

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MEDECINE



Année 1993



Thèse N° 151/1

**NEUROPATHIES
ET
DYSGLOBULINÉMIES MONOCLONALES
ÉTUDE DU LIEN SUR 53 CAS**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 05 Octobre 1993

PAR

Catherine YARDIN

née le 3 Février 1964 à BRIVE (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur VALLAT,

Président

Madame le Professeur BORDESSOULE,

Juge

Monsieur le Professeur DUMAS,

Juge

Monsieur le Professeur HUGON,

Juge

These med Limoges 1993 n° 151

Op 1

Sibil

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MEDECINE



Année 1993

Thèse N° 451

**NEUROPATHIES
ET
DYSGLOBULINÉMIES MONOCLONALES
ÉTUDE DU LIEN SUR 53 CAS**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 05 Octobre 1993

PAR

Catherine YARDIN

née le 3 Février 1964 à BRIVE (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur VALLAT,

Président

Madame le Professeur BORDESSOULE,

Juge

Monsieur le Professeur DUMAS,

Juge

Monsieur le Professeur HUGON,

Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE

- DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur BONNAUD

- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA

Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

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-Christian	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 Albert	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 Imagerie Médicale
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 Traumatologique
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 Imagerie Médicale
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

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE LA FACULTÉ - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

À Monsieur le Professeur VALLAT,

**Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des Hôpitaux,**

**Vous nous avez fait l'honneur d'inspirer et
de présider cette thèse.**

**Nous avons apprécié votre enseignement, votre rigueur, votre
disponibilité tout au long de notre internat.**

**Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre
reconnaissance.**

À Monsieur le Professeur DUMAS,

Professeur des Universités de Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez enseigné la Neurologie et la chaleur humaine.

**Veillez trouver ici le témoignage de nos remerciements et
de notre gratitude.**

À Monsieur le Professeur HUGON,

Professeur des Universités d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**Vous avez su nous montrer des perspectives différentes et nous guider dans
de nouvelles voies.**

**Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et
de nos remerciements.**

À Madame le Professeur BORDESSOULE,

Professeur des Universités en Hématologie et Transfusion.

Vous avez accepté de nous aider pour la réalisation de ce travail.

**Veillez trouver ici le témoignage de notre respect et
de notre reconnaissance.**

Je tiens à remercier

Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAND

Laurence RICHARD et Martine DIOT

Nathalie COUADE

Dominique GENET

Jean-Baptiste GUIARD-SCHMID

pour leur aide

**tous ceux et toutes celles qui m'ont soutenue au cours
de la réalisation de ce travail.**

Je dédie ce travail

À mes grands-parents disparus,

À mes parents, à Sylvie et Tristan,

À toute ma famille,

À tous ceux et toutes celles que j'aime.

PLAN

I - INTRODUCTION

II - PRESENTATION DE L'ETUDE

- 1 - Généralités et buts de l'étude
- 2 - Dossiers cliniques

III - TECHNIQUES UTILISEES

- 1 - Biopsie nerveuse, immunofluorescences directe et indirecte
- 2 - Recherche d'anticorps antimyéliniques
 - A - Structure de la myéline
 - B - Recherche d'anticorps anti-glycosphingolipides
 - 1)-*Rappels sur les glycosphingolipides:*
 - 2)-*Méthode proprement dite*
 - C - Recherche des anticorps anti-MAG
 - 1) *Rappel sur la MAG*
 - 2) *Détection de la réactivité anti-MAG*

IV- MISE AU POINT SUR LES ANTICORPS ANTI NERF

- 1 - Généralités
- 2 - Nature des immunoglobulines ayant une activité anti-nerf
- 3 - Nature de l'atteinte nerveuse
- 4 - Les déterminants antigéniques
 - A - La MAG
 - B - Les sulfoglycolipides
 - C - Les protéines autres que la MAG
 - D - Les gangliosides

V - NEUROPATHIES ET DYSGLOBULINEMIES : DONNEES DE LA LITTERATURE - RESULTATS DE NOTRE ETUDE

- 1 - Neuropathies associées aux myélomes

A- Données de la littérature

1) Neuropathies dans le cadre d'un myélome multiple

2) Neuropathies dans le cadre d'un myélome ostéosclérosant

B - Résultats de notre étude

1) Résultats généraux

2) Résultats du classement par liens

2 - Neuropathies dans le cadre d'un POEMS

A - Données de la littérature

B - Résultats de notre étude

1) Résultats généraux

2) Résultats du classement par liens

3 - Neuropathies associées LMNH

A - Données de la littérature

B - Résultats de notre étude

1) Résultats généraux

2) Résultats du classement par liens

4 - Neuropathies associées aux MGUS

A - Données de la littérature

1) Neuropathies associées aux MGUS à IgM

2) Neuropathies associées aux MGUS à IgG

3) Neuropathies associées aux MGUS à IgA

B - Résultats de notre étude

1) Résultats généraux

2) Résultats du classement par liens

5 - Cas particuliers

A- Les neuropathies associées aux cryoglobulinémies

1) Données de la littérature

2) Résultats de notre étude

B- Les neuropathies amyloïdes

1) Données de la littérature

2) Résultats de notre étude

VI - REGROUPEMENT DES LIENS

VII - DISCUSSION

VIII - CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : anticorps

BN : biopsie nerveuse

GBS : syndrome de Guillain-Barré

FAN : facteurs anti-nucléaires

IFD : immunofluorescence directe

IFI : immunofluorescence indirecte

Ig : immunoglobulines

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LMNH : lymphome malin non Hodgkinien

MAG : glycoprotéine associée à la myéline

MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MI : membres inférieurs

MS : membres supérieurs

NP : neuropathie

S : sensitive

SM : sensitivo-motrice

PRCI : polyradiculonévrite chronique inflammatoire

SNA : système nerveux autonome

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

I - INTRODUCTION

Il n'est pas rare de découvrir une gammopathie monoclonale en cas de neuropathie d'origine indéterminée (10 % des cas de Kelly et coll., 1981), mais cette mise en évidence n'implique pas forcément un lien de cause à effet.

Le but de ce travail est d'établir une classification permettant de déterminer le lien existant entre la neuropathie et la dysglobulinémie monoclonale. Les critères de cette classification ont été établis au vu des différents dossiers étudiés.

Tous les types de dysglobulinémies monoclonales peuvent s'associer à une neuropathie, mais aucune correspondance stricte n'a pu être établie entre le type de l'immunoglobuline sécrétée et celui de la neuropathie, bien que certaines entités plus homogènes semblent, à l'heure actuelle, individualisées : la polyradiculonévrite chronique dans le cadre d'un POEMS et la neuropathie démyélinisante avec ataxie et tremblement dans le cadre d'une gammopathie monoclonale appartenant à la classe des IgM. Les neuropathies à IgM comprennent une particularité supplémentaire dans la mesure où peut exister une activité antimyélinique propre à cette classe d'immunoglobulines.

Bien souvent, les neuropathies avec gammopathies monoclonales sont étudiées soit dans le cadre d'une maladie hématologique particulière comme la maladie de Waldenström, le myélome ou les MGUS, soit en fonction du type des immunoglobulines monoclonales. Peu d'études prennent en compte toutes les gammopathies monoclonales quelle que soit la classe de l'immunoglobuline et quelle que soit la maladie hématologique sous-jacente et surtout aucune ne s'intéresse au lien existant entre la neuropathie et la dysglobulinémie.

L'étude de ce lien nous paraît essentielle comme premier temps dans l'abord des mécanismes physiopathogéniques.

Au vu des différents dossiers dont nous disposons, nous avons donc essayé d'établir des critères de classification visant à déterminer le lien existant entre la neuropathie et la dysglobulinémie ; nous avons différencié quatre types de liens : **lien direct, lien indirect, lien douteux, lien inexistant (ou "pas de lien")**.

- Le groupe "lien direct" comprend :

- d'une part toutes les anomalies retrouvées à la biopsie nerveuse pouvant évoquer une neuropathie dysglobulinémique :

- certaines de ces anomalies n'ont pas été décrites en dehors du cadre des neuropathies associées aux hémopathies ; c'est le cas des dépôts d'immunoglobulines et de la présence de cellules anormales sécrétantes.

- les autres anomalies, comme l'élargissement des lamelles de myéline, la positivité des immunofluorescences directe et indirecte ne sont pas spécifiques et ont pu être observées au cours de pathologies différentes comme par exemple au cours de syndrome de Guillain-Barré (Vallat et coll., 1993).

L'élargissement des lamelles de myéline est visible uniquement grâce à l'étude en microscopie électronique et la positivité de l'immunofluorescence au niveau myélinique se traduit par une fluorescence en anneaux caractéristique.

- l'amylose AL étant constituée de dépôts de fragments de chaînes légères, il est logique de la classer dans cette catégorie.

- d'autre part, le groupe "lien direct" comprend tous les cas de POEMS syndrome. Ce syndrome regroupe différentes anomalies ("Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal component, Skin changes"); la neuropathie de même que la gammopathie monoclonale font partie des signes les plus constants. Bien que la physiopathogénie reste inconnue, il est probable que la gammopathie monoclonale (en particulier sa chaîne légère) soit à l'origine des différents signes et notamment de la neuropathie.

Ne sachant pas si les anticorps antimyéliniques sont la cause ou la conséquence d'une atteinte nerveuse, la positivité de la recherche de ces anticorps seule ne nous a pas semblé un critère suffisant pour classer les cas concernés dans la catégorie "lien direct".

- Le groupe "lien indirect" regroupe les processus dysimmunitaires type syndrome de Guillain-Barré et type polyradiculonévrite chronique inflammatoire (PRCI) ainsi que les cas

d'hyperviscosité (cité ici pour mémoire, car nous n'avons pas étudié la viscosité sanguine dans notre population).

- Le groupe "aucun lien" comprend les cas où une autre cause de neuropathie a pu être établie de manière quasi-certaine

- soit par la présence d'anomalies caractéristiques à la biopsie nerveuse (par exemple: présence d'inclusions spécifiques d'intoxication par l'amiodarone).

- soit à l'occasion de la guérison de la neuropathie à la suite du traitement d'une autre cause possible de neuropathie (par exemple : hypothyroïdie) ou après l'arrêt d'une thérapeutique reconnue neurotoxique (par exemple : traitement par les alcaloïdes de la pervenche).

Il comprend également les cas où la neuropathie guérit spontanément en l'absence de tout traitement de la maladie hématologique et cela en dehors du cadre des processus dysimmunitaires.

- Le groupe "lien douteux" regroupe les cas avec présence d'anticorps antimyéliniques positifs seuls, les cas d'autre(s) cause(s) possible(s) non prouvée(s) de neuropathie et tous les autres cas non classables dans les autres catégories.

Les différents groupes de "liens sont résumés dans le tableau n°1 :

Lien direct	<ul style="list-style-type: none"> - positivité de l'IFI du sérum - anomalies à la BN <ul style="list-style-type: none"> . dépôts d'immunoglobulines ou . cellules anormales sécrétantes ou . élargissement des lamelles de myéline ou . amylose - POEMS syndrome
Lien indirect	<ul style="list-style-type: none"> - processus dysimmunitaire type GBS et PRCI - hyperviscosité
Aucun lien	<ul style="list-style-type: none"> - existence d'une autre cause prouvée de NP - évolution favorable de la NP : <ul style="list-style-type: none"> . soit spontanément alors que la maladie hématologique continue d'évoluer (à l'exclusion du syndrome de GBS et en l'absence de tout traitement) . soit à la suite du traitement d'une autre cause possible de la NP . soit à l'arrêt d'un traitement reconnu neurotoxique
Lien douteux	<p>autres éventualités telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> . autre(s) cause(s) possible(s) non prouvée(s) de NP . anticorps antimyéliniques positifs seuls . tous les cas non classables dans les autres catégories (liste non exhaustive).

II - PRESENTATION DE L'ÉTUDE

1 - GÉNÉRALITÉS ET BUTS DE L'ÉTUDE

Notre étude est une étude rétrospective qui comprend 53 patients présentant tous une neuropathie et une dysglobulinémie monoclonale.

Aucun critère discriminatif portant soit sur le type de neuropathie soit sur le type de dysglobulinémie monoclonale n'a été établi.

Les malades ont tous été hospitalisés au CHU Dupuytren de Limoges dans différents services entre 1976 et 1993.

Il s'agit de 12 femmes et de 41 hommes âgés de 24 à 92 ans, au moment du début de leur neuropathie.

Le diagnostic de neuropathie a été établi sur des critères cliniques. Nous n'avons pas tenu compte pour cette étude des données électromyographiques.

Les gammopathies monoclonales ont été classées selon les critères de Kyle et coll. (1993).

La recherche d'anticorps antimyéliniques a été réalisée au Laboratoire d'Immunologie au CHU de Limoges (Dr Jauberteau).

Tous les malades ont bénéficié d'une biopsie nerveuse, exceptés 3 d'entre eux. Celle-ci a été interprétée par le Professeur J.M. Vallat.

L'évolution a été déterminée soit par le suivi des patients en consultation, soit par l'appel du médecin traitant ou de leur neurologue habituel.

Le but de ce présent travail est, sur un groupe de patients présentant tous une neuropathie et une dysglobulinémie monoclonale, de définir le lien entre les deux pathologies selon les critères préétablis de notre classification.

2 - DOSSIERS CLINIQUES

Les différentes observations sont présentées pour le présent travail sous forme de fiches informatives et les patients ont été classés par ordre alphabétique en ne tenant pas compte des regroupements effectués ensuite.

1) NOM: ALD.
2) DATE DE NAISSANCE: 13/08/28
3) ANNEE DE NAISSANCE: 1928
4) AGE (ACTUEL): 65 ANS
5) SEXE: M
6) DATE 1er EXAMEN: 1983 (SALPETRIERE)
7) AGE (1er EXAMEN): 55 ANS
8) DATE DERNIERE CONSULT: FEVRIER 1993
9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIVO
12) DOCTEURS /POLYRADICULONEVRITE DEBUTEE PAR DES DOULEURS EN HEMICEINTURE
13) HYPO OU AREFLEXIE
14) NOTION FAMILIALE: NON
15) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
16) DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG SANS DIMINUTION DES
17) AUTRES LIGNEES /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
18) URINES: PROTEINURIE FAIBLE A LA LIMITE SUP
19) LA NORMALE AVEC CHAINES ANORMALES GAMMA ET KAPPA
20) PL: ALBUMINE SUP 0,50
21) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS /AC
22) SPECIFIQUES: FAN POSITIFS AU 1/100eme D'ASPECT MOUCHETE
23) Ig: IgG /KAPPA /CRYOGLOBULINEMIE MONOCLONALE
24) TYPE I A 20 G/L
25) SERUM STOCKE: OUI
26) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
27) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE (SALPETRIERE EN JUIN
28) /RADIAL (LIMOGES EN AVRIL 1989) /PLUSIEURS BIOPSIES
29) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE
30) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: NON
31) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
32) CHAINE LEGERE
33) MECANISMES: EXPLIQUE /DYSIMMUN (GB; CIDP)
34) CAUSES: BENIGNE
35) EVOLUTION: AMELIORATION DE LA NEUROPATHIE AVEC
36) RECUPERATION COMPLETE. PERSISTANCE D'UNE ABOLITION DU ROTULIEN DROIT.
37) CAUSES DU DECES: /
38) DATE DU DC: /
39) DUREE DE VIE: /
40) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES /IMMUNOSUPPRESSEUR
41) ENDOXAN
42) COMMENTAIRES: HOSPITALISATION A LA SALPETRIERE
43) 1983 POUR BILAN DE DOULEURS COMPLEXES. DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE
44) MONOCLONALE AVEC CRYOGLOBULINEMIE ASSOCIEE A UNE NEUROPATHIE. BNM:
45) MYELINISATION. AMELIORATION DES SYMPTOMES SOUS IMMUNOSUPPRESSEURS
46) ASSOCIES A DES PLASMAPHERESES. TRANSFERT DU DOSSIER A LIMOGES EN 88.
47) TRAITEMENT CONTINUE. BNM EN AVRIL 89: RAS. TUMEUR DU FOIE DE TYPE HEMANGIOME
48) REPERE EN FEVRIER 93. RECUPERATION COMPLETE AU POINT DE VUE NEUROLOGIQUE.
49) en indirect.

1) NOM: **ARDILL.**
 2) DATE DE NAISSANCE: **01/09/1922**
 3) ANNEE DE NAISSANCE: **1922**
 4) AGE (ACTUEL): **71 ANS**
 5) SEXE: **M**
 6) DATE 1er EXAMEN: **JANVIER 1993**
 7) AGE (1er EXAMEN): **71 ANS**
 8) DATE DERNIERE CONSULT: **JUILLET 93**
 9) SERVICE D'ORIGINE: **NEUROLOGIE /RHUMATOLOGIE**
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: **DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE**
 11) CLINIQUE: **PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIVO**
ITEURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE /NEUROP REVELATRICE
 12) NOTION FAMILIALE: **NON**
 13) SERUM: **ELECTROPH ANORMALE: HYPER GAMMAGLOBULINEMIE**
DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC DIMINUTION DES
IGG ET IGA A LA LIMITE INFERIEURE DE LA NORMALE /IMMUNOELECTROPH ANORMALE:
COMPOSANTE MONOCLONALE IGM AVEC AMINCISSEMENT DES ARCS DES IGG ET DES
SA /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: **PAS DE PROTEINURIE**
 15) PL: **ALBUMINE SUP 0,50**
 16) ANTICORPS: **AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS /AC**
SPECIFIQUES: SEROLOGIE HEPATITE A + POUR LES IGG, SEROLOGIE HEPATITE
NEGATIVE, SEROLOGIE HEPATITE B: AG HBS ET AC HBS NEG, AC HBC +
 17) Ig: **IgM /LAMBDA /CRYOGLOBULINEMIE**
 18) SERUM STOCKE: **OUI**
 19) BIOPSIE: **BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF**
 20) TECHNIQUE: **SURAL**
 1) RESULTATS: **ATTEINTE AXONALE /DEPOTS IMMUNOGLOBULINES**
 2) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: **OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE**
CHAINE LEGERE
 3) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: **OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE**
CHAINE LEGERE
 4) MECANISMES: **EXPLIQUE /DEPOTS D'IMMUNOG /ENDONEVRE**
 5) CAUSES: **MALIGNE /WALDENSTROM**
 6) EVOLUTION: **STABILISATION**
 7) CAUSES DU DECES: **/**
 8) DATE DU DC: **/**
 9) DUREE DE VIE: **/**
 0) TRAITEMENT: **IMMUNOSUPPRESSEURS: ALKERAN ET ENDOXAN**
 1) COMMENTAIRES: **DIABETE NON INSULINO DEPENDANT EVOLUANT**
PUIS ENVIRON 20 ANS SANS ATTEINTE RENALE NI OCULAIRE. A L'OCCASION
UNE CRURALGIE DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE A IGM LAMBDA
1992. PUIS TABLEAU DE NEUROPATHIE SENSITIVOMOTRICE. BNM (JANVIER
) : DEPOTS D'IMMUNOGLOBULINES. CRYOGLOBULINEMIE POSITIVE. MARS 93:
REPURA AU NIVEAU DES MI. STABILISATION DE LA NEUROPATHIE SOUS TRAITEMENT
IMMUNOSUPPRESSEUR. Lien direct.

