

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

---



ANNEE 1993

THESE N° 10212



106 015176 4

**LES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES AU COURS  
DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES.  
DISCUSSION A PROPOS D'UN CAS.**

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

présentée et soutenue publiquement le 8 JANVIER 1993

PAR

STEPHANE DAHAN

Né le 4 Mai 1962 à Alger

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.M. VALLAT \_\_\_\_\_ **Président**

Madame le Professeur D. BORDESSOULE \_\_\_\_\_  
Monsieur le Professeur M. DUMAS \_\_\_\_\_  
Monsieur le Professeur R. TREVES \_\_\_\_\_ **Juges**



Ex: 3

Sibil: 446418



# UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

---

ANNEE 1993

THESE N° 102

**LES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES AU COURS  
DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES.  
DISCUSSION A PROPOS D'UN CAS.**

## THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

présentée et soutenue publiquement le 8 JANVIER 1993

PAR

STEPHANE DAHAN

Né le 4 Mai 1962 à Alger

### EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.M. VALLAT \_\_\_\_\_ **Président**

Madame le Professeur D. BORDESSOULE \_\_\_\_\_  
Monsieur le Professeur M. DUMAS \_\_\_\_\_  
Monsieur le Professeur R. TREVES \_\_\_\_\_ **Juges**

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christophe	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et traitement de l'image
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique

LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologie
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et traitement de l'image
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

## REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean Michel VALLAT

Professeur des Universités de Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en présidant ce jury.

Vous nous avez proposé le sujet de cette thèse et vous avez veillé à sa réalisation avec une extrême bienveillance .

Pour la qualité de votre enseignement lors de notre passage dans votre service, veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Madame le professeur Dominique BORDESSOULE

Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion

Nous vous remercions d'avoir accepté  
de participer à ce jury malgré vos  
nombreuses occupations.

Monsieur le Professeur Michel DUMAS

Professeur des Universités de Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Nous vous sommes reconnaissants de  
votre disponibilité et de votre enseignement  
de qualité.

Vous nous faites un grand honneur en  
participant à notre jury de thèse.

**Monsieur le Professeur Richard TREVES**  
Professeur des Universités de Thérapeutique  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Nous vous remercions pour la  
gentillesse dont vous avez toujours fait  
preuve.

Pour votre présence à notre jury,  
soyez assuré de notre profonde gratitude.

**Monsieur le Professeur Roger GIL**  
Professeur des Universités de Neurologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service  
C.H.U Jean Bernard (Poitiers)

Nous vous sommes extrêmement  
reconnaisants de l'aide apportée pour  
l'élaboration de cette thèse.

**MES REMERCIEMENTS S'ADRESSENT EGALEMENT:**

A mes parents, qui ont su veiller à mon avenir. Cette thèse n'est qu'une preuve infime de l'amour et de la reconnaissance que je leur porte.

A mes frère et soeur.

A toute ma famille, dont le soutien m'a toujours été précieux.

A ma grand-mère paternelle, que j'aurais tant aimé avoir à mes côtés en cet instant.

A mes amis, sans qui la vie aurait un léger goût d'amertume.

A mon épouse, sans qui rien n'aurait été possible.

A nos "montures".

## P L A N

## 1 INTRODUCTION

## 2 GENERALITES: SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

## 2.1 RAPPELS ANATOMOHISTOLOGIQUES

## 2.2 ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

## 2.3 COMPOSITION BIOCHIMIQUE DU NERF PERIPHERIQUE

## 3 OBSERVATION CLINIQUE

## 3.1 ANTECEDENTS

## 3.2 HISTOIRE DE LA MALADIE

3.3 EVOLUTION ET PHASES DE DECOUVERTE DE LA DYSGLOBULINEMIE  
MONOCLONALE ET DE SA NEUROPATHIE

## 3.4 CONCLUSION

## 4 POLYNEUROPATHIE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE

## 4.1 NEUROPATHIE ET MYELOME

## 4.2 NEUROPATHIE ET MALADIE DE WALDENSTRÖM

## 4.3 NEUROPATHIE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE BENIGNE

## 4.4 NEUROPATHIE ET CRYOGLOBULINEMIE

## 4.5 NEUROPATHIES AMYLOIDES

## 4.6 AUTRES TYPES DE NEUROPATHIES AVEC DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE

## 5 NATURE DES ANTIGENES RECONNUS PAR LA PROTEINE MONOCLONALE

5.1 ANTIGENES DES Ig M MONOCLONALES AU COURS DES NEUROPATHIES  
DEMYELINISANTES

## 5.2 ANTIGENES DES Ig M MONOCLONALES AU COURS DES NEUROPATHIES AXONALES



5.3 ANTIGENES GM1 ET GD1b DANS LES NEUROPATHIES A PREDOMINANCE MOTRICE

6 CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

## 1 INTRODUCTION:

L'association neuropathie périphérique et gammopathie monoclonale fut décrite pour la première fois par Davison et Balser en 1937 {58} à l'occasion d'une neuropathie à prédominance sensitive chez une femme de 39 ans porteuse d'un myélome multiple et dont l'examen post-mortem révéla une dégénérescence axonale dans les racines postérieures et le plexus brachial.

Cette première relation entre une dysglobulinémie et une neuropathie périphérique fut le prélude de nombreux travaux et publications:

- Scheinker en 1938 {225} relate une polyneuropathie associée à un myélome ostéocondensant

- Victor et Coll {261} en 1958 présentent 5 cas de myélome avec polyneuropathie.

Les neuropathies périphériques dysglobulinémiques forment un groupe hétérogène par:

- leurs étiologies
- leurs tableaux cliniques
- leurs mécanismes pathogéniques
- leurs évolutivités et réponses thérapeutiques.

Toute dysglobulinémie monoclonale, quelque soit la dyscrasie cellulaire, qu'il s'agisse d'étiologies malignes (myélome, Waldenström...) ou d'origine indéterminée, est susceptible d'être associée à une neuropathie.

Le diagnostic d'une neuropathie dysglobulinémique n'est pas toujours aisé et risque d'être confronté à certaines difficultés:

- la précession fréquente de la neuropathie sur la découverte de la

gammopathie,

- l'existence de formes intermédiaires de gammopathie monoclonale étiquetée "bénigne" dont l'évolution va révéler une forme maligne dans un contexte d'hémopathie lymphoproliférative ou d'une néoplasie profonde.

Devant la multiplicité des manifestations cliniques de ces neuropathies périphériques, il n'existe pas de corrélation absolue entre le type de la neuropathie et celui de la gammopathie monoclonale. Les différents tableaux cliniques neurologiques ne sont que rarement évocateurs; seules certaines entités homogènes sont actuellement clairement individualisées: d'une part, la polyneuropathie démyélinisante ataxiante et tremblante à Ig M et la polyradiculonévrite chronique associée à un ou plusieurs éléments du P.O.E.M.S syndrome , qui rassemblent la majorité des cas de la littérature et d'autre part la neuropathie de l'amylose AL beaucoup plus rare.

Les mécanismes possibles des neuropathies au cours des dysglobulinémies monoclonales sont également très variés et peuvent intervenir séparément ou en association dans la constitution de l'atteinte du nerf périphérique:

- compression
- infiltration tumorale
- hyperviscosité sanguine
- hémorragie
- dépôt d'amylose
- vascularite
- activité anti-corps de la protéine monoclonale.

La plupart des travaux récents ont abouti à la découverte d'activités anticorps spécifiques portées par la protéine monoclonale et dirigées le plus souvent contre des composants myéliniques, en particulier la M.A.G ("Myelin Associated

Glycoprotein") mais aussi contre des composants axonaux tels que la chondroïtine sulfate.

L'évolution spontanée des neuropathies dysglobulinémiques ne se fait qu'exceptionnellement vers une amélioration clinique et les différents traitements médicaux immunosuppresseurs destinés à abaisser le taux de la protéine monoclonale ne sont malheureusement que souvent palliatifs et n'empêchent pas de nouvelles poussées évolutives de l'atteinte neurologique.

Nous aborderons tour à tour les différentes sortes d'atteinte du nerf périphérique en les replaçant dans leur contexte de gammopathie monoclonale et en essayant d'éclaircir la pathogénie de ces mécanismes complexes.

L'exposé d'un cas clinique viendra illustrer cette étude. Il est cependant nécessaire de souligner que cette observation reste en cours d'investigations du fait de la découverte tardive du syndrome neuropathie périphérique-gammopathie monoclonale chez cette patiente d'un âge déjà avancé.

## **2 GENERALITES: SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE:**

Le système nerveux périphérique est constitué par les neurones, les racines, les nerfs et les terminaisons nerveuses. Il trouve son origine au niveau d'un neurone dont les différentes populations sont anatomiquement et fonctionnellement distinctes:

- cellule de corne antérieure pour les fibres motrices
- ganglion rachidien postérieur pour les fibres sensibles
- ganglion sympathique paravertébral pour les voies végétatives.

La cellule nerveuse est constituée d'un corps cellulaire ou péricaryon, de dendrites et d'un axone.

### **2.1 RAPPELS ANATOMOHISTOLOGIQUES:**

#### ***2.1.1 STRUCTURE GENERALE DE LA FIBRE NERVEUSE:***

Les nerfs périphériques sont constitués de fibres nerveuses périphériques groupées en fascicules. L'endonèvre sépare ces fibres à l'intérieur des fascicules qui sont limités par le périnèvre. L'ensemble des fascicules est maintenu par l'épinèvre. Le périnèvre agit comme une barrière sang-nerf pour le maintien de l'environnement endoneural nécessaire à la fonction nerveuse. La fibre nerveuse représente le prolongement, parfois très long, d'une cellule nerveuse dont le corps cellulaire siège dans le système nerveux central ou l'un des ganglions qui en dépendent.

Les prolongements neuronaux sont entourés par une mince membrane d'environ 7 nanomètres (nm): l'axolemme, dont le rôle consiste en la propagation du signal nerveux.

Le protoplasme de l'axone ou axoplasme contient les mêmes éléments que le

péricaryon (mitochondrie, appareil de Golgi, réticulum endoplasmique, neurofilaments et microtubules) à l'exception des corps de Nissl et des ribosomes libres. Il est responsable de l'intégrité structurale et fonctionnelle de l'axone.

#### 2.1.2 GAINES DU NERF PERIPHERIQUE:

Les fibres nerveuses sont de calibre variable et sont toujours entourées de gaines plus ou moins complexes qui outre un rôle d'isolement ont un rôle primordial dans la conduction de l'influx nerveux.

##### 2.1.2.1 Gaine de Schwann: névroglie périphérique:

Toutes les fibres nerveuses sont entourées d'une gaine de Schwann constituée par les cellules de Schwann. Cette gaine de Schwann formera la myéline périphérique dès la période foetale. Les cellules de Schwann qui entourent les fibres nerveuses sont adjacentes les unes aux autres réalisant entre elles un complexe d'apposition: le noeud de la fibre nerveuse ou noeud de Ranvier, qui est un lieu d'échange ionique. La cellule de Schwann apparaît indissociable du segment axonal qu'elle entoure. Sa prolifération permet l'envahissement des faisceaux d'axones qui seront séparés en petits groupes de plus en plus réduits.

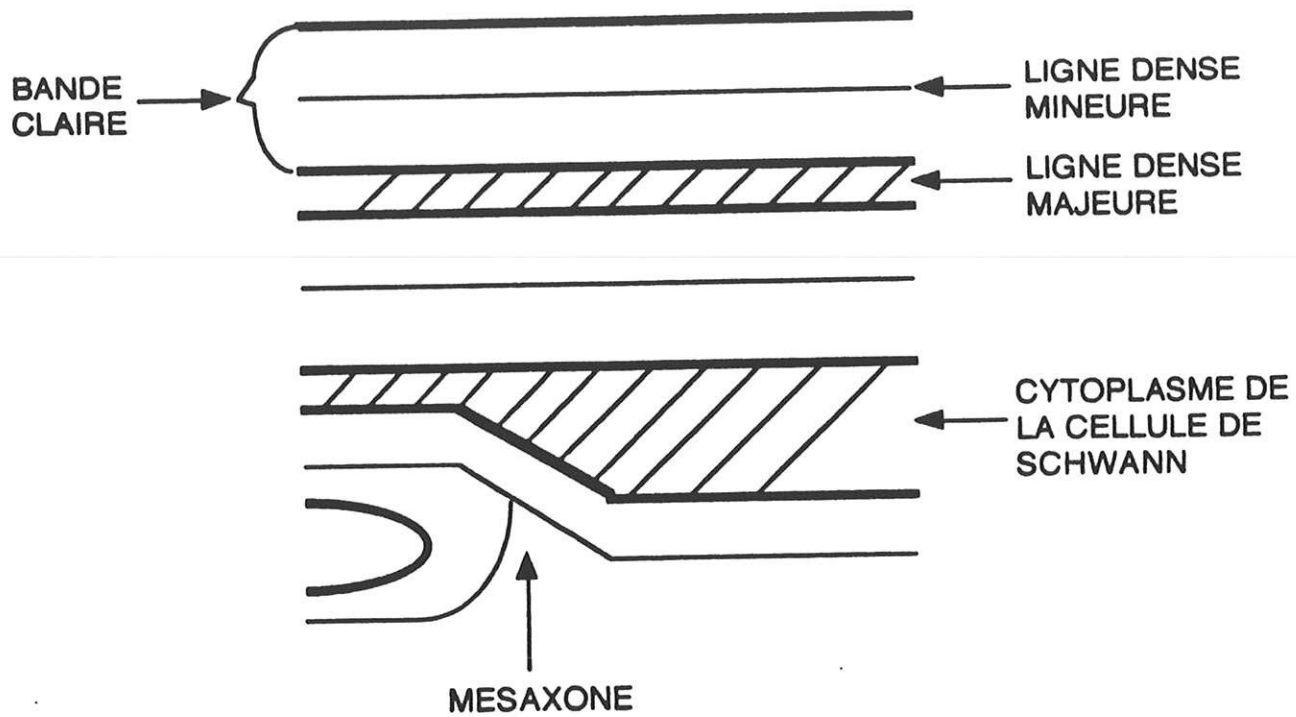
Finalement, certaines cellules de Schwann ne posséderont qu'un seul axone invaginé, d'autres plusieurs. La myélinisation s'effectuera au niveau des premiers, les seconds donneront les fibres amyéliniques. La cellule de Schwann joue donc un rôle dans la myélinogénèse du système nerveux périphérique ainsi qu'un rôle de protection mécanique du nerf, un rôle métabolique et un rôle propulseur du flux axonal.

### 2.1.2.2 Gaine de myéline:

C'est une gaine lipoprotéique dont la structure lamellaire spiralée s'explique par sa formation. Elle est constituée à partir de cellules de Schwann juxtaposées. En effet la rotation de la cellule de Schwann autour de la fibre nerveuse détermine un enroulement spiralé du mésaxone; chaque tour de spire constitue une lamelle de myéline.

La distribution de la gaine myélinique est segmentaire: elle présente des étranglements ou noeuds de Ranvier formés par la zone de contact entre deux cellules de Schwann. La myéline constitue un bon isolant au transit ionique et ces noeuds de Ranvier représentent les seuls espaces où la membrane entre en contact avec le milieu extérieur. Cette disposition nodale de la gaine permet de comprendre que l'excitation n'émerge qu'au niveau de ces étranglements, expliquant la conduction saltatoire de l'influx nerveux. Dans la portion internodale, la conduction serait électrotonique et à chaque noeud le potentiel d'action serait ramené à un même niveau par un mécanisme ionique. Par cette dépolarisation nodale, la myéline permet une conduction rapide de l'influx par rapport aux fibres amyéliniques et ceci avec une économie d'énergie. La gaine présente des incisures myéliniques de "Schmidt-Lantermann" qui se présentent comme des interruptions brusques de la gaine de myéline et qui ont une disposition spatiale conique. La microscopie électronique a montré que ces incisures correspondaient à une ligne d'inclusions de cytoplasme de cellule de Schwann remplaçant les lignes denses.

Cette gaine est constituée par l'alternance de lignes denses majeures dont l'épaisseur est de 25nm environ, séparées par des bandes claires de 95 à 105 nm. La ligne intrapériodique (bande claire) est formée par l'accolement des surfaces externes de la membrane plasmique des cellules de Schwann. Lorsque disparaît le cytoplasme, l'accolement des surfaces internes de la membrane réalise la ligne dense majeure (cf Dessin page 15).



### COUPE TRANSVERSALE: FORMATION DE LA GAINE DE MYELINE

(D'après Jean Bossy et Coll: Neuro-anatomie. Eds Springer-Verlag Paris, p 10)

Il faut cependant souligner que dans les axones amyéliniques le mésaxone ne s'enroule pas autour de l'axone.



## 2.2 ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE:

Les nerfs relient le système nerveux central aux organes périphériques. Leur fonction est d'assurer la transmission des messages sensoriels de la périphérie vers le centre ou des incitations motrices du centre vers la périphérie.

Les neurones du système nerveux périphérique peuvent être divisés en trois groupes anatomiquement et fonctionnellement distincts: somatique moteur, sensitif et végétatif (Truex et Carpenter, 1969 {256}).

La plupart des nerfs comporte deux sortes d'axones: afférent sensoriel et efférent moteur.

Les **fibres motrices somatiques** (efférentes) acheminent l'influx d'origine centrale aux muscles striés squelettiques, assurant le contrôle de la motricité volontaire. Cette commande motrice ne comporte qu'un seul axone. Le motoneurone terminal, c'est à dire celui qui entre en contact avec l'effecteur, est situé dans le système nerveux central au niveau des cornes antérieures de la moelle ou des noyaux moteurs du tronc cérébral.

Les **fibres sensibles** (afférentes) transportent les influx venant de divers types de récepteurs cutanés, musculaires, sensoriels... vers le système nerveux central où ils sont interprétés en tant que sensation.

Les corps cellulaires sont situés dans les ganglions des racines correspondant aux nerfs sensitifs.

Les **fibres végétatives** (efférentes) assurent le contrôle des muscles lisses, du fonctionnement glandulaire et probablement de certaines fonctions trophiques de l'organisme.

La commande motrice végétative se fait par deux neurones reliés par une synapse située dans un ganglion nerveux. Le motoneurone terminal se situe en dehors du

système nerveux central, dans un ganglion végétatif.

Les voies végétatives comprennent deux systèmes:

\_ le **système orthosympathique** où le relais synaptique ganglionnaire est à proximité de la colonne vertébrale (ganglions latéro-vertébraux et pré-vertébraux) et les axones préganglionnaires, relativement courts, quittent le névraxe entre les premiers segments thoraciques et les derniers lombaires. Le système orthosympathique est caractérisé par une distribution très étendue dans l'organisme: les vaisseaux, viscères et organes reçoivent quasiment tous des axones postganglionnaires sympathiques. Ce système paraît donc organisé pour fournir des réactions généralisées. Il intervient dans le maintien de l'homéostasie au cours de "circonstances agressives" telles que l'exercice musculaire, le froid, la douleur, l'émotion ou l'hypoglycémie et permet à l'organisme d'effectuer une dépense d'énergie supplémentaire.

\_ le **système parasympathique**, où le relais ganglionnaire est à proximité ou dans l'organe innervé lui-même, et les axones préganglionnaires, relativement longs, quittent le névraxe au niveau du bulbe ou de la moelle sacrée. Le système parasympathique a une distribution beaucoup moins étendue et est organisé pour fournir des réponses plus focalisées. Il favorise la conservation et la restauration de l'énergie.

### 2.3 COMPOSITION BIOCHIMIQUE DU NERF PERIPHERIQUE:

Le composant majeur du nerf périphérique est le collagène qui constitue 25 à 50% des protéines nerveuses. Il diffère en structure suivant sa localisation dans la fibre nerveuse:

- le périnèvre et l'épinèvre sont riches en collagène lâche de type I
- l'endonèvre contient surtout des fibres de collagène de type III et

- la membrane basale contient du collagène de type IV et V.

Le collagène va se comporter comme une matrice extracellulaire englobant la fibre nerveuse et contribue au développement et au fonctionnement normal du nerf.

### 2.3.1 COMPOSANTS DE L'AXONE:

Le nerf périphérique et l'axone comprennent un grand nombre de filaments intermédiaires tels que les neurofilaments, les microtubules, les microfilaments et la vimentine.

- Les **neurofilaments** d'un diamètre de 10 nm environ sont exclusivement présents dans les neurones et leurs axones. Ils sont formés par la polymérisation de trois polypeptides qui ont respectivement un poids moléculaire de 200, 150 et 70 KD (Kilo Daltons). Ils sont synthétisés dans le péricaryon puis transportés à travers l'axone.

- Les **microtubules** sont constitués par la polymérisation de deux protéines: tubulines Alpha et Beta d'environ 55 KD chacune. Ils joueraient un rôle de soutien structural dans les processus axonaux et dans le transport de matériel à travers l'axone.

- Les **microfilaments** induits par polymérisation de molécules d'actine d'environ 42 KD sont responsables de la contractilité de l'axone.

- La **vimentine**, polypeptide de 55 KD, constitue un filament intermédiaire découvert d'abord dans les cellules de Schwann (Pleasure, 1984 {201}).

### 2.3.2 COMPOSANTS DE LA MYÉLINE PÉRIPHÉRIQUE:

La myéline du nerf périphérique présente une structure peu hydratée (40% d'eau); son poids sec est composé de 75% de lipides et 25% de protéines (Lees et Brostoff, 1984 {151}; Norton et Cammer, 1984 {187}).

#### 2.3.2.1 Lipides:

Les principaux lipides myéliniques sont représentés par le cholestérol, les phospholipides et les galactolipides comprenant les cérebrosides et les sulfatides.

Par rapport aux autres membranes, la teneur myélinique en cholestérol est plus élevée mais elle est moindre en phospholipides.

La caractéristique de la composition lipidique de la myéline est sa richesse en glycolipides notamment:

- . un **cérébroside**: la galactosylcéramide qui est surtout présente dans la myéline centrale (20% des lipides totaux de la myéline centrale) et lui confère une stabilité et une rigidité accrues.

- . les **gangliosides** qui constituent moins de 0,2% des lipides totaux de la myéline périphérique. Ils sont représentés pour 21% par le GM3 et pour 61% par le sialoparagloboside (LM1). Le GM1, surtout présent dans la myéline centrale, se retrouve faiblement (moins de 2% des gangliosides) dans la myéline périphérique.

- . un **glycolipide sulfaté** à acide glucuronique terminal qui est spécifique du nerf périphérique de l'adulte (Ilyas et Coll, 1984 {108}; Chou et Coll, 1985 {40}).

La myéline comprend également d'autres glycolipides en moindre quantité: le

monogalactosyl diglycéride et les sulfogalactosyl glycérolipides.

### 2.3.2.2 Protéines:

Les principales protéines entrant dans la composition de la myéline périphérique sont représentés par des protéines propres au système nerveux périphérique et par une protéine commune aux deux systèmes nerveux central et périphérique: la M.A.G ("Myelin Associated Glycoprotein").

#### 2.3.2.2.1 La M.A.G:

La M.A.G est une glycoprotéine spécifique de la myéline, d'un poids moléculaire d'environ 110 KD (Quarles, 1984 {208}). Elle est composée de deux portions: une portion hydrocarbonée et une portion protéique correspondant respectivement à 30 et 70% du poids moléculaire de la M.A.G. La portion hydrocarbonée présente une composition osidique semblable à celle des autres glycoprotéines. La portion protéique est constituée d'acides aminés basiques (lysine, arginine, histidine), acides (glutamique, aspartique) et non polaires (méthionine, valine, leucine, isoleucine, phénylalanine). La teneur élevée en acides aminés, en acides sialiques et en résidus sulfatés est responsable de la forte négativité de la molécule. Son point isoélectrique est de l'ordre de 3 à 4,5.

Bien qu'elle ne représente qu'un constituant quantitativement mineur de la myéline (moins de 1% des protéines totales de la myéline centrale), elle est prépondérante dans le système nerveux central et son taux est très faible dans la myéline périphérique. Les techniques immunologiques ont permis de la mettre en évidence dans le nerf périphérique (Braun et Coll, 1982 {28}). Sa

localisation, dans les espaces périaxonaux et les régions non compactées: incisures de "Schmidt-Lantermann", espaces paranodaux et mésaxones (Trapp et Quarles, 1982 {252}), suggère fortement que la M.A.G jouerait un rôle dans la cohésion cellulaire et préviendrait la compaction des surfaces cytoplasmiques des membranes (Trapp et Quarles, 1982 {252}; Quarles, 1984 {208}).

2.3.2.2.2 Protéines spécifiques de la myéline périphérique:

- la protéine Po, d'un poids moléculaire de 30 KD, représente 60% de la totalité des protéines myéliniques. Les techniques immunocytochimiques ont localisé cette glycoprotéine dans la ligne dense mineure (Trapp et Coll, 1981 {251}).

- la protéine P1 possède un poids moléculaire d'environ 18 KD et constitue 5 à 15% du total des protéines de la myéline. Elle est identique à la protéine basique encéphalitogène du système nerveux central. Elle a été localisée dans la ligne dense majeure de la myéline.

- la protéine P2, d'un poids moléculaire de 14,8 KD, représente 2 à 15% des protéines myéliniques. Très antigénique, elle peut expérimentalement induire une neuropathie périphérique inflammatoire démyélinisante appelée "névrite allergique expérimentale" (Waksman et Coll, 1955 {271}; Brostoff et Coll, 1977 {29}; Kadlubowski et Hugues, 1979 {121}).

Après ces brefs rappels sur le système nerveux périphérique, nous allons passer à l'exposé d'une observation clinique avant d'aborder l'étude des différents syndromes polyneuropathie-gammapathie monoclonale.

### **3 OBSERVATION CLINIQUE:**

L'observation suivante qui vient illustrer l'étude des neuropathies dysglobulinémiques monoclonales est présentée par étapes chronologiques des différentes hospitalisations de la patiente: **Mme Gril... Augusta**. Ce cas souligne la difficulté du diagnostic d'une atteinte du nerf périphérique associée à une gammopathie monoclonale ainsi que parfois la lenteur de son évolution.

Il s'agit d'une femme âgée de 82 ans hospitalisée aux C.H.U de Poitiers et de Limoges.

#### **3.1 ANTECEDENTS:**

- > grossesse extra-utérine en 1927
- > hystérectomie et ovariectomie en 1958
- > ablation d'une glande salivaire gauche en 1981
- > maladie de Parkinson découverte en 1982 et traitée par Mantadix\*
- > démence sénile nécessitant la prise de Dipiperon\*

#### **3.2 HISTOIRE DE LA MALADIE:**

En 1983 au décours d'un bilan préopératoire pour chirurgie orthopédique sur le fémur droit, une thrombopénie isolée sans signe clinique lymphoprolifératif ni d'hypocoagulabilité (hématome, ecchymose, pétéchie...) est découverte. Le myélogramme montre une moelle riche en lignée plaquettaire semblant confirmer l'hypothèse d'une origine périphérique.

Cette thrombopénie périphérique est vraisemblablement liée à la prise de

nombreux antalgiques à cette période douloureuse où la patiente souffrait de sa hanche.

### 3.3 EVOLUTION ET PHASES DE DECOUVERTE DE LA DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE ET DE SA NEUROPATHIE:

#### *3.3.1 HOSPITALISATION EN FEVRIER 1984 POUR BILAN DE LA THROMBOPENIE:*

L'examen clinique est strictement normal en dehors d'un discret syndrome extra-pyramidal.

#### Examens complémentaires:

-> Bilan sanguin (hémogramme, ionogramme, bilan hépatique...): il est normal.

-> Ponction de moelle: elle met en évidence une richesse diminuée avec présence de rouleaux d'hématies et une augmentation des lymphocytes à 14% associées à quelques noyaux nus et 1% de plasmocytes, ainsi qu'une lignée megacaryocytaire bien représentée.

-> Biopsie de moelle: elle montre une moelle pauvre mais équilibrée, accompagnée d'un discret infiltrat interstitiel lymphocytaire et de quelques plasmocytes non dystrophiques.

-> Bilan immunologique:

- Recherche d'anticorps sériques:

Anticorps anti-nucléaires positifs supérieurs à 1/1000 à



fluorescence cerclée et homogène.

Anticorps anti-plaquettes négatifs

Anticorps anti-DNA négatifs

Anticorps anti-thyroïdiens négatifs

Latex Waaler-Rose négatif

- Electrophorèse des protéines: elle ne met en évidence aucune anomalie.

- Immunoélectrophorèse des protéines: elle découvre une discrète augmentation des Ig A avec une **nette élévation des Ig M de type Lambda** sans qu'il soit possible à ce stade d'affirmer l'existence d'une immunoglobuline monoclonale.

### 3.3.2 HOSPITALISATIONS EN MAI ET JUILLET 1984 DEVANT L'APPARITION DE TROUBLES DE LA MARCHE:

Examen clinique: il ne retrouve que des troubles de la marche isolés liés à des sciatalgies et au syndrome extra-pyramidal. L'examen clinique neurologique est par ailleurs normal. L'état général est bon.

#### Examens complémentaires:

-> Hémogramme: il confirme la persistance de la thrombopénie.

-> Ponction médullaire: elle montre une moelle de richesse diminuée avec une lignée mégacaryocytaire bien représentée.

-> Biopsie de moelle: elle retrouve un discret infiltrat interstitiel de lymphocytes.

-> Bilan immunologique:

- Anticorps anti-nucléaires positifs à fluorescence marquée, intense et irrégulière avec parfois un renforcement périphérique.

- Recherche d'une cryoglobuline positive (sans signe clinique de syndrome de Raynaud).

- Electrophorèse des protéines normale sans pic monoclonal.

- Immunoélectrophorèse des protéines: elle met en évidence une immunoglobuline monoclonale de type Ig M et Lambda qui est le constituant essentiel de la cryoglobuline ainsi que des anticorps anti-noyaux.

### 3.3.3 SUIVI EVOLUTIF DE LA DYSGLOBULINEMIE:

Au cours de l'hospitalisation en Mars 1986, les examens biologiques confirment une cryoglobulinémie de type I, constituée par l'Ig M monoclonale de type Lambda.

Au cours de l'hospitalisation en Octobre 1987, la biologie montre une nette augmentation de la cryoglobuline et donc de l'Ig M Lambda dont le dosage pondéral est de 3,4g/l. Devant cette augmentation de la cryoglobulinémie un traitement par Chloraminophène\* et corticoïdes est mis en route pour minimiser d'éventuelles complications vitales à type de thrombose cérébrale ou d'insuffisance rénale.

Après deux mois de chimiothérapie, aucune amélioration clinique ni biologique ne

s'est produite.

