa positivité signe l'existence d'une neurosyphilis active. Le TPHA est plus sensible, mais il reste positif après traitement, et ne permet pas de détecter d'éventuelles réinfections.

La recherche d'une élévation et d'une répartition oligoclonale des immunoglobulines n'est pas très sensible, et moins spécifique que les autres tests dans cette affection.

IV Traitement :

La pénicilline G intraveineuse, à raison de 12 millions d'unités par jour pendant 14 jours, est le traitement de référence de la neurosyphilis. L'administration intramusculaire associant la pénicilline G à raison de 2,4 millions d'unités par jour durant 14 jours peut être mieux tolérée. En cas d'allergie aux bêtalactamines, la doxycycline (200 mg/j) ou la tétracycline (2 g/j) sont efficaces si elles sont prescrites durant 4 semaines. La ceftriaxone est une alternative intéressante, mais n'a pas encore été validée dans cette indication. [44]

Partie 3 : L'encéphalomyélite aiguë disséminée :

I Introduction :

Les encéphalites aiguës sont définies par une atteinte inflammatoire du parenchyme cérébral. Les manifestations cliniques surviennent souvent dans un contexte fébrile et associent troubles de conscience, déficits focaux et/ou convulsions [45].

Parmi les encéphalites liées aux infections, on distingue les encéphalites infectieuses par agression directe du pathogène des encéphalites dites « post-infectieuses » liées à un mécanisme immunologique. Les encéphalites infectieuses sont le plus souvent liées à des agents neurotropes, l'exemple typique étant représenté par l'encéphalite herpétique. Les lésions cérébrales prédominent dans la substance grise du SNC et associent destruction neuronale et inflammation [46].

Les encéphalites post-infectieuses, parfois regroupées sous le terme encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) surviennent le plus souvent dans les suites d'une infection banale et sont caractérisées par des lésions inflammatoires démyélinisantes prédominant dans la substance blanche du SNC [47].

II Epidémiologie :

L'EMAD est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. Une prépondérance masculine est rapportée dans plusieurs cohortes pédiatriques avec un rapport sexe féminin/ masculin entre 0,6 et 0,8. Cette tendance est moins nette chez l'adulte (la sex-ratio observée est de 1,3 à 1,7). Il semble exister une prédominance saisonnière, avec un pic en hiver et un autre au printemps.

Une infection ou une vaccination sont les facteurs déclenchants les plus fréquents. On retrouve ceux-ci dans environ 75 % des cas de l'enfant et dans 45 à 50 % des cas chez l'adulte.

La distribution géographique de l'EMAD dans le monde n'est pas connue précisément. Elle serait plus fréquente dans les pays en voie de développement, dans lesquels la couverture vaccinale est insuffisante [48].

III Physiopathologie :

Même si son mécanisme est incomplètement élucidé, il est admis que l'EMAD est une maladie auto-immune. Le modèle d'encéphalite allergique expérimentale (EAE), consistant à injecter par voie parentérale du tissu cérébral chez l'animal, reproduit les lésions histologiques et l'évolution monophasique de l'EMAD. Certaines souches de vaccins contre la rage (type Semple) ou contre l'encéphalite japonaise, cultivées à partir de tissu cérébral animal, sont associées avec des incidences élevées d'ADEM. Cela renforce l'analogie entre les EAE et l'EMAD [49].

IV Diagnostic de la maladie :

IV.1 Clinique

L'ADEM s'installe typiquement dans les suites d'un épisode infectieux ou d'une vaccination. Il existe souvent un intervalle libre entre le facteur déclenchant éventuel et l'apparition des signes cliniques, dont la durée varie de deux à 30 jours. Les troubles neurologiques apparaissent dans les jours suivant la résolution de l'infection. Le début est brutal ou rapidement progressif, les symptômes se développent en quelques heures à quelques jours, en moyenne 4 à 5 jours [50].

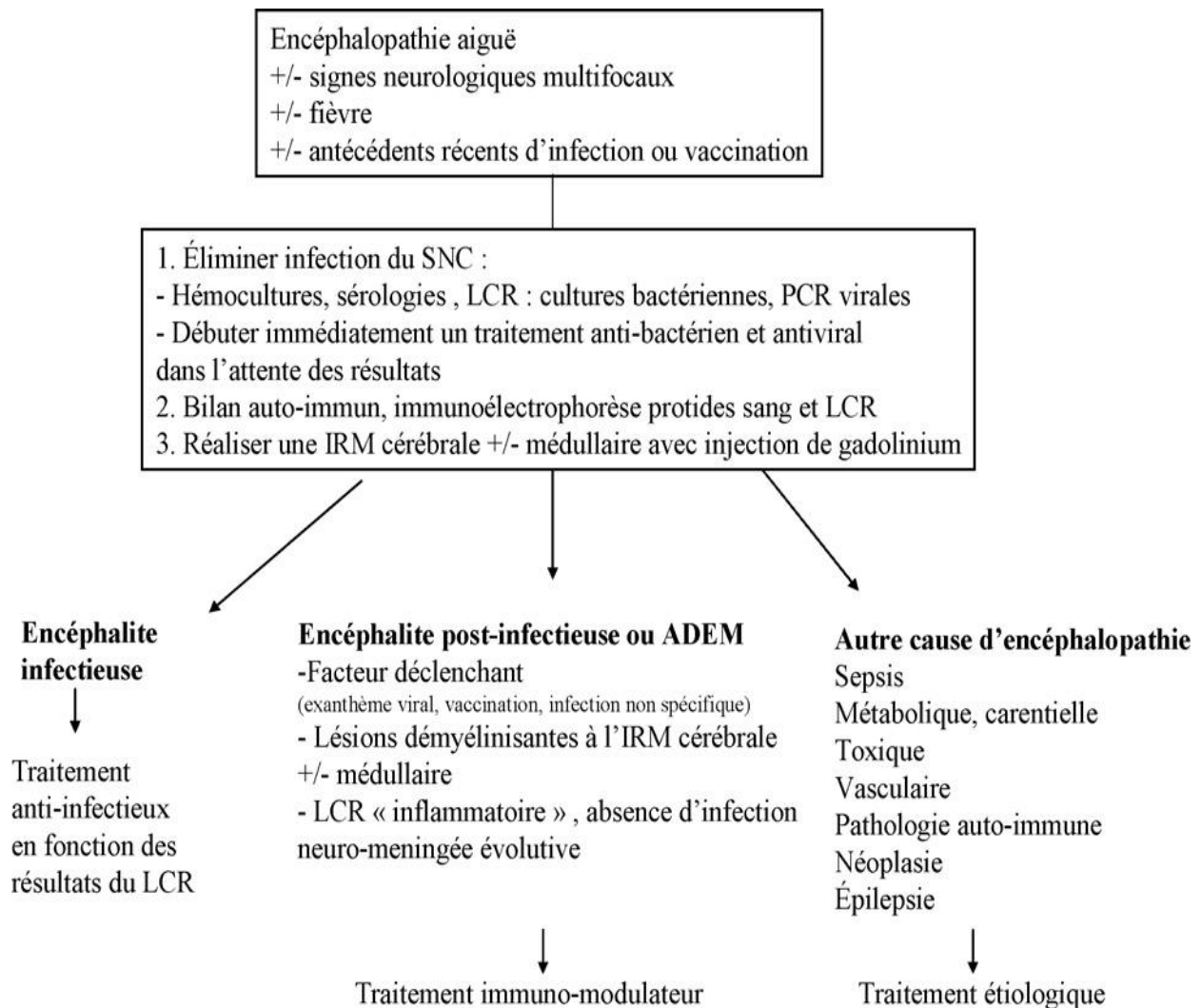


Figure n°8 : Approche diagnostique d'une encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) [48].

IV.2 Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de choix. L'EMAD est caractérisée par des lésions apparaissant en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR. Les lésions sont typiquement multiples, de grande taille (>1 à 2 cm), disséminées, mal délimitées, asymétriques [48].

IV.3 Analyse du liquide céphalorachidien

L'analyse du LCR est fondamentale et permet tout d'abord d'exclure une méningoencéphalite infectieuse nécessitant un traitement spécifique. Le LCR peut montrer des anomalies non spécifiques à type de pléïocytose lymphocytaire associée à une hyperprotéïnorachie. La formule est le plus souvent lymphocytaire. La synthèse intrathécale d'immunoglobulines (IgG) et l'augmentation de l'index de Link sont retrouvées en proportion variable, en général transitoire [51].

IV.4 Biologie dans le sang :

Les examens biologiques de routine ne sont en général pas perturbés. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique, mais des anomalies discrètes de la formule sanguine peuvent être retrouvées, à type de polynucléose neutrophile ou de lymphopénie. Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de l'EMAD [47].

IV.5 Biopsie cérébrale

La biopsie cérébrale peut être nécessaire, notamment dans certaines formes pseudotumorales, pour éliminer une autre maladie inflammatoire, une tumeur ou encore un abcès [52].

V Traitement

L'approche thérapeutique repose sur les traitements immunomodulateurs. Les traitements les plus utilisés sont les corticoïdes intraveineux, les immunoglobulines polyvalentes et les échanges plasmatiques [28].

Dans les formes aiguës, de pronostic sombre, l'ensemble des auteurs s'accordent à utiliser de fortes doses de corticoïdes en première intention (1 g/j pendant cinq à dix jours). En l'absence d'efficacité, les immunoglobulines par voie intraveineuse (0,4 g/kg par jour pendant cinq jours) ou les échanges plasmatiques sont ajoutés. Enfin, les traitements immunosuppresseurs de type cyclophosphamide ou mitoxantrone peuvent être utilisés en l'absence de réponse. Dans certaines formes, une hypothermie induite (35 °C) contrôlée dans un milieu de réanimation médicale a pu montrer un effet positif sur l'évolution de la maladie [53].



PARTIE
PRATIQUE

*PATIENS ET
METHODES*

I Patients :

Notre étude est rétrospective. Elle a ciblé les patients hospitalisés au sein du service de neurologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, durant la période allant du mois d'Avril 2005, jusqu'au mois de Septembre 2009 inclus, et dont un examen du liquide céphalorachidien a été prescrit, incluant une étude cytologique, chimique, et une immunofixation comparative du couple LCR/sang. 363 couples LCR/sérum ont été sélectionnés avec bilan relativement complet sur les 445 couples analysés au niveau du laboratoire de Biochimie-Toxicologie du même hôpital.

Nous avons reporté les données cliniques et paracliniques recueillis sur des dossiers de patients à l'aide d'une fiche d'inclusion figurant dans l'annexe 2.

A cause du manque d'information au niveau des dossiers des patients, Nous avons retenu finalement 358 dossiers de patients pour l'étude des performances diagnostiques de l'IF, et uniquement 250 pour l'étude des performances diagnostiques de l'IRM.

II Méthodes :

II.1 Les prélèvements :

II.1.1 Le prélèvement sanguin :

Le sang est obtenu grâce à un prélèvement veineux sur tube sec. Après coagulation complète, le sérum est séparé par centrifugation pendant 15 minutes à 3000 tours/ minute.

II.1.2 La ponction lombaire :

La ponction lombaire (rachicentèse) est un acte médical consistant à recueillir le liquide céphalo-rachidien (LCR), ou liquide cérébro-spinal dans la cavité sous arachnoïdienne sous anesthésie locale, au moyen d'une fine aiguille. Le LCR est recueilli dans des flacons secs et stériles. Chez l'adulte, elle a généralement lieu entre la troisième et la quatrième ou entre la quatrième et la cinquième vertèbre lombaire. Avant toute ponction lombaire, il faut éliminer une contre-indication absolue : l'hypertension intracrânienne [59].

Après avoir été prélevés au même moment, le liquide céphalorachidien et le sérum de chaque patient ont été rapidement acheminés au laboratoire. Les prélèvements peuvent être conservés au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant une semaine, ou congelés à -20°C jusqu'à un mois si l'examen est différé.

II.2 Le bilan biologique :

II.2.1 Aspect du LCR : [55]

On note l'aspect et le degré de limpidité du LCR et sa coloration, après agitation légère :

- Un liquide clair, ou en eau de roche, correspond à un liquide normal, ou pathologique (cas des méningites virales, tuberculeuses, mycosiques et leptospires).
- Un liquide trouble ou purulent, correspond à une réponse leucocytaire marquée, traduisant généralement une méningite bactérienne, ou rarement une réaction méningée inflammatoire microbienne.
- Un liquide hématique est rencontré en cas de piqûre de l'un des vaisseaux au cours de la ponction lombaire, plus marqué dans le premier tube que dans le dernier.
- Un liquide sanglant ou jaune (appelé également xanthochromique), dans les trois tubes, évoquant une hémorragie méningée.

II.2.2 Examen cytochimique du LCR :

a) Cytologie du LCR :

Il est systématique et indispensable à l'interprétation du profil du LCR. Elle comprend une numération des globules blancs (valeurs usuelles < 2 éléments/mm³) et des globules rouges (valeurs usuelles < 100 éléments/mm³).

b) La Protéinorachie :

L'intégrité (fonctionnelle) de la barrière hémato-encéphalique peut être évaluée par la concentration en protéines du sérum et du LCR, dans la mesure où le passage des protéines dépend essentiellement du rayon moléculaire de la protéine et de sa charge électrique. La concentration dans le LCR des protéines provenant du plasma dépend donc pour chaque protéine, de sa concentration sérique, de sa taille, mais aussi de l'âge du patient si l'on considère que l'état fonctionnel de la barrière hémato-encéphalique varie en fonction de l'âge [58].

Le dosage des protéines totales du LCR est réalisé par une technique au rouge de pyrogallol. C'est une méthode colorimétrique, elle repose sur l'action du complexe Rouge de Pyrogallol -Molybdate sur les protéines qui se traduit par une réaction colorée. Le maximum d'absorption passe alors de 467 nm à 598 nm. La densité optique mesurée à 598 nm est proportionnelle à la concentration de la solution en protéines (valeurs usuelles de 0,20 à 0,40 g/L) [60].

c) La glucorachie :

Au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV, le dosage du glucose dans le LCR repose sur la méthode de référence enzymatique à l'hexokinase (HK). Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'HK. Ensuite, une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NAD⁺ pour former du NADH. La concentration de NADH formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose. Elle est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm [61].

La valeur de référence de la glucorachie est de 2/3 la valeur de la glycémie.

II.2.3 Dosage des protéines spécifiques du LCR et du sérum et calcul des index:

a) Dosage des immunoglobulines G et de l'albumine :

L'albumine est la protéine quantitativement la plus importante dans le LCR (comme dans le sérum). Son poids moléculaire est d'environ 61 000 Da. Sa synthèse est hépatique. C'est actuellement le marqueur de choix de l'état de la barrière hémato-encéphalique.

Le dosage des immunoglobulines G, permet la quantification de la réponse immune humorale. Trois causes peuvent entraîner une augmentation des immunoglobulines dans le LCR : l'augmentation des immunoglobulines plasmatiques, la transsudation qui correspond à une augmentation de la filtration des protéines plasmatiques liée à une altération fonctionnelle de la barrière hémato-encéphalique, et la synthèse locale intrathécale [58].

Au laboratoire de biochimie de l'HMIMV, L'albumine et les immunoglobulines G du LCR et du sérum sont dosés en parallèle, par l'auto-analyseur BNII de Dade Behring par immunonephélométrie. L'échantillon dilué est mis en présence d'un anti sérum spécifique et le complexe antigène-anticorps antiprotéine précipite sous forme de fines particules [62]. Les longueurs d'ondes utilisées varient entre 250 et 350 nm. La mesure de la lumière diffusée est effectuée à 90° par rapport à la lumière incidente.