1) NOM: BARDAG.
 2) DATE DE NAISSANCE: 07-07-05
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1905
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 1988
 7) AGE (1er EXAMEN): 83 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: AVRIL 1989
 9) SERVICE D'ORIGINE: SERVICE DE REEDUCATION FONCTIONNELLE
 TULLE)
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF / /TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYRADICULONEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL /DOSAGE PONDERAL
 ORMAL /IMMUNOELECTROPH NORMALE /IMMUNOBLOTTING =OUI: MISE EN EVIDENCE
 'UNE COMPOSANTE MONOCLONALE FAIBLE μ KAPPA
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 SPECT TRANSSUDATIF
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 T ANTI-MAG /AC ASPECIFIQUES: AC ANTI MUSCLE LISSE POSITIFS FAIBLEMENT
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: PLUSIEURS BIOPSIES /SURAL /RADIAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE ESSENTIELLEMENT DEMYELINISANT
 /ELARGISS. LAMELLES M
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OU /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE FAIBLEMENT DE TYPE KAPPA /MARQUAGE MYELIN
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE FAIBLEMENT DE TYPE KAPPA /MARQUAGE MYELIN
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES) /ENDONEVRE
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: INCONNUES
 28) DATE DU DC: 01-01-90
 29) DUREE DE VIE: 85 ANS
 30) TRAITEMENT: CORTICOIDES AVEC AMELIORATION DISCRETE
 31) COMMENTAIRES: TABLEAU DE POLYRADICULONEVRITE SENSITIVO-MOT
 ICE EVOLUANT DEPUIS DEBUT 1988. BILAN BIOLOGIQUE NEGATIF. BNM EN AVRIL
 1989: ANOMALIES SPECIFIQUES. BILAN BIOLOGIQUE AVEC IMMUNOBLOT METTANT
 EN EVIDENCE UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE IGM KAPPA DE FAIBLE ABONDANCE.
 EN JANVIER 1990. Lien direct.

1) NOM: BLERI.
 2) DATE DE NAISSANCE: 10-03-11
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1911
 4) AGE (ACTUEL): PERDU DE VUE
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 28-05-86
 7) AGE (1er EXAMEN): 75 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: FEVRIER 1988
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
 POLYNEVRITE /ATTEINTE SNC: MALAISES AVEC PDC ETIQUETES SYNCOPES MICTIONNELLES
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM ET AUTRES LIGNEES NORMALES
 IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: PL NORMALE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS
 17) Ig: IgM /CHAINE LEGERE ?
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE/INCLUSIONS EVOCATRICES
 INTOXICATION CORDARONE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /TOXICITE DE LA CORDARONE
 25) CAUSES: MALIGNNE /WALDENSTROM
 26) EVOLUTION: AMELIORATION AVEC ARRET DE LA CORDARONE:
 EXAMEN NEURO NORMAL EN 1988
 27) CAUSES DU DECES: PERDU DE VUE
 28) DATE DU DC: PERDU DE VUE
 29) DUREE DE VIE: PERDU DE VUE
 30) TRAITEMENT: IMMUNOSUPPRESSEUR: CHLORAMINOPHENE
 31) COMMENTAIRES: MALADIE DE WALDENSTROM DIAGNOSTIQUEE
 EN 1982. NEUROPATHIE DEBUTE EN 1986. TRAITEMENT PAR AMIODARONE PENDANT
 MOINS TROIS ANS. BNM DE JUIN 86: INCLUSIONS EVOCATRICES D'INTOXICATION
 LA CORDARONE. AMELIORATION CLINIQUE SUITE A L'ARRET DU TRAITEMENT.
 s de lien.

1) NOM: BONARGE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 20/02/13
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1913
 4) AGE (ACTUEL): 80 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: SEPTEMBRE 1991
 7) AGE (1er EXAMEN): 79 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JUILLET 1992
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIFS
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 14) AMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM A 53
 15) /L, IGA A LA LIMITE SUP DE LA NORMALE ET IGG A LA LIMITE INF /IMMUNOELECTROPH
 16) NORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 17) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 18) PL: PL NON FAITE
 19) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS /ANTIMAG+
 20) Ig: IgM /KAPPA
 21) SERUM STOCKE: NON
 22) BIOPSIE: PAS DE BIOPSIE
 23) TECHNIQUE: /
 24) RESULTATS: /
 25) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: /
 26) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE DE TYPE
 27) /POSITIVE CHAINE LEGERE DE TYPE KAPPA /MARQUAGE MYELINE
 28) MECANISMES: PAS D'ANOMALIE HISTOLOGIQUE SPECIFIQUE
 29) CONNUE (PAS DE BNM)
 30) CAUSES: MALIGNNE /WALDENSTROM
 31) EVOLUTION: AMELIORATION DE LA NEUROPATHIE AVEC
 32) TRAITEMENT
 33) CAUSES DU DECES: /
 34) DATE DU DC: /
 35) DUREE DE VIE: /
 36) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES EN DECEMBRE
 37) .: MAUVAISE TOLERANCE CLINIQUE /IMMUNOSUPPRESSEURS: TRAITEMENT PAR
 38) FLORAMINOPHENE DEPUIS DECEMBRE 91
 39) COMMENTAIRES: PATIENT CORONARIEN ET ARTERITIQUE
 40) PORTEUR D'UNE MALADIE DE WALDENSTROM AVEC CHAINE LEGERE DE TYPE KAPPA
 41) EN TRAITEE DEPUIS 1980. TRAITEMENT PAR CORDARONE PENDANT ENVIRON 1
 42) AN. HOSPITALISE EN DECEMBRE 1991 EN MIA POUR AGGRAVATION DE LA GAMMAPATHIE.
 43) AU DE SIGNES A L'EXAMEN CLINIQUE SUR LE PLAN NEURO: DOULEURS DES MI
 44) ABOLITION DES ROT. TRAITEMENT PAR PLASMAPHERESES ET DECOUVERTE D'UNE
 45) ACTIVITE ANTIMYELINIQUE A L'IFI. PAS DE BIOPSIE. AMELIORATION DE LA
 46) UROPATHIE. Lien direct.

1) NOM: BOULL.
 2) DATE DE NAISSANCE: 22/12/07
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1907
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: JUIN 1986
 7) AGE (1er EXAMEN): 79 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JUIN 88
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE /MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIVO
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 14) IMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM A 38
 15) /L AVEC IGG ET IGA NORMALES /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING
 16) URINES: PROTEINURIE A 0,10 G/24H AVEC PRESENCE
 17) CHAINES LEGERES KAPPA
 18) PL: PL NORMALE
 19) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS /ANTIMAG+ /AC
 20) SPECIFIQUES: AGGLUTININES FROIDES + ET COOMBS DIRECT +
 21) Ig: IgM /KAPPA
 22) SERUM STOCKE: OUI
 23) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 24) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 25) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE
 26) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 27) CHAINE LEGERE
 28) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 29) CHAINE LEGERE
 30) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES)
 31) CAUSES: MALIGNE /WALDENSTROM
 32) EVOLUTION: DCD
 33) CAUSES DU DECES: PROBLEME INFECTIEUX AVEC DECOMPENSATION
 34) CARDIAQUE GAUCHE ET INSUFFISANCE RENALE AIGUE
 35) DATE DU DC: 16 JUIN 88
 36) DUREE DE VIE: 81 ANS
 37) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES EN 1980
 38) AVEC MAUVAISE TOLERANCE CLINIQUE /IMMUNOSUPPRESSEURS: TRAITEMENT PAR
 39) CHLORAMINOPHENE DE 1980 A 1986 REMPLACE PAR DE L'ENDOXAN EN JUILLET
 40) 86
 41) COMMENTAIRES: ANTECEDENTS DE TUBERCULOSE PULMONAIRE
 1962 (TRAITEMENT PAR RIMIFON AYANT ENTRAINE DES PARESTHESIES). MALADIE
 WALDENSTROM AVEC CHAINE LEGERE DE TYPE KAPPA DEBUTE EN 1980. TRAITEMENT
 PAR CHLORAMINOPHENE. DEBUT DES SIGNES NEUROLOGIQUES EN 1985 AVEC ATTEINTE
 SENSITIVE PREDOMINANTE ET TREMBLEMENT. BNM EN 1986: ATTEINTE SPECIFIQUE.
 EN 1988 DE COMPLICATONS INFECTIEUSES. Lien direct.

1) NOM: BROUSSA.
 2) DATE DE NAISSANCE: 03/06/34
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1934
 4) AGE (ACTUEL): 59 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: JANVIER 1992
 7) AGE (1er EXAMEN): 58 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: OCTOBRE 1992
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIFS PURS /TREMBLEMENT /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC DIMINUTION DES
 IGA ET IGG NORMALES /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: NON
 19) BIOPSIE: PAS DE BIOPSIE
 20) TECHNIQUE: /
 21) RESULTATS: /
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: /
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /CHIMIOETHERAPIE:PLUSIEURS
 URES DE CEP COMPRENANT DE LA ELDISINE
 25) CAUSES: MALIGNNE /WALDENSTROM
 26) EVOLUTION: AMELIORATION A L'ARRET DE LA ELDESINE
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /IMMUNOSUPPRESSEURS: PROTOCOLE
 EP: ENDOXAN + ELDISINE + PREDNISONE /PLASMAPHERESES /CORTICOIDES
 31) COMMENTAIRES: DECOUVERTE D'UNE MALADIE DE WALDENSTROM
 EN 1985 AVEC GAMMAPATHIE MONOCLONALE IGM KAPPA. TRAITEMENT PAR POLYCHIMIOETHERA
 PIE COMPRENANT DE LA ELDISINE. NEUROPATHIE DEBUTEE FIN 1991. BIOPSIE
 REFUSEE PAR LE PATIENT. AMELIORATION DE LA SYMPTOMATOLOGIE NEUROLOGIQUE
 A L'ARRET DU TRAITEMENT PAR ELDESINE. PROBABLE NEUROPATHIE TOXIQUE.
 pas de lien.

- 1) NOM: CALAM.
2) DATE DE NAISSANCE: 25-08-36
3) ANNEE DE NAISSANCE: 1936
4) AGE (ACTUEL): 56 ANS
5) SEXE: M
6) DATE 1er EXAMEN: 01-06-86
7) AGE (1er EXAMEN): 50 ANS
8) DATE DERNIERE CONSULT: JUIN 1992 (GODEAU)
9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIVO
MOTEURS AVEC ATAXIE MAJEURE /HYPO OU AREFLEXIE /ATTEINTE SNA: EPISODE
E RETENTION URINAIRE PLUS CONSTIPATION (FECALOME) /NERF CRANIENS:
IPLOPIE TRANSITOIRE EN 1991 /POLYNEVRITE
12) NOTION FAMILIALE: NON
13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC IGA DIMINUEES /IMMUNOELECT
OPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
15) PL: NORMALE (PROTEINORACHIE A 0,5 G/L)
16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + DE TYPE ANTI-SGPG
T ANTI-MAG /AC ASPECIFIQUES: AC ANTI MUSCLE LISSE ++ ET ANTICOAGULANT
IRCULANT
17) Ig: IgM /KAPPA /IMMUNS COMPLEXES CIRCUL
CRYOGLOBULINEMIE FAIBLEMENT POSITIVE DE TYPE GAMMA, MU ET KAPPA
18) SERUM STOCKE: OUI
19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE
22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
HAINE LEGERE
23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
HAINE LEGERE
24) MECANISMES: NON EXPLIQUE
25) CAUSES: BENIGNE ? (BOM DE 1991: CONTINGENT
E CELLULES LYMPHOPLASMOCYTAIRES SANS ANOMALIE A L'IMMUNOHISTOCHIMIE)
26) EVOLUTION: AGGRAVATION PAR PUSSEES
27) CAUSES DU DECES: /
28) DATE DU DC: /
29) DUREE DE VIE: /
30) TRAITEMENT: PLUSIEURS: VEINOGLOBULINES EN JANVIER
2/IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES 1 FOIS PAR MOIS /CORTICOIDES DEPUIS
JIN 92 /IMMUNOSUPPRESSEURS: IMUREL DEPUIS NOVEMBRE 92
31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE ESSENTIELLEMENT SENSITIVE
N 1986 PLUS GAMMAPATHIE POLYCLONALE. BNM: PAS DE LESION SPECIFIQUE.
N 1990: COMPOSANTE MONOCLONALE DE TYPE IGM KAPPA ET ACTIVITE ANTI-MAG
POSITIVE. 1991: SEROLOGIE HEPATITE POSITIVE FAISANT EVOQUER UNE PAN.
EPISODE DE DIPLOPIE TRANSITOIRE. JANVIER 92: AGGRAVATION AVEC ATTEINTE
J SNA (RETENTION URINAIRE ET FECALOME) REGRESSANT SOUS VEINOGLOBULINES.
JIN 92: TROUBLES MOTEURS ++ REPODANT AUX CORTICOIDES. ACTUELLEMENT
SUS CORTICOIDES ET IMMUNOSUPPRESSEURS. VA BIEN. Lien douteux.

1) NOM: CHAMPEMO.
 2) DATE DE NAISSANCE: 25-01-13
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1913
 4) AGE (ACTUEL): PERDU DE VUE
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 21-05-81
 7) AGE (1er EXAMEN): 68 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 06-02-86
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIFS PURS /HYPO OU AREFLEXIE
 POLYNEVRITE /PREDOMINANCE MEMB INF /TREMBLEMENT
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL /DOSAGE PONDERAL
 NORMAL /IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =OUI SUR DU SERUM
 13 1981
 14) URINES: RECHERCHE BENCE-JONES NEGATIVE
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS /AC ASPECIFIQUES:
 COOMBS DIRECT POSITIF
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: PLUSIEURS BIOPSIES /MUSCULO CUTANE
 SURAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE AXONALE /LESIONS VASCULAIRES:
 PAISSISSEMENT DES PAROIS ARTERIOLAIRES EN PARTICULIER DE PETIT CALIBRE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /PLUSIEURS FACTEURS /LESIONS
 VASCULAIRES: MICROANGIOPATHIE + INTOXICATION ETHYLIQUE
 25) CAUSES: MALIGNNE /WALDENSTROM
 26) EVOLUTION: INCONNUE
 27) CAUSES DU DECES: PERDU DE VUE
 28) DATE DU DC: PERDU DE VUE
 29) DUREE DE VIE: PERDU DE VUE
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /IMMUNOSUPPRESSEURS: ENDOXAN
 1983 ET CHLORAMINOPHENE EN 1986 /CORTICOIDES EN 1985 DEVANT UNE
 ANEMIE HEMOLYTIQUE A COOMBS POSITIF
 31) COMMENTAIRES: PATIENT HOSPITALISE EN NEURO EN 1981
 POUR UNE NEUROPATHIE D'ETIOLOGIE MIXTE: INTOXICATION ALCOOLIQUE ET
 INTOLERANCE AUX HYDRATES DE CARBONE. BNM EN 1981: LESIONS DE MICROANGIOPATHIE.
 MALADIE COUVERTE EN 1983 D'UNE MALADIE DE WALDENSTROM A CHAINE LEGERE KAPPA.
 MISE EN EVIDENCE DE LA GAMMAPATHIE MONOCLONALE PAR LA TECHNIQUE DE
 IMMUNOBLOTTING DANS LE SERUM STOCKE DE 1981. NOUVELLE BNM EN 1985:
 SUGGERANT UNE LESION SPECIFIQUE. MALADE PERDU DE VUE. Lien douteux.

1) NOM: CHANGE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 22-12-13
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1913
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 10-11-84
 7) AGE (1er EXAMEN): 71 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: MAI 87
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIVO MOTEURS /NERF CRANIENS: DIPLOPIE /HYPO OU AREFLEXIE
 ATTEINTE SNC: SYNDROME EXTRAPYRAMIDAL ET TROUBLES AU NIVEAU DES FONCTIONS
 UPERIEURES /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM SANS DIMINUTION DES
 GA ET DES IGG /IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 PROFIL TRANSSUDATIF
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 AC ASPECIFIQUES: FAN + AU 1/64^{em} e ET AC ANTI MUSCLE LISSE +
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE GAUCHE /SURAL DROIT
 PLUSIEURS BIOPSIES
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
 AMELLES M
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE /MARQUAGE MYELIN
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE /MARQUAGE MYELIN
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES) /ENDONEVRE
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: PROBLEME CARDIAQUE
 28) DATE DU DC: 1988
 29) DUREE DE VIE: 75 ANS
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES A PARTIR D'AOUT
 1985 /IMMUNOSUPPRESSEURS: CHLORAMINOPHENE EN NOVEMBRE 85
 31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE DEBUTEE EN NOVEMBRE 83.
 DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE EN NOVEMBRE 1984 DE TYPE IGM
 KAPPA. BNM EN 1987: LESIONS SPECIFIQUES. TROUBLES AU NIVEAU DES FONCTIONS
 UPERIEURES APPARUS EN 1985 . AGGRAVATION PROGRESSIVE AVEC ETAT GRABATAIRE
 EN 1988 (DATE DU DC). Lien direct.

1) NOM: CHAUVI.
 2) DATE DE NAISSANCE: 29-08-26
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1926
 4) AGE (ACTUEL): 67 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 01-03-89
 7) AGE (1er EXAMEN): 63 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: DECEMBRE 92 (ANGOULEME)
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE (ANGOULEME)
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /FASCICULATIONS /TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
 POLYNEVRITE /AUTRES LOC. VISCERALES: APPARITION D'ADENOPATHIES LATERO-AORTIQU
 S EN DECEMBRE 1992
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM /IMMUNOELECTROPH ANORMALE
 IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMAL
 VEC LCR DE TYPE TRANSsudATIF
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 T ANTI-MAG
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: SURAL /RADIAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
 AMELLES M
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 HAINE LEGERE /MARQUAGE MYELIN
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 HAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES) /ENDONEVRE
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: AGGRAVATION NOTAMMENT AU NIVEAU DU
 DEFICIT MOTEUR
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES: 6 SEANCES
 I SEPTEMBRE 89 SANS AMELIORATION /IMMUNOSUPPRESSEURS: TRAITEMENT PAR
 UREL EN DECEMBRE 89 /CORTICOIDES DEPUIS DECEMBRE 92
 31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE DEBUTE EN 1984. DECOUVERTE
 UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE EN 1989 ETIQUETEE BENIGNE. BNM: LESIONS
 SPECIFIQUES. AGGRAVATION MALGRE LES DIFFERENTS TRAITEMENTS AU POINT
 : VUE NEUROLOGIQUE ET HEMATOLOGIQUE. Lien direct.

- 1) NOM: CHOU.
 2) DATE DE NAISSANCE: 18-02-33
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1933
 4) AGE (ACTUEL): 60 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 04-06-91
 7) AGE (1er EXAMEN): 58 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: NOVEMBRE 1992
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 MEMB INF /TR. SENSITIVO MOTEURS A PREDOMINANCE MOTRICE /HYPO OU AREFLEXIE
 /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: OUI: MERE DCD D'UN MYELOME A IGA
 LAMBDA
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL: GAMMAGLOBULINES
 A LA LIMITE SUPERIEURE DE LA NORMALE /IMMUNOELECTROPH NORMALE /DOSAGE
 PONDERAL NORMAL /IMMUNOBLOTTING = OUI EN AVRIL 1991 ET MISE EN EVIDENCE
 D'UNE COMPOSANTE μ KAPPA
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ELECTROPH ANORMALE: PROFIL INFLAMMATOIRE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE /ELARGISS. LAMELLES
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES) /ENDONEVRE
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: STABILISATION
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES EN JUILLET
 31) SANS AMELIORATION /IMMUNOSUPPRESSEURS: ENDOXAN DEPUIS JANVIER 92
 AVEC STABILISATION CLINIQUE
 31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE ESSENTIELLEMENT MOTRICE
 DEBUTE EN 1990. ATCD DE MYELOME A IGA LAMBDA CHEZ LA MERE DU PATIENT.
 IMM (AVRIL 91): ANOMALIES SPECIFIQUES ALORS QUE LE BILAN BIOLOGIQUE
 EST NORMAL (NOTAMMENT L'IEP). MISE EN EVIDENCE D'UNE COMPOSANTE MONOCLONALE
 IgM KAPPA A L'IMMUNOBLOTTING. Lien direct.