#### 3.3.4 HOSPITALISATION EN MAI 1990:

Cette nouvelle hospitalisation est secondaire à une détérioration rapide et récente (en quelques mois) de ses capacités cognitives avec hallucinations visuelles et auditives et à une accentuation des troubles de la marche responsables de nombreuses chutes.

Examen clinique: il a révélé les points suivants:

- une détérioration intellectuelle majeure avec un total de 26,5 sur 50 au test d'évaluation rapide des fonctions cognitives (ERFC); les items déficitaires concernent essentiellement l'orientation temporo-spatiale, l'attention, la mémoire et la fluidité verbale.

- un syndrome extra-pyramidal marqué par un tremblement de repos, une hypertonie extra-pyramidale avec un phénomène de roue dentée et une importante akinésie.

- la marche est impossible et est accompagnée d'une forte rétropulsion.

- le reste de l'examen neurologique et somatique est normal mis à part de nombreux hématomes sur tout le corps causés par les chutes et la thrombopénie.

**Examens complémentaires:**

- Biologie: elle ne montre pas de nouvelle anomalie (thrombopénie et Ig M monoclonale).

- E.C.G.: il montre un rythme sinusal sans trouble de la repolarisation.

- Scanner crânien: il ne met en évidence qu'une atrophie corticale et une calcification isolée du centre semi-ovale droit en regard de la paroi ventriculaire.

**Evolution**: elle est favorable en ce qui concerne les phénomènes hallucinatoires après l'arrêt du Mantadix\*, source du syndrome confuso-onirique et remplacé par du Modopar\* à doses progressives.

En Juillet 1990, devant la poursuite de l'augmentation de l'Ig M monoclonale, un changement thérapeutique à base d'Endoxan\* et de Solupred\* est institué.

### 3.3.5 HOSPITALISATION EN SEPTEMBRE 1990 POUR NEUROPATHIE PERIPHERIQUE DES MEMBRES INFERIEURS:

**Examen clinique:**

- état général: la patiente conserve un bon état général bien qu'elle soit devenue grabataire du fait des troubles de la marche.

- sur le plan neuro-psychologique, son état s'est bien amélioré confirmant l'étiologie iatrogène (Mantadix\*) de la confusion mentale. Cependant un petit déficit des fonctions cognitives persiste (ERFC=42/50), touchant surtout l'attention et la mémorisation en rapport avec sa démence sénile.

- examen neurologique:

. syndrome extra-pyramidal avec trouble de la marche, rigidité extra-pyramidale des quatre membres, akinésie, tremblement de repos, réflexe naso-palpébral inépuisable et petit syndrome dyskinétique bucco-facial.

. atteinte du système nerveux périphérique des membres inférieurs avec seulement une abolition des réflexes achilléens sans déficit sensitivo-moteur.

Examens complémentaires:

- Electromyogramme:

\* *En stimulation:*

Absence d'anomalies aux chocs brefs au niveau des muscles premier espace interosseux dorsal, court abducteur du pouce, vastes internes et jambiers antérieurs droits et gauches.

\* *En détection:*

-> Au repos: pas d'activité électrique.

-> Lors de l'effort:

@ Jambier antérieur droit: tracé intermédiaire pauvre de richesse en rapport avec la médiocre qualité de l'effort fourni. La morphologie des potentiels est normale.

@ Jambier antérieur gauche: tracé de type intermédiaire normal.

@ Vaste interne gauche: tracé de type intermédiaire pauvre de richesse en rapport avec la très médiocre qualité de l'effort fourni.

@ Vaste interne droit: tracé simple de richesse en rapport avec la médiocre qualité de l'effort fourni.

@ Premier espace interosseux dorsal gauche: tracé intermédiaire dépourvu d'anomalies du recrutement.

\* *En stimulo-détection:*

-> Vitesse de conduction nerveuse motrice du nerf cubital gauche:

@ Latence distale= 2,2 millisecondes.

@ Latence proximale= 6,4 millisecondes.

@ Vitesse= 53,6 mètres par seconde.

-> Vitesse de conduction nerveuse motrice du nerf sciatique poplité interne droit:

@ Latence distale= 5,4 millisecondes.

@ Latence proximale= 17,4 millisecondes.

@ Vitesse= 32,7 mètres par seconde.

-> Vitesse de conduction nerveuse motrice du nerf sciatique poplité externe gauche:

@ Latence distale= 6,3 millisecondes.

@ Latence proximale= 14,3 millisecondes.

@ Vitesse= 35,7 mètres par seconde.

-> Vitesse de conduction nerveuse sensitive du nerf médian gauche:

Stimulation du pouce:

@ Latence pic= 2,5 millisecondes.

@ Amplitude= 12 microvolts.

@ Vitesse= 44 mètres par seconde.

-> Vitesse de conduction nerveuse sensitive du nerf médian droit:

Stimulation du pouce:

@ Latence pic= 2,3 millisecondes.

@ Amplitude= 20 microvolts.

@ Vitesse= 47,8 mètres par seconde.

Il n'a pu être possible d'obtenir de potentiels sensitifs du nerf sural droit et gauche. De même il n'existe pas de réflexe H du soléaire.

Conclusion:

L'examen électromyographique montre une **polyneuropathie des membres inférieurs d'intensité modérée affectant principalement les fibres sensibles.**

- Biopsie du nerf sural droit:

-> *Méthodes:*

@ Inclusions dans la paraffine: colorations usuelles

Sections longitudinale et transversale.

@ Inclusions dans l'épon: coloration= bleu de toluidine.

. Plusieurs blocs et fascicules ont été examinés en sections transversales.

. Examen en microscopie électronique.

@ "Teasing".

-> *Résultats:*

Il existe une raréfaction modérée des fibres myélinisées. Les lésions sont discrètes, mixtes. On note en effet la présence de quelques fibres dont l'épaisseur de la gaine de myéline est anormalement fine par rapport au diamètre axonal, ce qui est en faveur de lésions démyélinisantes; par ailleurs il existe quelques rares aspects de bouquets de régénérescence évocateurs d'un processus lésionnel de type axonal. Il n'y a pas d'anomalie du tissu interstitiel.

L'examen en microscopie électronique confirme ces aspects, sans mettre en évidence par ailleurs d'anomalies spécifiques.

Au total, il s'agit de lésions modérées du nerf périphérique, **non spécifiques**, pouvant être induites par le vieillissement (J.M Vallat).

- Biologie:

- . hémogramme: persistance de la thrombopénie
- . électrophorèse des protéines sériques: elle met en évidence une hypoalbuminémie associée à une augmentation des fractions Alpha2, Gamma1 et Gamma2 globulines qui s'élèvent respectivement à 11,4g/l, 7,5g/l et 7,9g/l.
- . immunoélectrophorèse des protéines: elle retrouve le pic monoclonal à Ig M à 6,92g/l sans modification des Ig G et Ig A.

- Etude en immunofluorescence indirecte (cf fig. 2 page 32): elle permet de découvrir la présence d'une activité anticorps de l'Ig M contre des protéines neuronales du système nerveux périphérique exprimée notamment au niveau des axones du nerf humain normal. Cette fixation est donc très positive au niveau axonal avec les anticorps Ig M et Lambda mais négative avec le C3d et le fragment Fab. Elle prend un aspect ponctiforme, contrastant avec la classique fixation en anneaux des protéines monoclonales sur les gaines de myéline au cours des neuropathies démyélinisantes. (cf fig. 1 page 32)

L'antigène protéique de l'axone et son épitope n'ont pas encore été identifiés et l'activité anti-glycolipides s'est révélée négative.



IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE: SERUM DES MALADES SUR NERF NORMAL.  
(SECTIONS TRANSVERSALES)

Fig 1: Fixations en anneaux, sur les gaines de myéline. Sérum MAIS..., patient présentant une neuropathie périphérique et une dysglobulinémie monoclonale Ig M k.

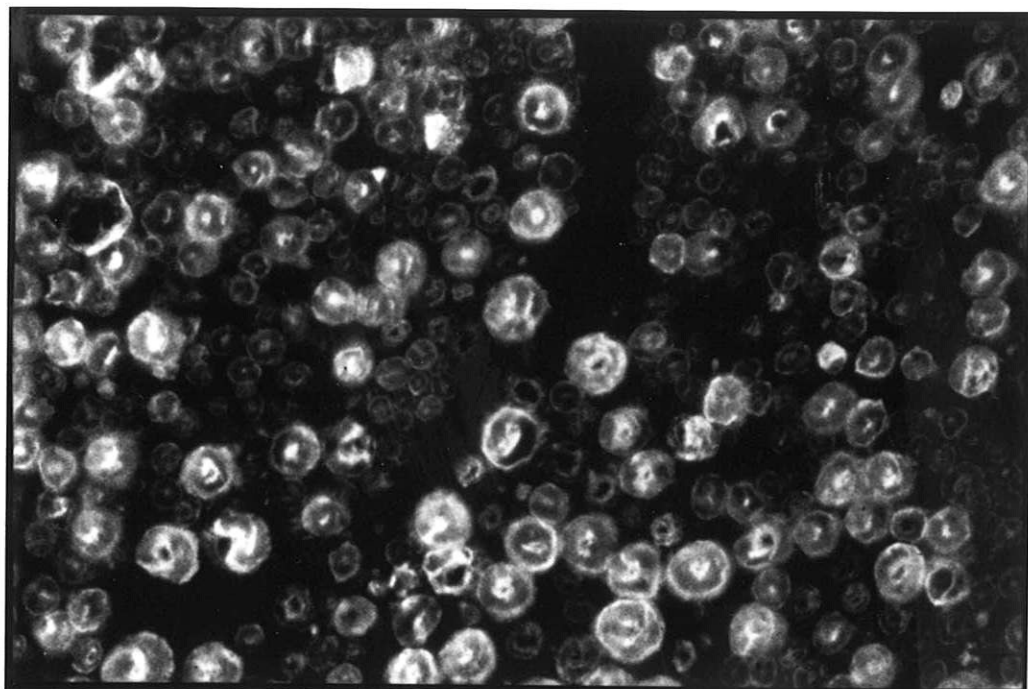
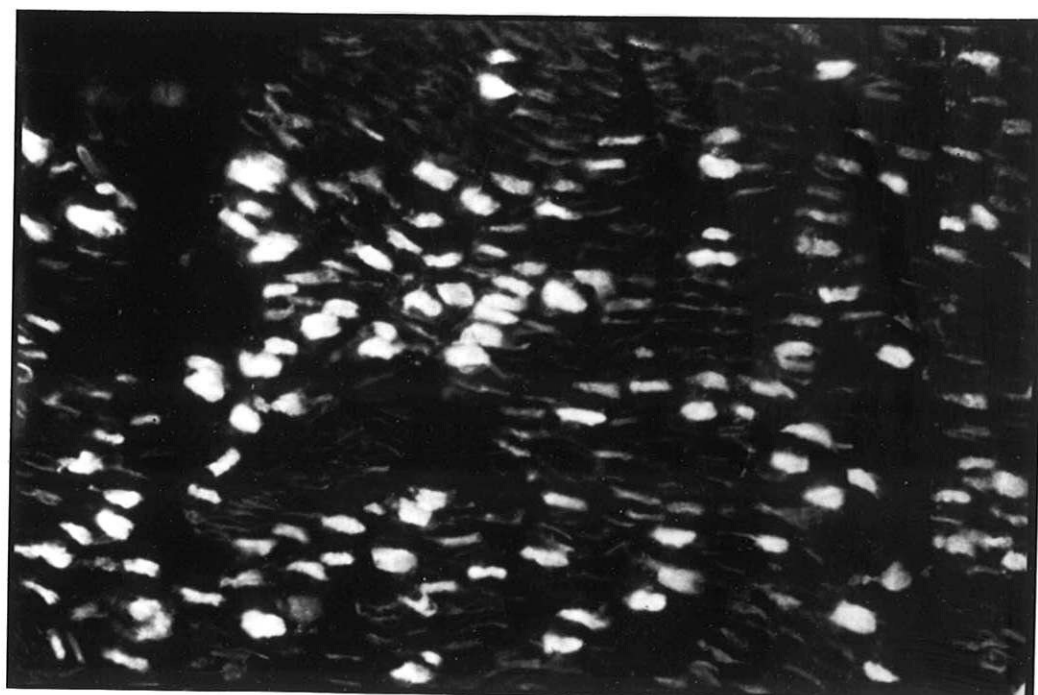


Fig 2: Fixations ponctiformes sur les axones. Sérum Grill... Augusta.



### 3.4 CONCLUSION:

Au total il s'agit d'une dysglobulinémie monoclonale de type Ig M et Lambda ayant une activité anti-axone humain mais dont la preuve de la neuropathie périphérique ne peut être apportée ni cliniquement ni histologiquement.

De plus cette observation souligne différentes difficultés qu'un clinicien peut rencontrer devant un tel cas:

-> la découverte fortuite d'une gammapathie monoclonale sans aucun signe de prolifération lymphoplasmocytaire ni de signe neurologique.

-> l'intérêt de multiplier les examens électrophorétiques et surtout immunoélectrophorétiques devant toute suspicion de dysglobulinémie.

-> la suprématie diagnostique de l'immunoélectrophorèse sur l'électrophorèse.

-> la lenteur d'évolution de certaines neuropathies dysglobulinémiques: délai de 6 à 7 ans entre la découverte de la gammapathie monoclonale et les premiers symptômes de l'atteinte du système nerveux périphérique.

-> pour finir, l'évolution lente et irrémédiable de l'accroissement du taux de la protéine monoclonale malgré divers traitements immunosuppresseurs.

#### **4 POLYNEUROPATHIE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE:**

L'association d'une neuropathie périphérique et d'une dysglobulinémie bénigne ou maligne est fréquente et non fortuite. Toute gammapathie monoclonale, quelque soit la dyscrasie cellulaire, est susceptible d'être associée à une neuropathie périphérique et même d'en être responsable.

Ces neuropathies périphériques dysglobulinémiques constituent un groupe hétérogène sur le plan étiologique, clinique, biologique et pathogénique.

Les gammapathies monoclonales sont caractérisées par la prolifération d'un unique clone de cellules plasmocytaires qui produisent une protéine monoclonale homogène.

Ces immunoglobulines monoclonales ont une structure normale pour tous les caractères étudiés; une activité anticorps leur est parfois reconnue mais reste le plus souvent inconnue.

La découverte d'une gammapathie monoclonale s'observe dans 10% des cas de polyneuropathie d'origine de prime abord indéterminée, c'est à dire 6 à 10 fois plus souvent que dans une population témoin de la même tranche d'âge (Kelly et Coll, 1981 {128}): cette gammapathie correspond pour moitié à une prolifération maligne du clone lymphoplasmocytaire (Waldenström, myélome...) et pour moitié à une gammapathie monoclonale "bénigne" ou dite de "nature indéterminée" M.G.U.S (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance). Cette appellation anglo-saxonne fait mieux ressortir la difficulté de distinguer une dysglobulinémie maligne d'une bénigne dont seule l'évolution pourra trancher.

Il n'existe pas de corrélation entre le type de neuropathie et le caractère bénin ou malin de la prolifération lymphoplasmocytaire.

#### 4.1 NEUROPATHIE ET MYELOME:

Il convient de distinguer les neuropathies survenant au cours du myélome multiple typique à forme ostéolytique ou maladie de Kahler qui sont rares et hétérogènes, de celles compliquant la forme ostéocondensante du myélome qui sont plus homogènes dans leurs caractères et plus fréquentes.

##### 4.1.1 *POLYNEUROPATHIES ET FORMES OSTEOLYTIQUES DU MYELOME MULTIPLE:*

Le myélome multiple représente 1% de tous les processus malins et la forme la plus fréquente, environ 10% des dysglobulinémies malignes. Son taux d'incidence se situe approximativement aux alentours de 3/100.000 par an (Linos et Coll, 1981 {154}).

Son étiologie est inconnue mais, dans un petit nombre de cas, certains facteurs seraient en cause: radiations (Cuzick, 1981 {52}), exposition chimique (Aksoy et Coll, 1984 {6}) ou facteur génétique (Maldonado et Kyle, 1974 {163}).

L'âge de découverte de la maladie se situe entre 40 et 70 ans avec une moyenne de 61 ans.

En 1937 Davison et Balser {58} furent les premiers à décrire un cas de polyneuropathie associé à un myélome multiple. De nombreuses autres observations suivirent: Crow (1956) {50}; Victor et Coll (1958) {261}; Odelberg-Johnson (1959) {189}; Small et Coll (1961) {239}; Rohmer et coll (1962) {216}; Aguayo (1964) {4}; Gupta et Prabhash (1965) {100} et Rushton (1965) {221}.

Ces patients présentaient une large variété de syndromes cliniques allant du tableau proche de celui du "Guillain-Barré" (Odelberg-Johnson, 1959 {189}) à celui de neuropathie sensitive pure (Victor et Coll, 1958 {261}).

Ce n'est qu'à partir de 1963 avec Silverstein et Doniger {237} que le rôle de l'amylose dans les polyneuropathies myélomateuses est reconnue.

Dans le myélome multiple ostéolytique la symptomatologie clinique révèle un taux faible de neuropathies périphériques: 3 à 5% des cas (Silverstein et Doniger, 1963 {237}; Currie et Coll, 1970 {51}) alors que les études électrophysiologiques et histologiques les détectent dans 40 à 60% des cas (Hesselvik, 1969 {104}; Walsh, 1971 {272}).

Le myélome multiple peut parfois comporter un processus amyloïdien surajouté. La forme de la neuropathie dysglobulinémique va être conditionnée par la présence ou l'absence d'amylose.

#### 4.1.1.1 Polyneuropathie avec amylose:

Une amylose multiviscérale complique 6 à 15% des myélomes. Les neuropathies amyloïdes constitueraient 20% des neuropathies du myélome multiple (Kelly, 1985 {123}) et ne se distinguent en rien des autres types de neuropathies amyloïdes. En effet, comme nous le verrons plus tard dans le chapitre sur les neuropathies amyloïdes, leur tableau clinique et électrophysiologique est similaire à celui des neuropathies amyloïdes primitives. Leur évolution se fait généralement vers une aggravation et n'est pas modifiée par le traitement du myélome.

## 4.1.1.2 Polyneuropathie sans amylose:

Les neuropathies du myélome multiple sont très diversifiées.

4.1.1.2.1 Polyneuropathie sensitivo-motrice peu sévère et d'évolution lente probablement d'origine axonale (Walsh, 1971 {272}; Kelly et Coll, 1981 {126}):

\* Tableau clinique:

La phase débutante est souvent marquée par l'apparition progressive, lente et symétrique de faiblesse et d'engourdissements des extrémités. Les réflexes ostéotendineux sont typiquement diminués ou absents aux membres inférieurs. Le caractère douloureux de ces neuropathies est habituellement absent mais, parfois, certains patients peuvent présenter une douleur ou une diminution de la force motrice de façon asymétrique.

\* Liquide Céphalo-Rachidien:

On retrouve une protéinorachie normale ou légèrement élevée sans cellule maligne.

\* Exploration électrophysiologique:

Elle montre une diminution modérée de la vitesse de conduction avec une baisse des potentiels d'action moteur et une diminution plus grande de l'amplitude des potentiels d'action sensitive (Walsh, 1971 {272}; Kelly et Coll, 1981 {126} et 1983 {124}).

\* Biopsie du nerf sural:

Elle confirme le type axonal de la neuropathie en mettant en évidence une destruction axonale sans infiltration ou dépôt de cellules myélomateuses.

\* Evolution:

Cette neuropathie est stable ou lentement progressive.

4.1.1.2.2 Neuropathie sensitive pure subaigüe (Victor et Coll, 1958 {261}; Kelly et Coll, 1981 {126}):

Cette forme de neuropathie ressemble aux neuropathies sensibles de type Denny-Brown observées au cours des cancers du poumon à petites cellules (Croft et Coll, 1967 {49}; Horwich et Coll, 1977 {106}).

\* Tableau clinique:

On constate une apparition subaigüe et progressive d'engourdissements non douloureux des extrémités accompagnés d'une ataxie, d'une aréflexie et d'une atteinte majeure de la sensibilité vibratoire et proprioceptive témoignant d'une atteinte préférentielle des grosses fibres. Par contre la sensibilité superficielle, la force musculaire et le système nerveux autonome sont préservés.

\* Exploration électrophysiologique:

Absence de potentiel d'action sensitif mais des potentiels d'action et une vitesse de conduction motrice normaux.

\* Liquide Céphalo-Rachidien:

Ce dernier est normal ou bien présente une augmentation des protéines.

\* Biopsie nerveuse:

Elle n'a pas été décrite dans ce cas mais celle des polyneuropathies paranéoplasiques (type Denny-Brown) montrait une large perte des grosses fibres.

\* Evolution:

Elle est indépendante de celle du myélome.

4.1.1.2.3 Polyradiculonévrite subaigüe ou chronique, à rechute et à prédominance motrice:

\* Tableau clinique:

Il ressemble selon l'évolution de l'atteinte neurologique soit à un syndrome de Guillain-Barré, soit aux polyradiculonévrites chroniques inflammatoires (Dyck et Coll, 1975 {75}).

Typiquement, la perte de la force musculaire, aussi bien proximale que distale, est très sévère avec des réflexes abolis ou fortement diminués.

L'atteinte sensitive est moindre et ne concerne que la partie distale.

De plus et surtout dans les formes subaigües, des paralysies et des fasciculations des racines des membres sont possibles.

\* Exploration électrophysiologique:

La vitesse de conduction motrice est diminuée avec des potentiels de fibrillation dans les muscles proximaux et distaux indiquant une dénervation.

\* Mécanisme:

Il s'agit d'une démyélinisation. Des syndromes similaires se rencontrent au cours des carcinomatoses et des lymphomes (Lisak et Coll, 1977 {156}).



## 4.1.1.2.4 Autres formes:

\* Des tableaux de polyneuropathie extensive axonale aiguë ou de maladie de la corne antérieure de la moelle ont été exceptionnellement décrits. Elles peuvent résulter d'une infiltration néoplasique des nerfs ou plus fréquemment d'une compression directe des racines par un plasmocytome.

\* Enfin certaines formes lytiques de plasmocytome, en particulier les formes de plasmocytomes isolés, pourraient s'accompagner d'une neuropathie périphérique similaire à celle des formes ostéocondensantes (Davidson, 1972 {56}; Davis et Drachman, 1972 {57}; Read et Warlow, 1978 {212}; Takatsuki et Sanada, 1983 {247}) entrant dans le cadre d'un P.O.E.M.S syndrome ("Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M.Protein, Skin changes"). Ce type de neuropathie diffère de la forme classique du myélome multiple non seulement par la clinique mais également par une évolution favorable de l'atteinte neurologique à la suite du traitement du plasmocytome isolé et de la régression de l'immunoglobuline monoclonale.

## 4.1.1.3 Histopathogénie:

Les travaux de Davison et Balser (1937) {58} et surtout de Victor et Coll (1958) {261} ont permis une meilleure compréhension de la pathogénie en découvrant sur des biopsies nerveuses de 5 patients atteints d'une polyneuropathie associée à un myélome multiple, des lésions de démyélinisation inégale des racines nerveuses avec perte des gros axones ainsi qu'une infiltration de macrophages et de lymphocytes.

Pour Victor et Coll, l'infiltration tumorale ne semble pas jouer de rôle dans le

mécanisme des polyneuropathies du myélome; cependant, dans de rares cas, cette infiltration pourrait être à l'origine de lésions des fibres nerveuses (Barron et Coll, 1960 {14}; Hesselvik, 1969 {104}).

L'étude des biopsies nerveuses confirme l'hétérogénéité du myélome multiple malgré une prédominance des neuropathies de mécanisme axonal (Vital, Vallat et Coll, 1982 {270}). L'autopsie de patients présentant une polyneuropathie à prédominance motrice, rapidement progressive de type "Guillain-Barré", a révélé l'existence d'une démyélinisation segmentaire proximale (Victor et Coll, 1958 {261}; Dayan et Coll, 1971 {60}; Asbury et Johnson, 1978 {8}). Par contre, chez les patients porteurs d'une polyneuropathie lente et progressive, l'atteinte axonale est prépondérante (Walsh, 1971 {272}; Asbury et Johnson, 1978 {8}; Pelligrini et Coll, 1981 {198}; Ohi et Coll, 1985 {190}; Vital et Vallat, 1987 {269}).

En fait, les études ultrastructurales de biopsies de nerfs périphériques montrent que le mécanisme principal de ces neuropathies consiste en une atteinte axonale primitive associée à une démyélinisation secondaire (Ohi et Coll, 1985 {190}).

La pathogénie de ces neuropathies myélomateuses n'est pas encore totalement élucidée et le rôle des immunoglobulines (en particulier les chaînes légères) ne semble pas négligeable:

- Carrier et Coll (1978) {35} découvrent des dépôts disparates d'immunoglobulines dans l'endonèvre.

- Dayan et Stokes (1972) {59} puis Besinger et Coll (1981) {19} reproduisent chez des rats une neuropathie démyélinisante par l'injection d'Ig G monoclonale provenant de patients atteints de neuropathie myélomateuse.

- Borges et Busis (1985) {23} proposent l'hypothèse d'une accumulation intraneuronale de la protéine myélocyteuse par transport axonal rétrograde à partir de territoires périphériques dépourvus de barrière sang-nerf. Ces dépôts seraient à l'origine de la souffrance neuronale chez ces patients.

#### 4.1.1.4 En résumé: (cf Tableau N°1 page ci-après)

Le myélome multiple présente un large éventail de neuropathies périphériques évoluant le plus souvent pour leur propre compte et indépendamment de la maladie dysglobulinémique. En effet, le traitement du myélome n'a pas d'influence sur l'évolution des neuropathies. De même, la ressemblance clinique et évolutive de ces neuropathies avec celles associées aux cancers reste obscure.

TABLEAU N°1

TYPE	DOULEUR	ATTEINTE VEGETATIVE	NATURE DE L'ATTEINTE	DIMINUTION DE LA VITESSE DE CONDUCTION	HYPER PROTEINORACHIE	BIOPSIE	EVOLUTION
<b>FORME:</b>							
<b>SANS AMYLOSE</b>							
SENSITIVOMOTRICE	+/-	0	MIXTE	+/-	+/-	MIXTE	LENTEMENT PROGRESSIVE
SENSITIVE	0	0	SENSITIVE	0	+	A.A	PROGRESSIVE PUIS STABLE
PREDOMINANCE MOTRICE	0	0	MOTRICE	++	++	DM ET A.A	STABLE VERS L'AMELIORATION
<b>AVEC AMYLOSE</b>							
	+ /+++	+ /+++	SENSITIVO-VEGETATIVE OU MIXTE	+/-	+/-	A.A	PROGRESSIVE

**LEGENDE**

+/- POSSIBLE MAIS MINIME  
 + LEGER  
 ++ MOYEN  
 +++ SEVERE  
 A.A ATTEINTE AXONALE  
 DM DEMYELINISATION

**TABEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTES FORMES DE NEUROPATHIE DU MYELOME MULTIPLE**

(d'après Kelly J.J et Coll: The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. Neurology 1981;29: 24-31)

#### 4.1.2 NEUROPATHIES AU COURS DES FORMES OSTEOCONDENSANTES DU MYELOME:

Les formes ostéocondensantes du myélome ne représentent que 3% des cas de myélome mais une neuropathie s'y développe dans près de 50% des cas (Iwashita et Coll, 1977 {114}; Driedger et Pruzanski, 1979 {70}; Kelly et Coll, 1983 {127}) et est souvent révélatrice de la maladie.

Scheinker décrit pour la première fois en 1938 {225} une neuropathie progressive, sensitive et motrice chez une femme de 39 ans porteuse d'un plasmocytome solitaire ostéocondensant du sternum associé à une forte pigmentation cutanée de la poitrine. L'incidence de ces formes ostéocondensantes est particulièrement élevée au Japon (Takatsuki et Sanada, 1983 {247}). Elles atteignent plutôt l'adulte jeune (Driedger et Pruzanski, 1980 {71}), âgé de moins de 51 ans dans 50% des cas. On note une prédominance masculine nette. Elles se caractérisent par une évolution plus lente que les formes ostéolytiques.

##### 4.1.2.1 Tableau clinique:

Celui-ci est complexe, associant:

##### \_ une neuropathie périphérique:

elle est souvent révélatrice et précède le diagnostic de myélome ostéocondensant de 1 an et demi en moyenne (Driedger et Pruzanski, 1979 {70}; Kelly et Coll, 1983 {127}; Nakanishi et Coll, 1984 {175}). Il s'agit d'une polyneuropathie sensitivo-motrice symétrique et distale, d'évolution lentement ascendante des quatre membres. Le début de la symptomatologie est souvent marqué par des troubles de la sensibilité subjective avec une sensation de picotements et de

froides et rarement de douleur dans les pieds. Ces troubles sont suivis d'une atteinte motrice avec aréflexie allant jusqu'à la perte d'autonomie.

Le déficit sensitif porte sur les deux modes de la sensibilité: superficiel et profond.

Ces deux atteintes sensitive et motrice sont distales, symétriques et progressives avec une diffusion proximale graduelle. Le système nerveux autonome n'est pas touché et les douleurs osseuses manquent fréquemment, bien qu'un cas de neuro-arthropathie ait été décrit (Zea-Mendoza et Coll, 1984 {278}).

*\_ un syndrome osseux:*

les lésions osseuses dépistées par radiographie affectent le rachis, le pelvis, les côtes ou les racines des membres et épargnent souvent les extrémités distales et le crâne.

Les images radiologiques sont souvent uniques (plasmocytome solitaire) ou peu nombreuses, pouvant être purement sclérotiques, la plupart du temps mixtes (lytiques et ostéocondensantes) ou en bulle de savon, c'est à dire lytiques avec un anneau sclérotique (Resnick et Coll, 1981 {214}). Souvent discrètes, ces lésions risquent d'être confondues avec des lésions bénignes.

*\_ un P.O.E.M.S syndrome:*

ces patients développent souvent, en plus de la neuropathie, une hypertrophie de certains organes (hépatomégalie, splénomégalie, adénopathie) ou une endocrinopathie (hypothyroïdie, hyperglycémie, hypogonadisme, gynécomastie, hyperprolactinémie et hyperoestrogénie) ou encore des lésions cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose). L'ensemble de ces anomalies entre dans la constitution d'une entité clinique: le P.O.E.M.S syndrome ("Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, Skin changes") décrit pour la première fois par Bardwick et Coll en 1980 {13} et parfois appelé syndrome de Crow-Fukase (Nakanishi et Coll, 1984 {175}).