Les valeurs de référence de l'albumine dans le sérum sont comprises entre 35 et 52 g/l. Dans le LCR, elles doivent être inférieures à 350 mg/l.

Les valeurs de référence des Ig G dans le sérum sont comprises entre 7 et 16 g/l. Dans le LCR, elles doivent être inférieures à 34 mg/l.

b) Calcul du quotient d'albumine :

En dehors de toute synthèse intrathécale, on peut observer une augmentation du taux des IgG lorsqu'il existe une perturbation des mécanismes de sécrétion et de réabsorption du LCR c'est-à-dire une altération de la barrière sang-LCR. Pour estimer le fonctionnement de cette barrière, on détermine le Quotient albumine :

$$\text{Quotient albumine} = (\text{albumine du LCR} / \text{albumine du sérum})$$

Le Q albumine est de l'ordre de 0,65.

c) Calcul de l'index de Link :

En cas d'altération de la barrière sang-LCR, la concentration des IgG transsudées dans le LCR augmente et est d'autant plus importante que la concentration des IgG sériques est élevée.

$$\text{Index d'IgG} = (\text{IgG/albumine LCR}) / (\text{IgG/albumine sérum})$$

Tout index de Link supérieur à 0,70 est en faveur d'une synthèse intrathécale d'IgG, reflet d'une réaction inflammatoire chronique du système nerveux central. Cet index est entaché d'erreur lorsqu'il existe une transsudation.

II.2.4 L'immunofixation du couple LCR/sérum :

a) Le principe général :

C'est une méthode de détection par précipitation, c'est-à-dire que lorsque l'on met en contact l'Ac soluble avec l'anti Ac correspondant, il se produit un phénomène de précipitation, visible à l'œil nu ou avec un appareil.

La technique consiste à déposer du sérum et du LCR sur un gel. Après application d'un courant électrique qui permet la séparation des protéines en fonction de leur taille, des Ac spécifiques de chaque type d'immunoglobuline sont déposés sur le gel. Il apparaît ainsi des bandes plus ou moins étroites sur le gel, au niveau où se situent les différentes immunoglobulines [63].

b) L'immunofixation du couple LCR/sérum par le système HYDRASIS de Sébia : [65]

Ce test est effectué en deux étapes :

- Electrophorèse sur gel d'agarose pour séparer les protéines du LCR et du sérum,
- Immunofixation avec un antisérum marqué à la peroxydase. l'utilisation d'antisérums conjugués à la peroxydase augmente d'un facteur 100 le seuil de révélation des protéines précipitées par rapport aux techniques qui utilisent la coloration protéique [66]. Cette étape permet de détecter la répartition oligoclonale et démontrer la différence ou la similitude de distribution des IgG dans le LCR et le sérum.

Le système semi-automatique HYDRASIS réalise toutes les étapes nécessaires pour obtenir des gels prêts pour l'interprétation.

i. Préparation des échantillons :

La technique comporte une étape de préparation des échantillons avec ajustement du taux des IgG du LCR et du sérum à 10 mg/L. La concentration en immunoglobulines G des couples LCR/sérum doit être identique (figure 9).

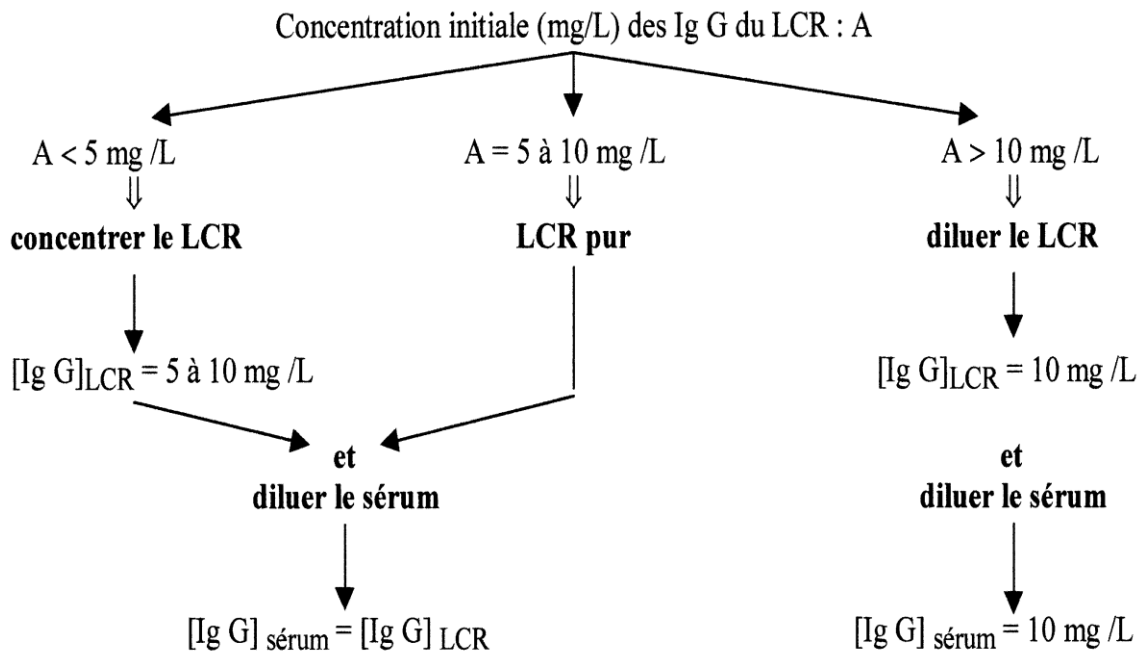


Figure n° 9 : Ajustement des concentrations en Ig G du LCR et du sérum pour la technique de l'immunofixation [67].

▪ **Calcul de la dilution à appliquer :**

Pour le LCR :

Soit une concentration en Immunoglobulines G de **A** mg/l. Prélever **x** µl de LCR qui seront ajoutés à [**x (A/10-1)**] µl de diluant.

Valeur conseillée pour **x** : 10 µl.

Si **A** est inférieure à 10 mg/l, le LCR est utilisé non dilué.

Pour le sérum :

Soit une concentration en Immunoglobulines G de **B** mg/l

- Effectuer une première dilution du sérum au 1/20 en ajoutant 5 µl de sérum à 95 µl de diluant.
- Prélever ensuite **y** µl de sérum prédiqué qui seront ajoutés à [**y (B/200-1)**] µl de diluant.
- Valeur conseillée pour **y** : 2 ml

ii. Réalisation de l'immunofixation :

Le kit est destiné au multifractionnement simultané des immunoglobulines du LCR humain et du sérum correspondant. La séparation est effectuée par électrophorèse en gel d'agarose prêt à l'emploi, suivie d'une immunofixation ultra-sensible, sur l'automate HYDRASIS (figure 10).

Ce système est un instrument multiparamétrique semi-automatique qui assure le traitement des HYDRAGEL selon les étapes suivantes :



Figure n°10 : L'automate HYDRASIS Sebia du laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

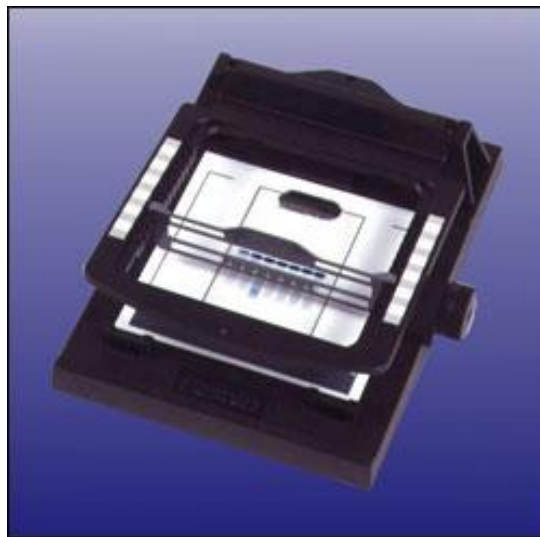


Figure n°11 : l'applicateur d'échantillon, et le porte applicateur.

Application des échantillons :

- Placer la chambre de séchage, contenant les billes déshydratante, dans l'étuve à 80°C, afin de les régénérer.
- Déposer 15 µl d'échantillon (sérum et LCR) préalablement préparé, dans chaque puits, le chargement de l'applicateur (figure 11) ne doit pas dépasser 2 minutes. On analyse simultanément 3 couples LCR/sérum sur le même gel.
- Placer immédiatement l'applicateur verticalement dans la chambre sèche, dents vers le haut.
- Attendre 15 minutes à température ambiante. Pendant cette période, les échantillons se concentrent à l'extrémité des dents par évaporation partielle. Ce mode de dépôt par évaporation contrôlée du LCR sur le peigne réalise une concentration de l'échantillon. De plus, il permet une meilleure focalisation du dépôt qui contribue à l'amélioration de la résolution [67].

Dépôt sur le gel d'agarose :

- Sortir les mèches tamponnées de leur emballage en les manipulant par les languettes plastiques. Fixer les mèches sur le chariot porte-électrode à l'aide des languettes perforées.
- Sortir le gel de son emballage, éliminer ensuite l'excès de liquide en effleurant le gel avec un papier-filtre fin.

- Déposer 120 µl d'eau distillé ou déminéralisé sur le plateau de migration dans le tiers inférieur du cadre sérigraphié.
- Placer le gel sur le plateau contre la barrette, à l'intérieur du cadre sérigraphié, la goutte d'eau doit s'étaler sur toute la surface du film.
- Après concentration des échantillons sur l'applicateur en chambre sèche, récupérer d'applicateur, éliminer la protection des dents, et placer l'applicateur en position 8 sur le porte-applicateur.
- Fermer le capot du module de migration et démarrer immédiatement la séquence en appuyant sur « START ».

Migration :

Les protéines sont séparées par électrophorèse à 20 °C, la température étant contrôlée par effet Peltier, pendant environ 17 minutes, à 10 Watts constants.

Préparation des antisérums :

Pendant la migration, préparer le masque dynamique, et diluer les antisérums (AS) : 30 µl d'AS + 300 µl du diluant de l'AS.

Dépôt de l'antisérum :

- Positionner une barrette AS sur le support barrette.
- Placer l'ensemble barrette-support sur le guide du masque dynamique.
- Déposer les réactifs sur la barrette AS : 40 µl de l'AS marqué à la peroxydase et prédilué, dans tous les puits de la barrette.

Immunofixation :

- Incuber à 20°C, la température étant contrôlée par effet Peltier, pendant 10 minutes.
- Poser ensuite une feuille de papier filtre épais, pendant 3 minutes, afin d'éliminer l'AS.

Réhydratation du gel :

- Mettre en place le masque R1, et déposer 2 ml du réhydratant 1. Le liquide recouvrera la totalité de la surface sous le masque centré sur le puits de remplissage.
- Incuber à 20°C / effet Peltier, pendant 5 minutes.
- Eliminer le réhydratant, en l'aspirant à l'aide d'une pipette.
- Appliquer une feuille de papier filtre épais sur le gel, et appuyer sur toute la surface pour assurer un contact parfait entre le gel et le papier.
- Renouveler les opérations de réhydratation en appliquant 2 ml du réhydratant 2.

Révélation

- Le réactif de coloration TTF3 est préparé de la manière suivante :

2 ml du solvant TTF3 + 50 µl du TTF3 → vortexer

Ajouter 2 µl d'eau oxygénée H₂O₂ → vortexer.

- Déposer 1 ml de solution de révélation TTF3, préparée extemporanément. La solution doit recouvrir la totalité de la surface sous le masque.
- Incuber à 30°C / effet Peltier, pendant 15 minutes.
- Eliminer de la solution de révélation par un papier-filtre épais.

Réhydratation du gel

De la même manière que pour les réhydratants 1 et 2, procéder en utilisant le réhydratant 3, l'incubation étant réalisée à 30°C / effet Peltier, pendant 5 minutes.

Séchage du gel :

- Démarrer la séquence séchage en appuyant sur « START » après avoir retiré le papier filtre. A l'écran, le message « SECHAGE » est affiché.
- Le séchage est réalisé à 50°C/ effet Peltier, pendant 3 minutes.

c) Interprétation des résultats :

Le principe d'interprétation est simple : il s'agit de comparer le profil des immunoglobulines du LCR et du sérum. Le profil différent des immunoglobulines G ou la présence de bandes supplémentaires monoclonales ou oligoclonales dans le LCR permettent de conclure à la synthèse intrathécale d'immunoglobulines G.

L'interprétation est comparative, il est donc indispensable :

- d'analyser des liquides biologiques (LCR et sérum) prélevés au même moment, en dehors de tout traitement pouvant modifier à court terme le taux d'immunoglobulines sériques,
- de déposer des quantités d'immunoglobulines strictement identiques dans les 2 échantillons, il est donc nécessaire de doser au préalable les immunoglobulines.

La détection d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines est un élément biologique fort en faveur d'une pathologie inflammatoire neurologique. Le profil oligoclonal peut être retrouvé dans différentes pathologies cérébrales [65]. Les figures 12 et 13 montrent des exemples d'IF LCR/sérum de notre série.

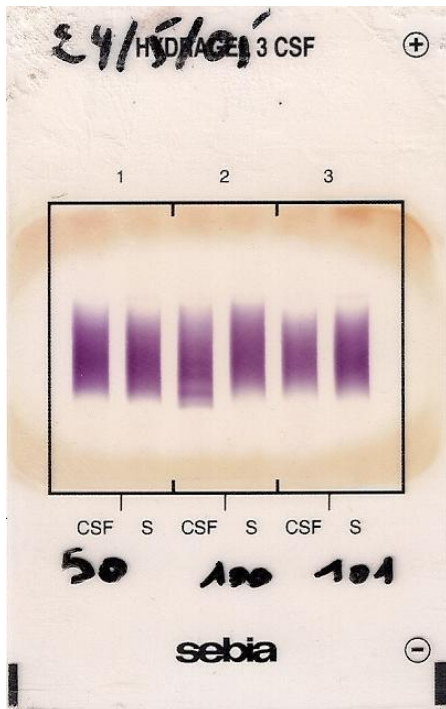


figure n°12 : Immunofixation du couple LCR/sérum. 1 et 3 :profil du LCR identique à celui du sérum, pas de synthèse intrathécale d'Ig G. 2 : profil oligoclonal des Ig G, présence de synthèse intrathécale d'Ig G.

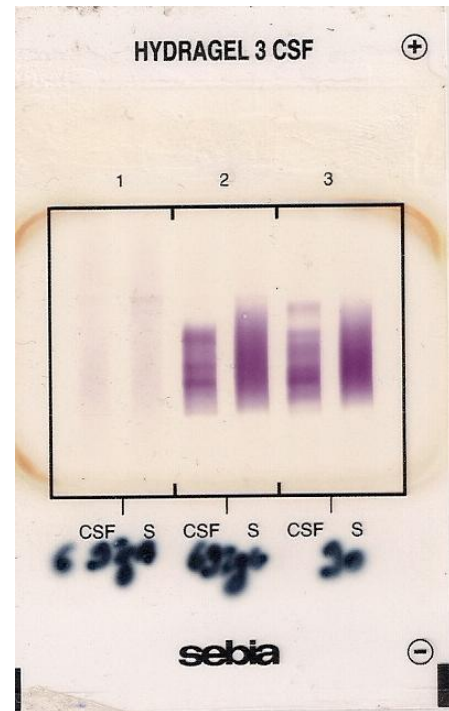


Figure n°13 : *deux cas d'immunofixations positives du couple LCR/sérum (2 et 3), bandes oligoclonales d'IgG dans le LCR (CSF), absentes au niveau du sérum (S).*

II.3 Traitement statistique des donnés :

L'étude statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS. Elle a permis d'évaluer les performances analytiques et diagnostiques des différents paramètres du LCR en termes de sensibilité et spécificité, avec calculs des valeurs prédictives positives et négatives.