1) NOM: CORGN.
 2) DATE DE NAISSANCE: 17-11-46
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1946
 4) AGE (ACTUEL): 47 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 27-11-78
 7) AGE (1er EXAMEN): 32 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JUILLET 92
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIVO
 OTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYRADICULONEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE /DOSAGE PONDERAL
 NORMAL: AUGMENTATION DES IGG SANS DIMINUTION DES AUTRES LIGNEES /IMMUNOELECTR
 PH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE (EN 1980)
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 UGMENTATION DES GAMMAGLOBULINES AVEC PIC DANS LES IGG
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgG /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE /HYPERPLASIE SCHWANIENNE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 IAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /DYSIMMUN (GB;
 IDP)
 25) CAUSES: BENIGNE /DYSIMMUN (GBS; CIDP)
 26) EVOLUTION: AMELIORATION CLINIQUE MALGRE L'AUGMENTATION
 I TAUX DES GAMMAGLOBULINES QUI SE STABILISE DANS UN SECOND TEMPS
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: CORTICOIDES EN 1978 /PLASMAPHERESES
 1980
 1) COMMENTAIRES: POLYRADICULONEVRITE CHRONIQUE INFLAMMATOIRE
 BUTEE EN 1978 ASSOCIEE A UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE IGG KAPPA. BN:
 S DE LESION SPECIFIQUE. TRAITEMENT PAR CORTICOIDES EN 1978 ET EN
 79. PLASMAPHERESES EN 1980. NETTE AMELIORATION DE L'ETAT CLINIQUE
 R LE PLAN NEUROLOGIQUE EN 1980 MALGRE L'AUGMENTATION DU TAUX DES
 G. 1983: PERSISTANCE D'UNE AREFLEXIE. GUERISON SUR LE PLAN NEUROLOGIQUE
 STABILISATION SUR LE PLAN HEMATOLOGIQUE JUSQU'EN 1992. Lien indirect.

1) NOM: DUCOUR.
 2) DATE DE NAISSANCE: 30-06-12
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1912
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 01-02-81
 7) AGE (1er EXAMEN): 68 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: SEPTEMBRE 81
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
 TREMBLEMENT /POLYRADICULONEVRITE /ATTEINTE SNC: TROUBLES DE LA CONSCIENCE
 P TRACE RALENTI A L'EEG (SYNDROME D'HYPERVERSICITE ?)
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 ETAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGA A 100
 G/L, DIMINUTION DES IGG A 3,2 G/L ET DES IGM A 0,1 G/L /IMMUNOELECTROPH
 NORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE A 3 G/24H AVEC MISE EN
 EVIDENCE DE CHAINES LOURDES ET DE CHAINES LEGERES
 15) PL: PL NORMALE
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgA /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: NON
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE /DEPOTS IMMUNOGLOBULINES
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /DEPOTS D'IMMUNOG /ENDONEVRE
 25) CAUSES: MALIGNNE /MYELOME MULTIPLE
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE
 28) DATE DU DC: 08-09-81
 29) DUREE DE VIE: 69 ANS
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /PLASMAPHERESSES
 IMMUNOSUPPRESSEURS: ENDOXAN ET ALKERAN
 31) COMMENTAIRES: MALADIE DE KALHER STADE III A IGA
 APPA DECOUVERTE EN 1981 DEVANT UNE AUGMENTATION DE LA VS. NEUROPATHIE
 CONCOMITANTE DE TYPE POLYRADICULONEVRITE. BNM: DEPOTS D'IMMUNOGLOBULINES.
 LA MEME ANNEE. Lien direct.

1) NOM: EVE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 15-02-12
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1912
 4) AGE (ACTUEL): 80 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 19-04-78
 7) AGE (1er EXAMEN): 66 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: AOUT 1982
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE /DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE//H
 SPITALISE EN 1978 POUR MALAISE D'ALLURE COMITIALE/DECOUVERTE D'UNE
 EUROPATHIE ET D'UNE DYSGLOBULINEMIE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIFS
 URS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE /ATTEINTE SNC: MALAISES PROBABLEMENT
 N RAPPORT AVEC UNE COMITIALITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 AMMAGLOBULINES /IMMUNOELECTROPH ANORMALE: COMPOSANTE MONOCLONALE /DOSAGE
 ONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE NON FAITE
 15) PL: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 16%
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgG /LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: NON
 19) BIOPSIE: PAS DE BIOPSIE
 20) TECHNIQUE: /
 21) RESULTATS: /
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: /
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: /
 24) MECANISMES: PLUSIEURS FACTEURS: INTOXICATION
 LCOOLIQUE + DYSGLOBULINEMIE
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: STABILISATION A LA FOIS DE LA NEUROPATHIE
 F DE LA GAMMAPATHIE (DERNIERE CONSULTATION AVEC LE MEDECIN TRAITANT
 ATANT DE 1990)
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: AUCUN EXCEPTE UNE VITAMINOTHERAPIE
 31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE ESSENTIELLEMENT SENSITIVE
 ANS UN CONTEXTE D'ETHYLISME ET DE DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE DE TYPE
 IGG LAMBDA. PAS DE BIOPSIE. Lien douteux.

1) NOM: EYMA.
 2) DATE DE NAISSANCE: 21-08-20
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1920
 4) AGE (ACTUEL): 73 ANS
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: 1988
 7) AGE (1er EXAMEN): 68 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JUILLET 93 (PF VALLAT)
 9) SERVICE D'ORIGINE: RHUMATOLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIVO
 MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL /DOSAGE PONDERAL
 NORMAL: AUGMENTATION DES IGM A 5,4 G/L SANS DIMINUTION DES AUTRES
 IGNEES /IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMAL:
 PROFIL TRANSUDATIF
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 T ANTI-MAG
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
 AMELLES M
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE DE TYPE
 U /NEGATIVE CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /MYELINE (ELARGIES)
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: DANS UN PREMIER TEMPS AMELIORATION
 NEUROLOGIQUE (EFFET DES TRAITEMENTS ?) /AGGRAVATION ACTUELLE AVEC DES
 DEGRS TROUBLES AU NIVEAU DE LA SENSIBILITE PROFONDE
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /IMMUNOSUPPRESSEURS: IMUREL
 PLUS CHLORAMINOPHENE PENDANT DE COURTES PERIODES /PLASMAPHERESES /CORTICOIDES:
 PLUS DE SOLUMEDROL
 31) COMMENTAIRES: ATCD DE POLIOMYELITE ANTERIEURE AIGUE
 AVEC ATTEINTE DU MSG A 16 ANS. 1988: POLYNEVRITE SENSITIVO-MOTRICE.
 1990: DECOUVERTE D'UNE IGM KAPPA MONOCLONALE. BN: LESIONS SPECIFIQUES.
 TRAITEMENT PAR IMMUNOSUPPRESSEURS, CORTICOIDES ET PLASMAPHERESES SANS
 EFFET. Lien direct.

1) NOM: FONTANILL.
 2) DATE DE NAISSANCE: 04/05/1909
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1909
 4) AGE (ACTUEL): 84 ANS
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: 1976
 7) AGE (1er EXAMEN): 67 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 1983 (POUR LA NEUROLOGIE)
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /MULTINEVRITE /EXISTENCE
 'UNE AMYOTROPHIE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 AMMAGLOBULINES DES 1977 /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /DOSAGE PONDERAL
 NORMAL: AUGMENTATION DES IGM, IGG NORMALES, IGA DIMINUEES /IMMUNOBLOTTING
 NON
 14) URINES: PROTEINURIE AVEC ASPECT INFLAMMATOIRE
 L'IMMUNOELECTROPHORESE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMAL:
 AMMARACHIE SUPERIEURE A 12%
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE /LESIONS VASCULAIRES:
 ICROANGIOPATHIE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: NON
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 HAINE LEGERE
 24) MECANISMES: PLUSIEURS FACTEURS: DIABETE ET HEMOPATHIE
 25) CAUSES: MALIGNE /WALDENSTROM
 26) EVOLUTION: AMELIORATION DE LA NEUROPATHIE
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: IMMUNOSUPPRESSEURS: ENDOXAN EN MARS
 992
 31) COMMENTAIRES: HERNIE DISCALE L4-L5 EN 1976 ASSOCIEE
 UNE NEUROPATHIE. DIABETE CONNU . BNM: PAS D'ANOMALIE SPECIFIQUE.
 IC DANS LES GAMMAGLOBULINES AVEC GAMMAPATHIE MONOCLONALE IGM KAPPA
 ECOUVERTE EN 1977. EN 1983 MYELOGRAMME: ENVAHISSEMENT LYMPHOCYTAIRE.
 ERDUE DE VUE JUSQU'EN 1991 : NOUVELLE HOSPITALISATION POUR INFECTION
 F NECROSE DU GROS ORTEIL DROIT AVEC AMPUTATION. MYELOGRAMME: 56,5%
 E LYMPHOCYTES. PAS DE TRAITEMENT. MARS 1992: HOSPITALISATION POUR
 YPERTHYROIDIE SUITE A UN TRAITEMENT PAR CORDARONE. AU NIVEAU NEUROLOGIQUE:
 PERSISTANCE DE L'ABOLITION DES ROT . TRAITEMENT PAR ENDOXAN INSTITUE
 EVANT DES ILOTS LYMPHOIDES A LA BOM. Lien douteux.

1) NOM: FOURNI.
 2) DATE DE NAISSANCE: 07-11-11
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1911
 4) AGE (ACTUEL): 72 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 13-11-80
 7) AGE (1er EXAMEN): 69 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 02-05-86
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
 ATTEINTE SNC :SIGNES PYRAMIDAUX ET RETENTION D'URINE /POLYRADICULONEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 IMMUNOELECTROPH ANORMAL /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES
 GM AVEC DIMINUTION DES IGG ET DES IGA/IMMUNO BLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE A 0,1 G/L COMPOSEE D'ALBUMINE
 P D'IGM
 15) PL: ELECTROPH ANORMAL: AUGMENTATION DES
 AMMAGLOBULINES A 13,42%
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS
 17) Ig: IgM KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /DYSIMMUN (GB; CIDP)
 25) CAUSES: MALIGNNE /WALDENSTROM
 26) EVOLUTION: RECUPERATION PROGRESSIVE COMPLETE
 DEFICIT SENSITIVO-MOTEUR SUR DEUX ANS/RECUPERATION DES TROUBLES
 SPHINCTERIENS PLUS LENTE (1986)
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: IMMUNOSUPPRESSEURS/CHLORAMINOPHENE
 31) COMMENTAIRES: MALADIE DE WALDENSTROM AVEC CHAINE
 LEGERE KAPPA DIAGNOSTIQUEE EN 1980. PRESENCE CONCOMITANTE D'UNE NEUROPATHIE
 TYPE POLYRADICULONEVRITE ASSOCIEE A DES SIGNES D'ATTEINTE CENTRALE.
 IM: PAS D'ANOMALIE SPECIFIQUE. RECUPERATION PROGRESSIVE COMPLETE DU
 DEFICIT. Lien indirect.

1) NOM: FRED.
 2) DATE DE NAISSANCE: 06-08-12
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1912
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 29-08-90
 7) AGE (1er EXAMEN): 78 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 31/12/91
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIVO
 IOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE/AUTRES LOC. VISCERALES: NEO
 DE LA PROSTATE /NEUROP REVELATRICE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 META-GLOBULINES ET DIMINUTION DES GAMMA-GLOBULINES /IMMUNOELECTROPH
 NORMALE /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGA ET DIMINUTION
 DES IGM ET DES IGG /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: PL NORMALE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES NON FAITS
 17) Ig: IgA /LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE AXONALE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 HAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 HAINE LEGERE
 24) MECANISMES: NON EXPLIQUE /PLUSIEURS FACTEURS:
 AMMAPATHIE MONOCLONALE ET NEO PROSTATIQUE
 25) CAUSES: S PARANEO
 26) EVOLUTION: DCD /STABILISATION DE SA NEUROPATHIE
 T GENERALISATION DE LA NEOPLASIE AVEC METASTASES MULTIPLES
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE: GENERALISATION
 ANCEREUSE
 28) DATE DU DC: JUIN 1992
 29) DUREE DE VIE: 80 ANS
 30) TRAITEMENT: CORTICOIDES
 31) COMMENTAIRES: NEO DE LA PROSTATE AVEC RESECTION
 TRANS-URETRALE ET PULPECTOMIE EN MARS 1990. HOSPITALISE EN JUIN 1990
 EN NEURO POUR NEUROPATHIE DE TYPE AXONAL. DECOUVERTE D'UNE DYSGLOBULINEMIE
 MONOCLONALE IGA KAPPA D'ETIOLOGIE NON DETERMINEE. BNM NON SPECIFIQUE.
 C EN JUIN 1992. Lien douteux.

1) NOM: GADRE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 15-01-27
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1927
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: 08-12-86
 7) AGE (1er EXAMEN): 59 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 01-02-86
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE (POITIERS)
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIVO MOTEURS / /POLYRADICULONEVRITE /ATTEINTE SNC:
 EDEME PAPILLAIRE BILATERAL DECOUVERT EN 1987 /AUTRES ELEMENTS DU POEMS
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL /IMMUNOELECTROPH
 NORMAL /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGA, IGG ET IGM
 ORMALES /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE/IGA
 MONOCLONALE LAMBDA
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgA /LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: NON
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ATTEINTE
 MONOCLONALE (QUELQUES SIGNES)
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE
 25) CAUSES: MALIGNE /MYELOME SOLITAIRE OSTEOSCLEROSANT
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE DANS UN TABLEAU
 D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE
 28) DATE DU DC: JUIN 1990
 29) DUREE DE VIE: 64 ANS
 30) TRAITEMENT: CORTICOIDES /PLASMAPHERESES/TRAITEMENT
 PAR NOLVADEX
 31) COMMENTAIRES: POLYRADICULONEVRITE ASSOCIEE A UNE
 DYSGLOBULINEMIE IGA LAMBDA DECOUVERTES EN 1986. AOUT 1989 DECOUVERTE
 D'UNE IMAGE OSTEOCONDENSANTE VERTEBRALE FAISANT EVOQUER UN PLASMOCYTOME
 DANS UN POEMS ASSOCIANT UN OEDEME PAPILLAIRE, UNE DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE
 A LAMBDA, UN SYNDROME DE RAYNAUD, UNE HEPATOSPLENOMEGALIE ET UN MYELOME
 OSTEOSCLEROSANT. AGGRAVATION ET DC EN 1990 DANS UN TABLEAU D'IRA. TABLEAU
 D'UN POEMS. Lien direct.

1) NOM: GANDO.
 2) DATE DE NAISSANCE: 20/04/47
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1947
 4) AGE (ACTUEL): 46 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 20/02/93
 7) AGE (1er EXAMEN): 46 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: FEVRIER 93
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB SUP /TR. SENSITIFS
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC IGG ET IGA NORMALES
 IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: CELLS SUP 5/mm3 (26 ELEMENTS/mm3
 PREDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE) /ALBUMINE SUP 0, 50
 16) ANTICORPS: AC ASPECIFIQUES: AGGLUTININES FROIDES
 1/8, FAN + AU 1/500eme FLUORESCENCE MOUCHETEE, ET ANTI MUSCLE LISSE
 /AC SPECIFIQUES FAITS: POSITIFS DE TYPE ANTI-GM1
 17) Ig: IgM /LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: RADIAL
 1) RESULTATS: NORMALE
 2) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 ANEMIE LEGERE
 3) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 ANEMIE LEGERE
 4) MECANISMES: NON EXPLIQUE
 5) CAUSES: BENIGNE
 6) EVOLUTION: AMELIORATION
 7) CAUSES DU DECES: /
 8) DATE DU DC: /
 9) DUREE DE VIE: /
 10) TRAITEMENT: IMMUNOSUPPRESSEUR: ENDOXAN
 11) COMMENTAIRES: PATIENT DE 46 ANS HOSPITALISE POUR
 L'APPARITION D'UNE ANEMIE SPONTANEMENT REGRESSIVE. DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE
 MONOCLONALE DE TYPE IGM LAMBDA. TABLEAU DE NEUROPATHIE SENSITIVE. PL:
 ELEMENTS DONT 20 MONONUCLEES. BN: NORMALE. AMELIORATION SOUS TRAITEMENT
 PAR UN CYCLOPHOSPHAMIDE. Lien douteux.

1) NOM: GUER.
 2) DATE DE NAISSANCE: 23-09-26
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1926
 4) AGE (ACTUEL): 66 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 12-03-86
 7) AGE (1er EXAMEN): 60 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: NOV 90 (DR GIL)
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE (POITIERS)
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIFS PURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMALE
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 APPORT IGG/ALBUMINE EGAL A 19%
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: POSITIFS DE
 TYPE ANTI-SGPG /AC ASPECIFIQUES: FAN POSITIFS AU 1/100 (FLUORESCENCE
 OUCHETEE)
 17) Ig: IgM /KAPPA /CRYOGLOBULINEMIE A 1,64
 G/GL (NORMALE JUSQU'A 1,5)
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
 IMMELLES M
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES)
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: STABILISATION DE LA NEUROPATHIE
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: AUCUN
 31) COMMENTAIRES: ANTECEDENTS DE SPA. NEUROPATHIE SENSITIVE
 DEBUTE EN 1985 AVEC DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE DE TYPE IGM KAPPA
 DECOUVERTE EN 1986. LESIONS SPECIFIQUES A LA BNM. STABILISATION DE
 LA NEUROPATHIE ET EVOLUTION POLYCLONALE DE LA GAMMAPATHIE. Lien direct.

1) NOM: HEBR.
 2) DATE DE NAISSANCE: 21-06-09
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1909
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 02-01-79
 7) AGE (1er EXAMEN): 69 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: I
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /FASCICULATIONS /TR. SENSITIVO MOTEURS / /HYPO OU AREFLEXIE
 POLYRADICULONEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 AMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC
 DIMINUTION DES IGA ET DES IGG /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING
 NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: PL NORMALE
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: NON
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /DYSIMMUN (GB; CIDP)
 25) CAUSES: MALIGNNE /WALDENSTROM
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE
 28) DATE DU DC: 18/02/80
 29) DUREE DE VIE: 71 ANS
 30) TRAITEMENT: IMMUNOSUPPRESSEURS: CHORAMINOPHENE
 31) COMMENTAIRES: MALADIE DE WALDENSTROM AVEC CHAINE
 LEGERE KAPPA DIAGNOSTIQUEE EN JANVIER 1979 AU COURS D'UN BILAN DE NEUROPATHIE
 TYPE POLYRADICULONEVRITE. BNM: PAS D'ANOMALIE SPECIFIQUE. TRAITEMENT
 PAR CHLORAMINOPHENE EN AVRIL 1979. DC EN FEVRIER 1980. Lien indirect.

1) NOM: HEZA.
 2) DATE DE NAISSANCE: 06-06-37
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1937
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 05-08-88
 7) AGE (1er EXAMEN): 51 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 01-06-91
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIFS PURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE /ATTEINTE
 ANA: HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE ET IMPUISSANCE EN 1988
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMALE EN 1988 /ELECTROPH
 NORMALE EN 1990: PIC DANS LES B GLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL
 IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE NON FAITE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50:PROTEINORACHIE
 1,88 G/L /ELECTROPH ANORMALE: AUGMENTATION DES B GLOBULINES
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS
 17) Ig: IgA /KAPPA/DISCRETE BANDE HOMOGENE
 U KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE AXONALE /LESIONS VASCULAIRES:
 PAISSISSEMENT DES CAPILLAIRES ENDONEURAX
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: NON
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /LESIONS VASCULAIRES
 TOUCHANT LES CAPILLAIRES /PLUSIEURS FACTEURS: NEO BRONCHIQUE, DIABETE
 T GAMMAPATHIE MONOCLONALE
 25) CAUSES: S PARANEO
 26) EVOLUTION: DCD /STABILISATION DE LA NEUROPATHIE
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE /CANCER BRONCHIQUE
 DIAGNOSTIQUE EN 1991
 28) DATE DU DC: 1991
 29) DUREE DE VIE: 54 ANS
 30) TRAITEMENT: CORTICOIDES
 31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE AXONALE EVOLUANT SUR
 TROIS ANS AVEC PLUSIEURS POINTS D'APPEL: 1988: DECOUVERTE DE GLYCEMIES
 ELEVEES (LESIONS DE RETINOPATHIE DIABETIQUE A L'ANGIO A LA FLUORESCEINE
 EN 1990). 1990: GAMMAPATHIE MONOCLONALE IGA KAPPA SANS ACTIVITE AC
 ANTINERF. BN: PAS D'ANOMALIE SPECIFIQUE. 1991: ADENOCARCINOME BRONCHIQUE
 FAISANT EVOQUER LA POSSIBILITE D'UNE NEUROPATHIE PARANEOPLASIQUE. DC
 EN COURS DE L'ANNEE 1991 SANS AUTOPSIE. Lien douteux.