## 4.1.2.2 Examens complémentaires:

\_ La biopsie osseuse d'une lésion ostéocondensante montre une prolifération plasmocytaire modérée (inférieure à 5%).

\_ La protéine monoclonale:

\* *sérique*: de type Ig G ou Ig A à faible concentration, rarement supérieure à 3 mg/dl (Kelly et Coll, 1983 {127}), souvent indétectable par électrophorèse simple, est mise en évidence par immunoélectrophorèse ou immunofixation. La chaîne légère est presque toujours de type Lambda, bien que des cas de protéine monoclonale de type Kappa furent signalés (Reitan et Coll, 1980 {213}; Nakanishi et Coll, 1984 {175}; Berkovic et Coll, 1986 {18}).

\* *de l'urine*: (protéinurie de Bence Jones) est peu fréquente et faible.

\_ L'exploration électrophysiologique confirme une neuropathie de type mixte à prédominance démyélinisante (Kelly et Coll, 1983 {127}) avec:

- . une vitesse de conduction nerveuse diminuée,
- . une moindre réduction de l'amplitude des potentiels d'action motrice et sensitive et
- . une fibrillation distale avec réduction du recrutement.

\_ Le Liquide Céphalo-Rachidien retrouve une protéinorachie habituellement élevée: supérieure à 100 mg/dl dans 50% des cas (Reitan et Coll, 1980 {213}) et

ne s'accompagne pas d'hypercytose. Mais dans de rares observations cette hyperprotéinorachie est absente (Donofrio et Coll, 1984 {69}).

Au total, cette forme de myélome est caractérisée par des lésions osseuses ostéocondensantes, une neuropathie périphérique sensitivo-motrice symétrique avec une incapacité motrice prédominante, une protéinorachie élevée, une vitesse de conduction motrice diminuée, une gammopathie monoclonale de type Lambda et des anomalies endocriniennes, cutanées et d'hypertrophie d'organes.

#### 4.1.2.3 Histopathologie:

Dans la majorité des cas, la biopsie nerveuse est le siège d'une perte en fibres touchant les fibres myélinisées de tout calibre et épargnant les fibres amyéliniques (Ohnishi, 1984 {191}).

En microscopie électronique, 3 à 8% des fibres myélinisées présentent des aspects de myéline incompacte ("Uncompacted Myelin Lamellae"= U.M.L) en position souvent interne ou médiane au sein des gaines de myéline. Les zones de myéline lâche renferment parfois des corps denses et des structures lamellaires.

Cet aspect de myéline incompacte n'est pas spécifique du P.O.E.M.S syndrome et se retrouve dans des cas de lymphome malin, de gammopathie monoclonale et de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë ou chronique.

Ni les aspects de dilatation des lamelles myéliniques ni les dépôts amyloïdes ne sont observés.

L'étude morphométrique des fibres myéliniques dissociées (Ohi et Coll, 1985 {190}) suggère que la neuropathie, bien qu'essentiellement démyélinisante en



apparence, pourrait être consécutive à une atrophie axonale primitive.

Les études en immunomarquage n'ont été que rarement rapportées: les résultats sont souvent négatifs mais certains auteurs ont cependant observé des dépôts d'immunoglobuline monoclonale dans le périnèvre (Lovenstein et Coll, 1979 {159}) ou l'endonèvre (Hyman et Westrick, 1986 {107}) ou sur les gaines de myéline (Rousseau et Coll, 1978 {217}).

Il semble intéressant de noter, que dans les séries japonaises (Nakanishi et Coll, 1984 {175}), la biopsie ganglionnaire, chez des patients présentant un P.O.E.M.S syndrome, révélait des lésions proches de celles de la maladie de Castelman dans plus de 50% des cas. La maladie de Castelman est une prolifération lymphoïde d'origine inconnue, caractérisée histologiquement par une hyperplasie angio-folliculaire, qui peut être localisée à un groupe ganglionnaire ou toucher l'ensemble du système lymphoïde. Elle s'associe habituellement à une dysglobulinémie polyclonale. Néanmoins, plusieurs travaux montrent la possibilité d'une prédominance d'un clone plasmocytaire, éventuellement à l'origine d'une gammopathie monoclonale voire de la découverte d'un plasmocytome solitaire extramédullaire (Cousineau et Coll, 1986 {47}).

Une neuropathie périphérique peut s'associer à une maladie de Castelman; cette neuropathie est superposable à celle du myélome ostéocondensant et du plasmocytome. On retrouve souvent, au cours de ce tableau neurologique associé à la maladie de Castelman, une gammopathie monoclonale (Hineman et Coll, 1982 {105}; Lapresle et Coll, 1986 {143}) ou polyclonale.

De plus l'exérèse d'une maladie de Castelman localisée (Mallory et Spink, 1962 {164}), la corticothérapie (Yu et Carson, 1976 {276}; Hineman et Coll, 1982 {105}) ou la chimiothérapie immunosuppressive (Gherardi et coll, 1988 {96}) peuvent permettre la guérison ou une nette amélioration clinique.

## 4.1.2.4 Pathogénie:

L'origine de la neuropathie périphérique et du syndrome systémique associés au myélome ostéocondensant et au plasmocytome reste parfaitement obscure.

-> Un mécanisme immunologique a également été envisagé ici:

- des dépôts d'immunoglobuline monoclonale ont été mis en évidence par de rares auteurs dans l'endonèvre (Hyman et Coll, 1986 {107}) ou le périnèvre (Lovenstein et Coll, 1979 {159}) ou sur les gaines de myéline (Rousseau et Coll, 1978 {217})

- l'induction d'une neuropathie démyélinisante avec vitesse de conduction motrice diminuée a été réalisée chez le rat après injection de sérum provenant de patients porteurs d'un myélome ostéocondensant avec neuropathie (Besinger et Coll, 1981 {19}; Kelly et Coll, 1985: observation non publiée)

- Bardwick et Coll (1980) {13} suggèrent l'hypothèse de l'existence de récepteurs tissulaires reconnus par les chaînes légères Lambda responsables des multiples manifestations dans le P.O.E.M.S syndrome.

-> D'autres mécanismes pathogéniques ont été évoqués pour expliquer la symptomatologie neurologique. Certains auteurs formulent l'hypothèse, qu'en cas de P.O.E.M.S syndrome, des substances pathogènes distinctes de l'immunoglobuline sont sécrétées par les cellules de la dyscrasie (Tobin et Fitzgerald, 1982 {250}).

## 4.1.2.5 Evolution:

Le diagnostic de cette affection est important car le traitement des lésions osseuses par radiothérapie focalisée (Iwashita et Coll, 1977 {114}; Bousser et Coll, 1981 {26}) ou exérèse chirurgicale (Fukase et Coll, 1969 {90}) ou association des deux (Delauche et Coll, 1981 {62}) peut entraîner une régression des symptômes neurologiques, endocriniens et viscéraux.

A noter que la chimiothérapie (association Melphalan et Prednisone) est réservée aux formes multiples et extensives et semble moins efficace (Donofrio et Coll, 1984 {69}), obtenant parfois des rémissions (Trillet et Coll, 1980 {253}; Bardwick et Coll, 1980 {13}; Berkovic et Coll, 1986 {18}). L'amélioration clinique s'accompagne d'une baisse du taux de l'Ig monoclonale (Bardwick et Coll, 1980 {13}).

4.1.2.6 Tableau récapitulatif (Tableau N°2) des caractères différentiels entre les neuropathies non amyloïdes du myélome multiple et celles du myélome ostéocondensant:

**TABLEAU N°2**

	<b>MYELOME MULTIPLE</b>	<b>MYELOME OSTEOCONDENSANT</b>
<b>AGE DE SURVENUE</b>	SUJETS AGES	SUJETS D'AGE MOYEN
<b>FREQUENCE DE LA NEUROPATHIE</b>	5.%	30 A 50%
<b>MECANISME ELEMENTAIRE DE LA NEUROPATHIE</b>	HABITUELLEMENT AXONAL CHRONIQUE	FORTE PARTICIPATION DEMYELINISANTE
<b>SIGNES SYSTEMIQUES DU P.O.E.M.S SYNDROME</b>	NON	OUI
<b>PRESENCE DE LA PROTEINE MONOCLONALE (SANG OU URINE)</b>	ENV 98% DES CAS	80 A 90% DES CAS
<b>TYPE DE LA CHAINE LEGERE</b>	KAPPA/LAMBDA=2/1	LAMBDA
<b>MOELLE OSSEUSE A DISTANCE DES LESIONS</b>	ENVAHIE	NORMALE OU REACTIONNELLE
<b>SIEGE DES LESIONS</b>	OSSATURE AXIALE, CRANE, EXTREMITES DES MEMBRES	OSSATURE AXIALE ET PARA-AXIALE
<b>DOULEUR OSSEUSE</b>	RARE	FREQUENTE
<b>REPONSE AU TRAITEMENT</b>	NON	OUI

D'après Ohl, Kyle et Dyck, 1985 (190): Comparison between the non-amyloid neuropathies of multiple myeloma and those of osteosclerosing myeloma.

#### 4.1.3 NEUROPATHIES ET PLASMOCYTOME SOLITAIRE:

Peu nombreuses sont les observations décrivant l'association d'une neuropathie périphérique et d'un plasmocytome solitaire ostéolytique dans la littérature (Davidson, 1972 {56}; Davis et Drachman, 1972 {57}, Read et Warlow, 1978 {212}; Takatsuki et Sanada, 1983 {247}).

Les patients semblent présenter un tableau clinique plus bénin que lors du myélome multiple. La neuropathie possède habituellement les caractéristiques d'une polyradiculonévrite chronique superposable à celle du myélome ostéocondensant et peut également s'associer fréquemment aux manifestations systémiques du P.O.E.M.S syndrome.

Dans plusieurs observations, une atteinte respiratoire ou des nerfs crâniens a été décrite (Bousser et Coll, 1981 {26}); des contractures musculaires évoquant un "Stiff-man" syndrome ont également été signalées (Aimard et Coll, 1984 {5}).

La protéine monoclonale comme pour le myélome ostéocondensant est typiquement une immunoglobuline Ig G ou A de faible concentration et de type Lambda.

Une dernière similitude avec le myélome ostéocondensant est son excellente réponse au traitement local du plasmocytome par résection chirurgicale et/ou radiothérapie entraînant une régression plus ou moins complète de la neuropathie dans 75% des cas.

#### 4.2 NEUROPATHIE ET MALADIE DE WALDENSTRÖM:

Le syndrome clinique de macroglobulinémie fut décrit pour la première fois par Waldenström en 1944 devant le tableau d'une hyperglobulinémie à Ig M présentant un syndrome lymphoprolifératif avec polyadénopathies et hépatosplénomégalie.

La macroglobulinémie de Waldenström se rencontre surtout chez les sujets de plus de 60 ans et est caractérisée par une dysglobulinémie monoclonale à Ig M d'un taux supérieur à 3g/l et une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et éventuellement d'autres organes.

Elle peut parfois ne pas s'accompagner de symptômes cliniques et dans tous les cas de figure, son évolution est moins grave que celle des dysglobulinémies myélomateuses à Ig G ou Ig A.

L'atteinte neurologique de la maladie de Waldenström est retrouvée dans 25% des cas (Logothetis et Coll, 1960 {158}) et apparaît le plus souvent 4 à 9 ans après le début des autres manifestations systémiques, sous différentes formes:

- \_ accident vasculaire cérébral,
- \_ encéphalopathies,
- \_ hémorragie subarachnoïdienne et
- \_ neuropathie périphérique dans 8% des cas.

Ces neuropathies périphériques associées à la macroglobulinémie de Waldenström sont très hétérogènes en fonction du degré de malignité, de la présence d'infiltrats cellulaires et de l'activité anticorps de la protéine monoclonale.

#### 4.2.1 CLINIQUE:

##### 4.2.1.1 Forme habituelle:

L'atteinte du système nerveux périphérique la plus fréquente (30% des cas) se présente comme une polyneuropathie sensitivo-motrice à manifestation sensitive inaugurale ou comme une polyneuropathie sensitive isolée d'évolution lente avec aréflexie et pouvant s'associer à une ataxie et à un tremblement. L'atteinte sensitive, inaugurale dans 75% des cas, est constante, symétrique et se manifeste par des paresthésies des extrémités avec hypoesthésie à tous les modes. Cette atteinte sensitive débute aux membres inférieurs dans plus de la moitié des cas. Elle prédomine sur la fonction proprioceptive; l'ataxie est de par sa fréquence (près de 50% des cas) et son intensité assez caractéristique de ces neuropathies. La douleur, quant à elle, est en règle générale absente.

La fonction motrice est touchée secondairement et s'aggrave progressivement. Dans 20% des cas, elle est totalement préservée. Parfois une amyotrophie peut compléter le tableau clinique mais elle ne paraît pas être systématiquement due à une longue évolution (Stefansson et Coll, 1983 {244}).

Un tremblement postural et intentionnel est noté environ une fois sur deux et semble assez caractéristique. Il prédomine surtout aux membres supérieurs.

Les nerfs crâniens sont habituellement préservés et le système nerveux végétatif n'est habituellement jamais touché.

La neuropathie peut devenir très intense après plusieurs années d'évolution mais elle demeure longtemps peu invalidante.

En résumé, il s'agit d'une polyneuropathie symétrique, paresthésiante et ataxiante, non douloureuse, prédominant aux membres inférieurs, régulièrement

mais très lentement progressive, souvent associée à un tremblement (Dubas, 1985 {72}).

Aux côtés de cette forme clinique habituelle, il a été rapporté dans la littérature quelques variantes:

- atteinte sensitive inaugurale touchant seulement les membres supérieurs (Melmed et Coll, 1983 {167}; Uldry, Steck et Regli, 1984 {257})
- asymétrie des symptômes (Dubas, 1985 {72})
- manifestations douloureuses (Steck et Coll, 1987 {242})
- paresthésies évoluant par épisodes régressifs (Smith et Coll, 1983 {240})
- atteinte des nerfs crâniens (Kreindler et Mocovei-Patrichi, 1968 {134})
- atteinte motrice inaugurale (Dellagi et Coll, 1984 {64})
- syndrome du canal carpien (Mendell et Coll, 1985 {168})
- troubles de la sudation (Nardelli et Coll, 1981 {176}).

#### 4.2.1.2 Formes dues à des spécificités

histologiques:

-> Polyneuropathie avec infiltrats cellulaires:

Les polyneuropathies avec infiltrats cellulaires du nerf représenteraient 25% des cas de neuropathies avec maladie de Waldenström causant des mononeuropathies et des multinévrites, qui peuvent toucher les nerfs crâniens (Logothetis et Coll, 1960 {158}; Aarseth et Coll, 1961 {1}; Fahey et Coll, 1965 {79}; Chazot et Coll, 1976 {39}; Fraser et Coll, 1976 {83}; Massey et Coll, 1978 {165}). Le caractère douloureux de ces neuropathies a parfois été décrit (Aarseth et Coll, 1961 {1}; Fraser et Coll, 1976 {83}). Les infiltrats sont le plus souvent à prédominance périvasculaire et envahissent le nerf de façon étendue, ce qui



suggère un processus néoplasique.

Ces formes de polyneuropathie avec infiltrats cellulaires ont un grand intérêt quant à leur pronostic car elles répondent correctement au traitement immunosuppresseur et/ou à la chimiothérapie.

-> Polyneuropathie avec composante amyloïde:

Les neuropathies amyloïdes ne se rencontrent qu'exceptionnellement au cours de la maladie de Waldenström. Leur tableau clinique et évolutif est similaire à celui des neuropathies rencontrées au cours des amyloses primaires réalisant une polyneuropathie sensitive, motrice et douloureuse avec une dysautonomie et une atteinte multisystémique. (cf chapitre sur les neuropathies amyloïdes)

4.2.1.3 Autres formes:

D'autres tableaux cliniques de polyneuropathie ont été rapportés au cours de la maladie de Waldenström:

- polyradiculonévrite aigüe de type Guillain-Barré
- neuropathie cryoglobulinémique
- atteinte motrice pure qui correspond à un tableau de maladie de la corne antérieure.

#### 4.2.2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

##### 4.2.2.1 Liquide Céphalo-Rachidien:

On retrouve habituellement une hyperprotéinorachie modérée sans réaction cellulaire qui peut être secondaire à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (Dalakas et Papadopoulos, 1984 {55}). Elle dépasse rarement 2g/l (Dubas, 1985 {72}). Cependant une pléiocytose du LCR a été rapportée dans la littérature (Steck et Coll, 1984 {241}). De plus, on retrouve souvent une augmentation des gammaglobulines dans le LCR (Smith et Coll, 1983 {240}).

##### 4.2.2.2 Etude électrophysiologique:

Elle met en évidence une atteinte sévère des vitesses de conduction nerveuse, souvent réduites de plus de 50%, des latences distales allongées excédant parfois 20 msecondes et une diminution de l'amplitude des potentiels moteurs et sensitifs (Smith et Coll, 1983 {240}). La dénervation, généralement discrète, peut être totale sur les petits muscles distaux.

##### 4.2.3 HISTOPATHOLOGIE:

Les études histologiques des nerfs périphériques nous éclairent sur les différentes formes de neuropathies rencontrées au cours de la maladie de Waldenström.

#### 4.2.3.1 Atteinte des fibres nerveuses:

##### 4.2.3.1.1 Lésions élémentaires:

La biopsie nerveuse met en évidence des lésions de démyélinisation avec remyélinisation et une atteinte axonale d'importance variable.

Les gaines de myéline sont anormalement minces et l'étude des fibres dissociées par la méthode du Teasing révèle des signes de démyélinisation segmentaire.

Les cas évoluant depuis plusieurs années comportent de nombreuses formations schwanniennes en bulbe d'oignon (Latov et Coll, 1980 {148}) qui entourent aussi bien les fibres démyélinisées que celles en voie de remyélinisation. Des fibres peuvent parfois présenter une hypermyélinisation focale de type tomaculaire (Vital et Coll, 1985 {268}) avec une augmentation considérable des spires myéliniques pour la taille de l'axone.

L'atteinte axonale figure au deuxième plan dans la grande majorité des observations.

Dans tous les cas, la densité des fibres myélinisées de fort calibre est très diminuée (Dubas, 1985 {72}) et celle des fibres amyéliniques est habituellement normale ou subnormale, bien que des anomalies de ces fibres soient possibles (Nemni et Coll, 1983 {179}; Nobile-Orazio et Coll, 1984 {184}). Cette réduction marquée du nombre de fibres myélinisées est fréquemment associée à l'apparition de fibres de régénération. Toutefois, dans un cas rapporté par Mendell et Coll en 1985 {168}, aucune perte de fibres myéliniques ne fut mise en évidence.

## 4.2.3.1.2 Lésions myéliniques évocatrices:

Deux aspects morphologiques sont très évocateurs (Vital et Coll, 1985 {268}):

- l'élargissement de la périodicité des lamelles myéliniques à l'examen ultrastructural

et

- la fixation du sérum anti-Ig M sur les fibres myélinisées à l'examen en immunomarquage.

\* Elargissement de la périodicité de la myéline:

A l'état normal, la myéline apparaît en microscopie électronique comme une structure spiralée régulièrement arrangée, constituée par l'alternance de lignes denses majeures (ou périodiques) et de bandes claires. Chaque bande claire est elle-même divisée en deux parties égales par une ligne dense mineure (ou intrapériodique) plus fine.

Dans la maladie de Waldenström, la plupart des fibres myéliniques présente un élargissement de la périodicité de la myéline ("Widening of Myelin Lamellae": WML); les lignes denses majeures sont anormalement espacées du fait de la dilatation régulière des bandes claires qui contiennent un matériel finement granuleux. La ligne dense mineure disparaît ou paraît dédoublée. Cet aspect ne doit pas être confondu avec celui de myéline lâche ou incompacte qui est caractérisé par une dissociation des lignes denses majeures et semble peu spécifique, bien que fréquemment observé au cours de neuropathie dysglobulinémique.

Cette image caractéristique de la myéline n'est pas spécifique de la maladie de

Waldenström et se retrouve dans la majorité des gammopathies monoclonales à Ig M d'origine indéterminée. Les lamelles dilatées appartiennent souvent à des fibres en voie de remyélinisation (Vital et Coll, 1985 {268}). Le pourcentage des fibres myéliniques présentant cette dilatation est très variable, pouvant aller de 1 à 36% (Mendell et Coll, 1985 {168}). Cette dilatation entraîne une variation considérable de la myéline en largeur tout en respectant la taille de l'axone. L'anomalie est habituellement observée au niveau des spires périphériques de la myéline où elle peut se réduire à la seule dilatation de la lamelle la plus externe. Une dilatation en position médiane ou à la fois interne et externe voire purement interne est également possible (King et Thomas, 1984 {131}).

La détection de cette modification de la périodicité de la myéline sur les biopsies du nerf peut précéder le diagnostic biologique de gammopathie monoclonale et nécessite pour cela la recherche régulière du pic sérique monoclonal. Dans 50% des cas de patients présentant une polyneuropathie chronique, progressive et idiopathique ainsi qu'un élargissement de la périodicité de la myéline, le pic monoclonal d'Ig M a été découvert (King et Thomas, 1984 {131}). Il a été avancé l'hypothèse d'une myéline se comportant comme un réseau de containers, emmagasinant de grosses quantités de macroglobulines pendant des mois voire des années avant que n'apparaisse le pic sérique.

Les cas ne présentant que des anomalies mineures, seulement décelables par un examen long et minutieux à fort grossissement, ne semblent pas rares (King et Thomas, 1984 {131}). A peu près 50% des patients atteints de polyneuropathie à Ig M présentent cette image de dilatation des lamelles myéliniques (Dubas, 1985 {72}).

Cet aspect d'élargissement de la périodicité de la myéline reste spécifique et très évocateur d'une neuropathie à Ig M, bien qu'il ait été décrit dans la

littérature au cours d'observations isolées dans d'autres cas de figure:

- polyneuropathie récurrente (Schröder, 1984 {226})
- polyneuropathie avec myélome (Sluga, 1970 {238})
- neuropathie et gammopathie monoclonale à Ig G (Sluga, 1970 {238}; Powell, Rodriguez et Hugues, 1984 {204})
- polyradiculonévrite chronique démyélinisante sans gammopathie décelable (King et Thomas, 1984 {131})
- polyradiculonévrite subaigüe inflammatoire chez un diabétique (Vital et Coll, 1986 {266}).

L'image d'élargissement de la périodicité est classiquement attribuée à une incorporation de l'immunoglobuline à la gaine de myéline (Propp et Coll, 1975 {206}) et/ou à des phénomènes d'hyperhydratation myélinique (King et Thomas, 1984 {131}). Ces derniers agiraient par l'intermédiaire du complément (Monaco et Coll, 1990 {170}).

Chez les patients présentant cette caractéristique ultrastructurale, le rôle direct de l'Ig M a semble-t-il été confirmé par l'étude en immunofluorescence directe et la découverte fréquente d'une activité anti-M.A.G de la protéine monoclonale (Vital et Coll, 1986 {266}; Vital et Coll, 1989 {262}). Cependant Rodriguez et Powell (1986) {215} ont rapporté deux cas de polyneuropathies à Ig M avec dilatation myélinique caractéristique mais immunomarquage négatif. La corrélation fréquente entre l'élargissement de la myéline et l'activité anti-M.A.G de l'Ig M laisse supposer un rôle de la M.A.G dans l'adhésion moléculaire de la myéline.

\* Immunomarquage des gaines de myéline:

La présence d'Ig M monoclonale le long des gaines de myéline a d'abord été démontrée sur des biopsies nerveuses grâce à la technique d'immunofluorescence directe utilisant des anticorps fluorescents anti-immunoglobuline (Propp et Coll, 1975 {206}; Julien et Coll, 1978 {118}). Cet examen a permis de mettre en évidence une fixation élective des sérums anti-Mu et anti-Kappa ou Lambda sur un nombre variable de gaines de myéline du malade sous la forme d'anneaux fluorescents caractéristiques.

Cette image n'est décelable que dans 40% des cas de neuropathies de maladie de Waldenström (Dellagi et Coll, 1983 {65}). Mais elle devient quasi constante si, en microscopie électronique, un aspect typique d'élargissement de la périodicité de la myéline est retrouvé, à l'exception de rares observations rapportées dans la littérature (Julien et Coll, 1984 {119}; Rodriguez et Powell, 1986 {215}). Il a été montré que les fibres myélinisées contiennent des dépôts d'Ig M dans les régions où les lamelles sont dilatées (Mendell et Coll, 1985 {168}).

L'immunofluorescence peut dans de rares cas montrer une fixation axonale ou endoneurale voire même vasculaire (Rodriguez et Powell, 1986 {215}).

Cet immunomarquage des fibres myélinisées n'est pas spécifique des gammopathies monoclonales à Ig M; une fluorescence peut parfois être détectée avec le sérum anti-Mu au cours de certaines polyradiculonévrites non dysglobulinémiques (Nyland, Matre et Mork, 1981 {188}) ainsi qu'avec le sérum anti-Gamma et parfois anti-C3 (Smith et Coll, 1983 {240}).

D'autres techniques moins courantes peuvent être utilisées pour mettre en évidence l'immunomarquage des gaines de myéline:

- la technique immunohistochimique peroxydase anti-péroxydase (P.A.P) effectuée

sur coupes en paraffine (Nardelli et Coll, 1981 {176})

ou plus récemment

- une méthode plus complexe visant à mettre en évidence l'Ig M monoclonale sur des fragments nerveux normaux préalablement incubés avec le sérum du patient (Abrahams et Coll, 1982 {3}).

Ainsi ont été rapportés des résultats en immunofluorescence indirecte sur nerf humain normal (Dellagi et Coll, 1983 {65}) et sur nerf de singe (Dubas, 1985 {72}) et par techniques P.A.P sur nerf humain normal (Meier et Coll, 1984 {166}) ou sur coupe de moelle humaine (Abrahams et Coll, 1982 {3}).

#### 4.2.3.2 Lésions interstitielles:

\* Des infiltrats de cellules mononuclées sont parfois observés dans la maladie de Waldenström sous la forme d'infiltrats de lymphocytes parfois anormaux dans l'endonèvre ou le périnèvre (Vital et Coll, 1982 {270}) ou d'une périvascularite épineurale (Dubas, 1985 {72}). Le caractère Ig M monoclonal des lymphocytes de l'infiltrat nerveux a parfois été mis en évidence (Forsmann et Coll, 1973 {84}).

La microscopie électronique a montré que ces cellules lymphocytaires renfermaient soit des dépôts paracrystallins sous la forme de chenal dilaté dans le réticulum endoplasmique, soit des complexes ribosomes-lamelles.

\* Iwashita et Coll (1974) {113} ont recensé différentes sortes d'altérations des parois capillaires, qui peuvent faciliter l'accès du nerf périphérique à l'Ig M:

-> une microangiopathie par tuméfaction des cellules endothéliales bloquant la



lumière vasculaire (Powell, Rodriguez et Hugues, 1984 {204}).

-> une microangiopathie endoneurale par duplication concentrique des membranes basales, peu spécifique chez le sujet âgé, a souvent été rapportée (Vital et Coll, 1989 {262}). Cet élargissement de la membrane basale par du matériel granuleux et fibrillaire peut aller jusqu'au clivage de cette dernière.

-> une troisième modification capillaire consiste en des brèches entre les cellules endothéliales (Meier et Coll, 1984 {166}).

\* La microscopie électronique a permis de mettre en évidence au sein des cellules endothéliales et des péricytes, des dépôts filamenteux intracytoplasmiques (Iwashita et Coll, 1974 {113}; Powell et Coll, 1984 {204}). Dans certaines observations, des dépôts amorphes, P.A.S positif, différents de l'amylose, qui correspondent probablement à des amas d'immunoglobulines, ont été mis en évidence dans le périnèvre, l'endonèvre et les parois vasculaires des vasa nervorum (Aarseth et Coll, 1961 {1}). L'étude ultrastructurale a parfois révélé dans ces mêmes régions des dépôts granuleux similaires aux dépôts rénaux retrouvés dans la maladie des chaînes légères (Meier et Coll, 1984 {166}; Vital et Coll, 1985 {264}).

Ces lésions de cellules de Schwann ressemblent à celles décrites par King et Thomas {131} d'une part et Vital et Coll {267} d'autre part dans les neuropathies amyloïdes. Ces deux types de dépôts (immunoglobuline et amylose) peuvent être facilement confondus et tous deux peuvent réagir avec un sérum anti-Ig M et anti-chaîne légère.

L'étude ultrastructurale permet de les distinguer:

- les dépôts d'immunoglobuline apparaissent comme un matériel granulaire ou comme de courts filaments parallèles (Meier et Coll, 1984 {166})

alors que

- les dépôts d'amylose se présentent comme des fibrilles rectilignes disposées au hasard.

\* Il faut également noter que dans la maladie de Waldenström, l'endonèvre peut comporter des dépôts amyloïdes ainsi qu'un abondant matériel d'origine inconnue dont la densité est proche de celle des électrons.

#### 4.2.4 PATHOGENIE: ACTIVITE AUTO ANTICORPS:

Le rôle direct de l'immunoglobuline dans les neuropathies périphériques à Ig M fut délaissé au profit d'autres hypothèses pathogéniques jusqu'à la constatation de la présence d'Ig M sur le nerf périphérique par les techniques d'immunomarquage.

Certains auteurs ne voient dans la présence d'Ig M sur le nerf que la conséquence d'une lésion nerveuse préalable (Smith et Coll, 1983 {240}; Mendell et Coll, 1985 {168}). Dans cette hypothèse, la stimulation antigénique chronique du système immunitaire par des épitopes du tissu nerveux, préalablement démasqués par une agression de nature inconnue, pourrait être à l'origine d'une sécrétion monoclonale d'Ig M (Hafler et Coll, 1986 {101}). L'Ig M diffuserait alors passivement dans le nerf endommagé (Swash et Coll, 1979 {245}).

En fait, l'hypothèse préférentielle la plus répandue est celle d'un mécanisme auto-immun direct avec intervention première de l'Ig M (Dalakas et Coll, 1983 {54}; Takatsu et Coll, 1985 {246}).

\* Divers arguments plaident en faveur de la théorie auto-immune:

- en dehors du cadre des neuropathies, des pathologies auto-immunes variées ont déjà été imputées à des Ig M monoclonales: maladie des agglutinines froides, auto anti-coagulants circulants, hypothyroïdie auto-immune. Chez les patients porteurs de neuropathie périphérique à Ig M, il arrive que plusieurs activités auto-anticorps sériques soient mises en évidence (Baba et Coll, 1985 {10}), habituellement sans traduction clinique.