Le groupe des maladies inflammatoires neurologiques a été comparé au groupe témoin des maladies non inflammatoires (neurologiques et non neurologiques) pour l'établissement des matrices de décision.

Avant d'aborder la partie « résultats », il nous paraît intéressant de donner quelques définitions :

II.3.1 La prévalence [69]:

C'est un terme de l'épidémiologie, qui désigne le nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie à un moment donné dans une population donnée. La prévalence est le rapport entre le total des individus « vrais positifs » et des individus « faux négatifs », et le nombre global des personnes testées, c'est-à-dire la grandeur de l'échantillon.

II.3.2 La sensibilité et la spécificité [70] :

- Sensibilité : c'est le rapport entre les « Vrais Positifs » et le total. C'est la probabilité d'avoir un test positif quand on est malade

$$\text{Sensibilité (Se)} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FN}$$

- La spécificité : c'est le rapport entre les « Vrais Négatifs » et le « total des témoins ». C'est la probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade.

$$\text{Spécificité (Sp)} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FP}$$

II.3.3 Les valeurs prédictives : [71]

- La valeur prédictive positive d'un signe pour une maladie est la probabilité que le sujet soit atteint de la maladie si le signe est présent.
- La valeur prédictive négative d'un signe pour une maladie est la probabilité que le sujet soit indemne de la maladie si le signe est absent.

II.3.4 Calcul du risque relatif : [71]

Le test du khi-deux permet de vérifier si une relation entre deux variables (non métriques) existe dans une population donnée. Dans la lecture du tableau khi-deux, on se réfère au p, qui est le seuil de signification. La différence entre les valeurs normales et anormales est considérée statistiquement significative si le p est inférieur à 0,05.

La régression logistique est utile lorsqu'on souhaite être capable de prévoir la présence ou l'absence d'une caractéristique ou d'un résultat en fonction de certaines valeurs ou d'un groupe de variables explicatives. Les coefficients de la régression logistique peuvent servir à estimer des Odds ratios (ou le risque relatif) pour chacune des variables indépendantes.

RESULTATS

I La répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe :

La moyenne d'âge pour notre population est de 43 ans, avec un écart type de 14 ans. L'âge minimum est de 9 ans, et l'âge maximum est de 80 ans.

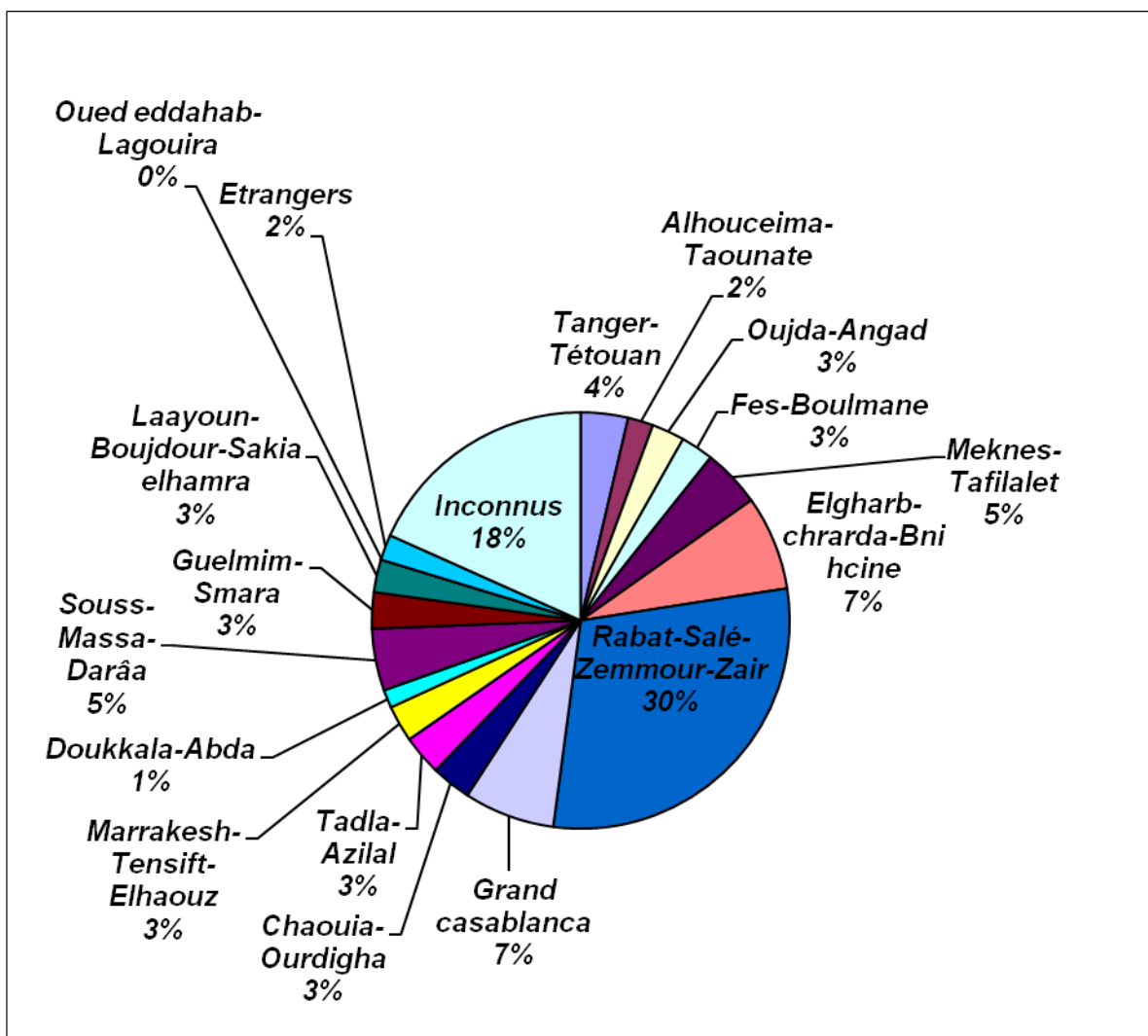
Notre série est constituée de 62% d'hommes, et de 38% de femmes. Pour les immunofixations réalisées dont le résultat est positif, 51% proviennent de patients de sexe masculin, alors que 49% proviennent de patients de sexe féminin.

Tableau n°1 : Répartition des patients selon le sexe.

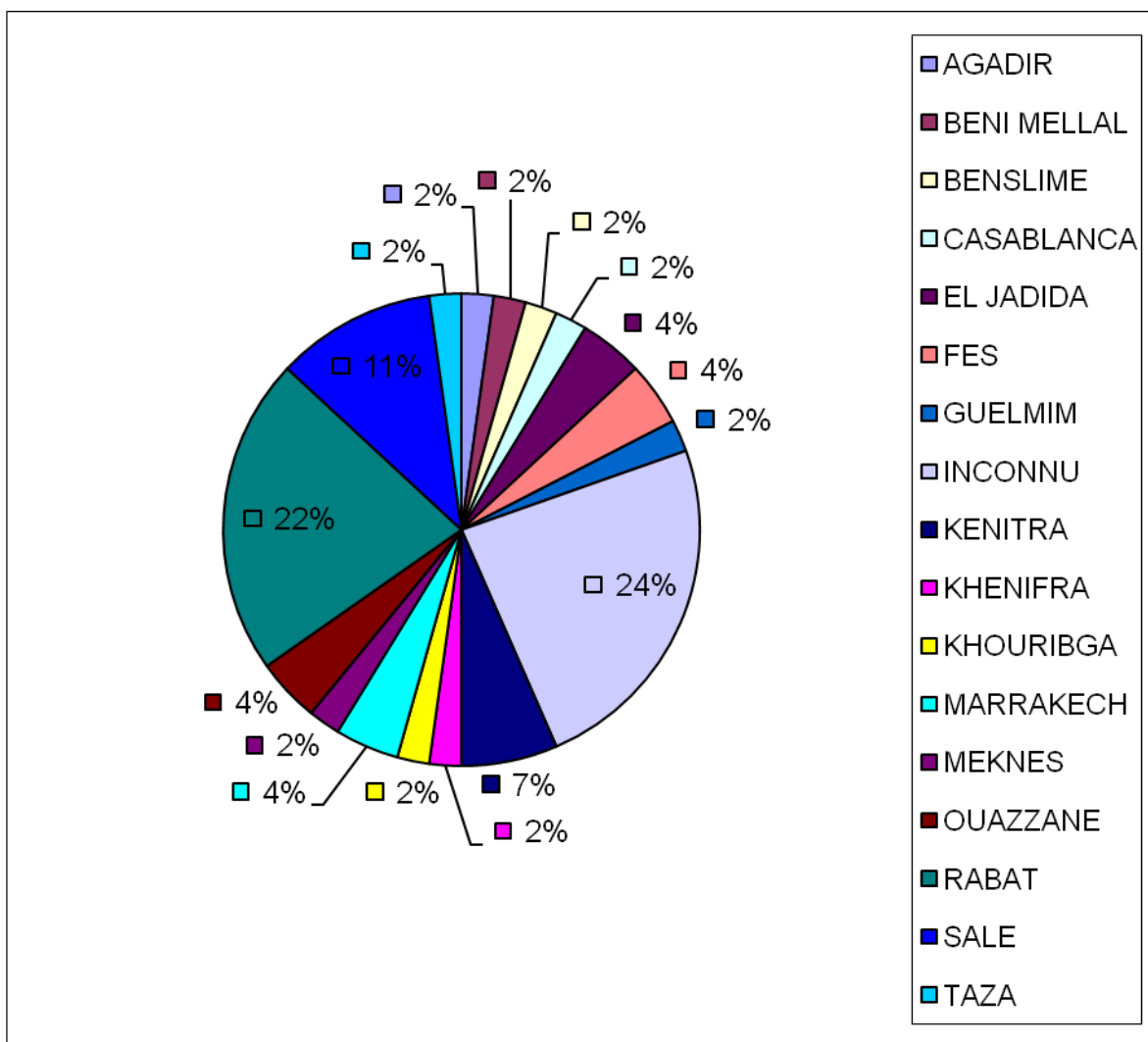
	hommes	femmes	Total
IF positive	28	27	55
IF négative	195	113	305
Total	223	140	363

II Répartition des patients en fonction de l'origine géographique :

La majorité des patients de notre série (30%) proviennent de la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zair. Les régions du grand Casablanca et d'Elgharb-chrarda bnihcine occupent la deuxième position avec 7% chacune. La majorité des patients atteints de SEP proviennent aussi des villes de Rabat, salé et Casablanca.



Graphique n° 1 : Répartition des patients en fonction de leurs provenances (régions).



Graphique n°2 : Répartition des patients atteints de Sclérose en plaques en fonction de leurs provenances (ville).

III Classification des patients en fonction des pathologies :

Les patients ont été classés en fonction de leurs pathologies en 2 grands groupes cliniques :

- Un groupe des maladies inflammatoires du système nerveux central : SEP, neurosyphilis, méningo-encéphalites, encéphalites, méningomyélites, méningites bactériennes ou virales...
- Un groupe témoin regroupant les maladies non inflammatoires du système nerveux central : accidents vasculaires cérébraux, syndrome de Guillain Barré, polyradiculonevrites, syndromes de sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson, syndromes démentiels, épilepsies... Ainsi que les maladies non neurologiques : anémies, céphalées, rhumatismes, anémies...

IV Prévalence :

Nous représentons dans le tableau 2 les prévalences des trois groupes cliniques : le groupe « SEP », le groupe « maladies inflammatoires neurologiques autres que SEP », et le groupe « maladies non inflammatoires ».

Tableau n°2 : Les prévalences des différents groupes cliniques.

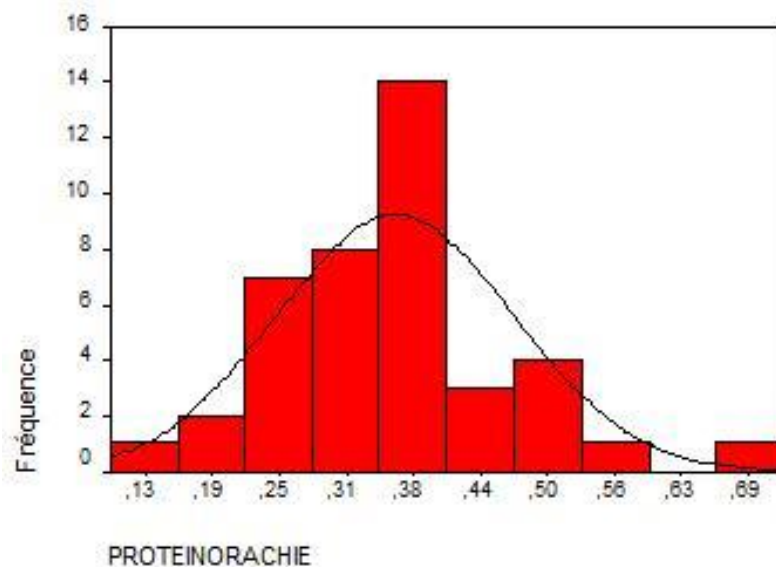
	SEP	Maladies inflammatoires neurologiques autres que SEP	Maladies non inflammatoires
L'effectif	46	58	254
Le pourcentage	12,85 %	16,20 %	70,95 %

V Analyse statistique des différents paramètres :

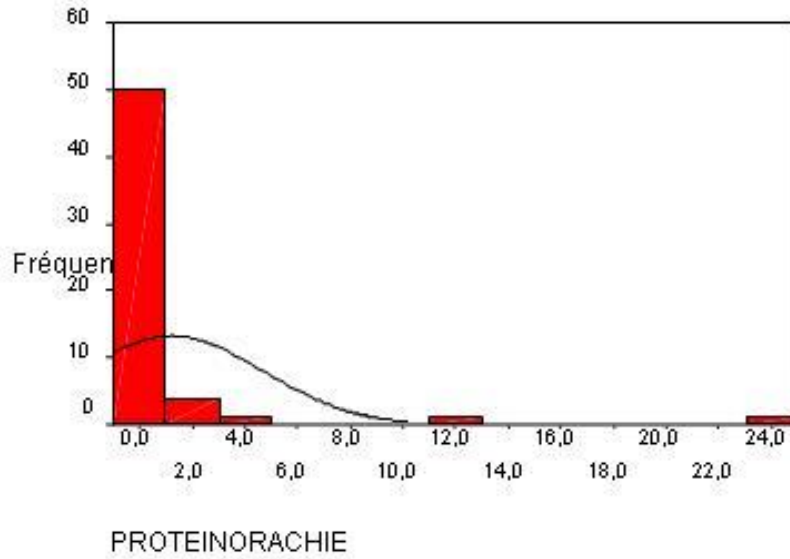
Les graphiques représentés dans ce chapitre concernent les résultats des groupes « SEP », « maladies inflammatoires neurologiques autres que SEP », et « maladies non inflammatoires ».