1) NOM: JAM.
 2) DATE DE NAISSANCE: 17-10-92
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1892
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: 16/12/81
 7) AGE (1er EXAMEN): 89 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: MARS 1982
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIFS
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 14) AMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG A 38
 15) /L AVEC IGM ET IGA A LA LIMITE INFERIEURE DE LA NORMALE /IMMUNOELECTROPH
 16) NORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 17) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 18) PL: PL NORMALE
 19) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 20) Ig: IgG /KAPPA
 21) SERUM STOCKE: NON
 22) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 23) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 24) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE A PREDOMINANCE DEMYELINISANTE
 25) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 26) HAINE LEGERE
 27) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 28) MECANISMES: NON EXPLIQUE
 29) CAUSES: MALIGNE /MYELOME MULTIPLE
 30) EVOLUTION: DCD
 31) CAUSES DU DECES: CHOC SEPTIQUE
 32) DATE DU DC: 30-03-82
 33) DUREE DE VIE: 90 ANS
 34) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /IMMUNOSUPPRESSEURS:
 35) CURES DE CHIMIOETHERAPIE AVEC ALKERAN , VINCRISTINE ET SOLUPRED
 36) COMMENTAIRES: PATIENTE DE 89 ANS HOSPITALISEE EN
 37) JANVIER 81 POUR AEG. DECOUVERTE D'UNE DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE IGG
 38) KAPPA ETIQUETEE MALADIE DE KALHER. TRAITEMENT PAR CHIMIOETHERAPIE COMPRENANT
 39) L'ONCOVIN A PARTIR DE JUIN 1981. NEUROPATHIE SENSITIVE DEBUTE EN
 40) NOVEMBRE 1981. BNM EN FEVRIER 1982: ABSCENCE DE LESIONS SPECIFIQUES.
 41) C PAR COMPLICATIONS INFECTIEUSES EN MARS 1982. Lien douteux.

1) NOM: KIELWASS.
 2) DATE DE NAISSANCE: 19/05/48
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1948
 4) AGE (ACTUEL): 45 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: JUIN 93
 7) AGE (1er EXAMEN): 45 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JUIN 93
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIFS
 URS: PARESTHESIES AU NIVEAU DU MSG + DOULEUR TYPE SCIATIQUE MIG /HYPO
 U AREFLEXIE /NERF CRANIENS: PARESTHESIES AU NIVEAU HEMIFACE DROITE
 MULTINEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: IMMUNOELECTROPH ANORMAL
 14) URINES: ?
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: RADIAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE /POSITIVITE DU C3d
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: PAR PUSSEES ENTRECOUPEES DE PERIODES
 DE REMISSION
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: AUCUN
 31) COMMENTAIRES: DEBUT DE LA NEUROPATHIE A L'AGE DE
 4 ANS SUITE A UN EPISODE GRIPPAL AVEC APPARITION DE PARESTHESIES AU
 NIVEAU DU MSG ET DE L'HEMIFACE DROITE. PENDANT 4 ANS CES MANIFESTATIONS
 REAPPARAISSENT AU COURS D'ETATS FEBRILES POUR DISPARAITRE DE NOUVEAU
 EN SUITE. DEPUIS LE DEBUT DE L'ANNEE 93 CES PARESTHESIES SONT PERMANENTES.
 EN MARS 93: SERODIAGNOSTIC DE LYME NEGATIF. DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE
 MONOCLONALE IGM KAPPA EN MAI 93. BN: PAS DE LESION SPECIFIQUE MAIS
 IgG+. Lien direct.

1) NOM: LAFEUIL.
 2) DATE DE NAISSANCE: 20/05/31
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1931
 4) AGE (ACTUEL): 62 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: JUILLET 93
 7) AGE (1er EXAMEN): 62 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JUILLET 93
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. MOTEURS PURS
 HYPO OU AREFLEXIE /ATTEINTE SNA: EPISODES D'HYPOTENSION AVEC SUEURS,
 ALEUR /ATTEINTE SNC: RETENTION URINAIRE /POLYRADICULONEVRITE /ELEMENTS
 J POEMS SYNDROME
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 GAMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL NORMAL /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTI
 3 =NON
 14) URINES: PROTEINURIE A 0,18 G/L
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: POSITIVITE
 ANTI-SGPG ET ANTI-SGLPG /GM1- /GD1b-
 17) Ig: IgG /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE
 2) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 3) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE TYPE
 MMA /NEGATIVE CHAINE LEGERE /POSITIVITE C3d
 4) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE
 5) CAUSES: POEMS SYNDROME
 6) EVOLUTION: AMELIORATION GRACE A LA KINESITHERAPIE
 7) CAUSES DU DECES: /
 8) DATE DU DC: /
 9) DUREE DE VIE: /
 0) TRAITEMENT: AUCUN AUTRE QUE LA KINESITHERAPIE
 1) COMMENTAIRES: ANTECEDENTS D'HTA ET DE DNID TRAITES
 PAR DIAMICRON ET GLUCOPHAGE. JUILLET 93: TABLEAU DE POLYRADICULONEVRITE
 DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE IGG KAPPA. PRESENCE EGALEMENT
 D'UN PARAPSORIASIS EN PLAQUES, D'ANOMALIES ENDOCRINIENNES: ATROPHIE
 GONADOTRIPIQUE DTE ET DES OGE PLUS HYPOTESTOSTERONEMIE, AUGMENTATION DE
 LA FSH ET DE LA LH. BNM: QUELQUES LESIONS DE DEMYELINISATION ET DE
 MYELINISATION. TABLEAU DE POEMS. Lien direct.

1) NOM: LAPAR.
 2) DATE DE NAISSANCE: 05/03/1921
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1921
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 17/07/84 (BNM)
 7) AGE (1er EXAMEN): 63 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: AOUT 1985
 9) SERVICE D'ORIGINE: RHUMATOLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROPELVICITE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /MULTINEURITE /ELEMENTS
 U POEMS SYNDROME
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPOGAMMAGLOBULINEMIE
 N AVRIL 85 PUIS AUGMENTATION DES GAMMAGLOBULINES EN AOUT 85 /DOSAGE
 ONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG SANS DIMINUTION DES AUTRES LIGNEES
 IMMUNOELECTROPH ANORMALE: SYNDROME INFLAMMATOIRE ETENDU AVEC AUGMENTATION
 ES IGG /IMMUNOBLOTTING = OUI
 14) URINES: PROTEINURIE A 0,15 G/24H
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS /AC ASPECIFIQUES:
 AN + AU 1/512eme AVEC FLUORESCENCE MOUCHETEE
 17) Ig: IgG /LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE TYPE
 GA ET IGM
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE
 25) CAUSES: MALIGNE /MYELOME OSTEOCONDENSANT
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE
 28) DATE DU DC: AOUT 85
 29) DUREE DE VIE: 64 ANS
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /IMMUNOSUPPRESSEURS: TRAITEMENT
 PAR ONCOVIN SUIVI D'UNE AGGRAVATION /PLASMAPHERESE MAL SUPPORTEE: CHOC
 ANAPHYLACTIQUE
 31) COMMENTAIRES: ATCD D'AIT A 52 ANS SUR AC/FA. SEPTICEMIE
 STAPHYLOCOQUE EN 1979 AVEC DECOUVERTE DE LESIONS OSTEOCONDENSANTES
 ASSOCIEES A DES TROUBLES SENSITIFS. 1983: INTERVENTION SUR CANAL LOMBAIRE
 ETROIT; DIFFUSION DES LESIONS OSTEOCONDENSANTES. 1984: BNM. 1985: SUSPICION
 DE POEMS DEVANT NEUROPATHIE, ANOMALIES ENDOCRINIENNES (GYNECOMASTIE,
 HETEROGENEITE THYROIDIENNE AVEC EUTHYROIDIE, TESTICULES D'ECHOSTRUCTURE
 ANORMALE ET HETEROGENE, INSUFFISANCE SURRENALIENNE), MELANODERMIE.
 AGGRAVATION ET DC EN AOUT 1985. TABLEAU DE POEMS SYNDROME. Lien direct.

1) NOM: LAURE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 21-12-47
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1947
 4) AGE (ACTUEL): 46 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 10-10-89
 7) AGE (1er EXAMEN): 42 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 22-05-90
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROPATHIE REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB SUP /FASCICULATIONS /TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
 POLYRADICULONEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL /IMMUNOELECTROPH
 NORMAL /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM SANS DIMINUTION
 DES AUTRES LIGNEES /IMMUNOBLOTTING = OUI
 14) URINES: PROTEINURIE NON FAITE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 SPECT INFLAMMATOIRE ET TRANSUDATIF
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: RADIAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
 IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE
 IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE
 MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES) /ENDONEVRE
 CAUSES: BENIGNE
 EVOLUTION: INCONNUE A PARTIR DE JANVIER 1992,
 DATE A LAQUELLE TS PAR ARME A FEU AVEC IMPACT AU NIVEAU DE LA MACHOIRE
 AGGRAVATION DE SA NEUROPATHIE JUSQU'A CETTE DATE
 CAUSES DU DECES: /
 DATE DU DC: /
 DUREE DE VIE: /
 TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /PLASMAPHERESES
 IMMUNOSUPPRESSEURS: CHLORAMINOPHENE ET IMUREL
 COMMENTAIRES: NEUROPATHIE A TYPE DE POLYRADICULONEVRITE
 MONOCLONALE EN 1989. BN: LESIONS SPECIFIQUES. COMPOSANTE MONOCLONALE
 DE TYPE KAPPA DECOUVERTE GRACE A L'IMMUNOBLOTTING. AGGRAVATION MALGRE LES
 DIFFERENTS TRAITEMENTS. Lien direct.

1) NOM: LERIC.
 2) DATE DE NAISSANCE: 30-09-05
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1905
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: 19-09-78
 7) AGE (1er EXAMEN): 73 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 1983
 9) SERVICE D'ORIGINE: RHUMATO
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB SUP /TR. SENSITIVO
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 14) DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG AVEC IGA NORMALES ET
 15) GM A LA LIMITE INFERIEURE /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING
 16) NON
 17) URINES: PROT. DE BENCE-JONES TYPE KAPPA
 18) PL: PL NORMALE
 19) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 20) Ig: IgG /KAPPA /CRYOGLOBULINEMIE TYPE
 21) AMMA KAPPA
 22) SERUM STOCKE: NON
 23) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 24) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 25) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE /DEPOTS IMMUNOGLOBULINES
 26) N "EMPREINTES DIGITALES"
 27) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: NON
 28) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 29) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /DEPOTS D'IMMUNOGLOBULIN
 30) S
 31) CAUSES: MALIGNNE /MYELOME MULTIPLE
 32) EVOLUTION: DCD
 33) CAUSES DU DECES: TABLEAU D'INSUFFISANCE CARDIAQUE
 34) DATE DU DC: 1984
 35) DUREE DE VIE: 79 ANS
 36) TRAITEMENT: IMMUNOSUPPRESSEURS (VINCRISTINE ET
 37) LKERAN)
 38) COMMENTAIRES: MALADIE DE KALHER DE TYPE IGG KAPPA
 39) DIAGNOSTIQUEE EN 1977. TRAITEMENT PAR VINCRISTINE. DEBUT DE LA NEUROPATHIE
 40) EN 1978. CRYOGLOBULINEMIE POSITIVE. BNM EN 1978: DEPOTS D'IMMUNOGLOBULINES.
 41) NOTER UNE ABLATION D'UNE TUMEUR INFLAMMATOIRE DU COLON SIGMOIDE EN
 42) 1982 (NATURE?). DCD EN 1984. Lien direct.

- 1) NOM: LESLAVERG.
2) DATE DE NAISSANCE: 25-09-26
3) ANNEE DE NAISSANCE: 1926
4) AGE (ACTUEL): 67 ANS
5) SEXE: M
6) DATE 1er EXAMEN: 13-04-87 (EN NEURO)
7) AGE (1er EXAMEN): 61 ANS
8) DATE DERNIERE CONSULT: JUIN 91 (EN NEURO)
9) SERVICE D'ORIGINE: MEDECINE INTERNE A
10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIFS
URS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE
12) NOTION FAMILIALE: NON
13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM SANS DIMINUTION DES
AUTRES IG /IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
15) PL: PL NORMALE/PAS D'ELECTROPHORESE DU
CR
16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
T ANTI-MAG /AC ASPECIFIQUES: AC ANTI THYROIDE POSITIFS A ++, AC ANTI
MICROSOMES ET ANTI THYREOGLOBUINE POSITIFS AU 1/3200
17) Ig: IgM /KAPPA
18) SERUM STOCKE: OUI
19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE
22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
HAINE LEGERE
23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
HAINE LEGERE
24) MECANISMES: NON EXPLIQUE
25) CAUSES: BENIGNE
26) EVOLUTION: AMELIORATION AU NIVEAU NEUROLOGIQUE
MALGRE LA PERSISTANCE DE QUELQUES CRAMPES /STABILISATION AU NIVEAU
HEMATOLOGIQUE
27) CAUSES DU DECES: /
28) DATE DU DC: /
29) DUREE DE VIE: /
30) TRAITEMENT: IMMUNOSUPPRESSEURS: TRAITEMENT PAR
ENDOXAN DEPUIS 1987 /A L'HEURE ACTUELLE: ENDOXAN, TEGRETOL ET VITAMINES
31) COMMENTAIRES: DNID DEPUIS 1980. 1985: DECOUVERTE
D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE IGM KAPPA. DEBUT DE LA NEUROPATHIE EN
1986 PAR DES DYSESTHESIES. BN: PAS DE LESION SPECIFIQUE. TRAITEMENT
PAR ENDOXAN EN 1987 ENTRAINANT UNE AMELIORATION CLINIQUE. 1990: HOSPITALISATIO
EN NEUROLOGIE POUR REAPPARITION DE LA SYMPTOMATOLOGIE DOULOUREUSE.
EFFICACITE DES CURES DE FARADISATION. ETAT CLINIQUE SATISFAISANT A
L'HEURE ACTUELLE AVEC STABILISATION HEMATOLOGIQUE. Lien douteux.

- 1) NOM: MAISONNEU.
2) DATE DE NAISSANCE: 21-07-11
3) ANNEE DE NAISSANCE: 1911
4) AGE (ACTUEL): DCD
5) SEXE: M
6) DATE 1er EXAMEN: 27-02-80
7) AGE (1er EXAMEN): 69 ANS
8) DATE DERNIERE CONSULT: 01-12-85
9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIVO
OTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /TREMblement APPARU EN 1984 /ATTEINTE SNC
YPE MALADIE D'ALZHEIMER AVEC DEBUT DES TROUBLES EN 1984 /MULTINEVRITE
NEUROP REVELATRICE
12) NOTION FAMILIALE: NON
13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM SANS DIMINUTION DES
UTRES LIGNEES SAUF EN 1984 OU AUTRES LIGNEES A LA LIMITE INFERIEURE
E LA NORMALE /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
14) URINES: PAS DE PROTEINURIE EN 1983 /PROTEINURIE
0,23 G/24H EN 1985
15) PL: PL NORMALE EN 1980 ET EN 1985
16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
T ANTI-MAG
17) Ig: IgM /LAMBDA /CRYOGLOBULINEMIE
18) SERUM STOCKE: OUI
19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE ET HYPERPLASIE
CHWANIENNE /ELARGISS. LAMELLES M
22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
HAINE LEGERE
23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
HAINE LEGERE
24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /MYELINE (ELARGIES)
25) CAUSES: BENIGNE
26) EVOLUTION: DCD DANS UN TABLEAU DE DEMENCE EVOLUEE
27) CAUSES DU DECES: MALADIE D'ALZHEIMER
28) DATE DU DC: 06-01-89
29) DUREE DE VIE: 78 ANS
30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES EN 1984
IMMUNOSUPPRESSEURS: TRAITEMENT PAR CHLORAMINOPHENE EN 1984 APRES LES
CHANGES PLASMATIQUES
31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE DEBUTE EN 1979. DECOUVERTE
D'UN PIC MONOCLONAL D'IGM LAMBDA. BN: ANOMALIES SPECIFIQUES. AMELIORATION
PONTANEE DANS UN PREMIER TEMPS AUTANT DU POINT DE VUE HEMATOLOGIQUE
QUE DU POINT DE VUE NEUROLOGIQUE. 1984: AGGRAVATION DE LA NEUROPATHIE
DUE A LA DYSGLOBULINEMIE AVEC DEBUT D'UNE DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER.
CD EN 1989. Lien direct.

1) NOM: MARNIE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 14-07-98
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1898
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 31-03-80
 7) AGE (1er EXAMEN): 82 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: MAI 1980
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIVO
 ATTEINTE SNC: ATROPHIE CEREBELLEUSE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM SANS DIMINUTION DES
 AUTRES LIGNEES /IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 4) URINES: PROTEINURIE A 0,39 G/L/RECHERCHE
 BENCE-JONES NEGATIVE
 5) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 GLOBULINES A 25%
 6) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 7) Ig: IgM /KAPPA
 8) SERUM STOCKE: NON
 9) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 10) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 11) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /INFILTRATION
 CELLULAIRE PAR DES CELLULES DE TYPE INFLAMMATOIRE
 12) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: NON
 13) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 4) MECANISMES: EXPLIQUE /INFILTRATS CELL PAR DES
 CELLULES DE TYPE INFLAMMATOIRE
 5) CAUSES: DYSIMMUN (GBS; CIDP)
 5) EVOLUTION: DCD
 7) CAUSES DU DECES: COMA AVEC TROUBLES RESPIRATOIRES
 FAUSSE-ROUTE
 3) DATE DU DC: 05-05-80
 4) DUREE DE VIE: 82 ANS
 5) TRAITEMENT: AUCUN
 6) COMMENTAIRES: ATTEINTE CONCOMITANTE DU SNC AVEC
 ATROPHIE CEREBELLEUSE ET DU SNC AVEC UNE POLYRADICULONEVRITE CHEZ
 HOMME DE 82 ANS ASSOCIEE A UNE DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE IGM KAPPA.
 DEMYELINISATION PLUS CELLULES DE TYPE INFLAMMATOIRE. DC LA MEME
 MME. Lien indirect.

1) NOM: MAT.
 2) DATE DE NAISSANCE: 03-07-26
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1926
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 01-10-81
 7) AGE (1er EXAMEN): 55 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: AVRIL 1984
 9) SERVICE D'ORIGINE: RHUMATO /MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIVO
 12) LÉSIONS /POLYRADICULONEVRITE /AUTRES LOC. VISCERALES: PERICARDITE CHRONIQUE
 13) NOTION FAMILIALE: NON
 14) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 15) DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG A 50 G/L AVEC IGA ET
 16) IGM NORMALES /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 17) URINES: PROTEINURIE FAIBLE AVEC PASSAGE DE
 18) IGG PATHO ET DE CHAINES LEGERES KAPPA
 19) PL: ALBUMINE SUP 0,50
 20) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 21) Ig: IgG /KAPPA
 22) SERUM STOCKE: NON
 23) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 24) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 25) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE
 26) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 27) CHAINE LEGERE
 28) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 29) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE
 30) CAUSES: MALIGNNE /LYMPHOME B IMMUNOBLASTIQUE
 31) CRETANT
 32) EVOLUTION: DCD
 33) CAUSES DU DECES: CHOC SEPTIQUE
 34) DATE DU DC: 17/04/1984
 35) DUREE DE VIE: 58 ANS
 36) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /IMMUNOSUPPRESSEURS:
 37) KERAN, ENDOXAN, BELUSTINE
 38) COMMENTAIRES: DNID TRAITÉ PAR GLUCOPHAGE. GAMMAPATHIE
 39) MONOCLONALE IGG KAPPA DIAGNOSTIQUEE EN 1977 (SUSPICION DE MALADIE DE
 40) WILSON). TRAITEMENT PAR IMMUNOSUPPRESSEURS. PERICARDITE EN 1980 D'ETIOLOGIE
 41) NON DETERMINEE. RADICULALGIES APPARUES EN 1981. BNM: DEMYELINISATION.
 42) 1982: APPARITION D'OMI. 1983: ERUPTION MELANODERMIQUE AU NIVEAU DU
 43) TRONC. JANVIER 1984: INTERVENTION SUR MASSE ABDOMINALE RETROPERITONEALE.
 44) DIAGNOSTIC: LYMPHOME IMMUNOBLASTIQUE. DC EN 1984 D'UN CHOC SEPTIQUE. TABLEAU
 45) POEMS. Lien direct.