- plusieurs séries ont montré, lors du traitement, un parallélisme entre l'amélioration clinique de la neuropathie périphérique et la diminution de la quantité d'Ig M circulante et/ou intranerveuse (Meier et Coll, 1984 {166}; Mussini et Coll, 1985 {174}).

- l'injection d'Ig M purifiée possédant une activité anti M.A.G dans le nerf sciatique de chat provoque en quelques jours des lésions démyélinisantes superposables à celles observées chez l'homme (Hays et Coll, 1987 {103}). Par contre, d'autres auteurs n'ont pu reproduire expérimentalement ces lésions de démyélinisation (Bosch et Coll, 1982 {24}).

- les Ig M des patients atteints de neuropathie portent certains déterminants antigéniques communs (situés sur la fraction Fab' de l'immunoglobuline). Ces déterminants croisés ne sont pas trouvés en l'absence de signes neurologiques .

\* la séquence pathogénique la plus souvent retenue est la suivante:

sous l'influence d'une stimulation inconnue, des lymphocytes B sécréteurs d'anticorps Ig M "naturels" pouvant se fixer sur le tissu nerveux (mais habituellement produits en faible quantité) pourraient proliférer et fabriquer

une Ig M monoclonale anti-nerf en grande quantité (Freddo et Coll, 1985 {85}). L'Ig M circulante passerait alors dans l'endonèvre à la faveur d'une altération de la barrière sang-nerf (Mendell et Coll, 1985 {168}). Les lésions nerveuses pourraient alors être directement induites par l'Ig M (Steck et Coll, 1984 {241}) ou être le fait de complexes se développant secondairement sur le nerf (Dalakas et Coll, 1983 {54}). Les Ig M à activité anti myéline pourraient interférer avec son renouvellement physiologique et induire une démyélinisation secondaire (Takatsu et Coll, 1985 {246}).

\* Antigènes cibles du nerf périphérique:

-> **La M.A.G:**

l'activité anticorps portée par une Ig M monoclonale dirigée contre un composant antigénique de la myéline a été mis en évidence en 1980 par Latov et Coll {149}. Cet antigène de la myéline de type lipido-protéique a été reconnu comme étant la M.A.G (Braun, Frail et Latov, 1982 {28}). Il s'agit d'un constituant de la myéline d'environ 100.000 daltons représentant moins de 1% des protéines du système nerveux périphérique et central. Il est principalement situé dans le nerf au niveau des espaces périaxonaux et des membranes gliales non compactées: incisures de Schmidt-Lantermann, espaces paranodaux et mésaxones (Whitaker, 1981 {273}; Trapp et Quarles, 1982 {252}). Sa position suggère un rôle dans la cohésion de la gaine de myéline et l'expose aux anticorps (Poduslo et Mac Farlin, 1978 {202}).

On considère habituellement que 40% des immunoglobulines monoclonales associées à une neuropathie périphérique présentent une activité anti-M.A.G (Dellagi et Coll, 1983 {65}). L'Ig M anti-M.A.G possède généralement une chaîne légère Kappa bien qu'il ait été décrit des cas d'Ig M anti-M.A.G à chaîne légère Lambda.

L'activité anti-M.A.G est le plus souvent détectée par la technique de

l'immunoblot mais la technique Elisa ("enzyme linked immunosorbent assay") est peut-être plus sensible (Nobile-Orazio et Coll, 1983 {186}). Ces techniques permettent de détecter dans certains cas une activité anti-M.A.G en l'absence de pic monoclonal à l'électrophorèse ou à l'immunoélectrophorèse du sérum (Nobile-Orazio et Coll, 1984 {184}).

La nature immunologique et spécifique de la réaction Ig M-M.A.G est appuyée par les données suivantes:

- le site portant l'activité anti-M.A.G a été localisé sur la fraction Fab' variable de l'Ig M, c'est à dire la portion des immunoglobulines dirigée contre les antigènes: cette fraction est donc reconnue comme celle portant l'idiotype (Takatsu et Coll, 1985 {246}).

- l'inhibition de la réaction M.A.G-anti-M.A.G est observée en cas d'adsorption préalable du sérum sur de la M.A.G purifiée ou d'incubation de l'Ig M avec du sérum anti-idiotype (Saito et Coll, 1983 {224})

- des phénomènes de compétition existent entre les Ig M anti-M.A.G de différents malades (Shy et Coll, 1984 {235}).

Les Ig M anti-M.A.G de différents patients se fixent sur les mêmes produits de dégradation de la M.A.G, ce qui suggère l'existence d'une séquence antigénique restreinte au sein de la glycoprotéine (Nobile-Orazio et Coll, 1984 {184}). La fixation au sein de cette séquence peut sans doute se faire sur des épitopes distincts (Lieberman et Coll, 1985 {153}). Un même épitope immunologique hydrocarboné peut d'ailleurs être porté par des molécules diverses (glycolipides ou glycoprotéines) du système nerveux périphérique (Ilyas et Coll, 1984 {111}).

Des Ig M anti-M.A.G peuvent ainsi se fixer in vitro sur des structures non myéliniques, telle que la membrane cytoplasmique du péricaryon et de l'axone des neurones foetaux (Moretto et Coll, 1987 {171}).

Il ne semble pas exister de corrélation entre le taux d'anticorps et le degré des lésions nerveuses (Vital et Coll, 1989 {262}).

-> **Autres antigènes cibles de l'Ig M:**

plusieurs autres antigènes ont été définis (Steck et Coll, 1987 {242}).

Certains glycolipides du nerf périphérique, notamment un sphingo-glycolipide sulfaté, représentent des cibles antigéniques fréquemment trouvées au cours des gammopathies Ig M (Ilyas et Coll, 1985 {109}).

Des activités anticorps dirigées contre des antigènes non myéliniques du nerf périphérique ont parfois été décrites: une activité contre des protéines du cytosquelette (filaments intermédiaires), en particulier la vimentine qui est une molécule présente en grande quantité dans les cellules de Schwann, a été mise en évidence (Dellagi et Coll, 1982 {63}) ainsi qu'une activité dirigée contre la chondroïtine sulfate C, composant mucopolysaccharidique de l'axone et de divers tissus conjonctifs (Sherman et Coll, 1983 {229}).

Des corrélations clinico-biochimiques probables ont été établies pour les antigènes gangliosidiques: neuropathie sensitive (configuration disialosyl), tableau de maladie des motoneurones (GM1 et GD1b) (Steck et Coll, 1987 {242}).

#### 4.2.5 CONCLUSION:

Les études électrophysiologiques, morphologiques et immunologiques révèlent des lésions essentiellement démyélinisantes avec fixation de L'Ig M sur la M.A.G.

Nous verrons que ce tableau clinique est superposable à celui des polyneuropathies démyélinisantes des gammopathies monoclonales bénignes à Ig M (Kelly, 1985 {123}).

Cependant la neuropathie semble posséder des caractéristiques distinctes selon les propriétés immunologiques de l'Ig M monoclonale sécrétée:

- lorsque l'Ig M porte une activité anti-myéline au cours de la maladie de Waldenström, l'évolution neurologique est deux fois plus longue qu'en l'absence d'activité anti-myéline; la symétrie de l'atteinte est particulièrement nette, une ataxie et une aréflexie généralisée sont la règle (Dellagi et Coll, 1983 {65}). La lenteur de l'évolution et la prédominance sensitive de la neuropathie sont souvent soulignées en cas d'Ig M possédant une activité spécifique anti-M.A.G (Hafler et Coll, 1986 {101}).

- lorsque l'Ig M ne porte pas d'activité anti-M.A.G, la formule électromorphologique de la neuropathie peut être celle d'une neuropathie axonale: 1 cas sur 10 pour Vital et Coll, 1982 {270}; 1 cas sur 6 pour Powell, Rodriguez et Hugues, 1984 {204}. Dans ces cas, l'immunofluorescence suggère parfois une fixation axonale (Sherman et Coll, 1983 {229}; Nemni et Coll, 1983 {179}) ou purement endoneurale de l'immunoglobuline (Vital et Coll, 1985 {264}).

#### 4.3 NEUROPATHIE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE BENIGNE:

Les dysglobulinémies monoclonales dites bénignes ou encore appelées de "signification inconnue" MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) sont comme toutes les autres dysglobulinémies monoclonales susceptibles d'être responsables d'une neuropathie périphérique. Ces dysglobulinémies, dont la prévalence croît avec l'âge, touchent 1% de la population autour de 50 ans pour atteindre 3% chez les sujets âgés de plus de 70 ans.

Elles s'opposent aux dysglobulinémies myélomateuses: il n'y a pas d'infiltration plasmocytaire importante de la moelle osseuse (< à 5%); la protidémie est moins élevée et l'élévation du type d'immunoglobuline (il peut s'agir d'Ig M, d'Ig G ou Ig A) ne dépasse pas 3g/dl et ne s'accompagne pas d'un effondrement des autres immunoglobulines. De plus, on n'observe pas d'anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale ni de lésions ostéolytiques. Enfin, il n'y a pas d'élimination urinaire notable de chaînes légères.

Les gammopathies monoclonales bénignes se distinguent par une évolution très stable marquée par l'absence d'augmentation de la protéine monoclonale dans le sérum et de transformation en maladie lymphoproliférative.

Le diagnostic entre les dysglobulinémies bénignes et malignes, en particulier la maladie de Waldenström, n'est pas toujours facile et le tableau immunologique (électrophorèse des protides) et clinique est souvent identique au début de la découverte de la gammopathie monoclonale. Seule alors l'évolution et la surveillance électrophorétique permettront de trancher. De plus Kyle (1984) {139} a observé que plus de 15% des patients qui présentaient initialement une dysglobulinémie "bénigne" évoluent vers une maladie de Waldenström dans un délai de 20 ans, d'où le terme de gammopathie monoclonale de signification inconnue.



Les gammopathies monoclonales dites bénignes sont le plus souvent asymptomatiques (Kyle, 1978 {140}). La neuropathie périphérique, parfois infra-clinique, en est la complication neurologique la plus fréquente (Osby et Coll, 1982 {193}).

L'association dysglobulinémie bénigne et neuropathie périphérique ne semble pas fortuite. Pour Kelly et Coll (1981) {128}, 10% des patients souffrant d'une neuropathie périphérique idiopathique ont une dysglobulinémie monoclonale, alors qu'une dysglobulinémie n'est présente que chez 2,5% des patients souffrant d'une neuropathie d'étiologie connue, différence statistiquement significative (Kelly et Coll, 1981 {128}).

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence l'existence d'une neuropathie périphérique dans 29 à 71% des cas de dysglobulinémies "bénignes" (Uldry et Coll, 1984 {257}; Kelly, 1985 {123}; Krol Van Straaten et Coll, 1985 {136}).

Finalement la découverte d'une activité auto-anticorps de l'immunoglobuline monoclonale dirigée contre des antigènes du nerf périphérique, dans près de 50% des cas de neuropathie périphérique avec gammopathie monoclonale Ig M "bénigne", suggère fortement la responsabilité directe de l'immunoglobuline dans la survenue des neuropathies (Kelly, Kyle, Latov, 1987 {125}).

L'immunomarquage des gaines de myéline par différentes techniques, dont la plus courante reste la méthode d'immunofluorescence directe, a permis de montrer la fixation d'immunoglobulines sur les gaines de myéline des fibres nerveuses au cours des gammopathies monoclonales bénignes à Ig M (Latov et Coll, 1980 {149}; Abrams et Coll, 1982 {3}; Braun et Coll, 1982 {28}).

Braun, en 1982, fut le premier à mettre en évidence une activité anticorps de l'Ig M dirigée contre une glycoprotéine de la myéline (M.A.G). D'autres études suivirent et confirment cette activité anticorps contre les constituants

glycoprotidiques de la myéline (M.A.G, SGPG...).

Les dysglobulinémies bénignes peuvent sécréter une protéine monoclonale de type Ig M, Ig G ou bien encore Ig A.

Pratiquement une fois sur deux, les gammopathies monoclonales à Ig M se compliquent d'une neuropathie périphérique (Harbs et Coll, 1985 {102}; Nobile-Orazio et Coll, 1986 {185}).

#### 4.3.1 NEUROPATHIES PERIPHERIQUES ET MGUS A Ig M:

##### 4.3.1.1 Clinique:

###### 4.3.1.1.1 Forme courante:

Les patients associant une dysglobulinémie monoclonale "bénigne" de type Ig M, le plus souvent Kappa, et une neuropathie périphérique semblent former un groupe homogène puisque dans plus de 75% des cas le tableau clinique est celui d'une neuropathie à prédominance sensitive, essentiellement démyélinisante, d'évolution lente ( Latov et Coll, 1980 {149}; Melmed et Coll, 1983 {167}; Steck et Coll, 1983 {243}; Stefansson et Coll, 1983 {244}; Meier et Coll, 1984 {166}; Busis et Coll, 1985 {34}; Gregson et Leibowitz, 1985 {99}; Mendell et Coll, 1985 {168}; Hafler et Coll, 1986 {101}).

Le diagnostic est en règle générale porté au cours des sixième et septième décennies (de rares cas âgés de 30 à 40 ans ont été décrits). Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes.

La neuropathie périphérique est presque toujours révélatrice de la dysglobulinémie mais la phase débutante est très insidieuse puisque le délai séparant les premiers symptômes neurologiques du diagnostic étiologique est en moyenne de 7 à 8 ans.

Le début de l'atteinte neuropathique périphérique est marquée dans plus de 70% des cas par des manifestations sensibles à type de paresthésies et d'engourdissements distaux touchant les membres inférieurs puis les membres supérieurs. Cette atteinte sensitive est le plus souvent symétrique même si parfois elle prend un caractère asymétrique au début.

Les signes moteurs, également distaux, sont plus discrets et surtout plus tardifs. Leur apparition peut survenir jusqu'à 6 ans après les premiers symptômes sensitifs.

La neuropathie présente ensuite une progression centripète avec une distribution "en chaussette et en gant".

Ainsi se trouve constituée progressivement une polyneuropathie sensitivo-motrice à prédominance sensitive où l'examen retrouve volontiers des éléments en faveur d'une atteinte préférentielle des grosses fibres, avec des troubles importants de la sensibilité proprioceptive et vibratoire, alors que la sensibilité thermoalgique est moins touchée. Ces troubles de la sensibilité superficielle et profonde ne s'aggravent habituellement que très progressivement et peuvent même parfois rester longtemps stables.

Une ataxie et un tremblement sont notés dans près de 50% des cas. Le tremblement, de type postural est très caractéristique mais non spécifique de ce type de neuropathies puisqu'il peut se rencontrer au cours d'autres neuropathies démyélinisantes ou d'affections neurogènes périphériques quand il existe un déficit moteur très discret (Saïd et Coll, 1982 {222}). Le tremblement, qui peut être très intense et venir révéler la neuropathie, correspond à l'exagération du tremblement physiologique par un déficit mineur. Son mécanisme reste encore discuté: atteinte particulière et inexpliquée du système nerveux périphérique ou perturbation concomitante du système nerveux central?

Le déficit moteur affecte surtout les loges antéro-externes des jambes et

s'accompagne d'une amyotrophie et d'une diminution des réflexes ostéotendineux voire d'une aréflexie.

Le système nerveux autonome et les nerfs crâniens sont épargnés. Cependant des cas de névrite optique ont été rapportés dans la littérature (Latov et Coll, 1980 {149}).

Le reste de l'examen clinique est par ailleurs normal et l'état général non altéré.

#### Examens complémentaires:

\* L'étude du Liquide Céphalo-Rachidien montre une hyperprotéinorachie dans plus de 90% des cas, aux alentours d'1 gramme par litre. L'électrophorèse peut révéler une augmentation des gammaglobulines et la présence de la protéine monoclonale.

\* Les explorations électrophysiologiques objectivent des signes en faveur d'un processus démyélinisant sévère avec parfois une atteinte axonale secondaire (Galassi et Nemni, 1986 {91}). Les vitesses de conduction motrice sont diminuées surtout au niveau des membres inférieurs avec augmentation des latences distales et une baisse de l'amplitude de la réponse musculaire. Les vitesses de conduction sensitive sont également effondrées et elles sont souvent non enregistrables du fait de l'absence de potentiel sensitif.

La chute des vitesses de conduction s'accompagne d'une dénervation sans fibrillation profuse qui prédomine aussi aux membres inférieurs (Kelly, 1983 {124}).

\* Biologie:

La dysglobulinémie, mise en évidence par l'électrophorèse ou l'immunoélectrophorèse, est le plus souvent de type Kappa et beaucoup plus rarement de type Lambda.

Histopathologie:

La biopsie d'un nerf sensitif confirme ces mécanismes lésionnels, en mettant en évidence une diminution variable du nombre de fibres myéliniques par mm<sup>2</sup>, prédominant souvent sur les fibres de gros calibre alors que la densité des fibres non myélinisées reste normale. Les lésions, essentiellement démyélinisantes, s'associent à des remyélinisations et à une perte axonale de moyenne importance.

Une prolifération schwannienne modérée, avec présence de formations en bulbe d'oignon, est notée dans près d'un tiers des cas (Delattre, 1985 {61}).

Dans certains cas, un oedème intramyélinique ou bien une microangiopathie sont observés.

L'examen des fibres isolées confirme l'importance de la démyélinisation segmentaire et montre des segments remyélinisés et d'importantes irrégularités d'épaisseur de la gaine de myéline.

Les études en microscopie électronique révèlent souvent l'aspect très caractéristique sinon spécifique d'élargissements réguliers (de l'ordre de 23 nm) de la périodicité de la myéline, consistant en une augmentation de la séparation entre les lignes denses majeures. Cette dilatation touche les lamelles les plus périphériques, surtout les lamelles externes (parfois les lamelles internes) d'un nombre significatif de fibres myéliniques.

## 4.3.1.1.2 Autres tableaux cliniques:

-> Neuropathie axonale:

Des neuropathies axonales sont parfois observées au cours des gammopathies Ig M bénignes. Ces formes se distinguent cliniquement des neuropathies démyélinisantes par l'importance de l'amyotrophie lorsqu'il existe une atteinte motrice et des troubles sensitifs superficiels. L'ataxie y est moins marquée et les réflexes ostéotendineux sont souvent préservés.

La biopsie nerveuse est en faveur d'une atteinte axonale primitive. L'existence de dépôts de protéine monoclonale et de matériel amorphe ne prenant pas la coloration par le rouge Congo, situés dans les régions périvasculaires et dans l'endonèvre a été notée dans plusieurs observations. Elle est parfois associée à une prolifération des cellules endothéliales (Takatsu et Coll, 1985 {246}; Yee et Coll, 1989 {275}). Ces dépôts d'Ig M autour des capillaires endoneuraux peuvent, par leur densité, rétrécir la lumière vasculaire et altérer ainsi le transport d'oxygène, ce qui entraîne des lésions ischémiques et métaboliques des axones (Yee et Coll, 1989 {275}). Ainsi cette atteinte du nerf contribue au développement de la neuropathie périphérique.

-> Atteinte motrice pure:

Des atteintes motrices pures, dont le niveau lésionnel n'est pas toujours facile à préciser (corne antérieure, racines motrices...), ont été décrites lors de dysglobulinémie monoclonale à Ig M bénigne (Rowland, 1983 {218}; Shy et Coll, 1986 {234}).

Les atteintes isolées du motoneurone sont rares.

Dans certains cas, le tableau anatomo-clinique associé est une sclérose latérale amyotrophique; mais ceci relève plutôt d'une coïncidence. Dans d'autres cas, le

tableau est celui d'une amyotrophie spinale (neuronopathie) ou d'une polyradiculoneuropathie motrice pure (Delattre, 1985 {61}; Zuckerman et Coll, 1988 {279}).

Les études électrophysiologiques objectivent un ralentissement des vitesses de conduction motrice et une baisse de l'amplitude de la réponse musculaire. Par contre la conduction sensitive reste normale (Rowland et Coll, 1982 {219}; Freddo et Coll, 1986 {88}).

L'évolution n'est pas sans rappeler celle des neuronopathies motrices subaigües rapportées au cours de certains lymphomes.

Les neuropathies avec infiltrats cellulaires étendus dans le nerf sont exceptionnelles au cours des dysglobulinémies "bénignes" (Bady et Coll, 1988 {11}).

#### 4.3.1.2 Spécificité immunologique:

Les neuropathies sensitivo-motrices des dysglobulinémies bénignes à Ig M peuvent être associées à une spécificité anticorps de la protéine monoclonale différente d'un patient à l'autre. Ainsi, la corrélation du tableau clinique avec les études pathologiques de l'atteinte nerveuse et la spécificité immunologique de l'Ig M indique que l'activité anticorps correspond à un tableau clinique et pathologique bien défini.

##### 4.3.1.2.1 Neuropathie démyélinisante:

-> Confirmation d'un mécanisme immunologique:

Il existe plusieurs arguments suggérant qu'une majorité de neuropathies démyélinisantes avec dysglobulinémie Ig M bénigne ont une origine auto-immune:

\* Les études en immunofluorescence directe ou par la technique peroxydase anti-peroxydase du nerf révèlent souvent des dépôts d'Ig M dont la chaîne légère (le plus fréquemment: Kappa) est homologue de celle de la protéine monoclonale et dont la distribution et l'aspect en anneau correspondent aux gaines de myéline restantes (Nemni et Coll, 1983 {179}; Melmed et Coll, 1983 {167}; Steck et Coll, 1983 {243}; Stefansson et Coll, 1983 {244}; Mendell et Coll, 1985 {168}; Takatsu et Coll, 1985 {246}).

\* De plus, en immunofluorescence indirecte, l'Ig M monoclonale, présente dans les sérums de ces patients, se fixe sur la myéline de nerf humain normal (Dubas, Pouplard-Barthelaix, Delestre, 1987 {73}).

\* L'injection expérimentale du sérum des patients dans le nerf sciatique du chat induit une démyélinisation et l'apparition d'un bloc de conduction (Trojaborg et Coll, 1985 {254}; Hays et Coll, 1987 {103}) mais cela n'a pas été reproduit par tous.

\* Une amélioration clinique a parfois été obtenue avec la réduction du taux d'Ig M (Latov et Coll, 1980 {149}; Meier et Coll, 1984 {166}; Sherman et Coll, 1984 {230}).

#### -> Déterminants antigéniques:

Globalement, les 2/3 des Ig M monoclonales associées à une neuropathie périphérique auraient une réactivité envers des constituants glycosylés du nerf périphérique.

Le premier déterminant antigénique caractérisé des Ig M monoclonales associées à ces neuropathies démyélinisantes correspond à la Myelin Associated Glycoprotein ou M.A.G (Steck et Coll, 1983 {243}). La M.A.G est un constituant spécifique de



La myéline périphérique et centrale, qui prédomine néanmoins dans le système nerveux central. L'épargne du système nerveux central dans les dysglobulinémies à Ig M est peut-être due à la barrière hémato-cérébrale ou bien l'épitope antigénique de la myéline centrale est peut-être protégé et inaccessible à la protéine monoclonale. Localisée dans la région périaxonale et dans les zones de myéline non compactée, la M.A.G joue un rôle fondamental dans les interactions survenant entre le neurone et la cellule gliale myélinisante.

Plus précisément, il semble que la protéine monoclonale se fixe sur un oligosaccharide de la M.A.G, présent sur plusieurs autres glycoprotéines, y compris la glycoprotéine Po qui est spécifique de la myéline du système nerveux périphérique (Frail et Coll, 1984 {82}; Nobile-Orazio et Coll, 1984 {183}; Shy et Coll, 1984 {235}), et glycolipides du nerf périphérique (Ilyas et Coll, 1984 {111}; Freddo et Coll, 1985 {85}; Bollensen, Steck et Schachner, 1988 {22}).

Ainsi l'Ig M anti-M.A.G a aussi une activité anticorps dirigée contre deux glycosphingolipides qui sont des constituants spécifiques du nerf périphérique= SCPG (Sulfated Glucuronic Acid Paragloboside) et SGLPG (Sulfated Glucuronyl Lactosaminyll Paragloboside) (Chou et Coll, 1985 {40}; Ariga et Coll, 1987 {7}).

La recherche des anticorps antiglycolipides est réalisée par la technique d'immunodétection des glycolipides séparés par chromatographie en couche mince (Jauberteau et Coll, 1988 {116}). La réactivité de l'Ig M monoclonale avec la M.A.G ou ces glycolipides est donc liée à l'expression de déterminants antigéniques similaires.

-> Intérêt diagnostique de l'anticorps:

Les anticorps anti-M.A.G et anti-glycolipides ont dans certains cas un intérêt diagnostique. En effet, la plupart du temps, le pic monoclonal est détecté par l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sérique. Cependant, dans de rares cas

de neuropathies de cause apparemment inconnue, des arguments cliniques, morphologiques et d'immunofluorescence directe et indirecte évocateurs contribuent à faire rechercher des anticorps anti-M.A.G et anti-glycolipides. Ces anticorps appartiennent à la classe des Ig M et peuvent parfois précéder de plusieurs années l'apparition du pic monoclonal en détection conventionnelle (Julien et Coll, 1978 {118}; Nobile-Orazio et Coll, 1984 {184}).

Les techniques plus sensibles d'étude des immunoglobulines par immunoempreinte sur nitrocellulose devraient permettre leur détection à un stade plus précoce (Aucouturier et Coll, 1987 {9}).

-> Rôle du complément:

Le rôle du complément comme médiateur de la démyélinisation chez les patients présentant une dysglobulinémie monoclonale Ig M à activité anticorps dirigée contre la myéline a été récemment démontré (Monaco et Coll, 1990 {170}). En effet, sur une série de sept patients présentant un syndrome neuropathie périphérique-gammapathie monoclonale Ig M, les méthodes d'immunofluorescence directe et indirecte et d'immunopéroxydase ont montré la présence de dépôts composés du complément C1q, C5 et C3d le long des gaines de myéline ainsi que de complexe terminal lytique du complément en l'absence de protéine S (inhibiteur de ce complexe lytique). Les dépôts de composés du complément, activé par la voie classique, présentent une distribution segmentaire sur les gaines de myéline et la sévérité des altérations structurales de la myéline (élargissement de la périodicité lamellaire) semble en rapport avec le nombre de fibres portant le complexe lytique.

De plus, la protéine monoclonale est fixée à la majorité des fibres myéliniques (70 à 80%), alors que l'élargissement myélinique n'est observé que dans un faible pourcentage de fibres (0,1 à 0,2%). Il semble que les dépôts de

complément se situe préférentiellement sur les fibres présentant des altérations de la myéline. Ainsi l'élargissement anormal des lamelles myéliniques pourrait bien être la conséquence des lésions du complexe lytique favorisant une sorte d'oedème intramyélinique par un appel d'eau intracellulaire.

#### 4.3.1.2.2 Neuropathie axonale:

Au cours des neuropathies axonales, les arguments en faveur d'une origine auto-immune sont moins convaincants. Deux observations de neuropathie à prédominance axonale, où la protéine monoclonale se fixe sur la chondroïtine sulfatée qui est un des glycosaminoglycans constitutifs de l'endonèvre, ont été rapportées (Sherman et Coll, 1983 {229}; Kabat et Coll, 1984 {120}).

Le type axonal de la neuropathie a été confirmé par l'étude électrophysiologique. Il a été montré que la protéine monoclonale se fixe aux protéoglycans et à la chondroïtine sulfatée du nerf périphérique du sujet sain (Freddo et Coll, 1986 {87}).

De plus d'autres tissus sont la cible antigénique de cette protéine monoclonale, en particulier la peau, entraînant une épidermolyse; en effet, dans ces neuropathies axonales, la biopsie de peau apparemment saine, au niveau de la partie inférieure des jambes, a décelé des dépôts de matériel éosinophile se révélant être, par la technique d'immunopéroxydase, des Ig M (Sherman et Coll, 1983 {229}).

Cette protéine monoclonale possède également une réactivité croisée avec des protéines de différents poids moléculaires pouvant être situées ailleurs que dans le nerf périphérique:

- *protéines 165 et 118 KD* provenant d'extrait non myélinique du nerf périphérique et différentes protéines d'autres organes humains (foie, rein, moelle épinière) qui sont probablement des mucopolysaccharides contenant la chondroïtine sulfate (Freddo et Coll, 1985 {86}).
- *protéine 82 KD* de nerf périphérique et des protéines d'autres organes (cervelet, foie, rein, peau) de masse moléculaire différente ayant probablement un déterminant antigénique commun pouvant être un carbohydrate (Yee et Coll, 1989 {275}).

Il semblerait donc que l'immunoglobuline Ig M, au cours des neuropathies axonales de dysglobulinémie bénigne, ne présente pas de spécificité antigénique pour le seul nerf périphérique.

4.3.1.2.3 Neuropathie périphérique et Ig M monoclonale réactive avec d'autres déterminants antigéniques:

Certaines immunoglobulines monoclonales, associées à une neuropathie périphérique, sont dans de très rares cas spécifiques d'autres constituants.

Le tableau clinique et les résultats des examens complémentaires diffèrent habituellement des formes stéréotypées à activité anti-M.A.G et anti-SGPG. C'est ainsi qu'ont été décrites des Ig M anti-filaments intermédiaires (Dellagi et Coll, 1982 {63}), des Ig M anti-glycosaminoglycanes et des Ig M anti-gangliosides.

Cette dernière activité anticorps anti-gangliosides a été révélée au cours d'identités cliniques bien précises: il s'agit en effet soit de neuropathies motrices pures, que nous évoquerons par la suite, soit de neuropathies sensitives pures ou à prédominance sensitive, démyélinisantes avec atteinte des

grosses fibres myélinisées. L'activité de la protéine monoclonale est dirigée contre divers gangliosides de la série B en fonction de la modalité chronique ou aiguë de la neuropathie sensitive:

- dans les polyneuropathies sensibles **chroniques**, les antigènes gangliosides concernés sont les GD2, GD1b, GD3 et GT1b qui contiennent un groupement disialosyl commun (NeuAc8-2 $\alpha$ NeuAc) (Ilyas et Coll, 1985 {110}).

- dans les polyneuropathies sensibles **aigües** à rechute, l'activité anticorps anti-gangliosides est dirigée contre d'autres gangliosides de la série B que le GD3: GD1b, GD2, GT1b et GQ1b. Ces antigènes comportent un épitope commun: le GalNAc $\beta$ 1-4(Gal3-2 $\alpha$ NeuAc8-2 $\alpha$ NeuAc) $\beta$ 1 (Yuki et Coll, 1992 {277}).

4.3.1.2.4 Neuropathie purement motrice et atteinte de la corne antérieure et anticorps anti GM1 et GD1b:

La découverte d'anticorps lors d'atteintes motrices pures a été initialement observée lors de dysglobulinémies monoclonales à Ig M. L'activité anticorps de cette Ig M (le plus souvent de type Mu) est habituellement spécifique de deux gangliosides, le GM1 et le GD1b, possédant le même déterminant antigénique de nature osidique (Jauberteau et Coll, 1990 {115}).