V.1 La protéinorachie :

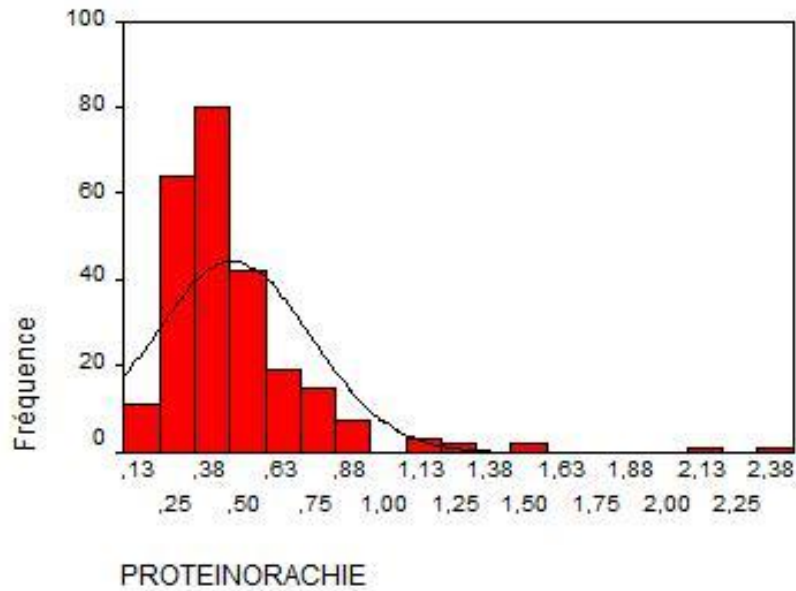
La majorité des patients atteints de SEP ont une protéinorachie comprise entre 0,34 et à 0,40 g/l.



Graphique n°3 : Taux des protéines dans le LCR selon la fréquence dans le groupe SEP.



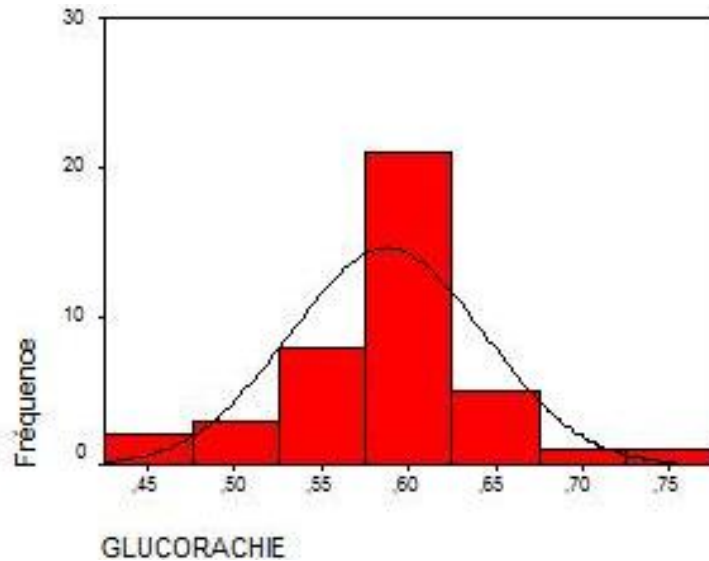
Graphique n°4 : Taux des protéines dans le LCR selon la fréquence dans le groupe des MIN autres que SEP.



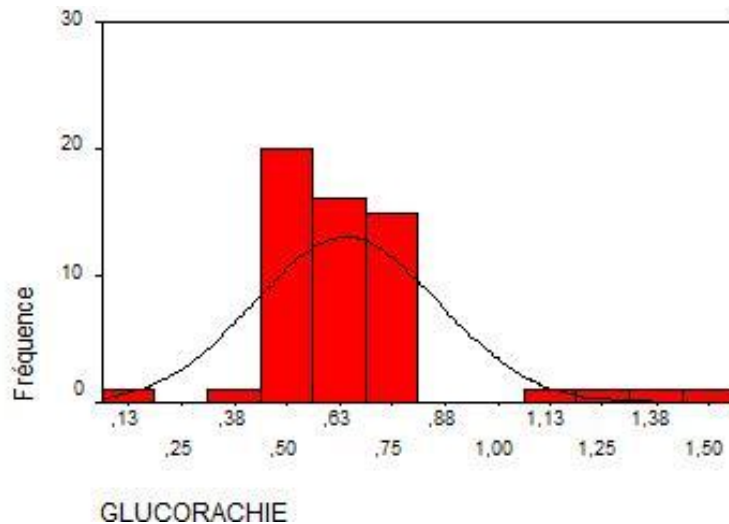
Graphique n°5 : Taux des protéines dans le LCR selon la fréquence dans le groupe témoin

V.2 La glucorachie

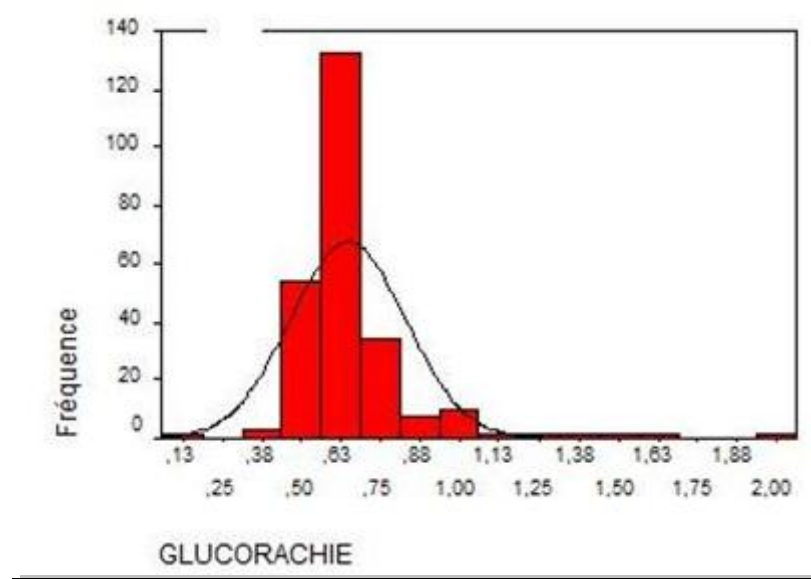
La majorité des patients des trois groupes cliniques présentent des taux de glucose dans le LCR variant entre 0,5 g/l et 0,7 g/l.



Graphique n°6 : Taux du glucose dans le LCR selon la fréquence dans le groupe SEP.



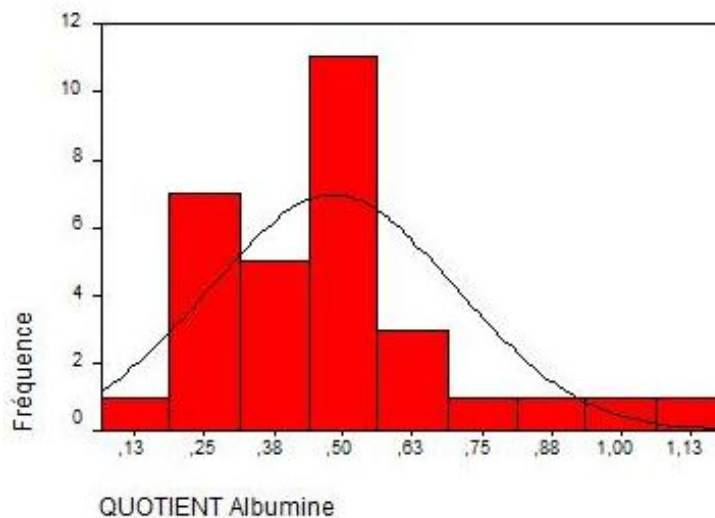
Graphique n°7 : Taux du glucose dans le LCR selon la fréquence dans le groupe des MIN autres que SEP.



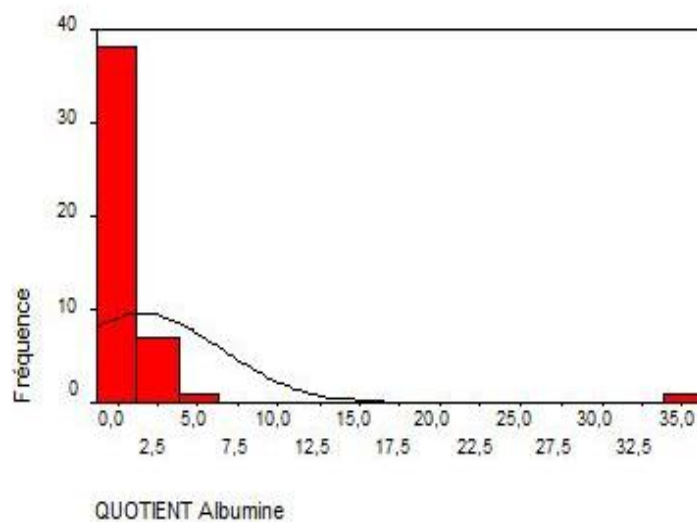
Graphique n°8 : Taux du glucose dans le LCR selon la fréquence dans le groupe témoin.

V.3 Le quotient Albumine :

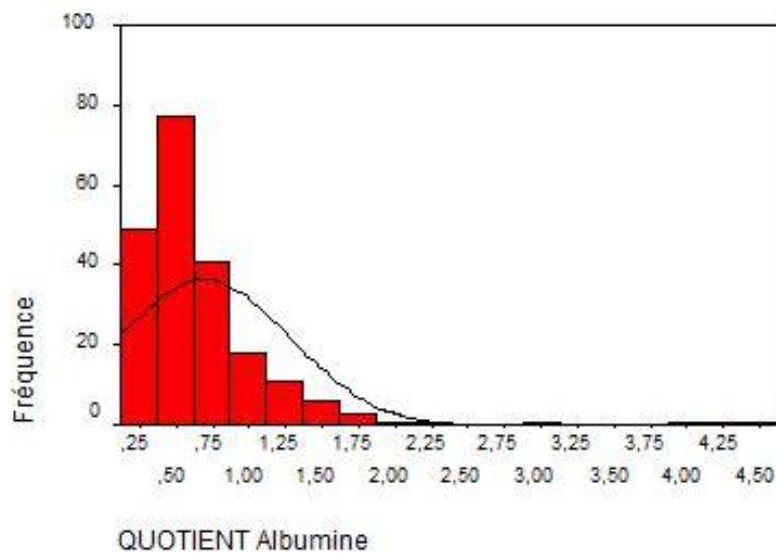
La majorité des patients des trois groupes cliniques ont un Quotient albumine variant entre 0,45 et 0,55.



Graphique n°9 : Quotient Albumine dans le groupe SEP.



Graphique n°10 : Quotient Albumine dans le groupe des MIN autres que SEP.



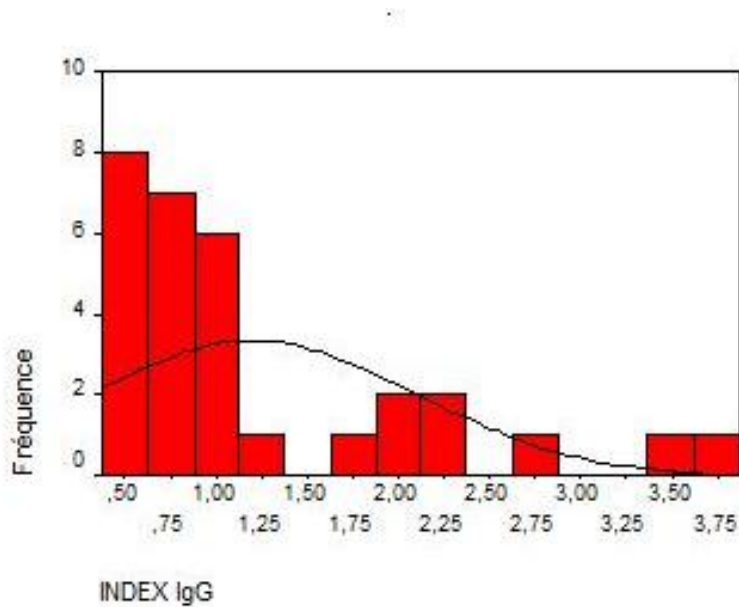
Graphique n°11 : Quotient Albumine dans le groupe témoin.

V.4 L'index de Link :

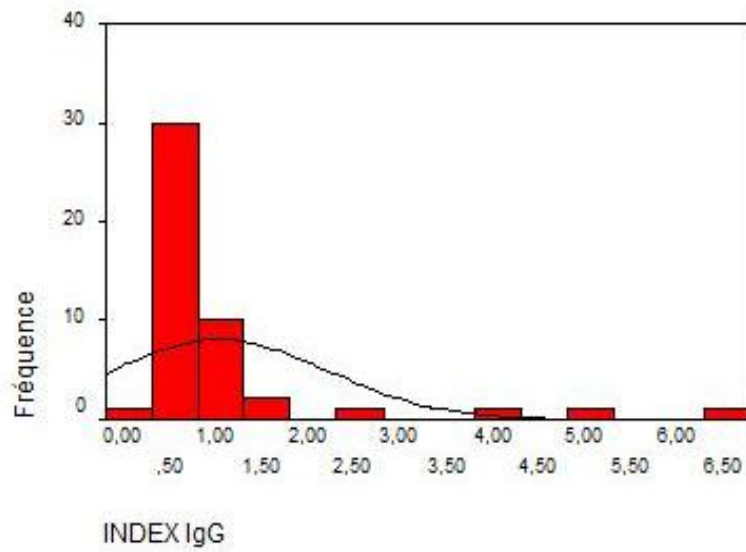
76% des patients atteints de SEP ont un Index de Link supérieur à 0,7.

Dans le groupe des MIN autres que SEP, la majorité des patients ont un index de Link variant entre 0,25 et 0,75.

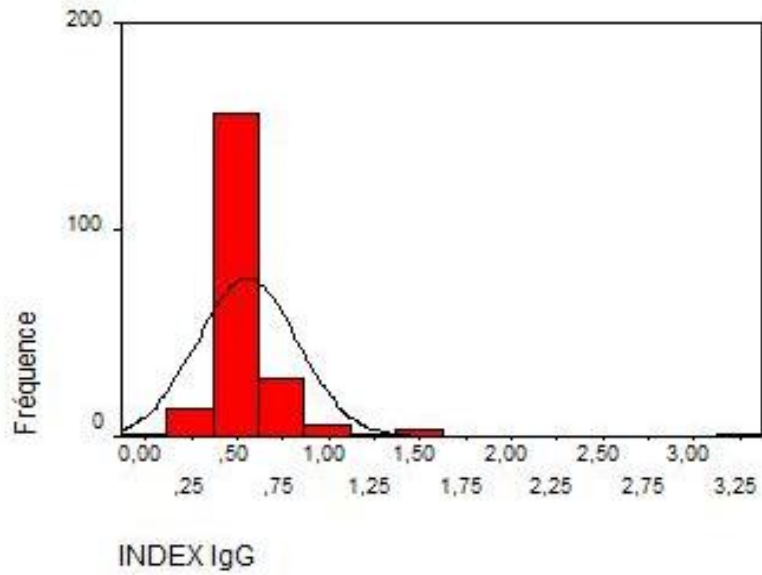
Pour le groupe témoin, l'index de Link de la majorité des malades est compris entre 0,3 et 0,6.



Graphique n°12 : L'index de Link dans le groupe SEP.