1) NOM: MILASSE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 20-04-17
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1917
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 15-09-86
 7) AGE (1er EXAMEN): 69 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 22-08-90
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE (ADRESSE PAR POITIERS)
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROPATHIE REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIFS PURS: ATTEINTE DE LA SENSIBILITE PROFONDE ++
 HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 AMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM ET IGG
 LA LIMITE SUPERIEURE DE LA NORMALE /IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING
 NON
 14) URINES: PROTEINURIE A 0,09 G/L /PROT. DE
 ENCE-JONES
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 SPECT DE TRANSUDAT
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 F ANTI-MAG /AC ASPECIFIQUES: FAN + AU 1/1024
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
 NEMELLES M
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE /MARQUAGE MYELINE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES) /ENDONEVRE
 25) CAUSES: S PARANEO
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE AVEC TABLEAU INSUFFISANCE
 RESPIRATOIRE AIGUE AVEC HYPERKALIEMIE
 28) DATE DU DC: 22-08-90
 29) DUREE DE VIE: 73 ANS
 30) TRAITEMENT: CORTICOIDES A PARTIR DE JANVIER 90
 AVEC DECOMPENSATION D'UN DIABETE SOUS JACENT
 31) COMMENTAIRES: POLYNEVRITE SENSITIVE DEBUTE EN
 1978. TRAITEMENT PAR DUXIL PENDANT 2 ANS. EN 1986 DECOUVERTE D'UNE
 NEUROPATHIE KAPPA AVEC ACTIVITE ANTI NERF. SUIVI EN GASTRO-ENTEROLOGIE POUR
 UN CANCER CIRRHOSE SUR HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE AUTO-IMMUNE. DCD EN 1990
 AVEC UN TABLEAU D'IRA. DECOUVERTE A L'AUTOPSIE D'UN CANCER ANAPLASIQUE
 GASTROINTESTINAL AVEC METASTASES HEPATIQUES. Lien direct.

1) NOM: PA.
 2) DATE DE NAISSANCE: 05-05-19
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1919
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: AVRIL 1989
 7) AGE (1er EXAMEN): 70 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JANVIER 1991 (PR GIL)
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE (ADRESSE PAR POITIERS)
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIVO
 MOTEURS MAIS TROUBLES SENSITIFS PREDOMINANTS /HYPO OU AREFLEXIE /AUTRES
 LOC. VISCERALES: MYOCARDITE /MULTINEVRITE /NERF CRANIENS: AGUEUSIE
 /AMYOTROPHIE
 12) NOTION FAMILIALE: CONNUE: FRERE ET SOEUR ATTEINTS DE
 NEUROPATHIE
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 GAMMAGLOBULINES ET HYPERALPHA2GLOBULINEMIE /DOSAGE PONDERAL ANORMAL:
 DIMINUTION DES IGM ET AUGMENTATION DES IGG /IMMUNOELECTROPH ANORMALE
 IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE NON FAITE
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: - ANTI-SGPG
 17) Ig: IgG /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: RADIAL
 21) RESULTATS: AMYLOSE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 HAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: NON
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /AMYLOSE
 25) CAUSES: AMYLOSE
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE PAR ARRET CARDIAQUE
 (RETROUVE MORT A SON DOMICILE)
 28) DATE DU DC: SEPTEMBRE 1991
 29) DUREE DE VIE: 72 ANS
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES: 15 CURES
 EN TOUT JUSQU'EN DEBUT 1990 /IMMUNOSUPPRESSEURS: CHLORAMINOPHENE: 4
 CURES EN TOUT DEBUTEES EN OCTOBRE 1990
 31) COMMENTAIRES: HOSPITALISE A POITIERS EN AVRIL 1989
 POUR UNE NEUROPATHIE ESSENTIELLEMENT SENSITIVE. ANTECEDENTS FAMILIAUX
 DE NEUROPATHIE CHEZ SON FRERE ET SA SOEUR. TRAITEMENT PAR SERECOR.
 DECOUVERTE D'UNE IGG KAPPA MONOCLONALE SANS ACTIVITE ANTINERF. BN:
 AMYLOSE. STABILISATION GRACE AUX PLASMAPHERESES PUIS AGGRAVATION D'OU
 SUBSTITUTION D'UN TRAITEMENT A BASE DE CHLORAMINOPHENE. JANVIER 1991:
 MYOCARDITE DIAGNOSTIQUEE A L'ECHOGRAPHIE. DCD BRUTALEMENT EN SEPTEMBRE
 1991. Lien direct.

1) NOM: PELLER.
 2) DATE DE NAISSANCE: 13/10/1929
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1929
 4) AGE (ACTUEL): 64 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: JANVIER 1993
 7) AGE (1er EXAMEN): 64 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JUIN 93
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIVO MOTEURS: CRAMPES, ATTEINTE DES RELEVEURS ET
 ES FLECHISSEURS DU MID /ATTEINTE SNC: ROT VIFS AUX QUATRE MEMBRES
 VEC ROTULIEN DT DIFFUSE /MULTINEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL /DOSAGE PONDERAL
 NORMAL: AUGMENTATION DES IGM A 11G/L, IGA ET IGG NORMALES /IMMUNOELECTROPH
 NORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 AC ASPECIFIQUES/ AC ANTI-MUSCLE LISSE + ET FAN + INF AU 1/100eme
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE /POSITIVITE DE C3d
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 CHAINE LEGERE /POSITIVITE C3d
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /MYELINE (ELARGIES)
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: AGGRAVATION MAIS N'A PAS RECU DE
 TRAITEMENT
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: AUCUN
 31) COMMENTAIRES: ATCDT D'ADENOCARCINOME COLIQUE GAUCHE
 VEC HEMICOLECTOMIE GAUCHE EN 1985. JANVIER 91: ENTORSE DU GENOU DT
 COMPLIQUEE D'ALGODYSTROPHIE BIPOLAIRE (CHEVILLE + HANCHE). NOVEMBRE
 92: DEFICIT DISTAL DU MID. DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE
 IGM KAPPA EN MAI 93. BN: LESIONS SPECIFIQUES. Lien direct.

1) NOM: PETA.
 2) DATE DE NAISSANCE: 17-04-67
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1967
 4) AGE (ACTUEL): 26 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 26-06-91
 7) AGE (1er EXAMEN): 24 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 26-06-91
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUR.POITIERS
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIFS PURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYRADICULONEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPOGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC DIMINUTION DES
 GA ET DES IGG /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE A 0,11 G/24H
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50: HYPERPROTEINORACHIE
 1,85 G/L REGRESSANT A 0,5 G/L 1 SEMAINE APRES
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS /AC
 SPECIFIQUES: FAN + AU 1/50eme AVEC ANTI-DNA NEGATIFS
 17) Ig: IgM /LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: BIOPSIE NORMALE
 2) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE ?
 3) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 4) MECANISMES: EXPLIQUE /DYSIMMUN (GB; CIDP)
 5) CAUSES: BENIGNE
 6) EVOLUTION: GUERISON/ HYPOREFLEXIE RESIDUELLE
 7) CAUSES DU DECES: /
 8) DATE DU DC: /
 9) DUREE DE VIE: /
 10) TRAITEMENT: AUCUN EXCEPTEE UNE VITAMINOTHERAPIE
 11) COMMENTAIRES: DEBUT DES TROUBLES EN AVRIL 1991
 R UN TABLEAU DE POLYRADICULONEVRITE. DECOUVERTE CONCOMITANTE D'UNE
 M LAMBDA MONOCLONALE. BN: PAS D'ANOMALIE SPECIFIQUE. DECEMBRE 92:
 REGRESSION TOTALE DE LA SYMPTOMATOLOGIE NEUROLOGIQUE. SYNDROME DE GUILLAIN-BAR
 PROBABLE. Lien indirect.

1) NOM: PEYRAMAU.
 2) DATE DE NAISSANCE: 10/12/28
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1928
 4) AGE (ACTUEL): 65 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 01/11/91
 7) AGE (1er EXAMEN): 63 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: FEVRIER 93
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE AVEC MAUX PERFORANTS
 PLANTAIRES
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
 MAUX PERFORANTS /MULTINEVRITE /NEUROP REVELATRICE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL /DOSAGE PONDERAL
 NORMAL: AUGMENTATION DES IGM A 11 G/L SANS DIMINUTION DES AUTRES LIGNEES
 IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING = OUI: UNE SEULE COMPOSANTE
 MONOCLONALE
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE /PLUSIEURS BIOPSIES:
 EN 1989 A BORDEAUX (DR MERAUD)
 21) RESULTATS: ATTEINTE AXONALE /DEPOTS IMMUNOGLOBULINES
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE TYPE
 I /NEGATIVE CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE TYPE
 ALPHA ET MU /POSITIVE CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /DEPOTS D'IMMUNOG
 25) CAUSES: MALIGNNE /WALDENSTROM
 26) EVOLUTION: AMELIORATION /GRACE AU TRAITEMENT
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES /IMMUNOSUPPRESSEUR
 TRAITEMENT PAR ENDOXAN /CORTICOIDES
 31) COMMENTAIRES: MALADIE DE WALDENSTROM A CHAINE LEGERE
 PPA DIAGNOSTIQUEE EN 1989 A PERIGUEUX DEVANT UNE POLYNEUROPATHIE
 AVEC MAUX PERFORANTS PLANTAIRES. BNM: DEPOTS D'IMMUNOGLOBULINES. AMELIORATION
 APRÈS TRAITEMENT DE LA MALADIE HEMATOLOGIQUE. Lien direct.

1) NOM: PEYRUSS.
 2) DATE DE NAISSANCE: 31-12-17
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1917
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: MAI 1990
 7) AGE (1er EXAMEN): 73 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 01-06-91
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB SUP /TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /NERF CRANIENS:
 YSPHONIE /ATTEINTE SNA: CLAUDE-BERNARD-HORNER /MULTINEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH NORMAL /DOSAGE PONDERAL
 NORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC IGA ET IGG NORMALES /IMMUNOELECTROPH
 NORMALE /IMMUNOBLOTTING = OUI
 14) URINES: PROTEINURIE A 0,05 G/L DE TYPE ALBUMINE
 15) PL: PL NORMALE
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: NON
 19) BIOPSIE: BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: RADIAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 HAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 HAINE LEGERE
 24) MECANISMES: NON EXPLIQUE
 25) CAUSES: S PARANEO
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: AGGRAVATION DU TABLEAU NEUROLOGIQUE
 RES RAPIDE
 28) DATE DU DC: JANVIER 1991
 29) DUREE DE VIE: 74 ANS
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /IMMUNOSUPPRESSEURS
 31) COMMENTAIRES: TABLEAU COMPLEXE AVEC ATTEINTE DES
 NERFS CRANIENS, DU SNP ET DU SNA APPARUE EN 1987. 1990: DECOUVERTE
 D'UNE IGM KAPPA. BN: PAS D'ANOMALIE SPECIFIQUE. AGGRAVATION TRES RAPIDE
 DU TABLEAU NEUROLOGIQUE AVEC DC DEBUT 1991. Lien douteux.

1) NOM: PLUYA.
 2) DATE DE NAISSANCE: 10-07-09
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1909
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 05-10-82
 7) AGE (1er EXAMEN): 73 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: OCTOBRE 1982
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
 POLYRADICULONEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG A 40 G/L AVEC NETTE
 DIMINUTION DES IGA ET IGM A LA LIMITE INFERIEURE DE LA NORMALE /IMMUNOELECTROPH
 ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE JUSQU'A 1,24 G/24H
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgG /LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE A PREDOMINANCE DEMYELINISANTE
 INFILTRATION CELLULAIRE PAR DES CELLULES INFLAMMATOIRES
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /DYSIMMUN (GB; CIDP)
 25) CAUSES: MALIGNE /MYELOME MULTIPLE
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: COMPLICATIONS INFECTIEUSES
 28) DATE DU DC: 1983
 29) DUREE DE VIE: 74 ANS
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /IMMUNOSUPPRESSEURS:
 CURES COMPRENANT ENDOXAN, ONCOVIN ET BELUSTINE
 31) COMMENTAIRES: MALADIE DE KALHER DE TYPE IGG LAMBDA
 DECOUVERTE EN MARS 1982. TABLEAU EGALEMENT DE POLYRADICULONEVRITE.
 NM: INFILTRATION CELLULAIRE . Lien indirect.

1) NOM: POINCEN.
 2) DATE DE NAISSANCE: 01-07-16
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1916
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 29-01-91
 7) AGE (1er EXAMEN): 74 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JANVIER 92 (MIA)
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERALPHA2GLOBULINEMIE
T HYPOGAMMAGLOBULINEMIE /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: DIMINUTION DES IGA,
ES IGG ET DES IGM /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE AUX ALENTOURS DE 10 G/24H
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS
 17) Ig: LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: NON
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE PORTANT SUR LES GROSSES
IBRES
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
HAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
HAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /CHIMIOETHERAPIE: TRAITEMENT
IR VINCRISTINE
 25) CAUSES: MALIGNNE /MYELOME MULTIPLE A CHAINES
GERES LAMBDA
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE
 28) DATE DU DC: 4 FEVRIER 1992
 29) DUREE DE VIE: 76 ANS
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /IMMUNOSUPPRESSEURS: 11
RES DE VAD (VINCRISTINE -ADRIAMYCINE- DEXAMETHASONE) SANS ONCOVIN
UR LES 3 DERNIERES; 9 CURES D'ENDOXAN PUIS PROTOCOLE VMPC (MELPHALAN
YCLOPHOSPHAMIDE -SOLUPRED -VINCRISTINE) SANS ONCOVIN
 31) COMMENTAIRES: MYELOME A CHAINES LEGERES LAMBDA
AGNOSTIQUE EN JUIN 1990. TRAITEMENT PAR PROTOCOLE VAD JUSQU'EN JANVIER
: ARRET DE LA VINCRISTINE EN RAISON DE L'APPARITION D'UNE NEUROPATHIE
NSITIVO-MOTRICE. TRAITEMENT PAR IMMUNOSUPPRESSEURS CONTINUE PAR LA
ITE SANS ONCOVIN. BNM EN JUIN 91: PAS DE LESION SPECIFIQUE. STABILISATION
UR LE PLAN NEUROLOGIQUE. NOUVELLE POUSSEE DE LA MALADIE HEMATOLOGIQUE
JANVIER 1992. DC DEBUT 1992. Pas de lien.

1) NOM: QUEYR.
 2) DATE DE NAISSANCE: 25/09/37
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1937
 4) AGE (ACTUEL): 56 ANS
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: MARS 93
 7) AGE (1er EXAMEN): 56 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: MARS 93
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A /NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIFS
 PURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE /AUTRES LOC. VISCERALES: IMAGE
 PANCREATIQUE D'ALLURE KYSTIQUE D'ETIOLOGIE NON DETERMINEE ET SPLENOMEGALIE
 ELEMENTS DU POEMS SYNDROME
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPOGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AUX ALENTOURS DE 7 G/L
 IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE NON FAITE
 15) PL: PL NORMALE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS /GLYCOLIPID
 /GM1- /GD1b-
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ELARGISS. LAMELLES M
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE TYPE
 U /POSITIVE CHAINE LEGERE TYPE KAPPA
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE TYPE
 U /NEGATIVE CHAINE LEGERE /POSITIVE C3d
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES)
 25) CAUSES: MALIGNE: LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE
 26) EVOLUTION: STABILISATION
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: CORTICOIDES
 31) COMMENTAIRES: DNID EN 79 AYANT DURE 2 ANS AVEC
 HYPERPROLACTINEMIE D'ORIGINE INDETERMINEE. ABLATION D'UNE ADENOPATHIE
 EN 1985 QUI RETROUVE UNE PLASMOCYTOSE. EN 1989 DIAGNOSTIC DE LLC ASSOCIEE
 A UNE IGM MONOCLONALE AVEC CHAINE LEGERE KAPPA. SYNDROME DE GOUJEROT-SJOGREN
 DECOUVERT EN 90. DEBUT DE LA NEUROPATHIE PENDANT L'ETE 92. DE PLUS,
 ASPECT ARDOISE DU VISAGE. BNM EN MARS 93: ELARGISSEMENT DES LAMELLES
 DE MYELINE. Lien direct.

- 1) NOM: RIVERE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 20-11-12
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1912
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: 19-05-87
 7) AGE (1er EXAMEN): 75 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 12-06-89
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE (POITIERS)
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIFS PURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM SANS DIMINUTION DES
 GA ET DES IGG /IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE NON FAITE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 T ANTI-MAG /AC ASPECIFIQUES: FAN + AU 1/512eme; ANTIDNA -; AC ANTI
 MUSCLE LISSE + A ++; AC ANTI THYROIDE +
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE /ELARGISS. LAMELLES
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 HAINE LEGERE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /POSITIVE
 HAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES) /ENDONEVRE
 25) CAUSES: S PARANEO DANS LE CADRE D'UN ADENOCARCINOME
 E L'ESTOMAC
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE
 28) DATE DU DC: SEPTEMBRE 1989
 29) DUREE DE VIE: 77 ANS
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES EN JUILLET
 7 (SANS AMELIORATION) /VEINOglobulines EN AOUT 87 AVEC MAUVAISE TOLERANCE
 T NECESSITE D'ARRET DU TRAITEMENT
 31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE SENSITIVE DEBUTE EN
 1985. DECOUVERTE D'UNE DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE IGM KAPPA EN 1987.
 NM: LESIONS SPECIFIQUES . TRAITEMENT PAR CORTICOTHERAPIE INEFFICACE
 T VEINOglobulines MAL SUPPORTEES. 1988: ADENOCARCINOME DE LA PETITE
 BOURBURE DE L'ESTOMAC. DC EN SEPTEMBRE 89. Lien direct.

1) NOM: RONDINA.
 2) DATE DE NAISSANCE: 28/10/20
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1920
 4) AGE (ACTUEL): 73 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: AOUT 92
 7) AGE (1er EXAMEN): 72 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: OCTOBRE 92 (PF VALLAT)
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /PREDOMINANCE
 EMB INF /TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC IGG ET IGA NORMALES
 IMMUNOELECTROPH ANORMALE: ARC IGM ALLONGE /IMMUNOBLOTTING = OUI: COMPOSANTE
 MONOCLONALE MU LAMBDA
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 SPECT DE SERUM
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: POSITIFS DE
 TYPE ANTI-SGPG ET ANTI-MAG
 17) Ig: IgM /LAMBDA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: RADIAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE AVEC HYPERPLASIE
 SHWANIENNE
 2) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 3) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 4) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /PLUSIEURS FACTEURS:
 HYPOTHYROIDIE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE
 5) CAUSES: BENIGNE
 6) EVOLUTION: AMELIORATION /GRACE AU TRAITEMENT
 L'HYPOTHYROIDIE
 7) CAUSES DU DECES: /
 8) DATE DU DC: /
 9) DUREE DE VIE: /
 10) TRAITEMENT: AUCUN SI CE N'EST LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF
 THYROIDIEN
 1) COMMENTAIRES: DEBUT DE LA NEUROPATHIE EN 1991 PAR
 DES PARESTHESIES AUX QUATRE MEMBRES. DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE IGM
 MU MONOCLONALE ET D'UNE HYPOTHYROIDIE A ANGOULEME. BN: ATTEINTE
 DEMYELINISANTE. AC ANTI-SGPG ET ANTI-MAG + . REGRESSION DE LA NEUROPATHIE
 APRÈS TRAITEMENT SUBSTITUTIF THYROIDIEN. Pas de lien.