Il faut noter qu'une réactivité similaire a également été décrite en dehors du contexte de dysglobulinémie à savoir lors de neuropathies motrices pures ou prédominantes avec ou sans bloc de conduction (Latov, 1990 {146}).

#### 4.3.1.3 Evolution et traitement:

L'évolution spontanée est variable suivant les cas: certains patients restent tout à fait stables alors que chez d'autres on assiste à une lente aggravation des signes neuropathiques.

L'efficacité des traitements est difficile à apprécier en raison de la relative rareté des neuropathies de ce type, de l'importance des manifestations subjectives et de l'habituelle lenteur de l'évolution. Quelques rares observations sporadiques semblent bien répondre mais de manière imprévisible, à des thérapeutiques telles que les plasmaphérèses (Lassoued et Coll, 1985 {145}), les stéroïdes, les immunosuppresseurs (chlorambucil, cyclophosphamide) (Sherman et Coll, 1984 {230}). Ces traitements ont été proposés de façon isolée ou successive. De plus ils ne sont pas sans risque et les critères d'évaluation de leur efficacité sont très imprécis.

L'utilisation d'Atrium° et de propanolol est parfois efficace sur le tremblement qui accompagne certaines neuropathies.

Des résultats intéressants avec les perfusions d'immunoglobulines humaines plasmatiques (IVIg) ont été récemment rapportés par Cook et Coll en 1990 {46} chez quelques patients présentant une neuropathie démyélinisante compliquant une dysglobulinémie à Ig M. Ce traitement par veinoglobulines va probablement permettre la réalisation de progrès importants dans le traitement des polyneuropathies démyélinisantes (Leger, 1992 {152}).

#### 4.3.2 NEUROPATHIES PERIPHERIQUES ET MGUS A Ig G OU Ig A:

Cette association est beaucoup moins homogène que le syndrome de neuropathie-Ig M monoclonale.

#### 4.3.2.1 Forme habituelle sensitivo-motrice:

Certaines gammopathies "bénignes" à Ig G et plus rarement à Ig A, peuvent s'accompagner d'une polyneuropathie sensitivo-motrice à rechute avec hyperprotéïnorachie, ressemblant aux polyneuropathies inflammatoires chroniques ou à rechute décrites par Dyck en 1975 {75} (Read, Vanhegan et Matthews, 1978 {211}; Contamin et Coll, 1976 {45}) ou d'une polyneuropathie sensitivo-motrice chronique à prédominance démyélinisante avec dépôts d'Ig G sur les gaines de myéline (Sewell et Coll, 1981 {228}; Ohnishi et Hikano, 1981 {192}; Bosch et Coll, 1982 {24}). Il n'y a pas de corrélation clinique avec le taux de l'immunoglobuline pathologique.

Du point de vue électrophysiologique, les modifications de vitesses de conduction sont corrélées avec les différents types lésionnels possibles du nerf: démyélinisant, axonal ou mixte.

Les études immunopathologiques et ultrastructurales ne mettent en évidence aucune fixation spécifique ni d'aspects ultrastructuraux très caractéristiques. Ainsi les liens immunologiques, immunopathologiques et morphologiques entre l'immunoglobuline monoclonale et les lésions histologiques et cliniques restent de nature indéterminée. Peut-être est-ce pour cette raison que les thérapeutiques utilisées dans ce type de neuropathies (plasmaphérèses, corticoïdes, immunosuppresseurs) sont habituellement peu efficaces à quelques exceptions près (Bosch et Coll, 1982 {24}).

En fait seuls Nemni et Coll (1990) {178} ont récemment prouvé l'existence d'une activité anticorps anti-neurofilaments d'une Ig G monoclonale Kappa chez un patient atteint d'une polynévrite sensitivo-motrice axonale.

#### 4.3.2.2 Neuropathie à prédominance motrice:

Enfin plusieurs cas d'atteinte motrice pure évoquant une affection de la corne antérieure de la moelle (maladie du motoneurone) ont été décrites au cours de dysglobulinémies bénignes à Ig G (Brownell, Oppenheimer et Hugues, 1970 {32}; Krieger et Melmed, 1982 {135}; Latov, 1982 {147}; Berkovic et Coll, 1986 {18}; Rao et Coll, 1986 {210}) ou plus rarement à Ig A (Boucher et Coll, 1970 {25}; Chazot et Coll, 1976 {39}; Bosch et Coll, 1982 {24}).

##### 4.3.2.2.1 Tableau clinique:

La neuropathie motrice peut réaliser des tableaux évocateurs d'une atteinte de la corne antérieure dans ses diverses présentations. L'amyotrophie et le déficit moteur touchent habituellement les membres de façon le plus souvent distale ou globale, parfois proximale. Une atteinte bulbaire initiale a fréquemment été observée.

Les fasciculations sont quasi-constantes mais les crampes n'ont été rapportées que dans quelques observations (Krieger et Melmed, 1982 {135}).

Un signe de Babinski est retrouvé dans un tiers des cas de la littérature.

Des signes cliniques inhabituels au cours de la sclérose latérale amyotrophique associée aux dysglobulinémies monoclonales bénignes ont parfois été signalés: acroparesthésies douloureuses intermittentes (Rowland et Coll, 1982 {219}; Parry et Coll, 1986 {196}), abolition diffuse des réflexes tendineux (Boyer et Coll, 1984 {27}; Rudnicki et Coll, 1987 {220}), durée d'évolution supérieure à 5 ans avant la découverte de la gammopathie (Brownell, Oppenheimer et Hugues, 1970 {32}; Boucher et Coll, 1970 {25}; Latov, 1982 {147}; Patten, 1984 {197}).

Cette atteinte du motoneurone central semble plus fréquente au cours des gammopathies Ig G qu'au cours des gammopathies Ig M et bien sûr Ig A (Shy et



Coll, 1986 {233}).

#### 4.3.2.2.2 Examens complémentaires:

Il existe une hyperprotéinorachie inférieure à 1g/l dans plus de la moitié des cas. Les vitesses de conduction motrice sont modérément ralenties chez un malade sur deux environ. De façon remarquable, les vitesses de conduction sensitive semblent souvent abaissées (7 cas sur 8 dans la série de Brudon et Coll, 1985 {33}). Ces auteurs insistent donc sur la nécessité de la mesure des vitesses sensibles devant tout tableau de maladie du motoneurone.

De même la biopsie nerveuse, quand elle est réalisée, montre habituellement des lésions du nerf sensitif associant des signes de dégénérescence axonale et de démyélinisation segmentaire. Le dépôt d'immunoglobuline sur le nerf n'a été qu'exceptionnellement rapporté (Chazot et Coll, 1976 {39}; Bosch et Coll, 1982 {24}) alors que les techniques d'immunomarquage ont donné des résultats négatifs pour d'autres auteurs (Patten, 1984 {197}).

#### 4.3.2.2.3 Pathogénie:

Sur le plan pathogénique, le problème de l'association fortuite d'une sclérose latérale amyotrophique et d'une gammopathie monoclonale a souvent été soulevé. De nombreux arguments plaident contre une telle hypothèse:

- la prévalence des gammopathies monoclonales chez les sujets porteurs d'une symptomatologie évocatrice d'une maladie du motoneurone est supérieure à celle

d'une population témoin (Shy et Coll, 1986 {233}).

- la longue durée d'évolution possible et les fréquents signes cliniques électriques et/ou biopsiques d'atteinte sensitive sont tout à fait atypiques pour une sclérose latérale amyotrophique.

- la découverte de neurones de la corne antérieure, présentant des signes de chromatolyse centrale à l'examen post-mortem dans certains cas, plaide en faveur d'une atteinte primitivement axonale plutôt que neuronale (Rowland et Coll, 1982 {219}; Parry et Coll, 1986 {196}). Une telle constatation n'est pas le fait d'une maladie de corne antérieure authentique.

- l'amélioration clinique observée après traitement de la gammopathie monoclonale suggère un lien direct entre celle-ci et la neuropathie motrice.

Le mécanisme élémentaire de la neuropathie axonal ou démyélinisant n'est pas encore élucidé. Une tentative de blocage expérimental de la régénérescence neuronale par injection de sérum provenant de patients porteurs d'une gammopathie monoclonale avec neuropathie évoquant une maladie du motoneurone a échoué, ce qui contraste avec les résultats obtenus avec des scléroses latérales amyotrophiques authentiques (Donaghy et Duchon, 1986 {68}).

#### 4.3.2.2.4 Traitement:

Dans de nombreux cas, les thérapeutiques visant à abaisser le taux de l'immunoglobuline monoclonale circulante ont permis une amélioration clinique de la symptomatologie neurologique: chimiothérapie immunosuppressive utilisée seule (Engel, Hopkins et Rosenberg, 1985 {78}) ou

couplée à des plasmaphérèses (Parry et Coll, 1986 {196}).

#### 4.3.2.3 Autres formes exceptionnelles:

Très rarement, ces dysglobulinémies Ig G ou Ig A sont associées à des neuropathies comportant une infiltration amyloïde comme dans le cas du myélome (Trotter et Coll, 1977 {255}; Fitting et Coll, 1979 {81}), ou entrant dans le cadre d'un P.O.E.M.S syndrome (Imawari et Coll, 1974 {112}; Bardwick et Coll, 1980 {13}; Nakanishi et Coll, 1984 {175}; Kelly, Kyle, Latov, 1987 {125}). Dans le premier cas, le tableau clinique est similaire à celui des neuropathies amyloïdes typiques sensitivo-motrices avec perte de sensations douloureuses et thermiques et une atteinte végétative majeure (Kelly et Coll, 1979 {129}).

De rares tableaux de sclérose combinée de la moelle ont également été rapportés au cours de ces gammopathies bénignes (Boyer et Coll, 1984 {27}).

#### 4.3.2.4 Cas particulier des neuropathies dysglobulinémiques à Ig A:

Les neuropathies périphériques associées à une dysglobulinémie monoclonale "bénigne" à Ig A sont exceptionnelles et leur mécanisme pathogénique reste inconnu.

Il est actuellement admis qu'un mécanisme immunologique serait impliqué dans la pathogénie des neuropathies périphériques de gammopathie monoclonale soit par une réaction antigénique contre des constituants du nerf périphérique soit par dépôt de l'immunoglobuline dans le nerf.

Habituellement quand elle est retrouvée par les techniques d'immunocytochimie,

l'immunoglobuline qui se fixe sur le nerf est de même nature que celle de la gammopathie en cause.

De rares observations de neuropathies périphériques au cours de gammopathie monoclonale ont été rapportées (Chazot et Coll, 1976 {39}; Bosch et Coll, 1982 {24}; Nemni et Coll, 1991 {180}).

Dans la plupart des cas, les explorations morphologiques et neurophysiologiques montrent que le mécanisme principal de l'atteinte nerveuse est de type axonal.

L'étude immunologique retrouve parfois des dépôts d'immunoglobuline:

- dépôts d'Ig A sur les gaines de myéline, l'endonèvre et le périnèvre (Bosch et Coll, 1982 {24}).

- dépôts d'Ig A sur la partie interne du périnèvre (Chazot et Coll, 1976 {39}).

Cependant, dans leur série, Nemni et Coll (1991) {180} présentent 3 cas de neuropathie chronique progressive au cours de dysglobulinémie monoclonale "bénigne" Ig A où les dépôts d'immunoglobuline sur le nerf ne sont pas des Ig A mais une Ig G biclonale Kappa et Lambda qui présente une activité anticorps contre une protéine axonale de 66 KD.

Nemni et Coll suggèrent l'hypothèse d'une perturbation des interactions du système immunitaire par le clone monoclonal:

- les données de la littérature montrent que le fragment Fc peut induire une différenciation des cellules B en présence de cellule T helper et de monocytes (Morgan et Weigle, 1981 {172}).

- donc l'Ig A monoclonale pourrait agir grâce à l'interleukine 2 comme un facteur stimulant de précurseurs de cellules B amenant certaines à sécréter des anticorps (Ig G biclonal) contre les antigènes neuraux.

#### 4.4 NEUROPATHIE ET CRYOGLOBULINEMIE:

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent au froid et se dissolvent à 37°. Leur mise en évidence au laboratoire se fait à 4°C mais leur amplitude thermique va de 10° à 37°C, expliquant les accidents cliniques. Les cryoglobulinémies forment un groupe hétérogène qui doit être envisagé du triple point de vue: des immunoglobulines en cause (monoclonale ou mixte), du tableau clinique (cryoglobulinémie avec ou sans symptôme) et de la cause (cryoglobulinémie essentielle ou secondaire).

Les cryoglobulinémies sont classées en trois catégories (Brouet et Coll, 1974 {30}):

- le **type I** regroupe les cryoglobulines monoclonales surtout de type Ig M ou Ig G associée à une maladie lymphoproliférative.

- le **type II** est constitué d'immunoglobulines mixtes ayant un composant monoclonal surtout de type Ig M et polyclonal de type Ig G (Cream et Coll, 1974 {48}; Géraud et Coll, 1978 {95}; Garcia-Bragado et Coll, 1988 {92}).

- le **type III** est constitué d'Ig M polyclonales, de facteurs rhumatoïdes et d'Ig G; ce type est fréquemment associé à des maladies auto-immunes et infectieuses (Konishi et Coll, 1982 {133}).

Sur le plan étiologique, la cryoglobulinémie peut survenir en l'absence de tout contexte et être considérée comme essentielle (30% des cas de Brouet et Coll, 1974 {30}; type II dans la série de 10 cas de Cavaletti et Coll, 1990 {36}) ou peut être secondaire à des maladies aussi variées que des affections lymphoprolifératives, paranéoplasiques, des collagénoses etc...(types I et II) (Mac Leod et Coll, 1984 {161}).

Il faut cependant souligner que le myélome et la maladie de Waldenström sont

associés dans environ 10% des cas à une cryoglobulinémie de type I ou II.

Une neuropathie périphérique est observée chez 7 à 17% des cas de cryoglobulinémie (Logothetis et Coll, 1968 {157}; Brouet et Coll, 1974 {30}).

La première description de neuropathie cryoglobulinémique fut rapportée par Garcin et Coll en 1957 {93}.

Les neuropathies périphériques cryoglobulinémiques s'observent habituellement au cours des cryoglobulinémies mixtes (23/26 dans la série de Géraud et Coll, 1978, {95}; Nemni et Coll, 1988 {177}; Vital et Coll, 1988 {265}).

#### 4.4.1 CLINIQUE:

##### 4.4.1.1 Tableau clinique caractéristique:

Il associe:

##### \* Une neuropathie périphérique:

Il s'agit le plus souvent d'une neuropathie sensitivo-motrice des membres inférieurs, à prédominance sensitive, distale, douloureuse, volontiers asymétrique et d'évolution aiguë ou subaiguë (Cream et Coll, 1974 {48}; Chad et Coll, 1982 {37}; Konishi et Coll, 1982 {133}). Les troubles proprioceptifs sont rares et le déficit sensitif objectif le plus souvent modéré.

Les formes sensibles pures sont relativement fréquentes. Il est intéressant de noter qu'avec le temps, la symptomatologie devient plus symétrique.

##### \* Des symptômes extra-neurologiques:

Ils sont très évocateurs de la cryoglobulinémie: il peut s'agir d'une diathèse hémorragique (avec parfois éruptions cutanées périphériques, ecchymoses,

saignements buccaux, nasaux, du tractus gastro intestinal ou rétiniens), d'arthralgies, d'une néphropathie mais surtout d'un syndrome de Raynaud avec parfois de véritables gangrènes distales.

Ces manifestations systémiques s'observent avec des fréquences diverses selon le type et le taux de la cryoglobulinémie. Au cours des cryoglobulinémies monoclonales, on observe surtout des manifestations vasomotrices liées à une hyperviscosité avec ralentissement du débit sanguin dans la microcirculation.

Au cours des cryoglobulinémies mixtes, les symptômes les plus fréquents sont les purpuras, les arthralgies et les complications rénales.

\* Une aggravation de tous les symptômes par le froid.

#### 4.4.1.2 Variantes cliniques:

En réalité le tableau est rarement aussi évocateur:

\* Les signes systémiques et la cryosensibilité de la neuropathie manquent souvent.

\* Le tableau neurologique peut prendre d'autres aspects moins courants:

- mononévrite multiple (Logothetis et Coll, 1968 {157}) pouvant toucher les nerfs crâniens (Messier et Coll, 1986 {169}).

- polynévrite sensitivo-motrice progressive symétrique des membres inférieurs (Vallat et Coll, 1980 {258}).

- neuropathie motrice pure (Géraud et Coll, 1978 {95}).

#### 4.4.2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

##### -> Liquide Céphalo-Rachidien:

il est habituellement normal hormis le cas de Siguier et Coll, 1964 {236} pour lequel existait une élévation significative de l'albuminorachie.

##### -> Etudes électrophysiologiques:

leurs résultats sont sans spécificité, objectivant l'atrophie neurogène. Les vitesses de conduction sont habituellement modérément diminuées et attestent le plus souvent d'une atteinte axonale, les lésions démyélinisantes étant beaucoup plus rares.

#### 4.4.3 HISTOPATHOLOGIE:

-> Les principales anomalies pouvant être observées sur la biopsie nerveuse sont une vascularite et/ou la présence de cryoprécipités caractéristiques.

\* La vascularite des cryoglobulinémies est habituellement classée comme "angéite d'hypersensibilité" associant une nécrose pariétale et un infiltrat inflammatoire périvasculaire de type leucocytoclasique autour des vaisseaux de petit et moyen calibre, en particulier de l'épinèvre (Vital et Coll, 1988 {265}).

Au niveau de l'endonèvre on constate aussi fréquemment une hyperplasie des cellules endothéliales des capillaires endoneuraux qui aggrave peut-être l'ischémie.

En réalité, une vascularite lymphoplasmocytaire est plus habituellement observée au niveau des vasa nervorum (Chad et Coll, 1982 {37}). Des lésions d'âges



différents peuvent parfois être observées (Feiner, 1983 {80}). Dans un cas de multinévrite, Konishi et Coll (1982) {133} ont en outre observé une "périnévrite".

De plus l'étude ultrastructurale de certaines biopsies a permis de mettre en évidence des discontinuités significatives entre les cellules endothéliales éventuellement induites par la libération plaquettaire de médiateurs vasoactifs (Nemni et Coll, 1988 {177}); des immuns-complexes se déposeraient sur la membrane basale et induiraient une réaction inflammatoire.

\* Le cryoprécipité, parfois décelable en microscopie photonique sous la forme de dépôts hyalins intravasculaires (Chad et Coll, 1982 {37}), est plus facile à identifier:

- en microscopie électronique sous l'aspect de dépôts tubulaires soit disposés en empreintes digitales dans l'endonèvre et dans les lumières et parois des capillaires endoneuraux (Vallat et Coll, 1980 {258}) soit prenant une direction droite ou légèrement incurvée et présentant une toute petite tache centrale (Vital et Coll, 1991 {263})

- ou encore par immunofluorescence sous la forme d'immunoglobuline et de complément (Feiner, 1983 {80}; Vital et Coll, 1991 {263}).

-> Les lésions nerveuses élémentaires associées sont diversement qualifiées (démýélinisantes, axonales ou mixtes) selon les auteurs mais l'atteinte axonale semble prédominante, souvent par dégénérescence Wallérienne aiguë induite par l'ischémie (Vallat et Coll, 1980 {258}; Chad et Coll, 1982 {37}).

En fait ces anomalies sont également celles qui sont aussi constatées au cours

des neuropathies associées à une cryoglobulinémie dans le cadre d'une collagénose comme par exemple une périartérite noueuse. Il n'est d'ailleurs pas toujours aisé de distinguer ce qui revient à la maladie générale associée et à la cryoglobulinémie elle-même.

#### 4.4.4 PATHOGENIE:

La pathogénicité d'une cryoglobulinémie ne peut pas toujours être démontrée. En effet la neuropathie peut procéder directement d'une dyscrasie plasmocytaire sous-jacente plutôt que de la cryoglobulinémie elle-même. Tous les intermédiaires sont possibles entre une activité cryoglobulinémique de découverte systématique correspondant à une simple curiosité de laboratoire et une cryoglobulinémie à l'origine des lésions nerveuses démontrées.

Ainsi pour chaque cas, des études immunologiques du sérum du malade et des analyses immunopathologiques et histologiques approfondies d'une biopsie nerveuse sont indispensables pour essayer de préciser le rôle pathogène de la cryoglobulinémie à l'égard du système nerveux: ischémie liée à des thromboses ou à une augmentation de la viscosité sanguine, lésions dysimmunitaires, infiltrations cellulaires et vascularite.

L'étiologie ischémique des neuropathies cryoglobulinémiques est admise par la plupart des auteurs, qu'elle résulte de la précipitation de la cryoglobuline dans les cryoglobulinémies de type monoclonal (Vallat et Coll, 1981 {259}; Lippa et Coll, 1986 {155}; Vital et Coll, 1991 {263}) ou d'une vascularite dans les cryoglobulinémies mixtes (Nemni et Coll, 1988 {177}; Vital et Coll, 1988 {265}). Vallat et Coll (1981) {259} soulèvent l'hypothèse d'une perturbation de la microcirculation pour expliquer les lésions essentiellement démyélinisantes du

fait de la constance et de la grande fréquence de ces dépôts de cryoglobuline au niveau des vaisseaux.

Cependant, dans ce contexte de gammopathie il est logique d'évoquer un mécanisme dysimmunitaire en particulier pour expliquer les lésions démyélinisantes de certains cas . Cette hypothèse est étayée par quelques arguments:

- au cours de cryoglobulinémies essentielles avec neuropathie démyélinisante, les plasmaphérèses itératives ont permis dans certains cas d'obtenir une régression des signes neurologiques (Betourné et Coll, 1980 {20}).

- Clemmensen et Coll (1986) {42} ont décrit un cas de cryoglobulinémie monoclonale essentielle de type Ig M Lambda ayant une activité anticorps contre le collagène de type I.

#### 4.4.5 TRAITEMENT:

Le traitement des cryoglobulinémies est avant tout celui de la maladie causale. La protection contre le froid ne suffit pas toujours à éviter les accidents cliniques.

L'utilisation de corticoïdes, d'immunosuppresseurs et de plasmaphérèses est souvent proposée avec une efficacité variable selon les cas. En effet Betourné et Coll (1980) {20} ont obtenu une régression des signes neurologiques sous plasmaphérèses itératives; mais ces résultats bénéfiques sont malheureusement souvent transitoires et n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs (Geltner et Coll, 1981 {94}) malgré l'adjonction de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

#### 4.5 NEUROPATHIES AMYLOIDES:

##### 4.5.1 *GENERALITES:*

Le premier cas d'amylose primaire fut décrit en 1856 par Wilks {274}. Il a fallu attendre le début du siècle pour que des observations d'amylose avec participation neurologique soient rapportées dans la littérature (Konigstein, 1925 {132}; Lubarsch, 1929 {160}; Larsen, 1930 {144}; De Navasquez et Treble, 1938 {66}).

L'amylose est liée au dépôt extracellulaire intra-tissulaire de substance amyloïde; il existe plusieurs types de substances amyloïdes ayant en commun leur structure fibrillaire à feuilletts Beta plissés anti-parallèles (mise en évidence par microscopie électronique et cristallographie (Cohen et Calkens, 1959 {44}; Shirahami et Cohen, 1967 {231})) et leurs affinités tinctoriales particulières notamment pour le rouge Congo (Kyle et Bayrd, 1975 {141}; Glenner, 1980 {97}). L'amylose peut toucher la plupart des organes (coeur, tube digestif, rein, foie, rate, poumon, glandes endocrines, système ostéo-articulaire, peau, système nerveux périphérique...), expliquant une présentation clinique très polymorphe. L'évolution de la maladie amyloïde est presque constamment fatale.

L'atteinte du système nerveux périphérique peut se produire au cours de différents types d'amylose. Cette atteinte est plus fréquente dans les amyloses familiales mais la structure de la substance amyloïde en cause est apparentée à la pré-albumine et nous fait sortir du cadre de l'étude des gammopathies monoclonales.

Parmi les amyloses non héréditaires, seules l'amylose dite primitive et l'amylose associée à une dysglobulinémie maligne peuvent se compliquer d'une neuropathie périphérique (Asbury et Johnson, 1978 {8}).

Dans les deux cas, la substance amyloïde est constituée de la protéine AL ("Light Chain") qui contient la portion variable d'une chaîne légère d'immunoglobuline associée à un fragment plus ou moins grand de la portion constante de celle-ci. La chaîne légère d'immunoglobuline est donc le précurseur de la substance AL.

La chaîne légère Lambda est la plus amyloïdogène mais quelques cas de neuropathies associées à des gammopathies monoclonales à chaîne légère Kappa ont néanmoins été rapportés (Benson et Coll, 1975 {16}; Trotter et Coll, 1977 {255}; Fitting et Coll, 1979 {81}; Pennec et Coll, 1981 {199}).

Une neuropathie sévère se développe dans près de 20% des cas d'amylose primitive (Kyle et Greipp, 1983 {142}). Une neuropathie amyloïde peut se rencontrer exceptionnellement au cours du myélome multiple ostéolytique (Vital et Coll, 1983 {267}; Elder et Coll, 1987 {77}) constituant 20% des neuropathies du myélome multiple (Kelly, 1985 {123}) ou au cours de la maladie de Waldenström (Nick et Coll, 1963 {182}; Le Bourhis et Coll, 1964 {150}; Bigner, Olson et Mac Farlin, 1971 {21}; Scott et Coll, 1973 {227}; Trotter et Coll, 1977 {255}).

En revanche, ce type de neuropathie n'a pas été décrit au cours des myélomes ostéocondensants ou des plasmocytomes solitaires.

La neuropathie peut être révélatrice de l'amylose ou se développer dans un contexte d'atteinte multisystémique (rénale, cardiaque, digestive, hématologique...) (Kelly et Coll, 1979 {129}; Kyle et Bayrd, 1975 {141}).

Au cours de l'amylose primitive, il n'y a pas, par définition, de dyscrasie lymphoplasmocytaire maligne, mais d'après certains auteurs (Kyle et Greipp, 1983 {142}) une immunoglobuline monoclonale ou une chaîne légère sérique et/ou urinaire serait identifiée par immunoélectrophorèse (l'électrophorèse simple étant beaucoup plus souvent négative) dans près de 80% des cas et associée à une hypogammaglobulinémie globale dans 30% des cas.

Le tableau clinique de la neuropathie amyloïde ne varie pas selon le type étiologique de l'amylose AL (primitive ou associée à une dysglobulinémie maligne).

#### 4.5.2 CLINIQUE:

\_ En règle générale, le tableau de neuropathie périphérique, la plupart du temps inaugurale, est évocateur, affectant essentiellement les hommes âgés: il s'agit d'une neuropathie sensitivo-motrice distale, progressivement ascendante, le plus souvent symétrique, à prédominance sensitive avec atteinte plus marquée des petites fibres; la sensibilité thermo-algique est donc très affectée alors que la sensibilité proprioceptive est préservée (Thomas et King, 1974 {249}; Trotter et Coll, 1977 {255}; Neundorfer et Coll, 1977 {181}; Kelly et Coll, 1979 {129}). Elle s'accompagne de douleurs lancinantes à type de brûlures très pénibles (Kelly et Coll, 1979 {129}).

Une présentation multinévritique est plus fréquemment observée lors des neuropathies amyloïdes de la maladie de Waldenström ou du myélome multiple.

Les signes de dysautonomie sont très fréquents avec hypotension orthostatique sévère, troubles sphinctériens et impuissance, anhidrose, xérostomie et hypotonie pupillaire.

Le tableau neurologique se complète parfois d'un syndrome du canal carpien bilatéral (par infiltration amyloïde du ligament transverse du carpe). Ce dernier élément, caractéristique de l'amylose, est présent dans 25% des cas (Kelly, 1985 {123}) et peut survenir de manière isolée (Asbury et Johnson, 1978 {8}).

\_ Cependant certaines présentations ont été exceptionnellement rapportées:

-> début marqué par une atteinte motrice (Kelly, 1983 {124})

-> multinévrite ou neuropathie très asymétrique (Godeau et Coll, 1979 {98}; Bajadas, Mastaglia et Fischer, 1980 {12})

-> syndrome de la queue de cheval (Viala et Coll, 1971 {260})

-> syndrome moteur pur évoquant une maladie du motoneurone (Abarbanel, Frisher et Osimani, 1986 {2}).

#### 4.5.3 EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

\* L'étude du Liquide Céphalo-Rachidien montre des anomalies non spécifiques avec une hyperprotéinorachie modérée (inférieure à 1g/l) sans hypercytose (Trotter et Coll, 1977 {255}; Kelly et Coll, 1979 {129}).

\* Les études électrophysiologiques et morphologiques suggèrent l'existence d'une atteinte axonale à prédominance distale et parfois un syndrome du canal carpien bilatéral surajouté.

\* Mise en évidence de la maladie amyloïde: le diagnostic d'une amylose est histologique et est fourni par la biopsie d'un organe atteint ou macroscopiquement sain mais histologiquement envahi. La biopsie rectale (positive dans les 3/4 des cas) et la biopsie gingivale (souvent positive) ont une grande valeur diagnostique; mais si elles s'avèrent négatives, le recours à la biopsie d'un organe cliniquement atteint s'impose (rein, foie, peau, nerf...).

L'aspect histologique montre des dépôts intercellulaires homogènes, anhistes, groupés en travées ou en plages, avec absence de réaction inflammatoire associée. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de propriétés tinctoriales caractéristiques de la substance amyloïde: la réaction au rouge Congo est la plus spécifique et la plus utilisée, donnant en lumière

polarisée une biréfringence et un dichroïsme vert/jaune très caractéristiques. Les autres colorations sont moins utilisées: thioflavine T en fluorescence, sensible mais non spécifique; crésyl violet ou méthyl violet donnant une réaction métachromatique; P.A.S; érythrosine.

#### 4.5.4 BIOPSIE NERVEUSE:

Au cours d'une neuropathie amyloïde, la biopsie nerveuse révèle une atteinte à prédominance axonale affectant de façon préférentielle les fibres amyéliniques et les petites fibres myélinisées (Dyck et Lambert, 1969 {76}; Fitting et Coll, 1979 {81}) avec parfois démyélinisation segmentaire secondaire (Walsh, 1971 {272}).

La dégénérescence axonale est souvent de type Wallérienne (Jedrzejowska, 1977 {117}; Kelly et Coll, 1979 {129}).