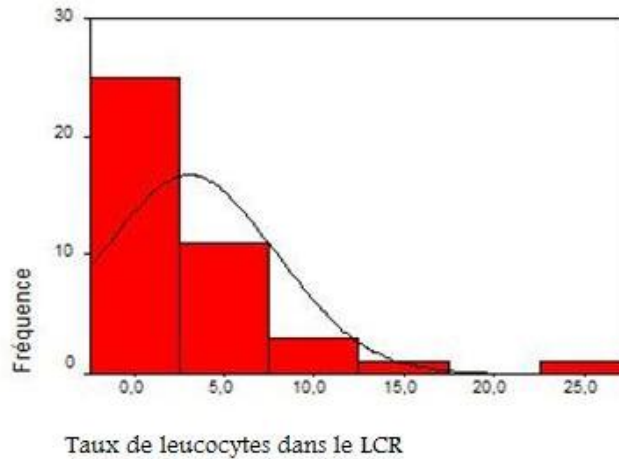
Graphique n°13 : L'index de Link dans le groupe des MIN autres que SEP.



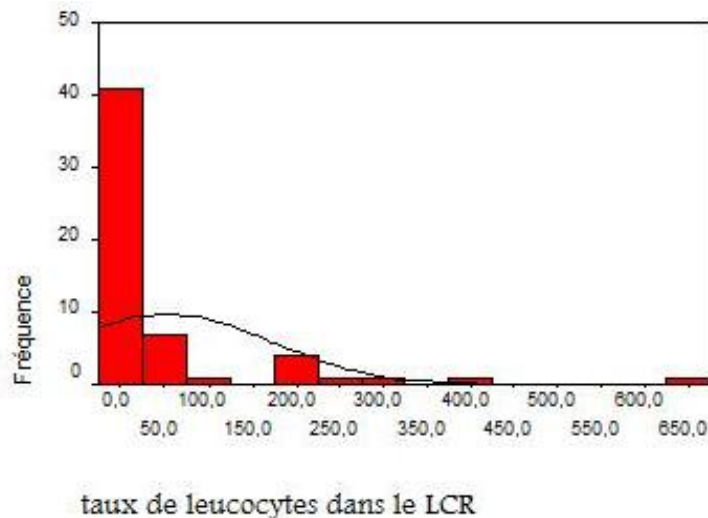
Graphique n°14 : L'index de Link dans le groupe témoin.

V.5 *Le taux de leucocytes :*

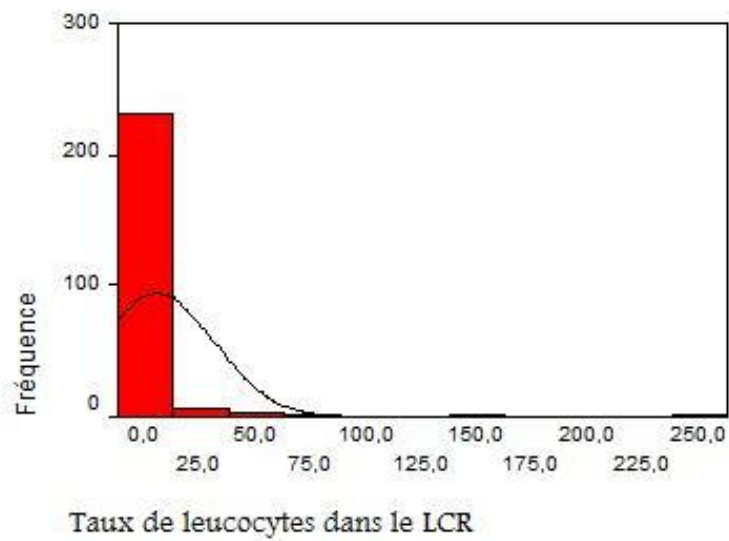
La majorité des patients atteints de SEP ont un taux de leucocytes dans le LCR compris entre 0 et 3 éléments/ mm³. Le groupe des MIN autres que SEP présente un taux de leucocytes dans le LCR compris entre 0 et 25 éléments/ mm³.



Graphique n°15 : Taux de leucocytes selon la fréquence dans le groupe SEP



Graphique n°16 : Taux de leucocytes selon la fréquence dans le groupe des MIN autres que SEP.



Graphique n°17 : *Taux de leucocytes selon la fréquence dans le groupe témoin.*

Les résultats de l'analyse des différents marqueurs quantitatifs dans les différents groupes cliniques sont présentés dans le tableau suivant, reportant :

- La médiane de chaque marqueur,
- Les percentiles 25% et 75%.

Tableau n°3 : Résultats de l'analyse statistique des marqueurs du LCR dans les différents groupes cliniques.

	SEP		Maladies neurologiques inflammatoires autres que SEP		Groupe témoin	
	médiane	(25%-75%)	médiane	(25%-75%)	médiane	(25%-75%)
Quotient Albumine	0,45	0,31-0,52	0,5	0,41-1,10	0,54	0,39- 0,83
Index de Link	0,86	0,6-1,81	0,62	0,5-0,83	0,51	0,45-0,61
Protéïnorachie	0,35	0,29-0,4	0,45	0,3-0,71	0,4	0,29-0,5
Glucorachie	0,6	0,56-0,6	0,59	0,52-0,7	0,6	0,57-0,68
Taux de leucocytes	1	0-5	3	0-39	0	0-2

V.6 *L'immunofixation du couple LCR / sérum :*

L'immunofixation est considérée positive si le profil des Ig G obtenu au niveau du LCR est différent de celui du sérum, ou contient des bandes oligoclonales d'Ig G au niveau du LCR, absentes au niveau du sérum. Le tableau suivant dresse les résultats obtenus selon les groupes cliniques SEP, maladies inflammatoires du SNC autres que SEP, et maladies non inflammatoires.

Tableau n°4 : Résultats de l'immunofixation par groupes cliniques

	SEP	Maladies inflammatoires neurologiques autres que SEP	Maladies non inflammatoires	Total
IF positive	30	17	8	15,3 %
IF négative	16	43	244	84,6 %
Total	46	58	254	100%

VI Les valeurs diagnostiques des différents marqueurs :

VI.1 Performances analytiques :

Dans notre étude, et pendant une durée d'environ quatre ans, le nombre de profils douteux ou difficiles à interpréter est de 7 cas, ce qui représente 1,57% d'immunofixations non informatives. En tenant compte du nombre d'immunofixations réalisés par le service de Biochimie de l'HMIMV pendant cet intervalle de temps, qui est de 445, ce pourcentage paraît très faible, et insignifiant.

VI.2 Performances diagnostiques :

VI.2.1 Sensibilité et spécificité :

a) L'immunofixation du couple LCR/sérum :

Tableau n° 5 : Matrice de décision pour l'immunofixation du couple LCR/sérum.

	Maladies inflammatoires neurologiques	Maladies non inflammatoires	Total
IF positive	47	8	55
IF négative	59	244	303
Total	106	252	358

Les résultats de la sensibilité et de la spécificité de l'immunofixation du couple LCR/sérum sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau n° 6 : Sensibilité et spécificité de l'immunofixation du couple LCR/sérum.

	SEP	Maladies inflammatoires neurologiques
sensibilité	65,52 %	44,33 %
spécificité	96,06 %	97 %

b) L'IRM :

Le calcul de la sensibilité et la spécificité de l'IRM dans le diagnostic des maladies inflammatoires neurologiques est réalisé dans le but de comparer ces valeurs à celle de l'immunofixation, et d'évaluer ainsi l'apport de cette technique dans la démarche diagnostique de ces maladies. Une IRM anormale est mise en évidence par des lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2/ FLAIR [31].

Tableau n° 7 : Matrice de décision pour l'IRM.

	Maladies inflammatoires neurologiques	Maladies non inflammatoires	Total
IRM positive	70	105	175
IRM négative	10	65	75
Total	80	170	250

Les résultats de la sensibilité et de la spécificité de l'IRM sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau n°8 : Sensibilité et spécificité de l'IRM.

	SEP	Maladies inflammatoires neurologiques
sensibilité	94,73 %	87,5 %
spécificité	38,23 %	38,23 %

VI.2.2 Les valeurs prédictives :

Tableau n° 9 : Valeurs prédictives de l'immunofixation du couple LCR/sérum.

	SEP	Maladies inflammatoires neurologiques
VPP	75 %	85,4 %
VPN	93,84 %	80,52 %

Tableau n° 10 : Valeurs prédictives de l'IRM.

	SEP	Maladies inflammatoires neurologiques
VPP	25,53 %	40 %
VPN	97,01 %	86,66 %

VII ETUDE DU RISQUE RELATIF :

VII.1 Relation entre les différents critères diagnostiques et l'immunofixation :

L'étude par la méthode de student a montré une différence statistiquement significative de la clinique entre la population des patients ayant comme résultat une IF positive, et la population de ceux ayant comme résultat une IF négative.

En fait, la présence d'une maladie inflammatoire du système nerveux central, diagnostiquée à partir des manifestations cliniques, multiplie le risque d'avoir une immunofixation du couple LR/sérum positive d'un facteur de 18.

VII.2 Relation entre le résultat de l'IRM et l'immunofixation :

La différence des résultats de l'IRM entre la population des patients ayant une IF positive, et la population de ceux ayant une IF négative est statistiquement significative.

On a mis en évidence également une association statistiquement significative entre ces deux variables. En fait, un patient dont le résultat de l'IRM est anormal, a 5 fois plus de risque d'avoir une IF du couple LCR/sérum positive.

VII.3 Relation entre la sérologie syphilitique dans le LCR et l'immunofixation :

Le test du khi-deux a montré une différence statistiquement significative du résultat de la sérologie syphilitique dans le LCR entre la population des patients ayant une IF positive, et la population de ceux ayant une IF négative.

L'étude bivariée montre également une association statistiquement significative. Une sérologie syphilitique positive au niveau du LCR, accroît le risque d'avoir une immunofixation positive d'un facteur de 13.

VII.4 Relation entre l'index d'IgG et l'immunofixation

Le test du khi-deux a montré une différence statistiquement significative de l'index d'IgG entre la population des patients ayant une IF positive, et la population de ceux ayant une IF négative.

L'analyse bivariée a montré également une association statistiquement significative entre ces deux variables. En effet, l'augmentation d'une unité de l'index d'IgG accroît le risque d'avoir une SIT d'IgG d'un facteur de 6.

VII.5 Relation entre le taux de leucocytes dans le LCR et l'immunofixation :

Le test du khi-deux a montré une différence statistiquement significative du taux de leucocytes dans le LCR entre la population des patients ayant une IF positive, et la population de ceux ayant une IF négative. Néanmoins, l'analyse bivariée n'a pas mis en évidence une association statistiquement significative entre ces deux variables.

VII.6 Relation entre la protéinorachie et l'immunofixation :

Le test du khi-deux a montré une différence statistiquement significative de la protéinorachie entre la population des patients ayant une IF positive, et la population de ceux ayant une IF négative. Mais l'analyse bivariée n'a pas mis en évidence une association statistiquement significative entre ces deux variables.

VII.7 Relation entre les autres variables et l'immunofixation :

En utilisant la méthode de student, on n'a pas pu mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les autres variables exploitées dans notre étude, et le résultat de l'immunofixation, à savoir l'âge, le sexe, le syndrome inflammatoire, le quotient d'albumine, la glucorachie, et le taux des globules rouges dans le LCR.

Le tableau ci-dessus résume les résultats statistiques des différents marqueurs qualitatifs et quantitatifs, reportant :

- La signification exacte selon les tests du khi-deux: p
- L'Odds ratio
- L'intervalle de confiance à 95% pour les variables qualitatives.

Tableau n°11 : Analyse statistique du risque relatif

	p	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95%	
			inferieur	supérieur
Sexe	0,072	1,709	0,959	3,047
Age	0,086	0,980		
IRM	0,001	5,577	8,863	39,079
Potentiels évoqués	0,335	1,740	0,665	4,556
Sérologie syphilitique dans le LCR	0,000	13,281	4,223	41,771
Syndrome inflammatoire	0,720	1,121	0,555	2,263
Quotient albumine	0,451	0,459		
Index de Link	0,000	6,4		
Protéïnorachie	0,026	0,952		
Glucorachie	0,246	0,248		
Taux de Leucocytes dans le LCR	0,000	1,001		

DISCUSSION

I Données épidémiologiques :

I.1 L'âge

L'âge moyen de notre série est de 43 ans. La population des patients atteints de maladies inflammatoires neurologiques présente également une moyenne d'âge de 43 ans. Une étude menée au laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier de la région d'Annecy en France, portant sur un échantillon de 124 patients, sur une période de deux ans, a montré une moyenne d'âge proche (42 ans) [72].

L'âge moyen retrouvé chez nos patients atteints de SEP est de 36 ans, ce qui concorde parfaitement avec les résultats des autres études, principalement celle menée au Laboratoire d'immunologie et de neuro-immunologie de l'hôpital neurologique et neurochirurgical Pierre-Wertheimer à Lyon, en France [73].

I.2 Le sexe :

Selon l'étude menée au laboratoire de biochimie du centre hospitalier de la région d'Annecy en France, le sexe féminin représente 69% des cas de SEP certaines [72]. Ce pourcentage n'est pas très loin du résultat retrouvé dans notre série, qui est de 65%, sachant que l'ensemble de la population étudiée est constituée de 62% d'hommes, et de 38% de femmes.

Selon la même étude, 47 % des cas de maladies neurologiques inflammatoires autres que la SEP sont de sexe féminin [72]. Dans notre série, on a trouvé uniquement 37% de femmes dans ce groupe clinique.

I.3 Répartition géographique :

La plupart des patients de notre série arrivent de la région de Rabat-salé-Zemmour-Zair (30%), suivie de la région du grand Casablanca, et de la région d'Elgharb-chrarda-Bnihcine, avec 7% chacune. Ce qui est tout à fait prévisible, du fait de la proximité géographique de l'HMIMV avec ces régions.

Les provenances des patients atteints de SEP sont similaires à ceux de l'ensemble de la population. Les villes de Rabat et salé, détiennent la majorité des cas.

II Analyse du liquide céphalorachidien :

Nous avons constaté que le quotient d'albumine n'est pas un bon marqueur dans l'étude des maladies inflammatoires neurologiques. Il n'apporte pas d'information à lui seul, mais contribue dans le calcul de l'index de Link, à estimer l'état de la BHE. Une valeur normale ne permet pas de poser le diagnostic des MIN, mais elle doit être associée à un taux élevé d'IgG dans le LCR.

Les tests pouvant être informatifs dans le diagnostic des maladies inflammatoires du SNC, entre autres la SEP, sont :

II.1 La protéinorachie :

On a trouvé une différence des valeurs statistiquement significative entre le groupe des « malades » et le groupe des « témoins ». La protéinorachie est effectivement un marqueur de maladie inflammatoire du SNC. Elle se trouve diminuée ou normale dans le cas de la SEP, ce qui est prévisible, puisque la principale condition pour la confirmation d'une synthèse intrathécale est évidemment l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. A souligner que le groupe des MIN peut comporter des maladies où la BHE se trouve altérée. Dans ces situations, on a trouvé des valeurs élevées de protéinorachie, avec un quotient albumine également élevé.

II.2 L'index de Link :

On a objectivé une différence statistiquement significative des valeurs de cet index, entre le groupe des MIN et le groupe des « témoins ». Il représente un très bon marqueur de l'inflammation. Une valeur élevée, supérieure à 0,7 est témoin d'une SI d'IgG. De plus, la formule mathématique de calcul de ce paramètre comporte la notion de quotient albumine, il tient donc compte de la notion de transsudation des protéines et d'altération de la barrière hémato-encéphalique.