1) NOM: ROUSS.
 2) DATE DE NAISSANCE: 17/01/1920
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1920
 4) AGE (ACTUEL): 72 ANS
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: 1990
 7) AGE (1er EXAMEN): 70 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: NOVEMBRE 92 (DR BORDESSOULE)
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE /MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIVO
 OTEURS /HYPO OU AREFLEXIE /POLYNEVRITE /AUTRES LOC. VISCERALES: HEPATOSPLENOM
 GALIE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 AMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM, IGG
 ORMALES ET IGA LEGEREMENT SUPERIEURES A LA NORMALE /IMMUNOELECTROPH
 NORMALE /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE A 0,06 G/24H (NORMALE
 JSQU'A 0,07 G/24H)
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 P ANTI-MAG /AC ASPECIFIQUES: AC ANTI MUSCLE LISSE A ++
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: SURAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
 AMELLES M /INFILTRATION CELLULAIRE: INFILTRAT LYMPHOIDE PERI-VASCULAIRE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE: TYPE
 M /NEGATIVE CHAINE LEGERE /MARQUAGE AUTRE: C3d + C1q C3C C5 -
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE: TYPE
 M /NEGATIVE CHAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /MYELINE (ELARGIES)
 25) CAUSES: BENIGNE (EN L'ABSCENCE DE TOUT ARGUMENT
 POUR AFFIRMER UNE LYMPHOPATHIE)
 26) EVOLUTION: AGGRAVATION AVEC TROUBLES DE LA MARCHE
 INVALIDANTS
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: AUCUN (TRAITEMENT PAR ENDOXAN PREVU)
 31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE EVOLUANT DEPUIS PLUS
 15 ANS. TRAITEMENT PAR RIMIFON EN 1962 PENDANT UN AN. DECOUVERTE
 UNE IGM KAPPA MONOCLONALE EN 1992. A LA BNM DATANT DE 1990: LESIONS
 SPECIFIQUES PLUS INFILTRATION PAR DES CELLULES LYMPHOIDES. PAS D'ARGUMENT
 RMEL POUR AFFIRMER UNE HEMOPATHIE MALIGNE A L'HEURE ACTUELLE. Lien
 rect.

1) NOM: SAINRAM.
 2) DATE DE NAISSANCE: 27/11/01
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1901
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: MARS 1993
 7) AGE (1er EXAMEN): 92 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: MAI 1993
 9) SERVICE D'ORIGINE: GERONTOLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE A L'ELECTROPHORESE
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /HYPO OU AREFLEXIE
 MAUX PERFORANTS /POLYRADICULONEVRITE /ATTEINTE SNC: SYNDROME DEMENTIEL
 FR. SENSITIVO MOTEURS /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 GAMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM A 15
 G/L AVEC IGG ET IGA NORMALES /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING
 NON
 14) URINES: PROTEINURIE DE TYPE GLOMERULAIRE
 AVEC PRESENCE DE PARAPROTEINE DANS LES URINES A 1 G/L
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: POSITIVITE
 TYPE ANTI-SGPG
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: PAS DE BIOPSIE
 20) TECHNIQUE: /
 21) RESULTATS: /
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: /
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE/POSITIVITE DE C3d
 24) MECANISMES:
 25) CAUSES: MALIGNE: HEMOPATHIE LYMPHOIDE NON
 DETERMINEE AU MOMENT DU DECES
 26) EVOLUTION: DCD
 27) CAUSES DU DECES: MALADIE GENERALE
 28) DATE DU DC: 5 MAI 1993
 29) DUREE DE VIE: 92 ANS
 30) TRAITEMENT: IMMUNOSUPPRESSEURS: CHLORAMINOPHENE
 31) COMMENTAIRES: PATIENTE DE 92 ANS PRESENTANT UN
 TABETE DEPUIS TROIS ANS HOSPITALISEE EN GERONTOLOGIE. PARAPLEGIE APPARUE
 IL Y A QUELQUES MOIS ET HYPERGAMMAGLOBULINEMIE A L'ELECTROPHORESE ANCIENNE.
 MALADIE COUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE TYPE IGM KAPPA. 32% DE
 LYMPHOCYTES AU MYELOGRAMME. PAS DE BOM NI DE BNM. IFI + ET ANTICORPS
 TIMAG +. Lien direct.

1) NOM: SAPE.
 2) DATE DE NAISSANCE: 07/08/1932
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1932
 4) AGE (ACTUEL): 61 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: AVRIL 1992
 7) AGE (1er EXAMEN): 60 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: MAI 1992
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIFS
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 14) URINES: PROTEINURIE A 0,036 G/24H (DANS LES
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50: A 6,54 G/L /ELECTROPH
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE TYPE
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE TYPE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /MYELINE (ELARGIES) /ENDONEVRE
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: STABILISATION
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: PLASMAPHERESES
 31) COMMENTAIRES: NEUROPATHIE SENSITIVE DEBUTE EN
 1991 ASSOCIEE A UNE IGM KAPPA MONOCLONALE BENIGNE. BNM EN MARS 1992:
 QUELQUES ANOMALIES SPECIFIQUES A TYPE DE WIDENING. TRAITEMENT PAR PLASMAPHERES
 INEFFICACE. REFUS DE TOUT AUTRE TRAITEMENT .Lien direct.

1) NOM: TAUSS.
 2) DATE DE NAISSANCE: 27/08/1905
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1905
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: JANVIER 1988
 7) AGE (1er EXAMEN): 83 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: DCD FEVRIER 1988
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: EXOPHTALMIE + PURPURA DES MI
 11) CLINIQUE: PREDOMINANCE MEMB INF /TR. SENSITIVO
 12) TUMEUR ORBITAIRE RETRO-OCULAIRE DROITE.
 13) NOTION FAMILIALE: NON
 14) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 15) GAMMAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG AVEC
 16) IGA ET IGM NORMALES /IMMUNOELECTROPH ANORMALE: PIC MONOCLONAL IGG KAPPA
 17) IMMUNOBLOTTING =OUI: DOUBLE PIC MONOCLONAL IGG KAPPA ET IGM KAPPA
 18) URINES: PROTEINURIE A 0,60 G/L
 19) PL: ELECTROPH ANORMALE: AUGMENTATION
 20) S GAMMAGLOBULINES
 21) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI SULFATIDES
 22) TYPE IGG /AC ASPECIFIQUES: FAN + AU 1/10eme FLUORESCENCE HOMOGENE
 23) Ig: IgM /IgG /KAPPA
 24) SERUM STOCKE: OUI
 25) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 26) TECHNIQUE: SURAL
 27) RESULTATS: ATTEINTE MIXTE /INFILTRATION CELLULAIRE
 28) R DES CELLULES MONONUCLEES SANS CELLULE LYMPHOMATEUSE
 29) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 30) CHAINE LEGERE
 31) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 32) CHAINE LEGERE
 33) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /INFILTRATS CELL
 34) R DES CELLULES MONONUCLEES
 35) CAUSES: MALIGNE /LYMPHOME LYMPHO-PLASMOCYTAIRE
 36) ORBITAIRE DROIT
 37) EVOLUTION: DCD A 83 ANS
 38) CAUSES DU DECES: PHLEBITE AVEC SYNDROME DES LOGES
 39) DATE DU DC: 17/02/1988
 40) DUREE DE VIE: 83 ANS
 41) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /PLASMAPHERESES
 42) COMMENTAIRES: PATIENTE DE 83 ANS HOSPITALISEE POUR
 43) EXOPHTALMIE ASSOCIEE A UN PURPURA DES MEMBRES INFERIEURS PLUS POLYRADICULONEVR
 44) E. DECOUVERTE D'UNE TUMEUR RETRO-ORBITAIRE DROITE. BN: ENVAHISSEMENT
 45) R DES CELLULES INFLAMMATOIRES NON LYMPHOMATEUSES. DOUBLE PIC MONOCLONAL
 46) L'IMMUNOBLOTTING IGG KAPPA ET IGM KAPPA. DECES PENDANT L'HOSPITALISATION.
 47) A-PATH DE LA TUMEUR RETRO-ORBITAIRE: LYMPHOME LYMPHO-PLASMOCYTAIRE.
 48) L'AUTOPSIE: DIFFUSION DANS TOUS LES VISCERES EXAMINES DU PROCESSUS
 49) LYMPHOMATEUX RETROUVE AU NIVEAU DE L'EPINEVRE DE FRAGMENTS DE NERF
 50) HISTOLOGIQUE AVEC MARQUAGE POUR LES CHAINES KAPPA POSITIF. Lien direct.

1) NOM: THER.
 2) DATE DE NAISSANCE: 09-02-29
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1929
 4) AGE (ACTUEL): DCD
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 01-06-81
 7) AGE (1er EXAMEN): 52 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: 23-11-83
 9) SERVICE D'ORIGINE: MEDECINE INT
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIVO MOTEURS /HYPO OU AREFLEXIE
 TREMBLEMENT /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
 DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGG A 90 G/L AVEC IGA ET
 IMM EFFONDREES /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 14) URINES: PROTEINURIE A 1,9 G/L AVEC PRECIPITATION
 GAMMA ET CHAINES LEGERES LIBRES KAPPA
 15) PL: ALBUMINE SUP 0,50 /ELECTROPH ANORMALE:
 C GAMMA A 42,8 %
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgG /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 1) RESULTATS: ATTEINTE AXONALE /DEPOTS IMMUNOGLOBULINES
 NS L'ENDONEVRE
 2) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE DE TYPE
 MMA /POSITIVE CHAINE LEGERE TYPE KAPPA
 3) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 AINE LEGERE
 4) MECANISMES: EXPLIQUE /DEPOTS D'IMMUNOGLOBULINES
 5) CAUSES: MALIGNE /MYELOME MULTIPLE
 6) EVOLUTION: INCONNUE
 7) CAUSES DU DECES: PERDU DE VUE
 8) DATE DU DC: PERDU DE VUE
 9) DUREE DE VIE: PERDU DE VUE
 0) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /PLASMAPHERESES
 IMMUNOSUPPRESSEURS: 24 CURES DE CHIMIOETHERAPIE COMPRENANT ENDOXAN,
 KERAN ET SOLUPRED
 1) COMMENTAIRES: MALADIE DE KALHER DE TYPE IGG KAPPA
 BUTEE EN 1979. TRAITEMENT PAR CHIMIOETHERAPIE COMPRENANT DE LA VINDESINE.
 BUT DE LA NEUROPATHIE EN MARS 1981. BNM: DEPOTS D'IMMUNOGLOBULINES
 NS L'ENDONEVRE. PERDU DE VUE ENSUITE. Lien direct.

1) NOM: THIAU.
 2) DATE DE NAISSANCE: 25-11-14
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1914
 4) AGE (ACTUEL): 79 ANS
 5) SEXE: F
 6) DATE 1er EXAMEN: 17-05-88
 7) AGE (1er EXAMEN): 73 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: AOUT 1992 (GIL)
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE (POITIERS)
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIFS PURS /HYPO OU AREFLEXIE
TREMBLEMENT /POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPERGAMMAGLOBULINEMIE
**DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM AVEC IGA ET IGG SENSIBLEMENT
 ORMALES /IMMUNOELECTROPH ANORMALE: ARC DES IGG DEPLACE /IMMUNOBLOTTING
 OUI**
 14) URINES: PROTEINURIE NON FAITE
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: + ANTI-SGPG
T ANTI-MAG
 17) Ig: IgM /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: SURAL
 21) RESULTATS: ATTEINTE DEMYELINISANTE /ELARGISS.
AMELLES M
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: NON
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /POSITIVE CHAINE LOURDE: DE TYPE
J /POSITIVE CHAINE LEGERE: DE TYPE KAPPA
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /ENDONEVRE /MYELINE (ELARGIES)
 25) CAUSES: BENIGNE
 26) EVOLUTION: STABILISATION SAUF AGGRAVATION DU
REMBLEMENT
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /IMMUNOSUPPRESSEURS: ENDOXAN:
**CURES JUSQU'EN OCTOBRE 91 /VEINOglobulines DEBUTEES EN OCTOBRE 91.
 CURES EN TOUT. REFUS DE LA 4eme CURE /PLASMAPHERESES: 17 SEANCES**
J TOTAL
 31) COMMENTAIRES: DYSGLOBULINEMIE A IGM KAPPA DEPUIS
 1978 A PRIORI BENIGNE. TRAITEMENT PAR DUXIL. DEBUT D'UNE NEUROPATHIE
 ESSENTIELLEMENT SENSITIVE VERS 1983. LESIONS SPECIFIQUES A LA BNM REALISEE
 EN 1988. TRAITEMENT PAR ENDOXAN, PLASMAPHERESES PUIS PAR VEINOglobulines
 PERMETTANT UNE STABILISATION SAUF AU NIVEAU DU TREMBLEMENT. Lien direct.

1) NOM: VERDI.
 2) DATE DE NAISSANCE: 01/02/31
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1931
 4) AGE (ACTUEL): 62 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: MARS 1992
 7) AGE (1er EXAMEN): 61 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JUILLET 1993
 9) SERVICE D'ORIGINE: NEUROLOGIE
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: NEUROPATHIE
 11) CLINIQUE: NEUROP REVELATRICE /TR. SENSITIFS
 12) URINES /POLYNEVRITE /HYPO OU AREFLEXIE
 13) NOTION FAMILIALE: NON
 14) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: HYPOBETAGLOBULINEMIE
 15) DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGM A 14,6 G/L SANS DIMINUTION
 16) ES AUTRES LIGNEES /IMMUNOELECTROPH ANORMAL /IMMUNOBLOTTING =NON
 17) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 18) PL: PL NORMALE
 19) ANTICORPS: AC SPECIFIQUES FAITS: NEGATIFS /AC
 20) SPECIFIQUES: AC ANTICARDIOLIPINES + A 63 U (NORMALE JUSQU'A 20 U)
 21) Ig: IgM /LAMBDA /CRYOGLOBULINEMIE
 22) SERUM STOCKE: OUI
 23) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 24) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 25) RESULTATS: ATTEINTE AXONALE
 26) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 27) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 CHAINE LEGERE
 28) MECANISMES: NON EXPLIQUE
 29) CAUSES: MALIGNNE /WALDENSTROM
 30) EVOLUTION: AMELIORATION PUIS STABILISATION /GRACE
 31) TRAITEMENT
 32) CAUSES DU DECES: /
 33) DATE DU DC: /
 34) DUREE DE VIE: /
 35) TRAITEMENT: PLUSIEURS /PLASMAPHERESES: SANS EFFICACITE
 36) IMMUNOSUPPRESSEURS: D'ABORD ENDOXAN MAIS AGRANULOCYTOSE PUIS CHLORAMINOPHENE
 37) COMMENTAIRES: MALADIE DE WALDENSTROM AVEC CHAINE
 LEGERE DE TYPE LAMBDA ET CRYOGLOBULINEMIE DECOUVERTE AU COURS DU BILAN
 38) UNE NEUROPATHIE PERIPHERIQUE EN MARS 92. BNM: PAS D'ANOMALIE SPECIFIQUE.
 39) AMELIORATION PUIS STABILISATION SOUS TRAITEMENT PAR IMMUNOSUPPRESSEURS.
 40) en douteux.

1) NOM: ZOU.
 2) DATE DE NAISSANCE: 11-06-37
 3) ANNEE DE NAISSANCE: 1937
 4) AGE (ACTUEL): 56 ANS
 5) SEXE: M
 6) DATE 1er EXAMEN: 04-02-81
 7) AGE (1er EXAMEN): 44 ANS
 8) DATE DERNIERE CONSULT: JANVIER 1993 (MIA)
 9) SERVICE D'ORIGINE: MED INT A
 10) CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES: DYSGLOBULINEMIE /MONOCLONALE
 11) CLINIQUE: TR. SENSITIFS PURS /HYPO OU AREFLEXIE
 POLYNEVRITE
 12) NOTION FAMILIALE: NON
 13) SERUM: ELECTROPH ANORMALE: PIC DANS LES
 ETAGLOBULINES /DOSAGE PONDERAL ANORMAL: AUGMENTATION DES IGA A 56
 /L ET EFFONDREMENT DES IGG ET DES IGM /IMMUNOELECTROPH ANORMALE /IMMUNOBLOTTI
 G =NON
 14) URINES: PAS DE PROTEINURIE
 15) PL: PL NON FAITE
 16) ANTICORPS: AC SPECIF NON FAITS
 17) Ig: IgA /KAPPA
 18) SERUM STOCKE: OUI
 19) BIOPSIE: BIOPSIE MUSCLE /BIOPSIE NERF
 20) TECHNIQUE: MUSCULO CUTANE
 21) RESULTATS: BIOPSIE NORMALE
 22) IMMUNOPATHOLOGIE DIRECTE: NON
 23) IMMUNOPATHOLOGIE INDIRECTE: OUI /NEGATIVE CHAINE LOURDE /NEGATIVE
 LAINE LEGERE
 24) MECANISMES: EXPLIQUE /CHIMIOETHERAPIE: TRAITEMENT
 PAR VINCRISTINE AU LONG COURS
 25) CAUSES: MALIGNNE /MYELOME MULTIPLE
 26) EVOLUTION: AMELIORATION A L'ARRET DE LA VINCRISTINE
 27) CAUSES DU DECES: /
 28) DATE DU DC: /
 29) DUREE DE VIE: /
 30) TRAITEMENT: PLUSIEURS /CORTICOIDES /IMMUNOSUPPRESSEURS:
 CURES DE CHIMIOETHERAPIE ASSOCIANT ALKERAN, ONCOVIN ET SOLUPRED PUIS
 TRAITEMENT PAR ALKERAN ET SOLUPRED/TRAITEMENT PAR DISULONE DEPUIS MARS
 91 AU NIVEAU DERMATO
 1) COMMENTAIRES: MALADIE DE KALHER DE TYPE IGA KAPPA
 COUVERTE EN DECEMBRE 1980. DEBUT D'UNE NEUROPATHIE EN SEPTEMBRE 1981
 MENE A UN TRAITEMENT PAR ONCOVIN. BNM: NORMALE. ARRET DE L'ONCOVIN
 EN NOVEMBRE 1983 (29eme CURE). 1988: HOSPITALISATION EN DERMATO OU
 POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE DERMATOSE BULLEUSE A IGA INTRA EPIDERMIQUE. 1993:
 PERTE DE VUE AU POINT DE VUE HEMATO. Pas de lien.

III - TECHNIQUES UTILISÉES

1 - BIOPSIE NERVEUSE, IMMUNOFLUORESCENCES DIRECTE ET INDIRECTE

La biopsie nerveuse a été effectuée le plus souvent dans la portion terminale du nerf musculo-cutané, ce qui permet de biopsier dans le même temps un fragment de muscle court péronier latéral ; parfois c'est au niveau de la branche sensitive du nerf radial ou au niveau du nerf sural qu'elle a été réalisée.

Plusieurs techniques sont ensuite employées :

1) Fixation dans du formol 10% pour les techniques usuelles d'inclusion en paraffine

Les coupes en paraffine servent à l'étude du tissu interstitiel.

2) Coupes en congélation

Elles permettent l'analyse en immunofluorescence en faisant agir des antisera anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-lambda et anti-kappa (parfois anti-C3d)

- soit directement au niveau de la biopsie nerveuse afin de révéler les immunoglobulines déjà fixées : c'est l'immunofluorescence directe.

- soit de façon indirecte en laissant préalablement incuber le sérum du malade sur une biopsie nerveuse humaine pour révéler les immunoglobulines sériques qui se fixent sur un nerf normal : c'est l'immunofluorescence indirecte.