Dans certains cas, l'immunoglobuline et sa chaîne légère ont pu être mises en évidence sur le nerf par immunofluorescence directe (Vital et Coll, 1983 {267}). Les dépôts de substance amyloïde prennent en microscopie optique l'aspect d'amas congophiles anhistes, métachromatiques après coloration par le crésyl violet ou biréfringents en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo. Ils possèdent une structure fibrillaire caractéristique à l'examen ultrastructural. Ces dépôts peuvent être mis en évidence dans le tissu conjonctif extraneuraxial, en particulier dans le ligament annulaire du carpe (Bastian, 1974 {15}; Cohen et Benson, 1975 {43}; Asbury et Johnson, 1978 {8}), mais également dans l'épinèvre et l'endonèvre au contact des fibres nerveuses (Vital, Lacoste et Coll, 1983 {267}) et dans les parois des vaisseaux de l'endonèvre et/ou de l'épinèvre (Kernohan et Woltman, 1967 {130}; Thomas et King, 1974 {249}; Trotter et Coll, 1977 {255}; Fitting et Coll, 1979 {81}; Kelly et Coll, 1979 {129}) à l'origine



d'un rétrécissement de la lumière vasculaire voire d'une occlusion risquant de provoquer l'infarctus du nerf (Asbury et Johnson, 1978 {8}).

#### 4.5.5 PATHOGENIE:

Le mécanisme de ces neuropathies amyloïdes reste très controversé et différentes hypothèses ont été évoquées:

- une compression directe des fibres nerveuses (Dyck, 1975 {74}; Prineas et Spencer, 1975 {205}; Jedrzejowska, 1977 {117}; Asbury et Johnson, 1978 {8}). Cependant au cours des neuropathies amyloïdes, l'infiltration amyloïde sur biopsie nerveuse est souvent minime (Kelly et Coll, 1979 {129}) voire même absente (French et Coll, 1965 {89}; Kyle et Greipp, 1983 {142}; Dalakas et Engel, 1983 {53}).
- une ischémie en rapport avec les dépôts amyloïdes sur les parois des vaisseaux (Kernohan et Woltman, 1967 {130}; Asbury et Johnson, 1978 {8}). Mais ces images d'infarctus du nerf sont également peu fréquentes.
- effet neurotoxique direct de la substance amyloïde (Kelly et Coll, 1979 {129}; Saïd et Coll, 1984 {223}).

#### 4.5.6 EVOLUTION:

Le pronostic des neuropathies amyloïdes est très sombre puisque la mortalité est de l'ordre de 80% à 3 ans. Cette issue fatale dans l'amylose AL est presque toujours due à une atteinte cardiaque ou rénale et non à la neuropathie (Chambers et Coll, 1958 {38}; Trotter et Coll, 1977 {255}; Kelly et Coll, 1979 {129}).

Aucun traitement n'a montré jusqu'à présent une efficacité réelle sur la neuropathie amyloïde. S'il existe un myélome associé, son traitement ne provoque pas d'amélioration de la symptomatologie neurologique (Kelly, 1985 {123}).

Les essais thérapeutiques immunosuppresseurs pour obtenir une diminution de la protéine monoclonale sérique n'influent qu'exceptionnellement sur la neuropathie (Kaufman, 1976 {122}); seuls Dalakas et Engel, en 1983 {53}, ont obtenu une amélioration clinique.

#### 4.6 AUTRES TYPES DE NEUROPATHIES AVEC DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE:

Certaines affections rares peuvent encore s'associer à une neuropathie périphérique. La maladie des chaînes lourdes peut s'accompagner d'un syndrome de Guillain-Barré. De même certains patients souffrant de cancers systémiques (Lymphomes, Leucémies, Carcinomes) peuvent avoir une dysglobulinémie associée et développer une neuropathie répondant probablement à des mécanismes variés.

## 5 NATURE DES ANTIGENES RECONNUS PAR LA PROTEINE MONOCLONALE:

Parmi les nombreux mécanismes susceptibles d'entraîner une atteinte du système nerveux périphérique au cours des dysglobulinémies monoclonales, l'implication d'une dysrégulation de l'immunité humorale est maintenant bien admise dans la pathogénie de ces neuropathies.

Latov et Coll (1980) {149} furent les premiers à mettre en évidence, chez ces patients, une activité anticorps portée par la protéine monoclonale et dirigée contre un composant lipido-protéique du nerf périphérique.

L'immunoglobuline en cause est le plus souvent de type Ig M; seuls Nemni et Coll (1990) {178} ont réussi à mettre en évidence une activité anticorps d'une Ig G contre un composant axonal.

Les neuropathies associées à des Ig M monoclonales, ayant une activité anticorps contre un constituant du système nerveux périphérique, peuvent être séparées en deux catégories selon le type prépondérant démyélinisant ou axonal de l'atteinte neurologique.

Les antigènes cibles de l'activité anticorps de l'Ig M monoclonale ont été le plus souvent identifiés lors de neuropathies démyélinisantes et rarement lors d'atteinte axonale.

### 5.1 ANTIGENES DES Ig M MONOCLONALES AU COURS DES NEUROPATHIES DEMYELINISANTES:

Dans les neuropathies démyélinisantes, fréquemment à prédominance sensitive, les Ig M sont la plupart du temps spécifiques de déterminants antigéniques osidiques exprimés par des glycoprotéines (M.A.G et glycoprotéines de faible poids moléculaire) et par des glycolipides du nerf périphérique.

Les deux tiers des Ig M monoclonales associées à une neuropathie périphérique auraient une réactivité envers des constituants glycosylés (Quarles, Ilyas et Willison, 1986 {209}); l'Ig M possède habituellement une chaîne légère Kappa.

#### 5.1.1 La "MYELIN ASSOCIATED GLYCOPROTEIN" (M.A.G):

Cette glycoprotéine fut le premier déterminant antigénique reconnu dans les neuropathies dysglobulinémiques (Braun, Frail et Latov, 1982 {28}; Steck et Coll, 1983 {243}).

L'activité anti-M.A.G est le plus souvent détectée par la technique d'"immunoblotting" (immunodétection après électrotransfert) mais la technique Elisa ("enzyme-linked immunosorbent assay") est peut-être plus sensible (Nobile-Orazio et Coll, 1983 {186}). Ces méthodes permettent dans certains cas de détecter une activité anti-M.A.G en l'absence de pic monoclonal à l'électrophorèse et à l'immunoélectrophorèse du sérum (Nobile-Orazio et Coll, 1984 {184}).

In vitro, les protéines monoclonales de type Ig M présentent une réactivité pour la M.A.G humaine du système nerveux périphérique et de la myéline centrale (Mendell et Coll, 1985 {168}) dans une proportion plus importante (O'Shannessy et Coll, 1986 {194}). Cette différence de proportion semble due à la faible concentration de M.A.G dans le nerf périphérique plutôt qu'à une différence de structure selon son siège (Quarles, 1984 {208}).

Par contre in vivo, les Ig M se fixent électivement sur la myéline du système nerveux périphérique, peut-être en raison des phénomènes stériques (Freddo et Coll, 1985 {85}).

Selon les espèces, des variations de structure de cette protéine antigénique vont entraîner une réactivité différente, spécifique de l'espèce. Ainsi l'Ig M

humaine présente une réactivité croisée avec la M.A.G du bovin, du chat, du chien, des primates mais jamais avec celle des rongeurs (lapin, rat, souris) (Steck et Coll, 1983 {243}; Brouet, Dellagi et Clauvel, 1984 {31}).

Les Ig M anti-M.A.G de différents patients se fixent sur les mêmes produits de dégradation de la M.A.G, ce qui suggère l'existence d'une séquence antigénique restreinte au sein de la glycoprotéine (Nobile-Orazio et Coll, 1984 {184}). Ce site antigénique a été localisé sur la portion osidique de la M.A.G (Ilyas et Coll, 1984 {111}; Frail, Edwards et Braun, 1984 {82}; Murray et Coll, 1985 {173}).

La spécificité de cette réaction immunologique ne semble pas suffisante pour expliquer à elle seule la pathogénie de ces neuropathies associées aux dysglobulinémies monoclonales à Ig M. En effet, les études histologiques montrent une atteinte de la myéline compactée qui se traduit par un élargissement de la périodicité lamellaire où l'on retrouve des dépôts de protéine monoclonale. Or la M.A.G se situe principalement dans les zones myéliniques non compactées, au niveau des incisures de "Schmidt-Lantermann" et des régions paranodales (Whitaker, 1981 {273}).

#### 5.1.2 GLYCOSPHINGOLIPIDES SULFATES A ACIDE GLUCURONIQUE:

Certains glycolipides du nerf périphérique représentent des cibles antigéniques fréquemment trouvés au cours des gammopathies monoclonales à Ig M (Ilyas et Coll, 1985 {109}).

Deux glycosphingolipides ont notamment été identifiés (Chou et Coll, 1986 {41}; Ariga et Coll, 1987 {7}): il s'agit de glycosphingolipides sulfatés, asialylés comportant une chaîne osidique à cinq sucres dont un acide glucuronique terminal. Le principal glycolipide antigénique est la SGPG ("Sulfated Glucuronic Acid Paragloboside"); le second est la SGLPG ("Sulfated Glucuronyl

Lactosaminyl Paragloboside"). Ce dernier présente une antigénicité moindre pour les immunoglobulines monoclonales.

Ces deux glycosphingolipides sulfatés présentent une polarité et une solubilité proches de celles des gangliosides. Ils sont spécifiques du nerf périphérique mais apparaissent transitoirement dans le système nerveux central au cours du développement embryonnaire (Chou et Coll, 1986 {41}).

Cette activité anti-glycosphingolipide de l'Ig M est parfois décelée à un stade où les données de l'immunofluorescence et de l'étude ultrastructurale sont négatives (Jauberteau et Coll, 1988 {116}).

L'Ig M anti-M.A.G présente une réactivité croisée avec SGPG et SGLPG, liée à l'expression de déterminants antigéniques similaires (Ilyas et Coll, 1984 {111}). Il s'agit essentiellement d'oligosaccharides communs à ces molécules.

### 5.1.3 GLYCOPROTEINES DE FAIBLE POIDS MOLECULAIRE (19-28 KD):

Elles sont également spécifiques du système nerveux périphérique (Nobile-Orazio et Coll, 1984 {183}; O'Shannessy et Coll, 1985 {195}) et sont reconnues par les Ig M anti-M.A.G et anti-glycosphingolipides à acide glucuronique ce qui laisse supposer l'existence d'un épitope glycosylé, commun à ces trois types d'antigènes.

Ces glycoprotéines possèdent une spécificité d'espèces: l'Ig M anti-glycoprotéine réagit avec des glycoprotéines similaires d'autres espèces (bovin, chat) mais jamais avec celles du rat.

Ces déterminants antigéniques osidiques sont aussi exprimés par des molécules d'adhésion du système nerveux telles que la glycoprotéine Po du nerf périphérique (Bollensen, Steck et Schachner, 1988 {22}) et la N-CAM (Poltorak,

Steck et Schachner, 1986 {203}) ainsi que par des glycoprotéines habituellement reconnues par l'anticorps monoclonal HNK-1. Cet anticorps, résultant de l'immunisation expérimentale de souris avec une lignée de cellules lymphoïdes humaines, reconnaît un antigène membranaire de nature osidique porté par une sous-classe de lymphocytes T à activité "natural-killer" (cellules N.K) et par des constituants du système nerveux intervenant dans l'adhésion neuronale (N-CAM) et dans la migration des neurones qui a lieu pendant l'embryogénèse (L1) (Kruse et Coll, 1984 {137}; Künemund et Coll, 1988 {138}).

De la même façon que l'anticorps HNK-1 réagit avec la portion hydrocarbonée de la M.A.G (Mc Garry et Coll, 1983 {162}; Tanaka et Coll, 1984 {248}), l'Ig M anti-M.A.G réagit avec les cellules N.K qui possèdent des fonctions immunosuppressives (Dobersen et Coll, 1985 {67}).

Dans tous les cas, les différents antigènes reconnus par l'anticorps monoclonal HNK-1 et l'Ig M semblent présenter un caractère structural osidique commun (Shy et Coll, 1986 {232}). Cet épitope glycosylé commun pourrait avoir une fonction d'adhésion cellulaire (Poltorak, Steck et Schachner, 1986 {203}).

Ainsi différentes hypothèses concernant le mode d'action pathogène de ces anticorps dans les neuropathies dysglobulinémiques ont été proposées:

le blocage d'un récepteur membranaire inhibant les interactions cellulaires (Quarles, 1990 {207}) ou l'action cytolytique des anticorps médiée par l'activation du complément (Monaco et Coll, 1990 {170}).

#### 5.1.4 *GANGLIOSIDES*:

D'autres déterminants antigéniques de la myéline ont été identifiés en 1985 par Ilyas et Coll {110}. Il s'agit de gangliosides contenant un groupement disialosyl. La réactivité de l'immunoglobuline Ig M envers ces composants antigéniques est détectée dans la myéline périphérique et centrale. Il n'existe pas, dans ce cas, de réactivité croisée des sérums contre la M.A.G ou les glycosphingolipides à acide glucuronique, ce qui suggère l'existence d'un épitope de structure différente.

#### 5.1.5 *FILAMENTS INTERMÉDIAIRES*:

Des neuropathies dysglobulinémiques avec réactivité dirigée contre des protéines du cytosquelette, en particulier des filaments intermédiaires ont été décrits par Dellagi et Coll (1982) {63}.

Le composant antigénique reconnu par les immunoglobulines monoclonales est commun à la vimentine, présente en grande quantité dans les cellules de Schwann, à la GFAP ("Glial Fibrillary Acid Protein"), à la desmine et aux kératines. Dans ce cas, la prépondérance du type démyélinisant de la neuropathie n'a pas toujours été démontrée.

#### 5.2 ANTIGENES DES Ig M MONOCLONALES AU COURS DES NEUROPATHIES AXONALES:

La détection d'une activité anticorps de l'Ig M monoclonale dans les neuropathies périphériques axonales est rare. Les structures antigéniques en



cause ont été identifiées comme des glycosaminoglycans en particulier la chondroïtine sulfate A et C (Sherman et Coll, 1983 {229}; Yee et Coll, 1989 {275}). L'immunoglobuline Ig M de ces sérums présente une réactivité croisée avec deux protéines de haut poids moléculaire du nerf périphérique: 165 et 118 KD (Freddo et Coll, 1985 {86}) ainsi qu'avec une autre protéine de 82KD (Yee et Coll, 1989 {275}). Les deux premières protéines sont probablement des mucopolysaccharides contenant une séquence commune à la chondroïtine sulfate.

Dans ces formes axonales de neuropathie dysglobulinémique, d'autres antigènes cibles ont été mis en évidence: les gangliosides GD1a et GD1b (Ben Younes-Chennouffi et Coll, 1990 {17}).

### 5.3 ANTIGENES GM1 ET GD1b DANS LES NEUROPATHIES A PREDOMINANCE

#### MOTRICE:

Dans certains cas de neuropathies purement motrices une activité anticorps de l'immunoglobuline (le plus souvent de type Mu et Lambda) a été identifiée contre deux gangliosides: GM1 et GD1b, possédant le même déterminant antigénique de nature osidique (Freddo et Coll, 1986 {88}; Jauberteau et Coll, 1990 {115}). Ces deux gangliosides sont des constituants membranaires de l'axolemmes qui prédominent dans les régions synaptiques.

L'amélioration clinique de ces neuropathies motrices après réduction thérapeutique du titre d'anticorps anti-GM1 par immunosuppresseurs seuls ou associés aux échanges plasmatiques (Latov et Coll, 1988 {148}; Pestronk et Coll, 1988 {200}) étaye l'hypothèse immunologique dans la pathogénie de ce type de neuropathie dysglobulinémique.

Bien que l'origine de ces anticorps et leurs mécanismes lésionnels restent encore à déterminer, la corrélation de manifestations cliniques homogènes à l'incidence d'une spécificité anticorps déterminée est nécessaire d'une part pour la compréhension des mécanismes de l'atteinte dysimmunitaire et d'autre part pour en définir les modalités de traitement.

## **6 CONCLUSION:**

Dans la majorité des cas, la dysglobulinémie est inconnue lors de l'apparition de la neuropathie et le problème diagnostique est donc celui d'une neuropathie de cause inconnue. Au cours de l'exploration de ces neuropathies "idiopathiques" chez des patients âgés de plus de 40 ans, la pratique d'une électrophorèse et d'une immunoélectrophorèse sérique et urinaire doit être systématique, permettant ainsi de définir la nature et la concentration de la protéine monoclonale.

Ces examens biologiques ont une bonne rentabilité diagnostique; environ 10% des patients porteurs d'une polyneuropathie "idiopathique" présentent une gammopathie monoclonale (Kelly et Coll, 1981 {128}).

Il ne faut pas se contenter d'une électrophorèse simple qui est parfois en défaut lorsque la protéine monoclonale est en faible quantité. Il est également important de savoir répéter ces examens car la neuropathie peut précéder de plusieurs mois l'apparition d'une concentration détectable de la protéine monoclonale. En effet, lors de la découverte de la neuropathie, le pic de l'immunoglobuline monoclonale peut faire défaut dans près de 25% des neuropathies amyloïdes (Kelly et Coll, 1979 {129}; Dalakas et Coll, 1983 {53}) et des neuropathies associées à un myélome ostéocondensant (Kelly et Coll, 1983 {127}).

En présence d'une neuropathie démyélinisante d'évolution lente, il est également souhaitable de rechercher systématiquement des anticorps anti-M.A.G qui peuvent être présents en l'absence de dysglobulinémie détectable, probablement parce que la gammaglobuline monoclonale est en très faible quantité (Julien et Coll, 1984 {119}; Nobile-Orazio et Coll, 1984 {184}).

Le profil clinique de la neuropathie orientera plus facilement le diagnostic étiologique de l'atteinte neurologique. Ses modalités d'apparition et

d'extension, l'atteinte des fibres nerveuses sensibles, motrices ou végétatives vont permettre de discuter le mécanisme de la neuropathie et son étiologie. Cette orientation diagnostique peut être également renforcée par des symptômes cliniques accompagnateurs tels qu'un syndrome du canal carpien, une douleur osseuse ou un signe d'endocrinopathie ou d'organomégalie caractérisant respectivement un processus amyloïde, un myélome multiple ou un myélome ostéocondensant.

Lorsqu'une gammopathie monoclonale est mise en évidence, le bilan hématologique doit être complété par:

- une radiographie du squelette et si besoin la biopsie de toute lésion osseuse suspecte (Kelly et Coll, 1983 {127})
- la recherche d'une cryoglobuline
- une biopsie médullaire.

La ponction lombaire permet de rechercher une hypercytose (évocatrice d'une infiltration maligne ou d'une réaction inflammatoire) et une hyperprotéïnorrhachie avec ou sans dissociation albuminocytologique. Une dissociation albuminocytologique du Liquide Céphalo-Rachidien suggère fortement une neuropathie inflammatoire démyélinisante ou une polyradiculoneuropathie.

Les études électrophysiologiques sont essentielles pour préciser le type de la neuropathie: démyélinisante, axonale, neuronopathie.

Une biopsie nerveuse est également souvent utile pour préciser l'aspect morphologique des lésions, pour rechercher une amylose ou une infiltration cellulaire et pour pratiquer d'éventuelles études immunohistochimiques directes. Les explorations immunohistochimiques indirectes peuvent être pratiquées avec le sérum du patient surtout lorsque la protéine monoclonale est de type Ig M, pour la recherche d'une activité anti-M.A.G par exemple.

Toutes ces étapes diagnostiques sont fondamentales dans le diagnostic de ces neuropathies dont la diversité est résumée dans le tableau récapitulatif suivant (Tableau N°3).

TABLEAU N°3

TYPE DE POLYNEUROPATHIE	TOPOGRAPHIE	DEFICIT MOTEUR	ATTEINTE SENSITIVE	ATTEINTE VEGETATIVE	EVOLUTION	HYPER-PROTEINORACHIE	VITESSE DE CONDUCTION MOTRICE	PATHOLOGIE
MGUS (Ig G, Ig A)	distale rarement proximale	++	++	+/-	PC	++	modérément lente	SD+AA
MGUS (Ig M)	distale symétrique	++	++	0	PC	++	très lente	SD
AMYLOSE	distale symétrique	+ / ++	+++	++	PC	+	modérément lente	AA
MYELOME OSTEOCONDENSANT	distale symétrique	+++	+	0	PC	+++	très lente	SD (+ AA)
WALDENSTRÖM	distale symétrique	++	++	0	PC	++	très lente	SD

**LEGENDE**

PC= progressive chronique

AA= atteinte axonale

SD= démyélinisation segmentaire

**PRINCIPAUX SYNDROMES POLYNEUROPATHIE-DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE**

(d'après Kelly J.J et Coll: Polynuropathies associated with plasma cell dyscrasias. 1 vol. Boston: Martinus Nijhoff 1987)

La connaissance des manifestations cliniques, du mécanisme morphologique lésionnel de la neuropathie et du type de la dyscrasie cellulaire en cause, est nécessaire pour définir les modalités thérapeutiques (surtout s'il s'agit d'un myélome ostéocondensant).

Les progrès dans les explorations immunohistochimiques et en particulier la détermination de l'activité anticorps de la protéine monoclonale permettront probablement une meilleure compréhension des mécanismes étiopathogéniques de la neuropathie périphérique d'où découlera la découverte de traitements adaptés.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 AARSETH S, OFSTAD E, TURVIK A: Macroglobulinemia Waldenström, a case with haemolytic syndrome and involvement of the nervous system. *Acta Med Scand* 1961; 169: 691-699.
- 2 ABARBANEL J.M, FRISHER S, OSIMANI A: Primary amyloidosis with peripheral neuropathy and signs of motor neuron disease. *Neurology* 1986; 36: 1125-1127.
- 3 ABRAHAMS G.A, LATOV N, HAYS A.P, SHERMAN W.H, ZIMMERMAN E.A: Immunocytochemical studies of human peripheral nerve with serum from patients with polyneuropathy and paraproteinemia. *Neurology* 1982; 32: 821-826.
- 4 AGUAYO A, THOMPSON D.W, HUMPHREY J.G: Multiple myeloma with polyneuropathy and osteosclerotic lesions. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27: 562-566.
- 5 AIMARD G, BOISSON D, KOPP N, DEVIC M: Neuropathie avec contractures évoquant le stiff-man syndrome. Plasmocytome solitaire latent. *Rev. Neurol (Paris)* 1984; 140: 510-512.
- 6 AKSOY M, ERDEM S, DINCOL G, KUTLAR A, BAKIOGLU I, HEPYUKSEL T: Clinical observations showing the role of some factors in the etiology of multiple myeloma: A study in 7 patients. *Acta Haematol (Basel)* 1984; 71: 116-120.
- 7 ARIGA T, KOHRIYAMA T, FREDDO L, LATOV N, SAITO M, KON K, ANDO S, SUZUKI M, HEMLING M.E, RINEHART Jr K.L, KUZUNUKI S: Characterization of sulfated glucuronic acid containing glycolipid reacting with Ig M M-Proteins in patients with neuropathy. *J. Bid. Chem.* 1987; 262: 848-853.
- 8 ASBURY A.K, JOHNSON P.C: Pathology of peripheral nerve: Major Problems in Pathology (Vol 7). Philadelphia: W.B Saunders 1978: 148-155.
- 9 AUCOUTURIER P, CAPELLA M, BRIAULT S, DANON F, INTRATOR L, PREUD'HOMME J.L: Caractérisation des immunoglobulines monoclonales dans les liquides biologiques par immunoempreinte sur nitrocellulose. *Rev. Inst. Pasteur (Lyon)* 1987; 20: 147-153.
- 10 BABA H, MIYATANI N, SATOS S, YUASAT T, MIYATAKET T: Antibody to glycolipid in a patient with Ig M paraproteinemia and polyradiculoneuropathy. *Acta Neurol. Scand.* 1985; 72: 218-221.
- 11 BADY B, VIAL C, BRUDON F: Neuropathies périphériques simulant une sclérose latérale amyotrophique au cours des gammopathies. *Rev. Neurol.* 1988; 144: 710-715.
- 12 BAJADAS S, MASTAGLIA F.L, FISHER A: Amyloid neuropathy and tremor in Waldenström's macroglobulinemia. *Arch. Neurol.* 1980; 37: 240-242.
- 13 BARDWICK P.A, ZVAIFLER N.J, GILL G.N, NEWMAN D.R, GREENWAY G.D, RESNICK D: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-Protein and skin changes: The P.O.E.M.S syndrome. *Medicine* 1980; 59: 311-322.
- 14 BARRON K.D, ROWLAND L.P, ZIMMERMAN H.M: Neuropathy with malignant tumor metastases. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1960; 181: 10-31.
- 15 BASTIAN F.O: Amyloidosis and the carpal tunnel syndrome. *Am. J. Clin. Path.* 1974; 61: 711-717.

**16** BENSON M.D, BRANDT K.D, COHEN A.S, CATHCART E.S: Neuropathy, M component and amyloid. *Lancet* 1975; 1: 10-12.

**17** BEN YOUNES-CHENNOUFI A, LEGER J.M, LUBETZKI C, RATINAHIRANA H, BOUCHE P, HARPIN M.L, HAUW J.J, BAUMANN N: Gangliosides GD1a and GD1b are target antigens for monoclonal Ig M in predominantly sensory dominant polyneuropathy. *J. Neurol.* 1990; 37, Suppl 1, S 9.

**18** BERKOVIC S.F, SCARLETT J.D, SYMINGTON G.R, DENNETT X, WOODRUFF R.K: Proximal motor neuropathy, dermato-endocrine syndrome and Ig G Kappa paraproteinaemia. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 845-848.

**19** BESINGER U.A, TOYKA K.Y, ANZIL A.P, FATEH-MOGHADAM A, NEUMEIER D, RAUSCHER R, HEININGER K: Myeloma neuropathy: passive transfer from man to mouse. *Science* 1981; 213: 1027-1030.

**20** BETOURNE C, BUGE A, DECHY H, DORRA M, DOURNON E, RANCUREL G: Neuropathies périphériques au cours d'un myélome à Ig A et d'une cryoglobulinémie mixte: traitement par plasmaphéreses itératives. *Nouvelle Presse Med.* 1980; 9: 1369-1371.

**21** BIGNER D.D, OLSON W.H, MAC FARLIN D.E: Peripheral neuropathy, high and low molecular weight Ig M and amyloidosis. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 365-373.

**22** BOLLENSEN E, STECK A, SCHACHNER M: Reactivity of the peripheral myelin glycoprotein Po in serum from patients with monoclonal Ig M gammopathy and polyneuropathy. *Neurology* 1988; 38: 1266-1270.

**23** BORGES L.F, BUSIS N.A: Intraneuronal accumulation of myeloma proteins. *Arch. Neurol.* 1985; 42: 690-694.

**24** BOSCH E.P, ANSBACHER L.E, GOEKEN J.A, CANCELLA P.A: Peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. Studies of intraneuronal injections of monoclonal immunoglobulin sera. *J. Neuropathol. Exp. Neuro.* 1982; 41: 446-459.

**25** BOUCHER M, TROUILLAS P, CHAZOT G, TRILLET M: Syndromes évoquant la SLA au cours des dysglobulinémies bénignes. *Rev. Neurol. (Paris)* 1970; 4: 283-289.

**26** BOUSSER M.G, BOUCHE P, DELAUCHE M.C, MEIGNAN S, CLAUVEL P, LAPLANE D: Polyradiculonévrite au cours d'un plasmocytome: guérison après radiothérapie. *Nouv. Presse Med.* 1981; 10: 157-160.

**27** BOYER M, BARAT M, MAZAUX J.M, DEBELLEUX X, ARNEL L: Myélopathies compressives et dysglobulinémies. Association fortuite. *Sem. Hop. Paris* 1984; 60: 1109-1112.

**28** BRAUN P.E, FRAIL D.E, LATOV N: Myelin-associated glycoprotein is the antigen for monoclonal Ig M in polyneuropathy. *J. Neurochem.* 1982; 39: 1261-1265.

**29** BROSTOFF S.W, LEVIT S, POWERS J.M: Induction of experimental allergic neuritis with a peptide from myelin P2 basic protein. *Nature* 1977; 268: 752-753.

**30** BROUET J.C, CLAUVEL J.P, DANON F, KLEIN M, SELIGMANN M: Biological and clinical significance of cryoglobulins. *Am. J. Med.* 1974; 57: 775-788.

**31** BROUET J.C, DELLAGI K, CLAUVEL J.P: Rôle des immunoglobulines monoclonales dans la gènèse des neuropathies périphériques. *Presse Med.* 1984; 13: 1763-1765.

**32** BROWNELL B, OPPENHEIMER D.R, HUGUES J.T: The central nervous system in motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1970; 33: 338-357.