Dans le groupe « SEP », l'index de Link est augmenté dans 76% des cas, on a trouvé une médiane à 0,82 vs 0,51 pour le groupe témoin. Selon l'étude menée par Caudie C. et al, l'index d'Ig G est augmenté dans 69 % des cas de SEP. Il est en moyenne à 1,05 vs 0,55 dans le groupe témoin [73].

Les méthodes quantitatives d'estimation d'une SI employées seules sont insuffisantes car relativement peu sensibles. D'une part, cela peut s'expliquer par la variabilité analytique des dosages des IgG et de l'albumine : la tolérance accordée au contrôle de qualité peut cautionner une imprécision notable sur les dosages. Ces imprécisions peuvent être majorées par le biais des calculs des rapports et fausser leurs résultats.

D'autre part, d'éventuelles anomalies des taux d'albumine et d'Ig G dans le sérum peuvent se compenser. Ainsi, l'index de Link peut être normal chez des sujets ayant un LCR transsudatif en même temps qu'une forte élévation des Ig G sériques ou une diminution de l'albuminémie, ce qui peut masquer une SIT. Inversement, toute hyperalbuminémie peut faire croire à une SIT alors que la concentration des Ig G demeure strictement dans les limites physiologiques, ce qui peut conduire à des erreurs d'interprétation. Celle-ci doit tenir compte également d'une éventuelle hypogammaglobulinémie, une valeur de l'index augmentée pouvant être obtenue par des combinaisons numériques très diverses. En résumé, ces quotients rendent compte du mécanisme de production des Ig G mais ils sont parfois insuffisants et faussés pour définir la réaction immunitaire locale [28].

Notre étude démontre une fois de plus que les techniques quantitatives ne peuvent remplacer la recherche de la synthèse intrathécale par les méthodes qualitatives. Elles occupent toutefois une place importante dans le diagnostic des maladies inflammatoires du SNC et essentiellement la SEP. En effet, l'index de Link peut constituer un indice prédictif important, puisque nos résultats démontrent que toute augmentation d'une unité de cet index accroît la probabilité d'avoir un résultat positif de l'immunofixation d'un facteur de 6.

Cet aspect prédictif de l'index de Link sur le résultat de l'immunofixation peut être d'une aide précieuse au clinicien, du fait de l'inexistence de cette analyse dans la majorité des hôpitaux du Maroc et d'autres pays, ainsi que de son coût élevé.

Enfin, il existe un logiciel performant, qui positionne l'index de Link et le Quotient albumine sur un diagramme, et interprète le résultat en fonction de l'âge du patient. Ces techniques permettent d'avoir dans un délai très court (moins de 24 heures) une idée sur la présence ou non de BO et de corréler ce résultat à celui de l'IRM et de l'électrophysiologie. Le clinicien peut donc être rapidement orienté vers un diagnostic de pathologie démyélinisante et, si la situation clinique l'impose, il peut commencer rapidement un traitement de «poussées» [74].

II.3 Le taux de leucocytes :

Les valeurs trouvées dans les deux groupes cliniques « MIN » et « Témoins » présentent une différence statistiquement significative. La répartition de ce taux montre une augmentation importante dans le cas des maladies inflammatoires neurologiques autres que SEP.

L'étude menée par MercierVillet et al. a trouvé dans le groupe des SEP certaines, une réaction cellulaire discrète avec une moyenne de leucocytes à 5 éléments/mm³ [72].

Cependant, ce taux apparaît dans notre série comme un mauvais marqueur de l'inflammation dans le cas de la SEP, alors qu'il a été considéré auparavant comme un des principaux marqueurs. Ceci peut en partie être expliqué par le

manque de cette information dans plusieurs dossiers d'hospitalisation de patients sujets de l'étude.

II.4 La sérologie syphilitique dans le LCR :

Nos résultats démontrent que la positivité des tests VDRL et TPHA pour la recherche des anticorps spécifiques au niveau du LCR, accroît le risque d'avoir une immunofixation positive d'un facteur de 13.

La neurosyphilis est objectivée par l'analyse du liquide céphalorachidien. Celle-ci révèle une inflammation chronique avec infiltration des méninges par un contingent cellulaire lymphoplasmocytaire. Le diagnostic de neurosyphilis active est porté sur les anomalies biologiques à la fois non spécifiques (synthèse intrathécale d'IgG) et spécifiques (VDRL et TPHA) du LCR.

La présence de bandes oligoclonales d'IgG est un marqueur très sensible de l'infection du système nerveux central. De plus, Les analyses cytochimique, immunologique et sérologique du LCR se révèlent d'une grande utilité diagnostique. Le calcul de l'index de Link, permet d'apprécier la synthèse intrathécale des immunoglobulines IgG, signant une infection active [43].

III Place de l'immunofixation du couple LCR/sérum dans le diagnostic des maladies inflammatoires du SNC :

Les recommandations du Comité européen de consensus (1994) préconisent l'utilisation de la technique de focalisation isoélectrique avec immunorévélation des IgG dans tout bilan biologique de la SEP et des MIN en raison de son excellente efficacité diagnostique. L'intérêt de la focalisation iso-électrique en terme de pouvoir de résolution, sensibilité et spécificité n'est actuellement plus à démontrer [75].

La focalisation isoélectrique se confirme être le *gold standard* dans le diagnostic de la SEP [76] avec une sensibilité et une spécificité diagnostiques respectivement à 94 et 96 %. Dans le groupe des maladies neurologiques inflammatoires autres que la sclérose en plaques, la focalisation isoélectrique est positive dans 73 % des cas [75].

Notre étude concerne la technique de l'immunofixation des IgG du couple LCR/sérum. Sa bonne praticabilité et ses performances équivalentes à celles de la FIE lui confèrent une valeur indéniable dans le diagnostic de toute pathologie inflammatoire du LCR.

Caudie et al. ont montré une spécificité diagnostique de 94 % de la technique d'IF pour le groupe des patients atteints de SEP définie ou d'autres maladies neurologiques inflammatoires [77]. Ce résultat concorde avec les notres, puisqu'ils objectivent une spécificité diagnostique de 96% pour la SEP, et de 97% pour l'ensemble des MIN.

Dans le cadre de ce travail, nous n'avons pas pu comparer ces résultats à la technique recommandée : la focalisation isoélectrique. Nous avons pu comparer les sensibilités et spécificités respectives de l'IF à l'IRM, grâce à une confrontation entre ces techniques et le diagnostic final posé par le clinicien. L'IF représente une sensibilité moins importante que l'IRM dans le diagnostic de la SEP (65,52 % vs 94,73 %) et de l'ensemble des MIN (44,33 % vs 87,5 %), mais elle est beaucoup plus spécifique que l'IRM (97 % pour l'IF vs 38,23 % pour l'IRM).

Le manque de sensibilité de cette technique dans les MIN autres que SEP, notamment les infections du SNC est dû au fait que ces pathologies sont le plus souvent analysées au stade aigu ou subaigu (méningites, méningoencéphalites et méningomyélites infectieuses), stade pour lequel la synthèse intrathécale d'IgG n'est pas suffisamment développée pour être observée au moment de la première ponction lombaire.

La valeur prédictive positive de l'IF est beaucoup plus importante que celle de l'IRM, dans le cas de la SEP (75% vs 25% pour l'IRM) et de l'ensemble des MIN (85% vs 40%). la valeur prédictive négative de l'IF dans le diagnostic de la SEP (93,84 %) et de l'ensemble des MIN (80,52 %) est par contre proche de celle de l'IRM (97% pour la SEP, et 86% pour les MIN).

Un travail assez récent consacré aux performances de l'IRM dans le diagnostic de la SEP affirme qu'elle peut surestimer l'incidence de la maladie [78]. C'est donc un test complémentaire tout comme la recherche des BO qui peut s'avérer positive dans d'autres pathologies que la SEP, notamment les maladies infectieuses, tumorales et auto-immunes [79].

L'IRM, du fait de sa plus grande sensibilité, doit constituer le premier examen réalisé en cas de suspicion de toute maladie inflammatoire neurologique, pour éliminer les faux négatifs. L'IF sera indiquée pour écarter les faux positifs, en raison de sa plus grande spécificité et sa VPP plus importante.

Ceci vient appuyer les données de la littérature. En fait, Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Le diagnostic de SEP, comme des autres MIN, répond à un faisceau d'arguments. Il repose sur l'IRM et l'analyse du LCR, en plus de l'interrogatoire, l'examen clinique (critères de dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace), les examens électrophysiologiques (étude des potentiels évoqués) [34].

IV Limites, perspectives et recommandations :

La rapidité et la facilité d'interprétation, même si la lecture des immunofixations comparatives du couple LCR/sérum demande, en pratique courante, beaucoup de rigueur et d'attention, en font une bonne technique de détection de la synthèse intrathécale d'Ig G.

Les difficultés rencontrées au cours de la réalisation de ce travail, émanent du polymorphisme clinique de la SEP et des autres maladies inflammatoires neurologiques. En fait, le clinicien est amené à prescrire cette analyse pour un éventail divers de cas cliniques. L'effectif de notre étude est assez satisfaisant par rapport à sa durée. Toutefois, le groupe « témoin » (maladies non inflammatoires) reste majoritaire.

Nous n'avons pas pu étudier la corrélation de l'immunofixation du couple LCR/sérum avec d'autres marqueurs cliniques et paracliniques, notamment les potentiels évoqués et la TDM, du fait de l'absence de ces données dans la plupart des dossiers des patients.

Les études disponibles dans la littérature s'intéressent plus particulièrement à la comparaison entre l'immunofixation et la focalisation isoélectrique. Cette dernière sera introduite prochainement au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV, et un travail ayant un objectif similaire sera envisagé.

Nous recommandons une association de deux techniques différentes mais complémentaires, l'IF et l'IRM pour le diagnostic de la SEP et des autres maladies inflammatoires neurologiques, en plus de la clinique. Les techniques semi-quantitatives doivent être envisagées en première intention, comme l'étude de l'index de Link. Ils apportent une valeur prédictive sur la présence ou l'absence de synthèse intrathécale d'Ig G. De plus, ils présentent l'avantage d'être plus rapides et moins coûteux que l'IF.



CONCLUSION

Le polymorphisme clinique, la fréquence et la gravité de la SEP et des autres pathologies inflammatoires neurologiques expliquent l'intérêt d'un diagnostic précoce, d'où l'utilité de techniques biologiques simples, spécifiques et rapides.

L'immunofixation du couple LCR/sérum, mettant en évidence la réaction inflammatoire, combinée à l'imagerie par résonance magnétique qui évalue la dissémination des lésions avec l'avantage d'être une technique non invasive, sont actuellement les explorations paracliniques rentrant dans les critères d'aide au diagnostic des maladies inflammatoires du SNC.

L'évaluation de cette technique menée au sein du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de Rabat, a mis en évidence un gain de spécificité par rapport à l'IRM. Elle nous semble très satisfaisante d'un point de vue pratique : elle offre les avantages indéniables d'être semi automatisée, facilement standardisable, d'apprentissage facile et de très bonne reproductibilité.

L'étude d'autres marqueurs du LCR a permis de révéler leur intérêt diagnostique important. En effet, l'aspect prédictif de certains paramètres sur le résultat de l'immunofixation, comme la sérologie syphilitique dans le LCR ou l'index de Link, permet une économie remarquable en temps et en moyens.

En raison de ses bonnes performances analytiques et diagnostiques, l'immunofixation du couple LCR/sérum nous semble proposer un très bon compromis entre haut pouvoir résolutif et facilité d'interprétation qui font d'elle une alternative pertinente aux techniques basées sur l'isoélectrofocalisation.

RESUMES



RESUME

Titre : Intérêt de l'immunofixation du couple LCR/sérum dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central (série de 363 cas).

Auteur : El moumni Mouna.

Mots clés : maladies inflammatoires du système nerveux central – sclérose en plaques – immunofixation LCR/sérum – synthèse intrathécale.

La sclérose en plaques et les autres maladies inflammatoires du système nerveux central se manifestent par des symptômes variés et peu spécifiques. Le diagnostic de ces maladies repose essentiellement sur la clinique. Il est complété par des examens radiologiques, électrophysiologiques et biologiques. Ces maladies sont responsables d'une synthèse intrathécale d'Immunoglobulines.

Afin de situer l'apport de l'immunofixation du couple LCR/sérum dans le diagnostic de ces maladies inflammatoires neurologiques, nous avons mené une étude rétrospective au laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Elle a concerné 363 couples LCR/sérum, sur une période de quatre ans.

Nous avons trouvé que l'immunofixation (IF) représentait une sensibilité moins importante que l'IRM dans le diagnostic des maladies inflammatoires neurologiques (44% vs 87%), mais elle était beaucoup plus spécifique que l'IRM (97% pour l'IF vs 38%). Sa valeur prédictive positive est supérieure à celle de l'IRM (85% vs 40%). Sa valeur prédictive négative (80 %) était proche de celle de l'IRM (86%). D'autre part, l'étude bivariée a permis de prévoir, par le biais de paramètres cliniques et paracliniques, comme l'index de Link, la sérologie syphilitique dans le LCR, et l'IRM, le résultat de l'immunofixation.

ملخص

العنوان: أهمية التثبيت المناعاتي للزوج سائل نخاعي/ مصل في تشخيص الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المركزي.

من طرف: المومني مونة

الكلمات الأساسية: الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المركزي -التصلب المتعدد التثبيت المناعاتي للزوج سائل نخاعي/ مصل إنتاج داخل الدماغ.

يتجلى مرض التصلب المتعدد وغيره من الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي في عدة أعراض مختلفة و غير محددة. تشخيص هذه الأمراض يعتمد على قرار سريري، رغم أن اختبارات أخرى، إشعاعية وكهربائية وبيولوجية هي ذات أهمية كبيرة. هذه الأمراض مسؤولة عن إنتاج مضادات الأجسام داخل الدماغ.

لتحديد مساهمة تقنية التثبيت المناعاتي للزوج السائل النخاعي/ المصل في تشخيص الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المركزي، أجرينا دراسة استعادية في مختبر الكيمياء الحيوية للمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط. هذه الدراسة همت 363 زوج سائل نخاعي/ مصل، على مدى فترة أربع سنوات.

التثبيت المناعاتي هو أقل حساسية من التصوير بالرنين المغناطيسي في تشخيص الأمراض الالتهابية العصبية (44% مقابل 87%)، ولكنه أكثر تحديدا من التصوير بالرنين المغناطيسي (97% للتثبيت المناعاتي مقابل 38%). القيمة التنبؤية الايجابية للتثبيت المناعاتي متفوقة على التصوير بالرنين المغناطيسي (85% مقابل 40%). القيمة التنبؤية السلبية للتثبيت المناعاتي (80%) قريبة من التصوير بالرنين المغناطيسي (86%).

من ناحية أخرى، مكنتنا الدراسة بمتغيرين، من خلال الخصائص السريرية والمخبرية، كمؤشر لينك، وسيولوجيا السفلس العصبي في السائل النخاعي، والتصوير بالرنين المغناطيسي، من توقع نتيجة التثبيت المناعاتي.

SUMMARY

Title: the interest of the immunofixation of the couple CSF/serum in the diagnosis of inflammatory diseases of the central nervous system (about 363 cases).

Author: El mounni Mouna

Keywords: inflammatory diseases of the central nervous system - Multiple Sclerosis - immunofixation CSF / serum - intrathecal synthesis.

The multiple sclerosis and the other inflammatory diseases of the central nervous system are manifested by various and nonspecific symptoms. The diagnosis of these diseases is ultimately a clinical decision, although examination of cerebrospinal fluid (CSF) and other paraclinical tests such magnetic resonance imaging (MRI) and evoked potentials are important guides. These diseases are responsible of intrathecal synthesis of immunoglobulin.