3) Fixation dans du glutaraldéhyde 2,5% suivant les conditions habituelles de fixation dans l'épon (c'est-à-dire avec post-fixation dans du tétraxide d'osmium, puis déshydratation et enfin inclusion dans l'épon) permettant l'étude en coupes semi-fines et fines.

Les coupes semi-fines transverses ou longitudinales sont colorées par le bleu de Toluidine et examinées en microscopie optique.

Les coupes fines sont colorées au citrate et à l'acétate d'uranyl puis sont examinées au microscope électronique Philipps CM10.

4) Microdissection des fibres myélinisées ou "teasing" suivie d'une étude en microscopie optique

Cette technique n'a pas été réalisée de façon systématique dans notre étude.

2 - RECHERCHE D'ANTICORPS ANTIMYÉLINIQUES

A - STRUCTURE DE LA MYÉLINE

La myéline est une membrane caractéristique du système nerveux, dispersée par segments le long de certains axones. Sa structure lui confère le rôle d'isolant électrique, assurant le transport rapide de l'influx nerveux sur le mode saltatoire. Sa synthèse est assurée par l'oligodendrocyte dans le SNC et par la cellule de Schwann dans le SNP.

Cette membrane est constituée par l'enroulement concentrique d'un double feuillet lipidoprotéique autour de segments d'axone. Elle délimite ainsi des zones amyéliniques ou noeuds de Ranvier qui sont les seuls espaces où la membrane axonale est dépolarisable, assurant ainsi la rapidité de transmission et une économie d'énergie en limitant les transferts ioniques actifs de la repolarisation aux zones nodales.

La myéline normale apparaît en microscopie électronique comme une structure concentrique régulièrement espacée, 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.

Un **élargissement de la périodicité de la myéline** ("widening of the myelin lamellae") peut être observé, avec lignes denses majeures anormalement espacées du fait de la présence d'un matériel granuleux contenu à l'intérieur des bandes claires. Cet aspect est évocateur de dysglobulinémie à IgM sans être absolument spécifique, car il a été

exceptionnellement décrit dans d'autres cas : dysglobulinémies à IgG (Sluga et coll., 1970; Powell et coll., 1984), polyradiculonévrite chronique à rechutes (Vital et coll., 1986) et récemment au cours d'un syndrome de Guillain-Barré (Vallat et coll., 1993).

Il ne faut pas confondre cet élargissement avec une compaction incomplète des lamelles les plus périphériques des gaines de myéline en voie de remyélinisation observée sur des biopsies nerveuses humaines en cas de neuropathie démyélinisante.

De même, cet aspect doit être distingué de celui de myéline lâche ou incompacte ("uncompacted myelin lamellae") caractérisé par une dissociation des lignes denses majeures, aspect semblant peu spécifique quoique fréquemment rencontré au cours des neuropathies dysglobulinémiques (Vital et coll., 1983a), notamment au cours des POEMS syndromes.

La myéline est composée :

- de lipides qui se répartissent en trois groupes : cholestérol, phospholipides et glycolipides. Elle est particulièrement riche en **glycosphingolipides**.

- de protéines, parmi lesquelles on compte la MAG ou "**Myelin-associated-glycoprotein**" particulièrement impliquée dans le mécanisme des neuropathies associées aux gammopathies monoclonales à IgM avec présence d'anticorps anti-MAG (voir plus loin).

Parmi les autres protéines de la myéline périphérique, on peut citer :

- la protéine P₀ qui est une glycoprotéine de 29 kDa fortement hydrophobe et qui constitue le constituant majeur de la myéline périphérique. Elle se localise dans la myéline compactée sur la ligne dense intrapériodique.
- les protéines basiques P₁ et P₂.

B - RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI-GLYCOSPHINGOLIPIDES

1) RAPPELS

a - Caractères structuraux communs

Les glycosphingolipides présentent tous :

- un céramide qui résulte d'une liaison amino-alcool et d'un acide gras de nature variable ; c'est l'unité de base autour de laquelle se bâtissent tous les sphingolipides.
- une chaîne osidique qui permet de définir les différentes classes de glycosphingolipides.

Présence d'un sulfate ---> **sulfatides**

Présence d'un acide sialique ---> **gangliosides**

b - Les gangliosides

Les quatre gangliosides GM1, GD1a, GD1b et GT1b sont les gangliosides quantitativement majeurs dans le cerveau.

- **GM1** est un constituant quantitativement mineur du nerf périphérique en comparaison avec sa teneur dans le SNC. Sa détection est possible grâce à sa propriété de liaison à la toxine cholérique. Il est classiquement localisé au niveau du noeud de Ranvier dans le nerf périphérique.

- **GD1b**, site récepteur de la toxine tétanique, est situé sur toute la membrane neuronale.

c - Les glycosphingolipides sulfates à acide glucuronique

Ces glycolipides acides également appelés sulfoglucuronyl glycolipides sont deux constituants mineurs du nerf périphérique humain adulte. Leur découverte a été liée à leur importante antigénicité. C'est en effet la réactivité des IgM monoclonales avec ces

sulfoglycolipides lors de pathologies dysglobulinémiques démyélinisantes du nerf périphérique qui a permis leur caractérisation.

Le plus abondant ou principal glycolipide antigénique du nerf périphérique est dénommé **SGPG** ("3-sulfoglucuronyl-paragloboside"). Il se différencie du second glycolipide antigénique **SGLPG** ("3'-sulfoglucuronyl-lactosaminyl-paragloboside") par la structure de la portion osidique, comportant un groupement N-acétyl-lactosaminyl additionnel à la partie proximale de la chaîne saccharidique.

Ce sont des constituants de la fraction myélinique du nerf périphérique. Certains auteurs les ont décrits au niveau de la cellule de Schwann (Kohriyama et coll., 1987), dans les cellules endothéliales vasculaires du SNC (Miyatani et coll., 1990).

2) METHODE PROPEMENT DITE

Les recherches ont été effectuées au laboratoire d'Immunologie du CHRU de Limoges sur des glycolipides purifiés au laboratoire à partir de prélèvements autopsiques de SNP et de gangliosides standards commerciaux.

Les méthodes de purification font appel à l'extraction lipidique, aux partitions, et à une chromatographie en phase inversée (Jauberteau et coll., 1990).

La détection de la réactivité des sérums avec les glycolipides est obtenue par deux méthodes :

- l'ELISA ("enzyme-linked immunosorbent assay") qui permet d'étudier la réactivité des sérums avec les glycolipides du SNP ainsi qu'avec les gangliosides standards (GM1, GD1a, GD1b et GT1b).

En cas de réactivité des sérums en ELISA, la caractérisation des antigènes cibles est systématiquement réalisée par la méthode suivante qui est :

- la détection sur chromatographie en couche mince contenant les glycolipides préalablement chromatographiés par un système de migration adapté à leur polarité.

Les sérums sont ensuite incubés directement sur la plaque et la fixation éventuelle des anticorps est obtenue par l'utilisation de conjugués (péroxydase) polyvalents et monospécifiques de chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines humaines révélés par l'addition du substrat chromogène.

C - RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI-MAG

1) RAPPELS SUR LA MAG

La MAG est une glycoprotéine membranaire spécifique du système nerveux. Elle prédomine dans le SNC. Elle représente environ 0,1 % de la totalité des protéines du nerf périphérique. Son poids est de l'ordre de 100 à 110 kDa. Elle est riche en acides sialiques et en groupements sulfatés.

Elle appartient à la superfamille des immunoglobulines dont la caractéristique commune est l'existence de domaines homologues à ceux des Ig, d'une centaine d'acides aminés, individualisés par des liaisons disulfures intracaténaires. Les cinq domaines de la MAG sont en position extra-cellulaire. Leur similitude avec ceux de la N-CAM ("Neural-cell adhesion molecule") dont la responsabilité dans l'adhésion des neurones lors du développement est admise, conforte l'hypothèse du rôle de la MAG dans l'interaction neurone-cellule gliale.

Des différences de structure entre la MAG d'origine humaine et celles de nombreuses espèces animales ont été démontrées. Ceci rend obligatoire l'emploi de composés d'origine humaine pour la détection des anticorps.

Les techniques immunologiques ont permis de localiser la MAG dans les espaces périaxonaux et dans les régions non compactées : incisures de "Schmidt-Lantermann", espaces paranodaux et mésaxones. L'équipe de Trapp a émis l'hypothèse, en 1982, que la

MAG assurerait un espacement constant de la gaine de myéline. De plus, la MAG jouerait un rôle dans l'adhésion intercellulaire. Ceci est confirmé par sa similitude de structure avec la N-CAM.

2) DÉTECTION DE LA RÉACTIVITÉ ANTI-MAG

a - Electrophorèse des protéines et transfert sur nitrocellulose

Les protéines étudiées sont préparées de façon extemporanée à partir d'extraits de systèmes nerveux central et périphérique humains. Après homogénéisation, centrifugation et dosage, les protéines sont séparées par électrophorèse, puis transférées sur nitrocellulose.

b - "Immunoblotting"

La feuille de nitrocellulose est d'abord colorée pour permettre le marquage des pistes et le repère des marqueurs de poids moléculaires. Après rinçage, on fait agir les différents sérums. On utilise ensuite des antisérums soit anti-chaine lourde, soit anti-chaines légères, polyclonaux ou monoclonaux, puis la révélation peut se faire par le substrat de la phosphatase alcaline ou de la peroxydase.

Outre la réactivité avec la MAG, cette méthode permet de dépister la réactivité avec d'autres protéines du système nerveux telles que les neurofilaments et la protéine Po.

En pratique, la réactivité anti-MAG n'est recherchée qu'en cas de positivité en immunofluorescence et négativité de la réactivité anti-SGPG, sauf pour quelques patients chez qui l'existence d'une réactivité croisée anti-MAG/anti-SGPG a été vérifiée par la recherche systématique des deux types de réactivités.

IV - MISE AU POINT SUR LES ANTICORPS ANTI-NERFS

1 - GÉNÉRALITÉS

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour tenter de comprendre la pathogénie des neuropathies associées aux dysglobulinémies monoclonales : envahissement cellulaire, amylose endoneurale, atteinte vasculaire, dépôts d'immunoglobulines, association de plusieurs de ces mécanismes.

L'hypothèse dysimmunitaire a été proposée sur des arguments morphologiques, principalement pour les neuropathies associées aux dysglobulinémies monoclonales à IgM : dépôts d'IgM au niveau des gaines de myéline révélés en immunofluorescence directe et associés à un élargissement des lamelles myéliniques périphériques (Propp et coll., 1975 ; Julien et coll., 1978). Stefansson et coll., en 1983, montrent que l'immunoglobuline sérique de ces patients fixe, en immunohistochimie indirecte, les lamelles de myéline de nerf normal.

Depuis, de nombreux auteurs ont repris cette hypothèse physiopathogénique et ont trouvé une activité auto-anticorps des immunoglobulines monoclonales dirigée contre les différents constituants du nerf périphérique.

Hafler et coll., en 1986, estiment que l'on retrouve des dépôts d'IgM sur les lamelles de myéline et une réactivité anti-MAG dirigée contre un ganglioside du nerf périphérique chez 50 % des patients présentant à la fois une neuropathie et une IgM monoclonale bénigne.

Plusieurs arguments étayent la théorie auto-immune :

- de nombreuses pathologies auto-immunes ont déjà été imputées à des immunoglobulines monoclonales, telle que la maladie des agglutinines froides.

- les patients ayant une gammopathie monoclonale ont un plus haut risque de production d'auto-anticorps.

- l'évolution de la neuropathie pour un même malade semble corrélée au taux de l'immunoglobuline monoclonale. Ainsi, en cas d'activité anti-MAG, la diminution du taux

d'immunoglobuline monoclonale et du taux d'anticorps anti-MAG coïncide avec une amélioration clinique (Nobile-Orazio et coll., 1988). De même, Haas et coll., en 1988, montrent que la fluctuation des signes cliniques neurologiques de ses patients est corrélée avec les variations du taux d'IgM.

- expérimentalement des lésions de démyélinisation ont été provoquées par l'injection d'IgM purifiée possédant une activité anti-MAG dans le nerf sciatique de chat (Hays et coll., 1987). Willisson et coll. en 1988 reproduisent les expériences de Hays et coll. mais insistent sur les différences existant entre les mécanismes physiopathogéniques de la démyélinisation induite dans les conditions expérimentales et celle induite en pathologie humaine, ne serait-ce qu'au niveau du mode de pénétration des anticorps.

Par contre, l'administration de manière systémique des IgM à activité anticorps anti-MAG n'a pas induit de neuropathie chez le marmouset, le lapin et le cobaye (Steck et coll., 1985). Des démyélinisations expérimentales obtenues par transfert passif avec les IgM monoclonales humaines ont été décrites chez le chat et le marmouset par Dancéa et coll. en 1990. Tatum et coll. en 1993 grâce à une transfusion systémique d'IgM à activité anti-MAG chez des poulets obtiennent une démyélinisation avec fixation d'anticorps sur la myéline et "widening" comparables aux lésions observées en pathologie humaine.

- différents sites antigéniques, essentiellement de nature glycoprotéique ou glycolipidique ont été mis en évidence. Or les atteintes nerveuses périphériques sont différentes selon la spécificité anticorps des immunoglobulines monoclonales: les IgM anti-MAG et anti-SGPG sont classiquement associées à une neuropathie démyélinisante à prédominance sensitive, alors que la réactivité anti-GM1 est plutôt associée à des tableaux de maladie du motoneurone.

2 - NATURE DES IMMUNOGLOBULINES AYANT UNE ACTIVITÉ ANTI-NERF

Les immunoglobulines monoclonales dont la spécificité anticorps pour des constituants du système nerveux a été caractérisée appartiennent essentiellement à la classe des **IgM**. Ces IgM s'observent au cours ou en l'absence de syndrome immunoprolifératif patent. De plus, la chaîne légère impliquée est plus souvent de type **Kappa** (Quarles, 1989).

L'activité anticorps est détectée dans 70 % des cas de neuropathie périphérique associée à une IgM monoclonale sérique (Jauberteau, thèse, 1991).

Il faut cependant citer plusieurs exceptions quant à la classe de la gammopathie: Melmed, en 1983, découvre une IgG monoclonale qui réagit contre une protéine non identifiée de la myéline. Nemmi en 1990 décrit un cas de neuropathie axonale avec une IgG Kappa monoclonale qui se lie à une protéine neurofilamentaire. En 1992, Ben Jelloun-Dellagi rapporte une nouvelle observation : il s'agit d'un enfant de 4 ans atteint de neuropathie sévère avec des anticorps polyclonaux essentiellement de type IgG dirigés contre la protéine P₀.

Par ailleurs une publication de Nemmi et coll. (1990) montre l'association d'une gammopathie bénigne à IgA et d'une activité anti-axone d'IgG polyclonales réagissant avec une protéine de 66 KDa de nature indéterminée.

3 - NATURE DE L'ATTEINTE NERVEUSE

Les IgM provoquent une atteinte prépondérante de la **myéline** avec interaction au niveau de différents déterminants antigéniques étudiés plus loin.

Malgré tout, ont été décrits des cas rares d'atteinte axonale avec IgM monoclonale. Le site antigénique correspondrait à des glycosaminoglycanes : les chondroïtines sulfates (Sherman et coll., 1983 ; Freddo et coll., 1986 ; Yee et coll., 1989).

D'autres cas d'activité anticorps dirigé contre des antigènes non myéliniques ont été mis en évidence, comme par exemple celui de Dellagi en 1982 qui met en évidence une activité dirigée contre des protéines du cytosquelette.

4 - LES DÉTERMINANTS ANTIGÉNIQUES

A - LA MAG

Latov et coll. en 1980 ont les premiers mis en évidence une activité anticorps dirigée contre la myéline du nerf périphérique chez des patients ayant une IgM monoclonale associée à une neuropathie. En 1982, l'équipe de Braun identifie l'antigène comme étant le MAG.

Les anticorps anti-MAG sont les anticorps les plus fréquemment retrouvés en cas de gammopathie monoclonale à IgM associée à une neuropathie. Sur une série de 25 patients présentant une gammopathie monoclonale à IgM, Nobile-Orazio et coll. en 1986, comptent 24 % d'anticorps anti-MAG ; cette activité anti-MAG s'associe toujours à une neuropathie.

En cas de neuropathie associée à une gammopathie monoclonale à IgM, les différentes études trouvent un pourcentage variable de réactivité anti-MAG: environ 60% pour Nobile-Orazio et coll. (1989), 70% pour Jauberteau (1991), 78% pour Labauge (1992).

Il faut également signaler que les anticorps sériques anti-MAG peuvent être détectables avant que le pic monoclonal ne soit apparent et à un stade où l'immunofluorescence directe est négative dans l'endonèvre (Nobile-Orazio et coll., 1984).

Ce qui est particulier, c'est que la réactivité aux MAG définit un groupe de patients ayant de nombreux caractères communs tant au point de vue clinique que biologique et anatomo-pathologique (Steck et coll., 1987), comme nous l'étudierons plus loin.

L'activité des IgM monoclonales est étroitement dépendante de l'espèce à partir de laquelle la MAG a été purifiée. Les IgM humaines ne reconnaissent pas la MAG de rat, de souris ou de poulet, à l'inverse de la MAG de bovin, de chat et de singe qui sont très antigéniques, celle de cobaye ou de lapin l'étant à un moindre degré. Cette restriction est la conséquence de nombreuses variations de structure de cette protéine selon les espèces, affectant le site hydrocarboné de reconnaissance de l'anticorps (O'Shannessy et coll., 1985).

Les déterminants antigéniques de la MAG sont de nature osidique. Ceci a été démontré par des expériences de déglycosylation biochimique ou enzymatique de la protéine qui abolissent la réactivité des anticorps humains (Ilyas et coll., 1984; Nobile-Orazio et coll., 1984b; Frail et coll., 1984). On sait par ailleurs que la MAG possède un déterminant antigénique reconnu par les anticorps HNK-1 ou Leu-7 et commun avec les cellules "Natural Killer" (Nobile-Orazio et coll., 1984b).

D'autre part, la MAG partage son déterminant antigénique carbohydrate avec d'autres glycoprotéines et d'autres glycolipides spécifiques du nerf périphérique. Si l'on colore par un immunomarquage les nerfs lésés, on voit que les IgM ne pénètrent pas les régions compactées de la myéline, mais sont déposées à la périphérie de la plupart des fibres avec dissociation des lamelles externes. Par contre, les IgM se lient aux régions compactées de la myéline en cas d'incubation avec un nerf normal. Comme la MAG ne se localise pas dans les régions compactées de la myéline mais au niveau périaxonal, la protéine monoclonale interagit vraisemblablement avec un glycolipide et/ou une autre glycoprotéine qui contient un épitope carbohydrate reconnu par l'IgM (Mendell et coll., 1985).

On ne sait pas si la réactivité des IgM anti-MAG est le processus primaire conduisant à la neuropathie (par exemple il pourrait exister un clone de cellules synthétisant l'IgM qui réagirait contre la myéline du nerf périphérique) ou si ces IgM sont produites à la suite d'une atteinte préalable des gaines de myéline qui démasquerait un matériel antigénique et stimulerait la production d'immunoglobulines (Melmed et coll., 1983).

B - LES SULFOGLYCOLIPIDES

Les IgM monoclonales à activité anti-MAG possèdent une réactivité croisée avec les glycosphingolipides sulfatés à acide glucuronique (Ilyias et coll., 1984; Monaco et coll., 1990). L'épitope commun reconnu par les IgM anti-MAG serait un acide glucuronique sulfaté: le glucuronyl-3-sulfate (Ilyas et coll., 1986).

Cependant, Lieberman et coll. en 1985, proposent l'existence d'épitopes différents pour expliquer le cas des malades dont les anticorps se lient aux glycolipides sulfatés et non à la MAG.