- 33** BRUDON F, BADY B, CHAUPLANNAZ G, JOYEUX O, VIAL C, CHAN V, GUILLAUD-BARBARET C, CHAZOT G: Syndromes cliniques de SLA au cours des gammopathies: aspects cliniques, électrophysiologiques et histo-immunologiques. *Rev. EEG Neurophysiol. Clin.* 1985; 15: 369-373.
- 34** BUSIS N.A, HALPERIN J.J, STEFANSSON K, KWIATKOWSKI D.J, SAGAR S.M, SCHIFF S.R, LOGIGIAN E.L: Peripheral neuropathy with elevated serum Ig M and paraproteinemia in a mother and son. *Neurology* 1985; 35: 674-683.
- 35** CARRIER H, GUILLAUD-BARBARET C, CHAZOT G: Les neuropathies des gammopathies monoclonales. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1978; 44: 77-81.
- 36** CAVALETTI G, PETROCCIOLI M.G, CRESPI V, PIOLTELLI P, MARMIROLI P, TREDICI G: A clinico-pathological and follow up study of 10 cases of essential type II cryoglobulinaemic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 886-889.
- 37** CHAD D, PARISER K, BRADLEY W.G, ADELMAN L.S, PINN V.W: The pathogenesis of cryoglobulinemic neuropathy. *Neurology* 1982; 32: 725-729.
- 38** CHAMBERS R.A, MEDD W.F, SPENCER H: Primary amyloidosis with special reference to involvement of the nervous system. *QJ. Med.* 1958; 27: 207-226.
- 39** CHAZOT G, BERGER B, CARRIER H, BARBARET C, BADY B, DUMAS R, CREYSSEL R, SCHOTT B: Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. Formes neurologiques pures. Etude en immunofluorescence. *Rev. Neurol. (Paris)* 1976; 132: 195-212.
- 40** CHOU K.H, ILYAS A.A, EVANS J.E, QUARLES R.H, JUNGALWALA F.B: Structure of a glycolipid reacting with monoclonal Ig M in neuropathy and with HNK-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1985; 128: 383-388.
- 41** CHOU K.H, SCHWARTING G.A, JUNGALWALA F.B: Sulfated glucuronyl glycolipids in the nervous system. *Trans. Am. Soc. Neurochem.* 1986; vol 17, 1, Abstract 107.
- 42** CLEMMENSEN I, JENSEN B.A, HOLUND B, KAPPELGAARD E, NEILSEN H: Circulating monoclonal Ig M Lambda cryoglobulin with collagen type I affinity in vasculitis. *Clin. and Exp. Immunol.* 1986; 64: 587-596.
- 43** COHEN A.S, BENSON M.D: Amyloid neuropathy. In: *Peripheral Neuropathy*, P.J Dyck, E.H Lambert, P.K Thomas (eds). Philadelphia: W.B Saunders 1975; 1067-1091.
- 44** COHEN A.S, CALKENS E: Electron microscopic observation on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959; 183: 1202-1203.
- 45** CONTAMIN F, SINGER B, MIGNOT R, ECOFFET M, KAZATCHKINE M: Polyneuropathie à rechutes évoluant depuis 19 ans, associée à une gammopathie monoclonale Ig G bénigne. *Rev. Neurol. (Paris)* 1976; 132: 741-762.
- 46** COOK D, DALAKAS M, GALDI A, BIONDI D, PORTER H: High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1990; 40: 212-214.
- 47** COUSINEAU S, BEAUCHAMP P, BOILEAU J: Extramedullary plasmocytoma associated with angiofollicular lymph node hyperplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110: 157-158.
- 48** CREAM J.J, HERN J.E.C, HUGUES R.A.C, MAC KENZIE I.C.K: Mixed or immune complex immunoglobulinemia and neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1974; 37: 82-87.

- 49** CROFT P.B, URICH H, WILKINSON M: Peripheral neuropathy of sensory motor type associated with malignant disease. *Brain* 1967; 90: 31-66.
- 50** CROW R.S: Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br. Med. J.* 1956; 2: 802-804.
- 51** CURRIE S, HENSON R.A, MORGAN H.G: The incidence of nonmetastatic neurological syndromes of obscure origin in the reticuloses. *Brain* 1970; 93: 629-640.
- 52** CUZICK J: Radiation-induced myelomatosis. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 204-210.
- 53** DALAKAS M.C, ENGEL W.K: Role of immunoglobulin light chains in the pathogenesis of amyloid polyneuropathy associated with occult plasma cell dyscrasia. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1983; 163.
- 54** DALAKAS M.C, FLAUM M.A, RICK M, ENGEL W.K, GRALNICK H.R: Treatment of polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia and immunologic studies. *Neurology* 1983; 33: 1406-1410.
- 55** DALAKAS M.C, PPAPADOPOULOS N.M: Paraproteins in the spinal fluid of patients with paraproteinemic polyneuropathies. *Ann. Neurol.* 1984; 15: 590-593.
- 56** DAVIDSON S: Solitary myeloma with peripheral neuropathy-recovery after treatment. *Calif. Med.* 1972; 116: 68-71.
- 57** DAVIS L.E, DRACHMAN D.B: Myeloma neuropathy: successful treatment of 2 patients and review of cases. *Arch. Neurol.* 1972; 27: 507-511.
- 58** DAVISON C, BALSER B.H: Myeloma and its neural complications. *Arch. Surg.* 1937; 35: 913-936.
- 59** DAYAN A.D, STOKES M.I: Peripheral neuropathy and experimental myeloma in the mouse. *Nature* 1972; 236: 117-118.
- 60** DAYAN A.D, URICH H, GARDNER-THORPE C: Peripheral neuropathy and myeloma. *J. Neurol. Sci.* 1971; 14: 21-35.
- 61** DELATTRE J.Y: Neuropathies périphériques au cours des dysglobulinémies Ig M: étude de 9 cas. Thèse médecine, Paris; 1985.
- 62** DELAUCHE M.C, CLAUVEL J.P, SELIGMANN M: Peripheral neuropathy and plasma cell neoplasia. A report of 10 cases. *Br. J. Haematol.* 1981; 48: 383-392.
- 63** DELLAGI K, BROUET I.C, PERREAU J, PAULIN D: Human monoclonal Ig M with autoantibody activity against intermediate filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1982; 79: 446-450.
- 64** DELLAGI K, CHEDRU F, CLAUVEL J.P, BROUET J.C: Neuropathie périphérique de la macroglobulinémie de Waldenström. Activité anticorps de l'immunoglobuline M monoclonale dirigée contre la vimentine. *Presse Med.* 1984; 13: 1199-1201.
- 65** DELLAGI K, DUPOUEY P, BROUET J.C, BILLECOQ A, GOMEZ D, CLAUVEL J.P, SELIGMANN M: Waldenström's macroglobulinemia and peripheral neuropathy: A clinical and immunologic study of 25 patients. *Blood* 1983; 62: 280-281.
- 66** DE NAVASQUEZ S, TREBLE H.A: A case of primary generalized amyloid disease with involvement of the nerves. *Brain* 1938; 61: 116-128.
- 67** DOBERSEN M.J, GASCON P, TROST S, HAMMER J.A: Murine monoclonal antibodies to the myelin-associated glycoprotein react with large granular lymphocytes of human blood. *Proc. Natl. Sci. U.S.A* 1985; 82: 552-555.

- 68** DONAGHY M, DUCHEN L.W: Sera from patients with motor neuron disease and associated paraproteinemia fail to inhibit experimentally induced spouting of motor nerve terminals. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1986; 49: 817-819.
- 69** DONOFRIO P.D, ALBERS J.W, GREENBERG H.S, MITCHELL B.S: Peripheral neuropathy in osteosclerotic myeloma: clinical and electro-diagnostic improvement with chemotherapy. *Muscle Nerve* 1984; 7: 137-141.
- 70** DRIEDGER H, PRUZANSKI W: Plasma cell neoplasia with osteosclerotic lesions: a study of 5 cases and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139: 892-896.
- 71** DRIEDGER H, PRUZANSKI W: Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy: a study of 5 cases and review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 301-310.
- 72** DUBAS F: Les polyneuropathies avec gammopathie monoclonale de classe Ig M: Données cliniques, électrologiques, immunologiques et morphologiques de 15 observations. *Revue de la littérature. Mémoire DERBH, Neuropathologie, Paris; 1985.*
- 73** DUBAS F, POUPLARD-BARTHELAIX A, DELESTRE F: Polyneuropathies avec gammopathie monoclonale Ig M. 12 cas. *Rev. Neurol.* 1987; 143: 670-683.
- 74** DYCK P.J: Pathologic alterations of the peripheral nervous system in man. In: *Peripheral Neuropathy*, P.J Dyck, P.K Thomas, E.H Lambert (eds). Philadelphia: W.B Saunders 1975: 296-336.
- 75** DYCK P.J, LAIS A.C, OHTA M, BASTRON J.A, OKAZAKI H, GROOVER R.V: Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 621-637.
- 76** DYCK P.J, LAMBERT E.H: Dissociated sensation in amyloidosis. *Arch. Neurol.* 1969; 20: 490-507.
- 77** ELDER G, DALAKAS M.C, PAPADOPOULOS N, SEVER J.L: Polyneuropathy and light chain myeloma: case report. *Neurology* 1987; 37: 173-174.
- 78** ENGEL W.K, HOPKINS L.C, ROSENBERG B.J: Fasciculating progressive muscular atrophy (F-PMA) remarkably responsive to antidysimmune treatment (ADIT). A possible clue to more ordiner ALS. *Neurology* 1985; 35 (Suppl 1): 72.
- 79** FAHEY J.L, BARTH W.F, SOLOMON A: Serum hyperviscosity syndrome. *JAMA* 1965;192: 120-123.
- 80** FEINER H.D: Relationship of tissue deposits of cryoglobulin to clinical features of mixed cryoglobulinemia. *Hum. Pathol.* 1983;14: 710-715.
- 81** FITTING J.W, BISCHOFF A, REGLI F, DE CROUSAZ G: Neuropathy amyloidosis and monoclonal gammopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1979;42: 193-202.
- 82** FRAIL D.E, EDWARDS A.M, BRAUN P.E: Molecular characteristics of the epitope in myelin-associated glycoprotein that is recognized by a monoclonal Ig M in human neuropathy patients. *Molecular Immunology* 1984;21: 721-725.
- 83** FRASER D.M, PARKER A.C, AMER S, CAMPBELL I.W: Mononeuritis multiplex in a patient with macroglobulinemia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1976;39: 711-715.
- 84** FORSMANN O, BJORKMAN G, HOLLENDER A, ENGLUND N.E: Ig M producing lymphocytes in peripheral nerve in a patient with benign monoclonal gammopathy. *Scand. J. Haematol.* 1973;II: 332-335.

**85** FREDDO L, ARIGAT T, SAITO M, MACALA L.C, YU R.K, LATOV N: The neuropathy of plasma cell dyscrasia: binding of Ig M M-Proteins to peripheral nerve glycolipids. *Neurology* 1985;35: 1420-1424.

**86** FREDDO L, HAYS A.P, SHERMAN W.H, LATOV N: Axonal neuropathy in a patient with Ig M M-Protein reactive with nerve endoneurium. *Neurology* 1985;35: 1321-1325.

**87** FREDDO L, SHERMAN W.H, LATOV N: Glycosaminoglycan antigens in peripheral nerve; studies with antibodies from patient with neuropathy and monoclonal gammopathy. *J. Neuroim.* 1986;12: 57-64.

**88** FREDDO L, YU R.K, LATOV N, DONOFRIO P, HAYS A.P, GREENBERG H.S, ALBERS J.W, ALLESSI A.G, LEAVITT A, DAVAR G, KEREN D: Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for Ig M M-Proteins in a patient with motor neuron disease. *Neurology* 1986;36: 454-458.

**89** FRENCH J.M, HALL G, PARISH D.J: Peripheral and autonomic nerve involvement in primary amyloidosis associated with uncontrollable diarrhea and steatorrhea. *Am. J. Med.* 1965;39: 277-284.

**90** FUKASE M, TSUNEMATSU T, NISHITANI H, IMURA H, MATSUOKA H: Report of a case of solitary plasmocytoma in the abdomen presenting polyneuropathy and endocrinal disorders. *Clin. Neurol. (Tokyo)* 1969;9: 657.

**91** GALASSI G, NEMNI R: Sensory action potentials and biopsy of the sural nerve in the neuropathology of nonmalignant Ig M k plasma cell dyscrasia. *Eur. Neurol.* 1986;25: 1-9.

**92** GARCIA-BRAGADO F, FERNANDEZ J.M, NAVARRO C, VILLAR M, BONAVENTURA I: Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinemia. *Arch. Neurol.* 1988;45: 1210-1214.

**93** GARCIN R, MALLARME J, HARTMANN L, RONDOT P: Cryoglobulinémie et névrite multiple des membres inférieurs. *Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris* 1957;73: 835-843.

**94** GELTNER D, KOHN R.W, GOREVIC P, FRANKLIN E.C: The effect of combination therapy (steroids, immuno-suppressives and plasmapheresis) on 5 mixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic and vascular involvement. *Arthritis Rheum.* 1981;24: 1121-1127.

**95** GERAUD G, LACLERGUE J.P, BES A, GERAUD J: Neuropathies associées à une cryoglobulinémie. *J. Neurol. Sci.* 1978;35: 225-233.

**96** GHERARDI R, ZUBER M, VIARD J.P: Mise au point: les neuropathies dysglobulinémiques. *Rev. Neurol. (Paris)* 1988;144: 391-408.

**97** GLENNER G.G: Amyloid deposits and amyloidosis: the B-fibrilloses. *N. Engl. J. Med.* 1980;302: 1283-1292.

**98** GODEAU P, HERREMAN G, DERRIDA J.P, BENACERAFF A: Multinévrite et cardiomyopathie au cours d'un myélome avec amylose. *Ann. Med. Interne (Paris)* 1979;125: 779-794.

**99** GREGSON N.A, LEIBOWITZ S: Ig M paraproteinemia, polyneuropathy and myelin-associated glycoprotein (M.A.G). *Neuropath. Appl. Neurobiol.* 1985;11: 329-347.

**100** GUPTA S.P, PRABHASH B.R: Peripheral neuropathy and solitary myeloma (letter to the editor). *Br. Med. J.* 1965;2: 203-205.

- 101** HAFLER D.A, JOHNSON D, KELLY J.J, PANITCH H, KYLE R, WEINER H.L: Monoclonal gammopathy and neuropathy: myelin-associated glycoprotein reactivity and clinical characteristics. *Neurology* 1986;36: 75-78.
- 102** HARBS H, ARFMANN M, FRICK E, HORMANN C, WURSTER U, PATZOLD U, STARK E, DEICHER H: Reactivity of sera and isolated monoclonal Ig M from patients with Waldenström's macroglobulinemia with peripheral nerve myelin. *J. Neurol.* 1985;232: 43-48.
- 103** HAYS A.P, LATOV N, TAKATSU M, SHERMAN W.H: Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and anti-M.A.G Ig M M-Proteins. *Neurology* 1987;37: 242-246.
- 104** HESSELVIK M: Neuropathological studies on myelomatosis. *Acta. Neurol. Scand.* 1969;45: 95-108.
- 105** HINEMAN V.L, PHYLIKY R.L, BANKS P.M: Angiofollicular lymph node, hyperplasia and peripheral neuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 1982;57: 379-382.
- 106** HORWICH M.S, CHO L, PORRO R.S: Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann. Neurol.* 1977;2: 7-19.
- 107** HYMAN B.T, WESTRICK M.A: Multiple myeloma with polyneuropathy and coagulopathy. A case report of the polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-Protein and skin change (P.O.E.M.S) syndrome. *Arch. Intern Med.* 1986;146: 993-994.
- 108** ILYAS A.A, QUARLES R.H, BRADY R.O: The monoclonal antibody HNK-1 reacts with a human peripheral nerve ganglioside. *Bioch. Bioph. Res. Com.* 1984;122: 1206-1211.
- 109** ILYAS A.A, QUARLES R.H, DALAKAS M.C, BRADY R.O: Polyneuropathy with monoclonal gammopathy: glycolipids are frequently antigens for Ig M paraproteins. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1985;82: 6697-6700.
- 110** ILYAS A.A, QUARLES R.H, DALAKAS M.C, FISHMAN P.H, BRADY R.O: Monoclonal Ig M in a patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. *Ann. Neurol.* 1985;18: 655-659.
- 111** ILYAS A.A, QUARLES R.H, MC INTOSH T.D, DOBERSEN R.J, TRAPP B.D, DALAKAS M.C, BRADY R.O: Ig M in a human neuropathy related to paraproteinemia binds to a carbohydrate determinant in the myelin-associated glycoprotein and to a ganglioside. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1984;81: 1225-1229.
- 112** IMAWARI M, AKATSUKA N, ISHIBASHI M, BEPPU H, SUZUKI H, YOSHITOSHI Y: Syndrome of plasma cell dyscrasia, polyneuropathy, and endocrine disturbances. *Ann. Intern. Med.* 1974;81: 490-493.
- 113** IWASHITA H, ARGYRAKIS A, LOWITZSCH I.C, SPAAR F.W: Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia. *J. Neurol. Sci.* 1974;21: 341-354.
- 114** IWASHITA H, OHNISHI A, ASADA M, KANAZAWA Y, KUROIWA Y: Polyneuropathy, skin hyperpigmentation, edema and hypertrichosis in localized osteosclerotic myeloma. *Neurology* 1977;27: 675-681.
- 115** JAUBERTEAU M.O, GUALDE N, PREUD'HOMME J.L, RIGAUD M, GIL R, VALLAT J.M, BAUMANN N: Human monoclonal Ig M with autoantibody activity against two gangliosides (GM1 and GD1b) in a patient with a motor neuron syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 1990: 186-191.



- 116** JAUBERTEAU M.O, HENIN D, BOUCHE P, VALLAT J.M: Etude des anticorps anti-glycolipides au cours des dysglobulinémies monoclonales à Ig M associées à une neuropathie périphérique. *Rev. Neurol.* 1988;144: 474-480.
- 117** JEDRZEJOWSKA H: Some histological aspects of amyloid polyneuropathy. *Acta Neuropathol. (Balt)* 1977;37: 119-125.
- 118** JULIEN J, VITAL C, VALLAT J.M, LAGUENY A, DEMINIERE C, DARRIET D: Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia. Deposition of M component on myelin sheaths. *Arch. Neurol.* 1978;35: 423-425.
- 119** JULIEN J, VITAL C, VALLAT J.M, LAGUENY A, FERRER X, LEBOUTET J: Chronic demyelinating neuropathy with Ig M producing lymphocytes and delayed appearance of benign monoclonal gammopathy. *Neurology* 1984;34: 1387-1389.
- 120** KABAT K.A, LIAO J, SHERMAN W.H, OSSERMAN E.F: Immunological characterization of the specificities of two human monoclonal Ig Ms reacting with chondroitin sulfates. *Carbohydrate Res.* 1984;130: 289-297.
- 121** KADLUBOWSKI M, HUGUES R.A.C: Identification of the neuritogen for experimental allergic neuritis. *Nature* 1979;277: 140-141.
- 122** KAUFMAN B.M: Primary amyloidosis paraproteinemia and neuropathy. *Proc. R. Soc. Med.* 1976;69: 707-708.
- 123** KELLY J.J: Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins: a clinical review. *Muscle Nerve* 1985;8: 138-150.
- 124** KELLY J.J: The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Muscle & Nerve* 1983;6: 504-509.
- 125** KELLY J.J, KYLE R.A, LATOV N (eds): Polyneuropathies associated with plasma cell dyscrasias. 1 vol Boston: Martinus Nijhoff, 1987.
- 126** KELLY J.J, KYLE R.A, MILES J.M: The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology (NY)* 1981;31: 24-31.
- 127** KELLY J.J, KYLE R.A, MILES J.M, DICK P.J: Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983;33: 202-210.
- 128** KELLY J.J, KYLE R.A, O'BRIEN P.C, DICK P.J: Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981;31: 1480-1483.
- 129** KELLY J.J, KYLE R.A, O'BRIEN P.C, DICK P.J: The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann. Neurol.* 1979;6: 1-7.
- 130** KERNOHAN J.W, WOLTMAN H.W: Amyloid neuritis. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1967;27: 132-140.
- 131** KING R.H.M, THOMAS P.K: The occurrence and significance of myelin with unusually large periodicity. *Acta. Neuropathol.* 1984;63: 318-329.
- 132** KONIGSTEIN H: Uberamyloidose der Haut. *Arch. Derm. Syph.* 1925;148: 330.
- 133** KONISHI T, SAIDA K, OHNISHI A, NISHITANI H: Perineuritis in mononeuritis multiplex with cryoglobulinemia. *Muscle Nerve* 1982;5: 173-177.
- 134** KREINDLER A, MOCOVEI-PATRICHICI M: Recurrent cranial nerves palsies of dysglobulinemic origin. *J. Neurol. Sci.* 1968: 117.

- 135** KRIEGER C, MELMED C: Amyotrophic lateral sclerosis and paraproteinemia. *Neurology* 1982;32: 896-898.
- 136** KROL VAN STRAATEN M.J, ACKERSTAFF R.G.A, DE MAAT C.E.M: Peripheral polyneuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J. Neurol. Neurosurg. Psychia.* 1985;48:706-708.
- 137** KRUSE J, MAILHAMMER R, WERNECKE H, FAISSNER A, SOMMER I, GORIDIS C, SCHACHNER M: Neural cell adhesion molecules and myelin-associated glycoprotein share a common carbohydrate moiety recognized by monoclonal antibodies L2 and HNK-1. *Nature* 1984;311: 153-155.
- 138** KÜNEMUND V, JUNGALWALA F.B, FISHER G, CHOU D.K.H, KEILHAURE G, SCHACHNER M: The L2/HNK-1 carbohydrate of neural cell adhesion molecules is involved in cell interactions. *J. Cell. Biol.* 1988;106: 213-224.
- 139** KYLE R.A: Benign monoclonal gammopathy: a misnomer? *Jama* 1984;251: 1849-1854.
- 140** KYLE R.A: Monoclonal gammopathy of undetermined significance, natural history in 241 cases. *Am. J. Med.* 1978;64: 814-826.
- 141** KYLE R.A, BAYRD E.D: Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 1975;54: 271-299.
- 142** KYLE R.A, GREIPP P.R: Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo. Clin. Proc.* 1983;58: 665-683.
- 143** LAPRESLE J, LACROIX-CIAUDO C, REYNES M, MADOULE P: Syndrome de Crow-Fukase ("P.O.E.M.S syndrome") et mastocytose osseuse secondaire à une hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire de Castelman. *Rev. Neurol. (Paris)* 1986;142: 731-737.
- 144** LARSEN R.M: A pathological study of primary myocardial amyloidosis. *Am. J. Pathol.* 1930;6: 147-160.
- 145** LASSOUED K, DELLAGI K, BROUET J.C, CLAUVEL J.M, BUSSEL A, SELIGMANN M: Effects of plasma exchange in nine patients with peripheral neuropathy and monoclonal Ig M directed to myelin-associated glycoprotein. *Plasma. Ther. Transfus. Technol.* 1985;6: 449-452.
- 146** LATOV N: Neuropathy and anti-GM1 antibodies. *Ann. Neurol.* 1990;27: (supp 1) S41-S43.
- 147** LATOV N: Plasma cell dyscrasia and motor neuron disease. In: Rowland LP (ed). *Advances in neurology: human motor neuron disease.* Raven Press, New York 1982;36: 273-279.
- 148** LATOV N, HAYS A.P, DONOFRIO P.D, LIAO J, ITO H, MC GINNIS S, MANOUSSOS K, FREDDO L, SHY M.E, SHERMAN W.H, CHANG H.W, GREEBERG H.S, ALBERS J.W, ALLESSI A.G, KEREN D, YU R.K, ROWLAND L.P, KABAT E.A: Monoclonal Ig M with unique specificity to gangliosides GM1 and GD1b and to lacto-N-tetraose associated with human motor neuron disease. *Neurology* 1988;38: 763-768.
- 149** LATOV N, SHERMAN W.H, NEMNI R, GALASSI G, SHYONG J, PENN A.S, CHESS L, OLARTE M, ROWLAND L.P, OSSERMAN E.P: Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral nerve myelin. *N. Engl. J. Med.* 1980;303: 618-621.
- 150** LE BOURHIS J, FEVE J.R, BESANCON C, LEROUX M.J: Neuropathie périphérique avec infiltration amyloïde des nerfs au cours d'une macroglobulinémie de Waldenström. *Rev. Neurol.* 1964;111: 474-478.

- 151** LEES M.B, BROSTOFF S.W: Proteins of myelin. In Myelin, P. Morell (ed). New York: Plenum Press 1984: 197-217.
- 152** LEGER J.M: Approche thérapeutique dans les neuropathies périphériques. Rev. Prat. (Paris) 1992;42,1: 46-50.
- 153** LIEBERMAN F, MARTON L.S, STEFANSSON K: Pattern of reactivity of Ig M from the sera of 8 patients with Ig M monoclonal gammopathy and neuropathy with components of neural tissues: evidence for interactions with more than one epitope. Acta. Neuropathol. 1985;68: 196-200.
- 154** LINOS A, KYLE R.A, O'FALLON W.M, KURLAND L.T: Incidence and secular trend of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1965-1977. J. Nat. Cancer. Inst. 1981;66: 17-20.
- 155** LIPPA C.F, CHAD D.A, SMITH T.W, KAPLAN M.H, HAMMER K: Neuropathy associated with cryoglobulinemia. Muscle Nerve 1986;9: 626-631.
- 156** LISAK R.P, ZWEIMAN B, MITCHELL M: Guillain-Barre syndrome and Hodgkin's disease: three cases with immunologic studies. Ann. Neurol. 1977;1: 72.
- 157** LOGOTHETIS J, KENNEDY W.R, ELLINGTON A, WILLIAMS R.C: Cryoglobulinemic neuropathy. Incidence and clinical characteristics. Arch. Neurol. 1968;19: 389-397.
- 158** LOGOTHETIS J, SILVERSTEIN P, COE J: Neurological aspects of Waldenström's macroglobulinemia. Arch. Neurol. 1960;3: 564-573.
- 159** LOVENSTEIN B, DALAKAS M, ENGEL W.K: Polyneuropathy in "nonsecretory" osteosclerotic multiple myeloma with immunoglobulin deposition in peripheral nerve tissue (abstract). Neurology (Minneap) 1979;29: 611.
- 160** LUBARSCH O: Zur Kenntnis ungewöhnlicher Amyloidablagerungen. Virchows. Arch. Pathol. Anat. 1929;271: 867.
- 161** MAC-LEOD J.G, WALSH J.C, POLLARD J.D: Neuropathies associated with paraproteinemias and dysproteinemias. In peripheral neuropathies (2° ed). P.J Dyck, P.K Thomas, E.H Lambert, R Bunge (eds), Saunders Cie, Philadelphia 1984: 1847-1865.
- 162** MC GARRY R.C, HELFAND S.L, QUARLES R.H, RODER J.C: Recognition of myelin-associated glycoprotein by this monoclonal antibody HNK-1. Nature 1983;306: 376-378.
- 163** MALDONADO J.E, KYLE R.A: Familial myeloma: report of 8 families and a study of serum proteins in their relatives. Am. J. Med. 1974;57: 875-884.
- 164** MALLORY A, SPINK W.W: Angiomatous lymphoid hamartoma in the retroperitoneum presenting with neurologic signs in the legs. Ann. Int. Med. 1962;69:305-308.
- 165** MASSEY E.W, PLEET A.B, BRANNON W.L: Waldenström's macroglobulinemia and mononeuritis multiplex. Ann. Int. Med. 1978;88: 360-361.
- 166** MEIER C, ROBERTS K, STECK A, HESS A, MILONI E, TSCHOPP L: Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia: reduction of endoneurial Ig M-deposits after treatment with chlorambucil and plasmapheresis. Acta. Neuropathol. 1984;64: 297-307.
- 167** MELMED C, FRAIL D, DUNCAN I, BRAUN P, DANOFF D, FINLAYSON M, STEWART J: Peripheral neuropathy with Ig M Kappa monoclonal immunoglobulin directed against myelin-associated glycoprotein. Neurology 1983;33: 1397-1405.



- 168** MENDELL J.R, SAHENK Z, WHITAKER J.N, TRAPP B.D, YATES A.J, GRIGGS R.C, QUARLES R.H: Polyneuropathy and Ig M monoclonal gammopathy: studies on the pathogenetic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Ann. Neurol.* 1985;17: 243-254.
- 169** MESSIER G, MEYRIER A, ROBINEAU M, KEMENY J.L: Paralyse transitoire récidivante d'un nerf moteur oculaire commun au cours d'une cryoglobulinémie essentielle. *Presse Med.* 1986;15: 579-580.
- 170** MONACO S, BONETTI B, FERRARI S, MORETTO G, NARDELLI E, TEDESCO F, MOLLNES T.E, NOBILE-ORAZIO E, MANFREDINI E, BONAZZI L, RIZZUTO N: Complement-mediated demyelination in patients with Ig M monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1990;322: 649-652.
- 171** MORETTO G, MONACO S, NARDELLI E, ARLACCHI E, STOPPELLI I, RIZZUTO N: Binding of monoclonal anti-myelin-associated glycoprotein antibodies to human foetal peripheral neurons in culture. *Acta. Neuropathol.* 1987;73: 344-348.
- 172** MORGAN E.L, WEIGLE W.O: Polyclonal activation of human B lymphocytes by Fc fragments. Characterization of the cellular requirements for Fc fragment-mediated polyclonal antibody secretion by human peripheral blood B lymphocytes. *J. Exp. Med.* 1981;154: 778-790.
- 173** MURRAY N, STECK A.J, PAGE N, PERRUISSEAU G: A question of epitope. *J. Neuroimmunol.* 1985;9: 321-322.
- 174** MUSSINI J.M, PLANCHON B, BARRIER J, GUIMBRETIERE J: Plasma exchange in polyneuropathies accompanying Ig M monoclonal gammopathy. *Plasma. Ther. Transfus. Technol.* 1985;6: 443-447.
- 175** NAKANISHI T, SOBUE I, TOYOKURA Y, NISHITANI H, KUROIWA Y, SATOYOSHI E, TSUBAKI T, IGATA A, OZAKI Y: The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34: 712-720.
- 176** NARDELLI E, PIZZIGHELLA S, TRIDENTE G, RIZZUTO N: Peripheral neuropathy associated with immunoglobulin disorders. An immunological and ultrastructural study. *Acta. Neuropathol.* 1981;sup VII: 258-261.
- 177** NEMNI R, CORBO M, FAZIO R, QUATTRINI A, COMI G, CANAL N: Cryoglobulinaemic neuropathy. A clinical, morphological and immunocytochemical study of 8 cases. *Brain.* 1988;111: 541-552.
- 178** NEMNI R, FELTRI M.L, FAZIO R, QUATTRINI A, LORENZETTI I, CORBO M, CANAL N: Axonal neuropathy with monoclonal Ig G K that binds to a neurofilament protein. *Ann. Neurol.* 1990;28: 361-364.
- 179** NEMNI R, GALASSI G, LATOV N, SHERMAN W.H, OLARTE M.R, HAYS A.P: Polyneuropathy in non malignant Ig M plasma cell dyscrasia: a morphological study. *Ann. Neurol.* 1983;14: 43-54.
- 180** NEMNI R, MAMOLI A, FAZIO R, CAMERLINGO M, QUATTRINI A, LORENZETTI I, COMOLA M, GALARDI G, CANAL N: Polyneuropathy associated with Ig A monoclonal gammopathy: a hypothesis of its pathogenesis. *Acta. Neuropathol.* 1991;81: 371-376.
- 181** NEUNDORFER B, MEYER J.G, VOLK B: Amyloid neuropathy due to monoclonal gammopathy: a case report. *J. Neurol.* 1977;216: 207-215.
- 182** NICK J, CONTAMIN F, BRION S, GUILLARD A, GUIRAUDON M: Macroglobulinémie de Waldenström avec neuropathie amyloïde. *Rev. Neurol. (Paris)* 1963;109: 21-30.