To locate the contribution of immunofixation of the couple CSF / serum in the diagnosis of inflammatory diseases of the central nervous system, we conducted a retrospective study in the laboratory of Biochemistry of the military instruction hospital Mohammed V. It concerned 363 couples CSF / serum, over a period of four years.

The immunofixation is less sensitive than MRI in the diagnosis of inflammatory neurological diseases (44% vs. 87%), but it is much more specific than MRI (97% for the immunofixation vs 38%). Her positive predictive value is superior to that of MRI (85% vs 40%). Her negative predictive value (80%) is close to that of MRI (86%). On the other hand, the bivariate study has predicted, through clinical and laboratory characteristics as the index of Link, syphilis serology in CSF, and MRI, the results of immunofixation.

ANNEXES



Annexe n°1 : Autre technique de détection des bandes oligoclonales : LA FOCALISATION ISOELECTRIQUE :

I- Principe théorique :

On sait que les protéines ont une charge qui leur permet de migrer dans un champ électrique. La vitesse de cette migration est proportionnelle à la charge qui elle-même est proportionnelle à la différence entre le pH du milieu et le pI (point isoélectrique) de la protéine. Au pI, la protéine ne possède aucune charge nette, le nombre de charges positives étant égal à celui de charges négatives. Donc à un pH égal au pI, les protéines ne peuvent pas se déplacer dans le champ électrique.

Le principe de base de la focalisation isoélectrique (FIE) est de créer un gradient de pH dans lequel pourront se déplacer les protéines soumises à un champ électrique. Les protéines migreront dans ce champ électrique. Arrivées au pH correspondant à leur pI, elles s'immobiliseront puisque leur charge nette sera nulle. De cette façon, il est possible de séparer les protéines d'une préparation selon leur pI.

On peut créer un tel gradient de pH avec des polyélectrolytes portant un certain nombre de groupes ionisables positivement ou négativement (amines, carboxyles ou sulfates) et possédant un certain pouvoir tampon. Ces molécules sont appelées ampholytes. Si on soumet ces ampholytes à un champ électrique borné par une solution d'un acide fort à l'anode et par une solution d'une base forte à la cathode, ils migreront et se distribueront par ordre de pI. Leur capacité

tampon aidera à maintenir autour d'elles une petite zone de pH égal à leur pI. Une série d'ampholytes ayant donc chacun un pI couvrant une certaine gamme de pH créera donc un gradient continu de pH. Si on fait migrer une petite quantité de protéines dans ce système, après ou durant sa formation, elles migreront aussi et s'immobiliseront à leur pI [54].

II- Intérêt dans le diagnostic des maladies inflammatoires du SNC :

La focalisation isoélectrique (FIE), qui permet de comparer les bandes d'immunoglobulines entre sérum et LCR, est la méthode la plus sensible et spécifique de démonstration d'une production intrathécale d'IgG. S'il y a plusieurs bandes d'IgG présentes uniquement dans le LCR mais pas dans le sérum, cela prouve une synthèse intrathécale d'IgG («focalisation isoélectrique positive»). Il n'est pas possible de tirer une quelconque conclusion sur le nombre de clones de plasmocytes en se basant sur le nombre de bandes d'immunoglobulines, car en fonction de leurs performances, les techniques actuelles séparent également les IgG monoclonales en plusieurs bandes. Ce sont des modifications postsynthétiques des molécules d'IgG qui en sont responsables. [55]

III- Matériel et méthodes :

1) Matériel :

Les sérums et LCR fraîchement recueillis sont conservés au maximum 3 jours à -4° C ou 15 jours à -20° C. Une congélation prolongée doit impérativement être réalisée à -80° C. L'expérience montre une quasi disparition du profil oligoclonal après décongélation d'un LCR conservé 4 semaines à -20° C.

Les LCR sont déposés non concentrés, parfois même dilués, si leurs concentrations en IgG est supérieure à 100 mg/L.

Les sérums sont dilués de façon à déposer la même quantité d'Ig G du sérum et du LCR pour faciliter la comparaison des profils [28].

2) Méthode

Les supports sont des gels d'agarose pour FIE ; ils comportent dix puits ce qui permet le dépôt de cinq couples LCR- sérum. L'analyse est réalisée selon les recommandations du fabricant : après avoir absorbé l'excès d'humidité du gel, les électrodes-cathodique (NaOH 1M) et anodique (acide acétique 0,3 M) sont placées aux extrémités des gels. Les échantillons sont déposés dans les puits.

Après la première étape de FIE, un transfert des protéines est réalisé sur une membrane de nitrocellulose par pressage durant 30 min, suivi d'une saturation dans la solution bloquante.

Après lavages, la membrane est placée 30 min dans une dilution au 1/ 1000^{ème}, dans la solution bloquante, de l'anticorps primaire (immunsérum anti-IgG humaines). Après lavages, la membrane est placée dans une solution au 1 / 1000e, dans la solution bloquante, de l'anticorps secondaire (conjugué anti-immunoglobulines marqué à la peroxydase). Après lavages, la solution de révélation (chromogène en tampon acétate, H₂O,) est appliquée durant 20 min et les Ig G apparaissent colorées en rouge brun [28].

Sébia a développé récemment une technique plus simple utilisant une immunodétection directe sur le gel (identique à celle de l'Hydragel 3/6 CSF). L'analyse est réalisée par l'automate Hydrasys 2 Focusing, sur LCR non concentré, grâce à l'utilisation d'antisérum marqué à la peroxydase. Cette technique est extrêmement simple et surtout très rapide avec un temps total de manipulation de 2 h 10 min. Elle permet d'obtenir une très grande sensibilité et une très bonne reproductibilité.

3) Résultats : [1,56,57]

L'interprétation se fait par une comparaison des profils LCR-sérum et une détermination du nombre de bandes d'IgG, en vérifiant tout particulièrement devant toute bande présente dans le LCR, la présence ou l'absence de bande correspondante dans le sérum. C'est aussi à ce point de comparaison qu'il est important d'avoir déposé pour le LCR et le sérum la même quantité d'Ig G.

Cinq profils peuvent être détectés :

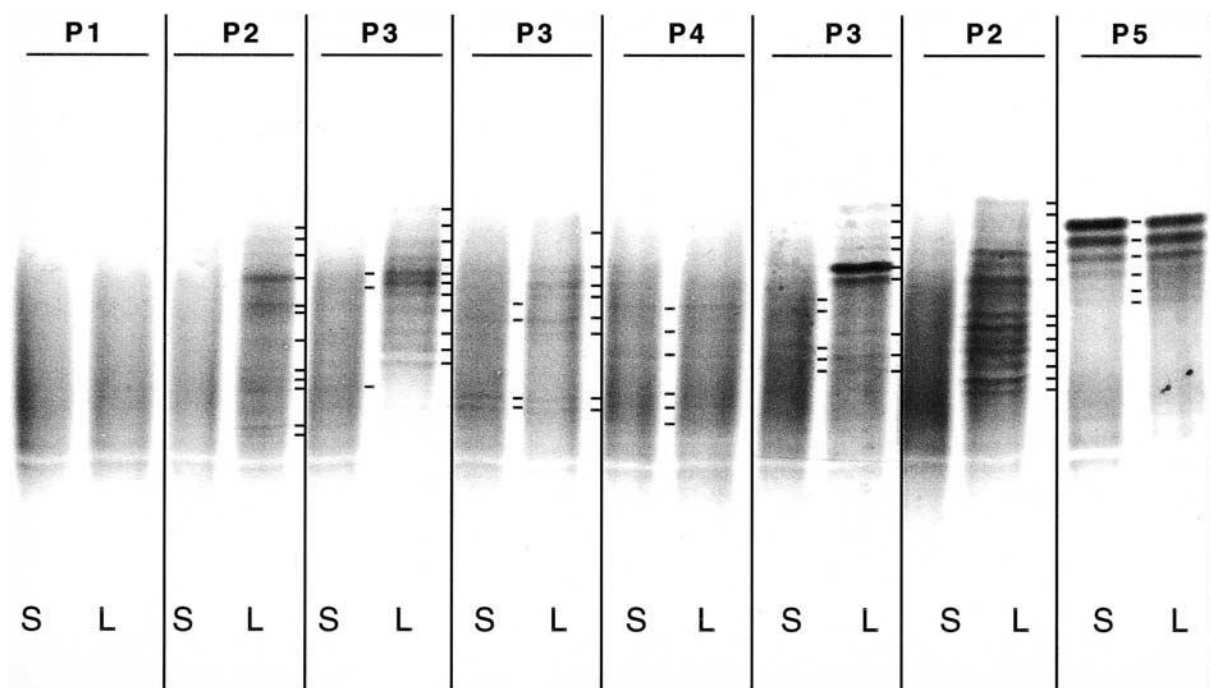


Figure : Mise en évidence de bandes oligoclonales d'IgG par focalisation iso-électrique suivie d'immunomarquage des IgG. [58]

- profil 1 (P1) : absence dans le LCR et le sérum de bande nette bien individualisée. La zone colorée est relativement homogène. C'est le profil « rien à signaler », correspondant à une réponse polyclonale dans le sérum et dans le LCR ;
- profil 2 (P2): absence de bande individualisée dans le sérum, ce qui correspond à une réponse polyclonale. Présence dans le LCR de 2 à plusieurs bandes nettes, plus ou moins intenses, et surtout qui n'ont dans le sérum

aucune bande correspondante, fut-elle minime. Ce profil correspond à une synthèse locale intrathécale d'IgG ;

- profil 3 (P3) : présence de bandes oligoclonales dans le sérum, présence de bandes oligoclonales dans le LCR. Mais certaines bandes différentes par leur point isoélectrique dans ces 2 milieux, certaines bandes présentes dans le LCR (au moins 2) n'ont pas de bandes correspondantes dans le sérum. Ce profil 3 correspond à une réponse systémique immune au niveau du sérum, qui en général est souvent retrouvée au niveau du LCR, mais on observe en plus la présence de bandes oligoclonales supplémentaires dans le seul LCR témoins d'une synthèse locale intrathécale d'Ig G ;
- profil 4 (P4): présence de bandes oligoclonales dans le LCR et le sérum, de même point iso-électrique, donnant au profil LCR un aspect tout à fait superposable au profil sérique. C'est le profil 4 ou « miroir » témoin d'une réponse immune générale systémique ;
- profil 5 (P5): c'est le profil monoclonal (Ig G monoclonale), en général tout à fait identique dans le LCR et le sérum. Présence de 3 à 5 bandes très régulièrement espacées (en barreaux d'échelle) et dont l'intensité de coloration va en général d'une manière descendante de celle qui a le point isoélectrique le plus basique vers celle qui a le point isoélectrique le moins basique.

IV- Performances analytiques et diagnostiques : [58]

L'étude du LCR et du sérum avec la recherche de synthèse intrathécale d'Ig G par focalisation isoélectrique et immunorévélation des Ig G, couplée à l'évaluation quantitative de la réponse immune selon les critères recommandés par le comité de consensus a été installée depuis plusieurs années dans le laboratoire, et permet de contribuer au diagnostic de la SEP.

L'intérêt de la focalisation iso-électrique en terme de pouvoir de résolution, sensibilité et spécificité n'est actuellement plus à démontrer. Quant à la lecture et l'interprétation des profils, de l'expertise du biologiste, une étude de reproductibilité et de comparaison entre observateurs a montré une concordance à 97,5 % avec une reproductibilité à 98 %.

La focalisation iso-électrique est le gold standard dans le diagnostic de la SEP. Sa sensibilité à 95 % dans les SEP cliniquement définies est tout à fait en accord avec les données de la littérature à partir de grandes séries de même sa spécificité à 96 %. Il est tout à fait logique que sa sensibilité augmente avec le degré de certitude clinique, pour arriver à 95 % dans le groupe des SEP cliniquement définies par rapport à 68 % pour les SEP probables et 53 % pour les SEP possibles.

Annexe n°2 : Fiche d'inclusion

Intérêt de l'immunofixation comparative LCR/sérum dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central (Service Biochimie, service de Neurologie – HMIMV)

Nom :

Age :

Prénom :

origine géographique :

- Motif d'hospitalisation :
- Diagnostic de sortie :
- Bilan biologique

Dosage pondéral :	Albumine	Ig G
LCR		
Sang		

Quotient Albumine =

Index de Link =

SIT des Ig G :

LCR :

Comptage cellulaire : leucocytes : globules rouges :

Sérologie syphilitique dans le LCR : TPHA : VDRL :

Glucorachie = protéinorachie =

Sérum :

Bilan inflammatoire :

Bilan infectieux :

Autres analyses :

- IRM :
- Electrophysiologie :
- TDM :

Annexe n°3 : Exemple de compte-rendu de l'étude immunologique du couple LCR/sérum

HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V
LABORATOIRE DE BIOCHIMIE ET
D'IMMUNO-CHIMIE

ETUDE IMMUNOLOGIQUE DU COUPLE LCR/SERUM

Nom :	
Prénom :	
Service :	NEURO 17B
Renseignements cliniques :	

Dosage pondéral

Dosage pondéral	Albumine (Valeurs usuelles)	Ig G (Valeurs usuelles)
LCR	481 (N < 350 mg/l)	59.9 (N < 34 mg/l)
Sérum	35.5 (35.0 < N < 52.0g/l)	9.1 (7.0 < N < 16,0 g/l)

Calcul des Quotients

- **Quotient Albumine** (Traduit l'état de la barrière hémato-méningée)
→ $[\text{Alb (LCR)} / \text{Alb (sérum)}] \times 100 = 1.35 (N < 0.65)$
- **Index Link** (Recherche la synthèse intrathécale des IgG)
→ $\frac{\text{IgG / Alb (LCR)}}{\text{IgG / Alb (Sang)}} = 0.49 (N < 0.70)$

Immunofixation comparative LCR / Sérum (CSF Hydragel)

Absence de synthèse intrathécale des IgG à l'étude comparative du profil des IgG du couple LCR/sérum.

Pharmacien chimiste

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] **Anderson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al.** Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897–902.
- [2] http://www.unilim.fr/campusneurochirurgie/IMG/pdf/Le_Syst_me_Nerveux_Central.pdf
- [3] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.7.2.2.html>
- [4] www.biotechnozen.com/articles/neurones.html
- [5] http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d.....cl_fon.html
- [6] **Hasboun D.** Introduction à l’anatomie cérébrale 2007 – 2008 CHU Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, Paris.
- [7] **Birouk M.** Apport de la focalisation isoélectrique dans le diagnostic de la sclérose en plaques. Thèse de pharmacie, n° 09/2001, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat.
- [8] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.8.1.2.html>
- [9] www.arsep.org/?mod=cms&ID=36&lang=fr
- [10] **Baud L.** Système nerveux central : Circulation Cérébrale, Barrière Hémato-Encéphalique & Liquide Céphalo-rachidien. Mise à jour: Janvier 2005.
- [11] **Thompson EJ.** The CSF proteins: a biochemical approach. Amsterdam/New York/Milano: Elsevier; 1988.