- 183** NOBILE-ORAZIO E, HAYS A.P, LATOV N, PERMAN G, GOLIER J, SHY M, FREDDO L: Reactivity of mouse and human monoclonal anti-M.A.G antibodies; antigenic specificity and immunofluorescence studies. *Neurology* 1984;34: 1336-1342.
- 184** NOBILE-ORAZIO E, LATOV N, HAYS A.P, TAKATSU M, ABRAMS G.M, SHERMAN W.H, MILLER J.R, MESSITO M.J, SAITO T, TAHMOUSH A, LOVELACE R.E, ROWLAND L.P: Neuropathy and anti-M.A.G antibodies without detectable serum M-protein. *Neurology* 1984;34: 218-221.
- 185** NOBILE-ORAZIO E, MARMIROHI P, BARBIERI S, BALDINI L, POLLI N, MOGGIO M, SPAGNOL G, SCARLATO G: Incidence of peripheral neuropathy and of anti-M.A.G antibodies in patients with Ig M monoclonal gammopathy (abstract). *Neurology* 1986;36 (sup 1): 305.
- 186** NOBILE-ORAZIO E, VIETORISZ T, MESSITO M.S, SHERMAN W.H, LATOV N: Anti-M.A.G Ig M antibodies in patients with neuropathy and Ig M M-proteins: detection by ELISA. *Neurology* 1983;33: 939-943.
- 187** NORTON W.T, CAMMER W: Isolation and characterization of myelin. In: *Myelin*, P Morell (ed). New York. Plenum Press 1984: 147-180.
- 188** NYLAND H, MATRE R, MORK S: Immunological characterization of sural nerve biopsies from patients with Guillain-Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1981;9 (sup): 80-86.
- 189** ODELBERG-JOHNSON O: Osteosclerotic changes in myelomatosis: report of a case. *Acta. Radiol.* 1959;52: 139-144.
- 190** OHI T, KYLE R.A, DYCK P.J: Axonal attenuation and secondary segmental demyelination in myeloma neuropathies. *Ann. Neurol.* 1985;17: 255-261.
- 191** OHNISHI A: Geographical patterns of neuropathy: Japan. In: Asbury A.K, Gilliat R.W (eds). *Peripheral nerve disorders*, Butterworths, Londres 1984.
- 192** OHNISHI A, HIKANO A: Uncompacted myelin lamellae in dysglobulinemic neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1981;51: 131-140.
- 193** OSBY E, NORING L, HAST R, KJELLIN K.G, KNUTSON E, SIDEN A: Benign monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy. *Br. J. Haematol.* 1982;51: 531-539.
- 194** O'SHANNESY D.J, ILYAS A.A, DALAKAS M.C, MENDEL J.R, QUARLES R.H: Specificity of human Ig M monoclonal antibodies from patients with peripheral neuropathy. *J. Neuroimmunol.* 1986;11: 131-136.
- 195** O'SHANNESY D.J, WILLISON H.J, INUZUKA T, DOBERSEN M.J, QUARLES R.H: The species distribution of nervous system antigens that react with myelin-associated glycoprotein antibodies. *J. Neuroimmunol.* 1985;9: 255-268.
- 196** PARRY G.J, HOLTZ S.J, BEN-ZEEV D, DRORI J.B: Gammopathy with proximal motor axonopathy simulating motor neuron disease. *Neurology* 1986;36: 273-276.
- 197** PATTEN B.M: Neuropathy and motor neuron syndromes associated with plasma cell disease. *Acta. Neurol. Scand.* 1984; 69: 47-61.
- 198** PELLEGRINI G, SCARLATO G, MAGGIO M: Sensorimotor polyneuropathy in light-chain multiple myeloma. *Acta. Neuropathol. (Berl)* 1981; sup VII: 255-257.
- 199** PENNEC Y, YOUINOU P, LAVEL G, LEGOFF P, BALOUET G, LE MENN G: Macroglobulinémie de Waldenström et neuropathie périphérique amyloïde. *Ann. Méd. Interne* 1981;132: 257-260.

- 200** PESTRONCK A, ILYAS A.A, BABA H, QUARLES R.H, GRIFFIN J.W, ALDERSON K, ADAMS R.N: A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann. Neurol.* 1988;24: 73-78.
- 201** PLEASURE D: The structural proteins of peripheral nerve. In: *Peripheral Neuropathy*, P.J Dyck, P.K Thomas, E.H Lambert, R Bunge (eds). Philadelphia: W.B Saunders 1984: 441-452.
- 202** PODUSLO J.F, MC FARLIN D.E: Immunogenicity of a membrane surface glycoprotein associated with central nervous system myelin. *Brain. Res.* 1978;159: 234-238.
- 203** POLTORAK M, STECK A.J, SCHACHNER M: Reactivity with neural cell adhesion molecules in sera from patients with demyelinating diseases. *Neurosci. Lett.* 1986;65: 199-203.
- 204** POWELL H.C, RODRIGUEZ M.M, HUGUES R.A.C: Microangiopathy of vasa nervorum in dysglobulinemic neuropathy. *Ann. Neurol.* 1984;15: 386-394.
- 205** PRINEAS J, SPENCER P.C: Pathology of the nerve cell body in disorders of the peripheral nervous system. In *Peripheral Neuropathy*, P.J Dyck, P.K Thomas, E.H Lambert (eds). Philadelphia: W.B Saunders 1975: 253-295.
- 206** PROPP R.P, MEANS E, DEIBEL R, SHERER G, BARRON K: Waldenström's macroglobulinemia and neuropathy. Deposition of M-component on myelin sheaths. *Neurology* 1975;25: 980-988.
- 207** QUARLES R.H: Antibodies to complex carbohydrates that may mediate neuropathy. *Prog. Neuroendocrinimmunol* 1990;2: 109-119.
- 208** QUARLES R.H: Myelin-associated glycoprotein in development and disease. *Rev. Neurosci.* 1983/1984;6: 285-303.
- 209** QUARLES R.H, ILYAS A.A, WILLISON J.H: Antibodies to glycolipids in demyelinating diseases of the human peripheral nervous system. *Chem. Phys. Lipids* 1986;42: 235-248.
- 210** RAO K, GRUNNET M, BARWICK M, DENAYER M: Rapidly progressive fatal adult spinal muscular atrophy with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 1986;5 S: 120.
- 211** READ D.J, VANHEGAN R.I, MATTHEWS N.B: Peripheral neuropathy and benign Ig G paraproteinaemia. *J. Neurol. Neurosurg. Psyc.* 1978;41: 215-219.
- 212** READ D.J, WARLOW C: Peripheral neuropathy and solitary plasmacytoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psyc.* 1978;41: 177-184.
- 213** REITAN J.B, PAPE E, FOSSA S.D, JULSRUD O-J, SLETTNES O.N, SOLHEIM O.P: Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy. *Acta. Med. Scand.* 1980;208: 137-144.
- 214** RESNICK D, GREENWAY G.D, BARDWICK P.A, ZWEIFLER N.J, GILL G.N, NEWMAN D.R: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes: the P.O.E.M.S syndrome. *Medicine* 1980;59: 311-322.
- 215** RODRIGUEZ M, POWELL H.C: Dysglobulinemic neuropathy: absence of immunoglobulin within myelin sheaths. *Ann. Neurol.* 1986;19: 204-207.
- 216** ROHMER F, MENGUS M, BUCHHEIT F: Neuropathie paranéoplasique à type de syndrome de Guillain-Barre chez un malade atteint de myelome solitaire. *Revue d'Oto-Neuro-Ophthalmologie* 1962;34: 97-107.

- 217** ROUSSEAU J.J, FRANCK G, GRISART T, REZNIK M, HEYNEN G, SALMONS J: Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy and ectopic secretion of calcitonin. *Europ. J. Cancer.* 1978;14: 133-140.
- 218** ROWLAND L.P: Peripheral neuropathy, motor neuron disease, or neuronopathy. In: *Clinical and Biological Aspects of Peripheral Nerve Diseases*, L Battistin, G.A Hashim, A Lajtha (eds). New York: Alan R Liss 1983: 27-44.
- 219** ROWLAND L.P, DEFENDINI R, SHERMAN W, HIRANO A, OLARTE M.R, LATOV N, LOVELACE R.E, INOUE K, OSSERMAN E.F: Macroglobulinemia with peripheral neuropathy simulating motor neuron disease. *Ann. Neurol.* 1982;11: 532-536.
- 220** RUDNICKI S, CHAD D.A, DRACHMAN D.A, SMITH T.W, ANWER U.E, LEVITAN N: Motor neuron disease and paraproteinemia. *Neurology* 1987;37: 335-337.
- 221** RUSHTON D.I: Peripheral sensorimotor neuropathy associated with a localized myeloma. *Br. Med. J.* 1965;2: 203-205.
- 222** SAID G, BATHIEN N, CESARO P: Peripheral neuropathies and tremor. *Neurology* 1982;32: 480-485.
- 223** SAID G, ROPERT A, FAUX N: Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinical pathologic study. *Neurology (Cleve)* 1984;34: 1025-1032.
- 224** SAITO T, SHERMAN W.H, LATOV N: Specificity and idiootype of M-protein that react with M.A.G in patients with neuropathy. *J. Immunol.* 1983;130: 2496-2497.
- 225** SCHEINKER I: Myelom und Nervensystem. *Deutsch Zeits Nervenheilanstalt* 1938;147: 247-273.
- 226** SCHRÖDER J.M: Zur Pathologie des Polyneuropathien. *Internist.* 1984;25: 589-598.
- 227** SCOTT R.B, ELMORE S.M, BRACKETT N.L, HARRIS W.O, STILL E.J.S: Neuropathic joint disease in Waldenström's macroglobulinemia with amyloidosis. *Am. J. Med.* 1973;54: 535-538.
- 228** SEWELL H.F, MATTHEWS J.B, GOOCH E, MILLAC P, WILLOX A, STERN M.A, WALKER F: Autoantibody to nerve tissue in a patient with peripheral neuropathy and Ig G paraprotein. *J. Clin. Pathol.* 1981;34: 1163-1166.
- 229** SHERMAN W.H, LATOV N, HAYS A.P, TAKATSU M, NEMNI R, GALASSI G, OSSERMAN E.F: Monoclonal Ig M K antibody precipitation with Chondroitin sulfate C from patients with axonal polyneuropathy and epidermolysis. *Neurology* 1983;33: 192-201.
- 230** SHERMAN W.H, OLARTE M.R, MC KIERNAN G, SWEENEY K, LATOV N, HAYS A.P: Plasma exchange treatment of peripheral neuropathy associated with plasma cell dyscrasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1984;47: 813-914.
- 231** SHIRAHAMI T, COHEN A.S: High-resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. *J. Cell. Biol.* 1967;33: 679-708.
- 232** SHY M.E, GABEL L.A, VIETORISZ E.C, LATOV N: Characterization of oligosaccharides that bind to human anti-M.A.G antibodies and to the mouse monoclonal antibody HNK-1. *J. Neuroimmunol.* 1986;12: 291-298.
- 233** SHY M.E, ROWLAND L.P, LATOV N, PESCE M.A, SHERMAN W.H: Characteristics of 40 patients with motor neuron diseases and monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 1986;5 S: 107.

- 234** SHY M.E, ROWLAND L.P, SMITH T, TROJABORG W, LATOV N, SHERAMN W.H, PESCE M.A, LOVELACE R.E: Motor neuron disease and plasma cell dyscrasia. *Neurology* 1986;36: 1429-1436.
- 235** SHY M.E, VIETORISZ T, NOBILE-ORAZIO E, LATOV N: Specificity of human Ig M M-proteins that bind to myelin-associated glycoprotein: peptide mapping deglycosilation and competitive binding studies. *J. Immunol.* 1984;133: 2509-2512.
- 236** SIGUIER F, GODEAU P, REVY R, BINET J.L, BEN HAMIDA M: A propos d'un cas de neuropathie cryoglobulinémique. Etude clinique et histologique. *Sem. Hôp. Paris* 1964;40: 1928-1934.
- 237** SILVERSTEIN A, DONIGER D.E: Neurologic complication of myelomatosis. *Arch. Neurol.* 1963;9: 534-544.
- 238** SLUGA E: Entmarkungserkrankungen: Untersuchungen an peripheren Nerven. In: Lapresle J, Gruner J (eds). *Sixth International Congress of Neuropathology, Proceedings.* Masson, Paris 1970: 654-663.
- 239** SMALL J.M, MOXON C.P, WOLFF A.L: Myelomatous neuropathy. *Birmingham Medical Rev* 1961;20: 546-552.
- 240** SMITH I.S, KAHN S.N, LACEY B.W, KING R.H.M, EAMES R.A, WHYBREW D.J, THOMAS P.K: Chronic demyelinating neuropathy associated with benign Ig M paraproteinaemia. *Brain* 1983;106: 169-195.
- 241** STECK A.J, MEIER C, VANDEVELDE M, REGLI F: Polyneuropathies et gammopathies: une forme avec anti-glycoprotéine M.A.G. *Rev. Neurol. (Paris)* 1984;140: 28-36.
- 242** STECK A.J, MURRAY N, DELLAGI K, BROUET J.C, SEIGMAN M: Peripheral neuropathy associated with monoclonal Ig M autoantibody. *Ann. Neurol.* 1987;22: 764-767.
- 243** STECK A.J, MURRAY N, MEIER C, PAGE N, PERRUISSEAU G: Demyelinating neuropathy and monoclonal Ig M antibody to myelin-associated glycoprotein. *Neurology (NY)* 1983;33: 19-23.
- 244** STEFANSSON K, MARTON L, ANTEL J.P, WOLLMANN R.L, ROOS R.P, CHEJFEC G, ARNASON B.G.W: Neuropathy accompanying Ig M monoclonal gammopathy. *Acta. Neuropathol.* 1983;59: 255-261.
- 245** SWASH M, PERRIN J, SCHWARTZ M.S: Significance of immunoglobulin deposition in peripheral nerve in neuropathies associated with paraproteinemia. *J. Neurol. Neurosurg. Psyc.* 1979;42: 179-183.
- 246** TAKATSU M, HAYS A.P, LATOV N, ABRAMS G.M, NEMNI R, SHERMAN W.H, NOBILE-ORAZIO E, SAITO T, FREDDO L: Immunofluorescence study of patients with neuropathy and Ig M M-proteins. *Ann. Neurol.* 1985;18: 173-181.
- 247** TAKATSUKI K, SANADA I: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: Clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J. Clin. Oncol.* 1983;13: 543-556.
- 248** TANAKA K, TANAKA M, SATO S, MIYATAKE T: The expression of Leu 7 (HNK\_1) antigen on human myelin of the peripheral nervous system. *Biomed. Res.* 1984;5:225-228.
- 249** THOMAS P.K, KING R.H.M: Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy. *Brain* 1974;97: 395-406.



- 250** TOBIN M.J, FITZGERALD M.X: The Japanese plasma cell dyscrasia syndrome: case report and theory of pathogenesis. *Postgrad. Med. J.* 1982;58: 786-789.
- 251** TRAPP B.D, ITOYAMA Y, STERNBERGER N.H, QUARLES R.H, WEBSTER H: Immunocytochemical localization of Po protein in Golgi Complex membranes and myelin of developing rat Schwann cells. *J. Cell. Biol.* 1981;90: 1-6.
- 252** TRAPP B.D, QUARLES R.H: Presence of myelin-associated glycoprotein correlates with alterations in the periodicity of peripheral myelin. *J. Cell. Biol.* 1982;92: 877-882.
- 253** TRILLET M, FISHER C, CHARHON S, BADI B, KOPP N, SCHOTT B: Polyradiculonévrite chronique avec signes cutanés et endocriniens révélatrice d'une dyscrasie plasmocytaire à Ig A. *Rev. Neurol. (Paris)* 1980;136: 247-258.
- 254** TROJABORG W, GALASSI G, HAYS A.P, LATOV N, LOVELACE R.E: Endoneurial injection of cat sciatic nerve with serum from patients with neuropathy and Ig M M-proteins (abstract). *Neurology* 1985;35 (supl): 293.
- 255** TROTTER J.L, ENGEL W.K, IGNACZAK T.F: Amyloidosis with plasma cell dyscrasia. An overlooked cause of adult onset sensorimotor neuropathy. *Arch. Neurol.* 1977;34: 209-214.
- 256** TRUEX R.C, CARPENTER M.B: *Human Neuroanatomy.* Baltimore: Williams and Wilkins 1969: 164-231.
- 257** ULDRY P.A, STECK A.J, REGLI F: Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. *Schweiz. Med. Wschr.* 1984;114: 1678-1685.
- 258** VALLAT J.M, DESPROGES-GOTTERON R, LEBOUTET M.J, LOUBET A, GUALDE N, TREVES R: Cryoglobulinemic neuropathy: a pathological study. *Ann. Neurol.* 1980;8: 179-185.
- 259** VALLAT J.M, LEBOUTET M.J, LOUBET A: Cryoglobulinemic neuropathy: ultrastructural study of the nerve capillaries. *Acta. Neuropathol. (Berl)* 1981; sup VII: 252-254.
- 260** VIALA J.J, PATRICOT L.M, TOMMASI M, REVOL L: Syndrome de la queue de cheval par amylose nerveuse au cours de la macroglobulinémie de Waldenström. *Lyon Méd.* 1971;226: 499-505.
- 261** VICTOR M, BANKER B.C, ADAMS R.D: The neuropathy of multiple myeloma. *J. Neurol. Neurosurg. Psyc.* 1958;21: 73-78.
- 262** VITAL A, VITAL C, JULIEN J, BAQUEY A, STECK A: Polyneuropathy associated with Ig M monoclonal gammopathy. Immunological and pathological study in 31 patients. *Acta. Neuropathol. (Berl)* 1989;79: 160-167.
- 263** VITAL A, VITAL C, RAGNAUD J.M, BAQUEY A, AUBERTIN J: Ig M cryoglobulin deposits in the peripheral nerve. *Virchows Archiv. A. Pathol. Anat.* 1991;418: 83-85.
- 264** VITAL C, DEMINIERE C, BOURGOUIN B, LAGUENY A, DAVID B, LOISEAU P: Waldenström's macroglobulinemia and peripheral neuropathy: deposition of M-component and Kappa light chain in the endoneurium. *Neurology* 1985;35: 603-606.
- 265** VITAL C, DEMINIERE C, LAGUENY A, BERGOUIGNAN F.X, PELLEGRIN J.L, DOUTRE M.S, CLEMENT A, BEYLOT J: Peripheral neuropathy with essential mixed cryoglobulinemia: biopsies from 5 cases. *Acta. Neuropathol. (Berl)* 1988;75: 605-610.

- 266** VITAL C, DUMAS P, LATINVILLE D, DIB M, VITAL A, BRECHENMACHER C: Relapsing inflammatory demyelinating polyneuropathy in a diabetic patient. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1986;71: 94-99.
- 267** VITAL C, LACOSTE D, DEMINIERE C, LAGUENY A, BOISSEAU C, REIFFERS J, AMOURETTI M, BROUSTET A: Amyloid neuropathy and multiple myeloma: ultrastructural and immunopathological study of 2 cases. *Eur. Neurol.* 1983;22: 106-112.
- 268** VITAL C, PAUTRIZEL B, LAGUENY A, VITAL A, BERGOUIGNAN F.X, DAVID B, LOISEAU P: Hypermyélinisation dans un cas de neuropathie périphérique avec gammopathie monoclonale bénigne à Ig M. *Rev. Neurol. (Paris)* 1985;141: 729-734.
- 269** VITAL C, VALLAT J.M: Ultrastructural study of the human diseased peripheral nerve, New York (USA), Elsevier ed 1987: 157-159.
- 270** VITAL C, VALLAT J.M, DEMINIERE C, LOUBET A, LEBOUTET M.J: Peripheral nerve damage during multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. An ultrastructural and immunopathologic study. *Cancer.* 1982;50: 1491-1497.
- 271** WAKSMAN B.H, ADAMS R.D: Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J. Exp. Med.* 1955;102: 213-235.
- 272** WALSH J.C: The neuropathy of multiple myeloma. *Arch. Neurol.* 1971;25: 404-414.
- 273** WHITAKER J.N: The protein antigens of peripheral nerve myelin. *Ann. Neurol.* 1981;9 (sup): 56-64.
- 274** WILKS S: Cases of lardaceous disease and somme allied affections with remarks. *Guys Hosp. Rep. Ser.* 1856;2: 103.
- 275** YEE W.C, HAHN A.F, HEARN S.A, RUPAR A.R: Neuropathy in Ig M Lambda paraproteinemia: immunoreactivity to neural proteins and chondroitin sulfate. *Acta Neuropathol.* 1989;78: 57-64.
- 276** YU G.S.M, CARSON J.W: Giant lymph node hyperplasia, plasma cell type of the mediastinum with peripheral neuropathy. *Am. J. Clin. Pathol.* 1976;66: 46-53.
- 277** YUKI N, MIYATANI N, SATO S, HIRABAYASHI Y, YAMAZAKI M, YOSHIMURA N, HAYASHI Y, MIYATAKE T: Acute relapsing sensory neuropathy associated with Ig M antibody against B-series gangliosides containing a GalNAc $\beta$ 1-4(Gal3-2 $\alpha$ NeuAc8-2 $\alpha$ NeuAc) $\beta$ 1 configuration. *Neurology* 1992;42: 686-689.
- 278** ZEA-MENDOZA A.C, ALONSO RUIZ A, GARCIA-VADILLO A, MORENO-CAPARROS A, BELTRAN-GUTIERREZ J: P.O.E.M.S syndrome with neuropathy and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Arthritis. Rheum.* 1984;27: 1053,1057.
- 279** ZUCKERMAN S.J, PESCE M.A, ROWLAND L.P: An alert for motor neuron diseases and peripheral neuropathy: monoclonal paraproteinemia may be missed by routine electrophoresis. *Arch. Neurol.* 1988;44: 250-251.

## TABLE DES MATIERES

	Pages
PLAN .....	7
1 INTRODUCTION .....	9
2 GENERALITES: SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE.....	12
2.1 RAPPELS ANATOMOHISTOLOGIQUES .....	12
2.1.1 STRUCTURE GENERALE DE LA FIBRE NERVEUSE .....	12
2.1.2 GAINES DU NERF PERIPHERIQUE .....	13
2.1.2.1 Gaine de Schwann:	
névroglie périphérique .....	13
2.1.2.2 Gaine de myéline .....	14
2.2 ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE .....	16
2.3 COMPOSITION BIOCHIMIQUE DU NERF PERIPHERIQUE .....	17
2.3.1 COMPOSANTS DE L'AXONE .....	18
2.3.2 COMPOSANTS DE LA MYELINE PERIPHERIQUE .....	19
2.3.2.1 Lipides .....	19
2.3.2.2 Protéines .....	20
2.3.2.2.1 La M.A.G .....	20
2.3.2.2.2 Protéines spécifiques de	
la myéline périphérique .....	21
3 OBSERVATION CLINIQUE .....	22
3.1 ANTECEDENTS .....	22
3.2 HISTOIRE DE LA MALADIE .....	22
3.3 EVOLUTION ET PHASES DE DECOUVERTE DE LA DYSGLOBULINEMIE	
MONOCLONALE ET DE SA NEUROPATHIE .....	23



3.3.1 HOSPITALISATION EN FEVRIER 1984 POUR BILAN DE LA THROMBOPENIE .....	23
3.3.2 HOSPITALISATIONS EN MAI ET JUILLET 1984 DEVANT L'APPARITION DE TROUBLES DE LA MARCHE .....	24
3.3.3 SUIVI EVOLUTIF DE LA DYSGLOBULINEMIE .....	25
3.3.4 HOSPITALISATION EN MAI 1990 .....	26
3.3.5 HOSPITALISATION EN SEPTEMBRE 1990 POUR NEUROPATHIE PERIPHERIQUE DES MEMBRES INFERIEURS .....	27
3.4 CONCLUSION .....	33
4 POLYNEUROPATHIE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE .....	34
4.1 NEUROPATHIE ET MYELOME .....	35
4.1.1 POLYNEUROPATHIE ET FORMES OSTEOLYTIQUES DU MYELOME MULTIPLE .....	35
4.1.1.1 Polyneuropathie avec amylose .....	36
4.1.1.2 Polyneuropathie sans amylose .....	37
4.1.1.2.1 Polyneuropathie sensitivo-motrice .....	37
4.1.1.2.2 Neuropathie sensitive pure subaigüe .....	38
4.1.1.2.3 Polyradiculonévrite subaigüe ou chronique, à rechute et à prédominance motrice ....	39
4.1.1.2.4 Autres formes .....	40
4.1.1.3 Histopathogénie .....	40
4.1.1.4 En résumé .....	42
4.1.2 NEUROPATHIES AU COURS DES FORMES OSTEOCONDENSANTES DU MYELOME .....	44
4.1.2.1 Tableau clinique .....	44
4.1.2.2 Examens complémentaires .....	46
4.1.2.3 Histopathologie .....	47
4.1.2.4 Pathogénie .....	49
4.1.2.5 Evolution .....	50

4.1.2.6	Tableau récapitulatif des caractères différentiels entre les neuropathies non amyloïdes du myélome multiple et celles du myélome ostéocondensant .....	51
4.1.3	NEUROPATHIES ET PLASMOCYTOME SOLITAIRE .....	52
4.2	NEUROPATHIE ET MALADIE DE WALDENSTRÖM .....	53
4.2.1	CLINIQUE .....	54
4.2.1.1	Forme habituelle .....	54
4.2.1.2	Formes dues à des spécificités histologiques .....	55
4.2.1.3	Autres formes .....	56
4.2.2	EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	57
4.2.2.1	Liquide Céphalo-Rachidien .....	57
4.2.2.2	Etude électrophysiologique .....	57
4.2.3	HISTOPATHOLOGIE .....	57
4.2.3.1	Atteinte des fibres nerveuses .....	58
4.2.3.1.1	Lésions élémentaires .....	58
4.2.3.1.2	Lésions myéliniques évocatrices .....	59
4.2.3.2	Lésions interstitielles .....	63
4.2.4	PATHOGENIE: ACTIVITE AUTO-ANTICORPS .....	65
4.2.5	CONCLUSION .....	70
4.3	NEUROPATHIE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE BENIGNE .....	71
4.3.1	NEUROPATHIES PERIPHERIQUES ET MGUS A Ig M .....	73
4.3.1.1	Clinique .....	73
4.3.1.1.1	Forme courante .....	73
4.3.1.1.2	Autres tableaux cliniques.....	77
4.3.1.2	Spécificité immunologique .....	78
4.3.1.2.1	Neuropathie démyélinisante ...	78
4.3.1.2.2	Neuropathie axonale .....	82
4.3.1.2.3	Neuropathie périphérique et Ig M monoclonale réactive avec d'autres déterminants antigéniques.....	83
4.3.1.2.4	Neuropathie purement motrice et atteinte de la corne antérieure et anticorps anti GM1 et GD1b .....	84
4.3.1.3	Evolution et traitement .....	85

4.3.2 NEUROPATHIES PERIPHERIQUES ET MGUS A Ig G OU Ig A ...	85
4.3.2.1 Forme habituelle sensitivo-motrice .....	86
4.3.2.2 Neuropathie à prédominance motrice .....	87
4.3.2.2.1 Tableau clinique .....	87
4.3.2.2.2 Examens complémentaires .....	88
4.3.2.2.3 Pathogénie .....	88
4.3.2.2.4 Traitement .....	89
4.3.2.3 Autres formes exceptionnelles .....	90
4.3.2.4 Cas particulier des neuropathies dysglobulinémiques à Ig A .....	90
4.4 NEUROPATHIE ET CRYOGLOBULINEMIE .....	92
4.4.1 CLINIQUE .....	93
4.4.1.1 Tableau clinique caractéristique .....	93
4.4.1.2 Variantes cliniques .....	94
4.4.2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	95
4.4.3 HISTOPATHOLOGIE .....	95
4.4.4 PATHOGENIE .....	97
4.4.5 TRAITEMENT .....	98
4.5 NEUROPATHIES AMYLOIDES .....	99
4.5.1 GENERALITES .....	99
4.5.2 CLINIQUE .....	101
4.5.3 EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	102
4.5.4 BIOPSIE NERVEUSE .....	103
4.5.5 PATHOGENIE .....	104
4.5.6 EVOLUTION .....	105
4.6 AUTRES TYPES DE NEUROPATHIES AVEC DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE .	105
5 NATURE DES ANTIGENES RECONNUS PAR LA PROTEINE MONOCLONALE .....	106
5.1 ANTIGENES DES Ig M MONOCLONALES AU COURS DES NEUROPATHIES	
DEMYELINISANTES.....	106
5.1.1 LA "MYELIN ASSOCIATED GLYCOPROTEIN" (M.A.G) .....	107
5.1.2 GLYCOSPHINGOLIPIDES SULFATES A ACIDE GLUCURONIQUE ..	108
5.1.3 GLYCOPROTEINES DE FAIBLE POIDS MOLECULAIRE .....	109
5.1.4 GANGLIOSIDES .....	111

5.1.5 FILAMENTS INTERMEDIAIRES .....	111
5.2 ANTIGENES DES Ig M MONOCLONALES AU COURS DES NEUROPATHIES AXONALES .....	111
5.3 ANTIGENES GM1 ET GD1b DANS LES NEUROPATHIES A PREDOMINANCE MOTRICE .....	112
6 CONCLUSION .....	114
BIBLIOGRAPHIE .....	118
TABLE DES MATIERES .....	135
PHOTOGRAPHIES: Fig 1 et 2: Immunofluorescence indirecte: sérum des malades sur nerf normal ..	32

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 2

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

L'association d'une neuropathie périphérique et d'une dysglobulinémie monoclonale est relativement fréquente et la découverte d'une neuropathie périphérique de cause indéterminée doit imposer la recherche systématique d'une gammopathie monoclonale.

Ces neuropathies dysglobulinémiques peuvent prendre des formes variées selon la nature de la dysglobulinémie, leur modalité évolutive, aiguë ou chronique, et la nature axonale ou démyélinisante du processus physiopathologique en cause. Elles réalisent le plus souvent un tableau de polyneuropathie sensitivo-motrice à prédominance sensitive.

Cette hétérogénéité, tant sur le plan clinique que morphologique, relève de mécanismes pathogéniques variés, en particulier la découverte chez certaines d'entre elles d'une activité anticorps dirigée contre certains constituants du nerf périphérique.

Au cours de ces dernières années, la mise en évidence de ce mécanisme dysimmunitaire, en partie encore inconnu, a permis une meilleure approche dans la compréhension de la pathogénie de ces neuropathies et la réalisation de progrès importants dans leur traitement grâce aux échanges plasmatiques et plus récemment aux immunoglobulines humaines plasmatiques par voie intraveineuse.

### MOTS-CLES:

NEUROPATHIE PERIPHERIQUE

DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE

ACTIVITE AUTO-ANTICORPS

PROTEINE MONOCLONALE

SITE ANTIGENIQUE