- [12] **Wurster U.** Protein gradients in the cerebrospinal fluid and the calculation of intracerebral IgG synthesis. *J Neuroimmunol.* 1988; 20 :233–235.
- [13] **Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S.** The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39: 333–340.
- [14] **Hickey WF.** Migration of hematogenous cells through the blood-brain barrier and the initiation of CNS inflammation. *Brain Pathol.* 1991; 1: 97–105.
- [15] **Roström B, Link H, Norrby E.** Antibodies in oligoclonal immunoglobulins in CSF from patients with acute cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand.* 1981; 64:225–240.
- [16] **Wurster U.** Elektrophoreseverfahren – Nachweis und Bedeutung von oligoklonalen Banden. In: Zettl K, Lehmitz R, Eilhard M. *Klinische Liquordiagnostik.* Berlin/New York: Walter de Gruyter; 2005. S. 208–238.
- [17] **Wegner C.** Pathological differences in acute inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Int MS J* 2005; 12:13–29 (12).
- [18] **Stadelmann C, Bruck W.** Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2004; 25(Suppl 4) :S 319–322.
- [19] **Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N.** Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol* 2002;15:227–231.
- [20] <http://www.ms-centrum.be/fr/> : site internet du centre national de la sclérose en plaques a.s.b.l.

[21] **Sabouraud O, Edan G.** Service de neurologie, CHU de Rennes : cours de Sclérose en plaques sur : <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/neuro/SEP.htm>

[22]<http://www.medinfos.com/...../pm-neu-scleplaques4.shtml>

[23] <http://www.elfe-asso.fr/images/medical/myeline.jpg>

[24] **Brissaud O, Palin K, Chateil J.F, Pedespan J.M.** Sclérose en plaques: pathogénie et formes de révélation chez l'enfant. Éditions scientifiques et médicales Elsevier. Arch Pédiatr 2001; 8: 969-978.

[25] **Ouallet J.C, Brochet B.** Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. Multiple sclerosis: a clinical, physiopathological and therapeutic reappraisal. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 17-066-A-60 (2004).

[26] **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* 2001; 50:121-127.

[27] **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983 ; 13:227-231.

[28] **Onraed B, Faucompré JL, Vélia P, Guttierrez J, Marchitti P, Hennache B.** Diagnostic de la sclérose en plaques et intérêt de l'isoélectrofocalisation en gel d'agarose. *Immunoanalyse et Biologie Spécialisée* 1999 ; 14 :251-255.

- [29] **Gayou A, Brochet B, Dousset V.** Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:396–398.
- [30] **Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al.** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressiverelapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999; 122:1941–1950.
- [31] **Brochet B.** Démarche diagnostique dans la sclérose en plaques. *Rev Prat* 1999; 49:1861–1865.
- [32] **Sclérose en plaques (125)** Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie – Version du 30/08/02.
- [33] **Kidd D, Thompson AJ, Kendall BE, Miller DH, McDonald WI.** Benign form of multiple sclerosis: MRI evidence for less frequent and less inflammatory disease activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1070–1072.
- [34] **Eraskoy M, Siva A, Kesselring J, Thompson A.** Frontiers in Multiple sclerosis in children: a review. In London: Martin Dunitz; 1999. p. 67–73.
- [35] Traitements actuels de la SEP. Actualités pharmaceutiques hospitalières • n° 19 • Août 2009.
- [36] **Boster A, Edan G, Frohman E et al.** Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis; treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 173-183.

- [37] **Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ et al.** Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med.* 2005; 353: 375-381.
- [38] **Kappos L, Antel J, Comi G et al.** Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1124-1140.
- [39] **Comi G, Pulizzi A, Rovaris M et al.** Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008; 371: 2085-2092.
- [40] **O'Connor PW, Li D, Freedman MS et al.** A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology.* 2006; 66: 894-900.
- [41] **Coles AJ, Wing MG, Molyneux P et al.** Monoclonal antibodies treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1999; 46: 296-304.
- [42] **1. Cisse A, Souare IS, Larkhis S, et al.** **Atypical neurosyphilis:** 28 cases observed at the University Hospital Center of Conakry. *Med Trop* 2002 ; 622 : 150-154.
- [43] **Caudie C, Garel F, Bancel J, Lombard C, Vandenberghe N.** Diagnostic et surveillance biologique de six neurosyphilis : apport de l'étude du liquide céphalorachidien. *Annales de Biologie Clinique*, vol. 61, n° 5, septembre-octobre 2003.

[44] **Caparros-Lefebvre D, Yousri C.** Neurosyphilis. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 17-055-A-10.

[45] **Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al.** Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis 2006; 43:1565-1577.

[46] **Kennedy PG.** Viral encephalitis. J Neurol 2005; 252:268-272.

[47] **Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG.** Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain 2000; 123 :2407-2422.

[48] **Sonneville R, Wolff M.** Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves. Acute disseminated encephalomyelitis and severe post-infectious encephalitis. Reanimation (2007) 16, 452-462

[49] **Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, Hartung HP, Stuve O.** Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. Curr Opin Neurol 2007; 20:247-254.

[50] **Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N.** Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology 2002; 59:1224-1231.

[51] **Garg RK.** Acute disseminated encephalomyelitis. Postgrad Med J 2003; 79:11-17.

[52] **Love S.** Demyelinating diseases. J Clin Pathol 2006; 59:1151-1159.

[53] **Letournela F, Barthelaixa A, Dubasb F.** Les formes aiguës de maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central. Fulminant forms of inflammatory demyelinating diseases. *Réanimation* 16 (2007) 329–333.

[54] <http://www.chimie-biochimie.umoncton.ca/bch/dg/siitub/FIE.html>

[55] **Kuhlea J, Mehlinga M, Regeniterc A.** Diagnostic moderne du LCR, *Forum Med Suisse* 2007; 7:166–174.

[56] **Dimitri D.** Critères diagnostiques en biologie de la sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2001; 157(8-9):968–973.

[57] **Thompson EJ, Keir G.** Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:425–435.

[58] **Delaroche O, Evreux B, Bigot-Corbel E, Wiertlewsky S, Bailly F, Loubersac V, Orsonneau JL.** Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. Biochemical analysis of cerebrospinal fluid in support to diagnosis of multiple sclerosis. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 18 (2003) 86–91.

[59] http://fr.wikipedia.org/wiki/Ponction_lombaire

[60] <http://www.rochediagnostics.fr/htdocs/content/.../cobas-integra-800.asp>

[61] www.rochediagnostics.fr/....._integra400/glucose.pdf

[62] <http://fr.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9ph%C3%A9lom%C3%A9trie>

[63] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Immunofixation>

[64] <http://www.ftlpo.net/dossiers/elpr/electro.htm>

[65] Manuel d'utilisation du kit Hydrasis de Sebia: hydragel 3 CSF et 6 CSF.

[66] **Cavuoti D, Baskin L, Jialal I.** Detection of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid by immunofixation electrophoresis. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 585–588.

[67] **Avettand-Fenoel V, Celton N, Coulhon MP, Duchassaing D.** Étude immunologique des protéines du liquide céphalorachidien dans le contexte de sclérose en plaques : comparaison de techniques qualitatives et quantitatives. Immunological study of cerebrospinal fluid proteins in the case of multiple sclerosis: comparison between qualitative and quantitative analysis. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 17 (2002) 242–250.

[68] **Dr. Bendavid** Biochimie du liquide céphalorachidien Cours PCEM2 Oct 2007 faculté de médecine de RENNES. Sur [RENNES20071205092748 cbendaviBiochimie du liquide cEphalorachidien](http://www.rennes20071205092748.cbendaviBiochimie_du_liquide_cEphalorachidien).

[69] http://www.futura-sciences.com/fr/.....2/d/prevalence_2818/

[70] Les indices de précision des tests diagnostiques : application au dosage du PSA *Médecine. Concepts et outils*, Volume 2, Numéro 4, 178-9, Avril 2006.

[71] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biostats/poly/POLY.Chp.5.2.html>

[72] **MercierVillet A, Borel Giraud N, Caudie C, Ruel JH.** Place de l'immunofixation des IgG du LCR dans le diagnostic de sclérose en plaques (SEP). Utility of cerebrospinal fluid immunofixation of oligoclonal IgG bands in multiple sclerosis. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 19 (2004) 89–99.

[73] **Caudie C, Birouk A, Bancel J, Claudy D, Gignoux L, Vukusic S, Confavreux C.** Le profil cytoimmunologique du LCR lors du diagnostic précoce de la sclérose en plaques. Cytoimmunological profile of cerebrospinal fluid in diagnosis of multiple sclerosis. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 68–74.

[74] **Gillain N, Fumalb A, Minona JM.** Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux. Central Oligoclonal bands and IgG Index interpreted according to Reiber in the inflammatory diseases of the central nervous system. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 21 (2006) 348–356.

[75] **Caudie C, Allauzen O, Bancel J, Later R.** Apport de la focalisation isoélectrique des immunoglobulines G du liquide céphalorachidien dans le bilan biologique précoce de la sclérose en plaques. *Annales de biologie clinique*, volume 58, numéro 2, 187-193.

[76] **Souverijn JHM, Serré HMP, Peet R, Grenzeback Smith W, Bruyn GW.** Intrathecal immunoglobulin synthesis : comparaison of different formulae with « gold standard » of isoelectric focusing. *J Neurol Sci* 1991 ; 103 : 211-216.

[77] **Caudie C, Allausen O, Bancel J.** Détection des bandes oligoclonales d'immunoglobulines G dans le liquide céphalorachidien par immunofixation après migration électrophorétique sur l'automate Hydrasys Sebia. *Ann Biol Clin* 2000; 58:376–379.

[78] **Whiting P, Harbord R, Main C, Deeks JJ, Filippini G, Egger M, et al.** Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis systemic review. *BMJ* 2006; 332:875–878.

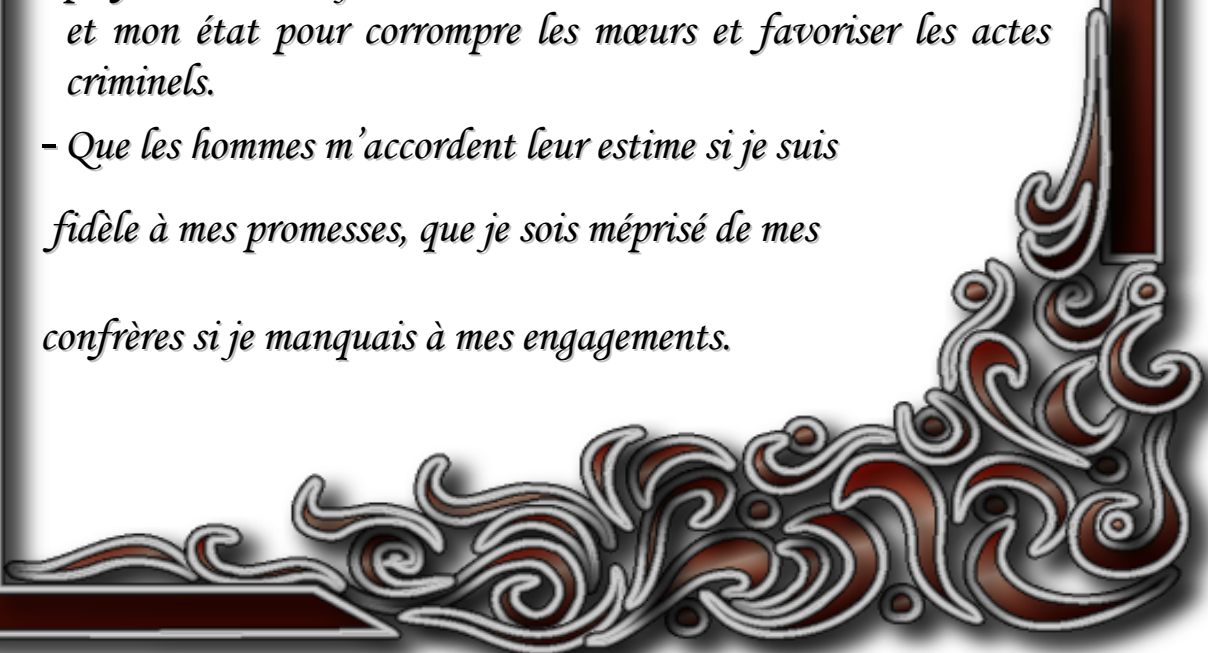
[79] **Sindic C-M, Van Antwerpen M-P, Goffette S.** The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2001; 34(4):333–340.

[80] **Desplat S, Pelletier J, Pouget J, Bellon F, Bernard D, Boucraut J.** L'immunofixation sensibilisée : nouvelle technique d'analyse du profil oligoclonal des immunoglobulines du LCR. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156(10):773–777.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

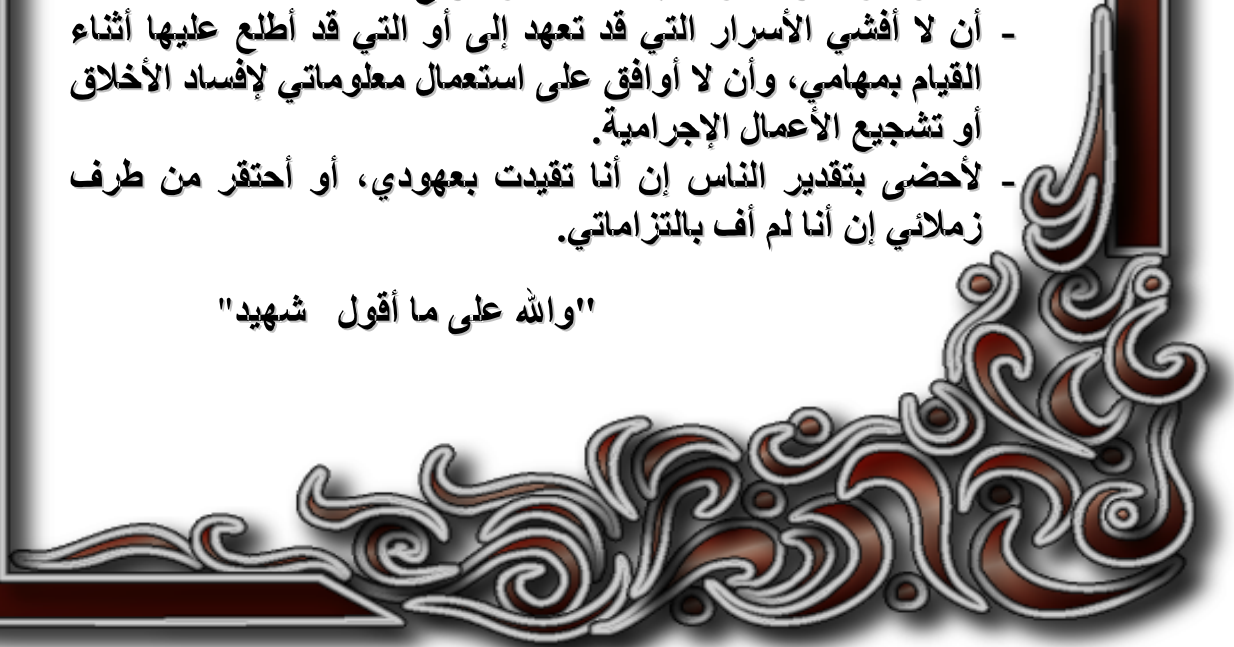
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



أهمية التثبيت المناعاتي للزوج سائل نخاعي / مصل
في تشخيص الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المركزي
(سلسلة من 363 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: مونة المومني

المزادة في: 12 يونيو 1985 ببوسكورة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المركزي - التصلب المتعدد -
التثبيت المناعاتي للزوج سائل نخاعي/مصل - إنتاج داخل الدماغ.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيد: أحمد بورزة

أستاذ في الأمراض العصبية

السيد: محمد ماحي

أستاذ مبرز في الطب الإشعاعي

السيدة: سناء بوحساين

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

أعضاء

}