En 1987, Kusunoki et coll. décrivent deux patients présentant une neuropathie et une dysglobulinémie monoclonale à IgM. Ces auteurs trouvent une réactivité des deux sérums avec le SGPG, le SGLPG, la MAG mais aussi une réactivité d'un des deux sérums avec un autre glycolipide qu'ils nomment le glycolipide X. Cette observation souligne la diversité des sites de liaison des IgM ayant une réactivité anticorps contre les glycolipides du nerf périphérique.

En 1992, Van Der Berg et coll. ont décrit un cas de positivité des anticorps anti-MAG sans réactivité SGPG associée. Ceci suggère que les anticorps anti-MAG ou anti-SGPG peuvent différer dans leur spécificité fine, voire dans leur activité biologique.

C - LES PROTÉINES AUTRES QUE LA MAG

Les anticorps anti-MAG et anti-SGPG interagissent également par l'intermédiaire du déterminant osidique antigénique avec des protéines à fonction adhésive : la glycoprotéine P₀ de la myéline du nerf périphérique (Bollensen et coll., 1988) et la N-CAM (Poltorak et coll., 1986).

Snipes et coll. ont individualisé en 1992 une nouvelle protéine comme cible potentielle des anticorps anti-nerf: la PMP-22.

D - LES GANGLIOSIDES

Des anticorps antigangliosides ont été découverts dans des cas de tableaux de "maladie du motoneurone" (Freddo et coll., 1986 ; Shy et coll., 1987 ; Pestronk et coll., 1988a et 1988b ; Latov et coll., 1988 ; Jauberteau et coll., 1990a; Santoro et coll., 1990).

Les "maladies du motoneurone" (MND ou "Motor Neuron Disease" pour les auteurs anglosaxons) sont des pathologies dans lesquelles les motoneurones sont inexorablement détruits. Bien que la physiopathogénie des MND reste inconnue, des découvertes récentes suggèrent une implication de mécanismes immunitaires, tout au moins dans certains cas de MND.

Ainsi Appel et coll. en 1986 mettent en évidence une incidence plus élevée de maladies autoimmunes dans les familles de patients atteints de SLA. Ces auteurs notent également des taux d'anticorps antithyroïdiens plus élevés de même qu'une surimpression de l'antigène Ia présent sur les lymphocytes T chez les sujets atteints d'une SLA. Ces résultats sont en faveur d'un possible mécanisme dysimmunitaire à l'origine de la SLA.

Les anticorps antigangliosides peuvent ou non être associés à une gammopathie monoclonale (Shy et coll., 1987) et il faut différencier plusieurs types de tableaux :

1 - Association MND et dysglobulinémie monoclonale :

- Shy et coll. en 1986 grâce à une étude sur de grandes séries de patients ont calculé une fréquence des protéines monoclonales égale à 4,8% dans les MND; Youger et coll. en 1991 l'estiment quant à eux à 9%.

Ce pourcentage augmente jusqu'à 43 % si l'on considère les patients présentant un lymphome associé à un tableau de maladie du motoneurone (Younger et coll., 1991).

Les protéines monoclonales décrites dans ce cadre appartiennent soit à la classe des IgM soit à celle des IgG. Ainsi, Shy et coll. en 1986, comptent 10 gammopathies monoclonales chez 206 patients atteints de MND : 4 de ces malades ont une IgM Kappa , 5 ont une IgG Kappa et 1 une IgG Lambda.

La spécificité de ces gammopathies monoclonales n'a pas été déterminée, notamment pour ce qui concerne leur éventuelle réactivité avec les gangliosides.

- Dans certains cas de gammopathie monoclonale associée à un tableau de MND, la recherche d'une réactivité antiganglioside est positive. Les anticorps antigangliosides appartenant à la classe des IgM se lient alors de façon spécifique aux gangliosides GM1, GD1b et asialo-GM1 (Freddo et coll., 1986; Jauberteau et coll., 1990a). L'épitope commun entre le GM1 et le GD1b est le Gal (β 1-3) GalNAc (β 1-4) (Latov et coll., 1988).

- Cependant, Willison et coll. (1993), en comparant une population témoin à une population de sujets atteints de maladie du motoneurone, ne trouvent pas de différence significative entre les deux pour ce qui concerne la présence d'un pic monoclonal ou la présence d'anticorps anti-GM1.

2 - Atteinte de la corne antérieure ou des racines motrices (neuropathie motrice avec bloc de conduction) et anticorps polyclonaux à activité anti-GM1 sans immunoglobuline monoclonale (Pestronk et coll., 1988a; 1988b; 1989; Shy et coll., 1990; Salazar-Grueso et coll., 1990).

A titre d'exemple, Pestronk et coll. (1988b), détectent des anticorps polyclonaux de type IgM antiGM1 dans 57 % des sérums de patients atteints de SLA.

3 - Cas particuliers :

Il faut, pour mémoire, citer un cas de neuropathie démyélinisante à prédominance sensitive associée à une gammopathie monoclonale IgM Kappa avec une activité anticorps dirigée contre les configurations disialosyl (Ilyas et coll., 1985).

Ben Younes-Chenouffi et coll. décrivent en 1992 un cas de neuropathie axonale avec atteinte de type sensori-motrice associée à une gammopathie monoclonale IgM avec réactivité anti-GD1b.

Des anticorps antigangliosides ont été décrits dans des cas de syndrome de Guillain-Barré (Ilyas et coll., 1988).

La responsabilité des anticorps antiganglioside dans la genèse de l'atteinte motrice, de même que le mécanisme d'action de ces anticorps restent obscurs. Nobile-Orazio et coll., en 1990, mettent en évidence des anticorps de type IgM anti-GM1 à un taux faible chez 7 % des sujets normaux et suggèrent que ces anticorps peuvent représenter un constituant normal du répertoire d'anticorps humains, avec une fréquence et un taux plus élevés chez les sujets ayant une MND ou une neuropathie.

D'après Latov et coll. (1990), les lymphocytes B qui produisent les anticorps anti-GM1 sont présents à la naissance et sont normalement supprimés. Dans certaines circonstances, ces cellules pourraient être activées et sécréter des auto-anticorps provoquant ainsi une neuropathie autoimmune.

Quelques arguments étayent le rôle pathogène joué par ces anticorps anti-gangliosides dans les MND :

- certains auteurs ont trouvé une corrélation entre le taux d'anticorps anti-gangliosides et l'état clinique (Pestronk et coll., 1988a; Latov et coll., 1990).

- d'autres ont injecté à un nerf sciatique de rat l'IgM sérique d'un malade présentant un tableau de sclérose latérale amyotrophique avec des blocs de conduction et des IgM anti-GM1. Ils ont reproduit les dépôts d'IgM au niveau des régions nodales et paranodales constatés chez le patient (Santoro et coll., 1990).

V - NEUROPATHIES ET DYSGLOBULINÉMIES. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE - RÉSULTATS DE NOTRE ÉTUDE

1 - NEUROPATHIES ASSOCIÉES AU MYÉLOMES

A - DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Le myélome multiple est une maladie maligne définie par une protéine monoclonale sérique supérieure à 35 g/l pour les IgG, 20 g/l pour les IgA, ou plus d'1 g/24 heures dans les urines pour les myélomes à chaînes légères, la présence de plus de 10% de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse et des lésions ostéolytiques. Le plasmocytome solitaire unique est une prolifération plasmocytaire unique, de localisation osseuse ou non, avec biopsie ostéomédullaire normale. Les myélomes ostéocondensants ont une définition radiologique et s'observent au cours d'un myélome multiple ou d'un plasmocytome solitaire.

Il est classique à l'heure actuelle de distinguer les neuropathies associées à un myélome multiple ou maladie de Kahler de celles associées à un myélome ostéocondensant. En effet, ces deux types de neuropathies diffèrent par leur prévalence, par le tableau clinique qui les accompagne, par la localisation et le type des lésions, par l'immunoglobuline pathologique et notamment par sa chaîne légère, de même que par leur évolution.

1) NEUROPATHIE DANS LE CADRE D'UN MYÉLOME MULTIPLE

La prévalence des neuropathies associées à une maladie de Kahler est estimée à 3 à 5

% si l'on se base sur des critères cliniques dans le cadre d'enquêtes rétrospectives. Elle passe à 13 % dans les enquêtes prospectives, toujours basées sur des critères cliniques, et peut aller jusqu'à 30 à 40 % si l'on se réfère à des critères électrophysiologiques ou morphologiques (Kelly et coll., 1985).

Elles seraient moins fréquentes dans les myélomes à chaînes légères mais quelques cas ont été décrits (Pelligrini et coll., 1981; Borges et coll., 1985; Elder et coll., 1987).

Ces neuropathies ont un point commun : elles évoluent indépendamment de la maladie hématologique. Il faut distinguer :

- les neuropathies du myélome sans amylose,
- les neuropathies du myélome avec amylose.

a - Les neuropathies du myélome sans amylose

Ces neuropathies forment un groupe hétérogène souvent comparé à celui constitué par les différents types de neuropathie paranéoplasique (Kelly et coll., 1981a).

3 tableaux sont classiques :

1 - Polynévrite sensitivo-motrice

L'atteinte est modérée et secondaire à une dégénérescence axonale.

L'évolution se fait de façon lentement progressive.

2 - Neuropathie sensitive pure rappelant le type Denny-Brown.

L'atteinte ressemble à celle rencontrée au cours des cancers anaplasiques à petites cellules du poumon. Il n'existe pas ou peu d'atteinte motrice, mais par contre on a une perte au niveau des fibres proprioceptives.

3 - Polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire aiguë (type Guillain-Barré) ou chronique d'évolution monophasique ou à rechutes.

A côté de ces trois types majeurs de neuropathies, on peut citer quelques autres

atteintes plus rares : tableau évoquant une atteinte de la corne antérieure (Rudnicki et coll., 1987), neuropathie motrice pure (Kelly et coll., 1981a), atteinte des nerfs craniens par ostéolyse ou infiltration plasmocytaire (Forrett - Kaminsky et coll., 1991). De même, certains tableaux cliniques peuvent rappeler ceux décrits dans le cadre d'un POEMS syndrome (voir plus loin).

Les neuropathies dysglobulinémiques à IgA au cours des myélomes ostéolytiques seraient plus particulièrement douloureuses (Venezy, 1990).

Le plus souvent, la neuropathie annonce le début du myélome et c'est la recherche de la cause de la neuropathie qui conduit au diagnostic de maladie de Kahler (Kelly et coll., 1985).

L'évolution de l'atteinte nerveuse est habituellement indépendante de l'évolution de la maladie hématologique et les différents traitements utilisés notamment les cytotoxiques restent sans effet sur ces neuropathies qui semblent évoluer pour leur propre compte (Kelly et coll., 1985).

L'étude des biopsies nerveuses montre la prédominance de l'atteinte axonale, mais des atteintes mixtes ont été décrites (Vital et coll., 1982). Les neuropathies type Guillain-Barré sont associées à une démyélinisation segmentaire alors que les autres seraient plutôt liées à un mécanisme axonal. L'équipe de Ohi (1985), par l'étude ultrastructurale, confirme l'hypothèse d'une atteinte axonale primitive suivie d'une démyélinisation segmentaire, ceci autant dans les cas de myélome multiple que dans le cas de myélome ostéocondensant.

Le mécanisme pathogénique reste obscur. En 1981, au vu d'un dossier de myélome à chaînes légères, Pellegrini et coll. évoquent une possible interférence métabolique entre la chaîne légère pathologique et le flux axonal des fibres nerveuses atteintes.

b - Neuropathies du myélome avec amylose

En 1981, Kelly et coll., sur une série de 10 malades atteints de myélome multiple et de neuropathie, trouvent 4 cas d'amylose systémique. En 1982, Vital et coll., quant à eux, sur 12 patients présentant le même tableau, ne comptent qu'un cas de dépôts amyloïdes dans l'endoneurium. (A noter que dans un deuxième cas, des dépôts amyloïdes sont découverts au niveau du muscle et dans un troisième cas ils sont présents au niveau de la paroi gastrique). En 1985, dans une nouvelle publication, Kelly et coll. comptent 20 % de NP dues à l'amylose chez des malades souffrant d'un Kahler et d'une neuropathie.

Bien que les avis divergent sur la prévalence des neuropathies amyloïdes chez les sujets présentant un myélome multiple, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que :

1 - Le tableau clinique ne diffère pas de celui rencontré au cours des neuropathies avec amylose primitive (un chapitre sera consacré aux neuropathies associées aux amyloses primitives).

2 - Le pronostic de ces neuropathies est généralement défavorable : elles évoluent vers l'aggravation malgré le traitement du myélome.

3 - Ce type de neuropathie n'a pas été décrit au cours des myélomes ostéocondensants ou des plasmocytomes solitaires.

2) NEUROPATHIES DANS LE CADRE D'UN MYÉLOME
OSTÉOCONDENSANT

Les myélomes ostéocondensants représentent moins de 3 % des myélomes mais une neuropathie s'y développe dans près de 50 % des cas (Kelly et coll. 1983).

Les neuropathies observées au cours des myélomes ostéocondensants forment un groupe homogène auquel on rattache actuellement les neuropathies associées aux plasmocytomes solitaires osseux ou extra-osseux (Asbury et coll., 1986).

L'atteinte nerveuse périphérique réalise un tableau de polyradiculonévrite chronique, à forte participation démyélinisante (Kelly et coll., 1983). La chaîne légère de l'immunoglobuline est presque toujours de type lambda. Une ou plusieurs manifestations systémiques du syndrome POEMS ("Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes") accompagnent la neuropathie. Ce syndrome sera étudié dans un chapitre à part.

Les principales différences entre les neuropathies non amyloïdes du myélome multiple et les neuropathies du myélome ostéocondensant sont résumées dans le tableau (d'après Ohi et coll., 1985, repris par Gherardi et coll., 1988).

Il faut noter la particulière efficacité du traitement de la cause sur la neuropathie.

Tableau n°2 : Caractères différentiels entre les neuropathies non amyloïdes du myélome multiple et celles du myélome ostéocondensant

(d'après Ohi et coll., 1985; repris par Gherardi et coll., 1988)

	NP non amyloïde du MM	NP du MO
Age de survenue	sujets âgés	sujets d'âge moyen
Fréquence de la NP	Environ 5 %	de 30 à 50 %
Mécanisme élémentaire de la NP	habituellement axonal chronique	nettement démýélinisant
Présence de signes systémiques du syndrome POEMS	non	oui
Présence de la protéine monoclonale (sang ou urine)	environ 98 % des cas	de 80 % à 90 % des cas
Type de la chaîne légère	Kappa / Lambda : 2/1	Lambda
Moelle osseuse à distance des lésions	envahie	normale ou réactionnelle
Siège des lésions	ossature axiale, crâne, extrémités des membres	ossature axiale, para-axiale
Réponse au traitement	non	oui

B - RESULTATS DE NOTRE ÉTUDE (cf tableau n°3)

1) RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Dans notre série de 53 patients, 7 patients atteints de myélome multiple ont présenté une neuropathie. Il s'agit de 2 femmes et de 5 hommes âgés de 43 à 89 ans.

L'âge moyen d'apparition de la neuropathie est de 69 ans.

Parmi ces myélomes, 4 sont à IgG dont un à chaîne légère lambda, 2 à IgA kappa et 1 à chaînes légères lambda.

Chez les 7 patients, l'atteinte neurologique est survenue soit après le diagnostic de la maladie hématologique (trois intervalles de un an et un de deux ans) soit de façon concomitante (trois cas). Ceci va à l'encontre des constatations de Kelly et coll. (1985). En effet, chez la plupart de leurs malades, la neuropathie précède et même permet le diagnostic de myélome multiple.

Il faut souligner que les deux cas de polyradiculonévrite sont apparus en même temps que la maladie hématologique (cas Pluya. et Ducour.).

On retrouve les trois grands types cliniques décrits par Kelly et coll. (1981) :

- deux cas de polynévritessensitivo-motrices (cas Thér. et Poincen.),
- deux cas de polynévrite sensitive (cas Zou. et Jam.),
- deux cas de polyradiculonévrite (cas Pluya. et Ducour.).

Une patiente présente une multinévrite sensitivo-motrice (cas Leric.). On note un cas de tremblement (cas Ducour.).

Tableau n° 3							
	LERIC. (F)	THÉR. (M)	DU COUR. (M)	POINCEN. (M)	ZOU. (M)	PLUYA. (M)	JAM. (F)
Age début NP	73 ans	54 ans	69 ans	75 ans	44 ans	73 ans	89 ans
Age découverte dysglob.	72 ans	52 ans	69 ans	74 ans	43 ans	73 ans	89 ans
Intervalle	+ 1 an	+ 2 ans	0	+ 1 an	+ 1 an	0	0
Neuropathie	Multinévrite SM	Polynévrite SM	Polyradiculonévrite SM	Polynévrite SM	Polynévrite sensitive	Polyradiculonévrite SM	Polynévrite sensitive
Tremblement	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Particularité (s)	/	/	Troubles de la conscience	/	/	/	/
Ig	IgG	IgG	IgA	Myélome à chaînes	IgA	IgG	IgG
Chaîne lourde	Kappa	Kappa	Kappa	légères lambda	Kappa	Lambda	Kappa
Immunofluorescence ind.	/	-	/	-	-	-	/
Anticorps anti-nerf	/	/	/	- anti SGPG	/	/	/
Autres anticorps circulants	Cryoglobuline	/	/	/	/	/	/
Biopsie	Atteinte mixte dépôts d'Ig	Atteinte axonale dépôts	Atteinte mixte dépôts d'Ig	Atteinte mixte (gros fibres ++)	Normale	Atteinte mixte à prédominance démyélinisante	Atteinte mixte à prédominance démyélinisante
Immunofluorescence dir.	/	+ gamma kappa	-	-	/	-	-
Traitements							
Plasmaphèreses	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
Immunosuppresseurs	vincristine melphalan	cyclophosphamide melphalan	cyclophosphamide melphalan	vincristine adriamycine	melphalan vincristine	cyclophosphamide lomustine-melphalan	melphalan vincristine
Corticoïdes	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Evolution	DCD 79 ans	PDV	DCD 69 ans	DCD 76 ans	Amélioration	DCD 74 ans	DCD 90 ans
Maladie hématologique	Maladie de Kahler	Maladie de Kahler	Maladie de Kahler	Maladie de Kahler	Maladie de Kahler	Maladie de Kahler	Maladie de Kahler
Classification et mécanismes	LIEN DIRECT dépôts d'Ig	LIEN DIRECT dépôts d'Ig	LIEN DIRECT dépôts d'Ig	PAS DE LIEN (amélioration après arrêt vincristine)	PAS DE LIEN (amélioration après arrêt vincristine)	LIEN INDIRECT	LIEN DOUTEUX

Les types de lésions retrouvés à la biopsie neuro-musculaire diffèrent de ceux décrits dans la littérature où prédomine l'atteinte axonale. En effet, on compte cinq cas d'atteinte mixte à prédominance démyélinisante, un cas d'atteinte axonale pure (cas Ther.) et une biopsie normale (cas Zou.). Les colorations spécifiques n'ont jamais révélé d'amylose.

Des dépôts d'immunoglobulines ont été retrouvés dans trois cas (cas Leric., Ducour. et Thér.). Cinq immunofluorescences directes (IFD) ont été pratiquées. Une seule s'est révélée positive avec la chaîne légère Kappa chez le malade Thér. pour lequel des dépôts d'immunoglobulines avaient été observés. Les dépôts du cas Leric. étaient de trop petite taille pour être détectables en IFD. Le troisième cas présentant des dépôts à la biopsie nerveuse a également une IFD négative.

Les quatre immunofluorescences indirectes (IFI) réalisées sont négatives, de même que la recherche des anticorps anti-myéline faite dans un cas (Poincen.). Ceci n'est pas surprenant étant donné la nature des immunoglobulines monoclonales de ces myélomes.

Il faut souligner qu'une des malades (Leric.) présentait une cryoglobulinémie positive de même classe et de même chaîne légère que la gammopathie monoclonale. En microscopie électronique, le cryoprécipité et les dépôts dans l'endonèvre avaient la même structure.

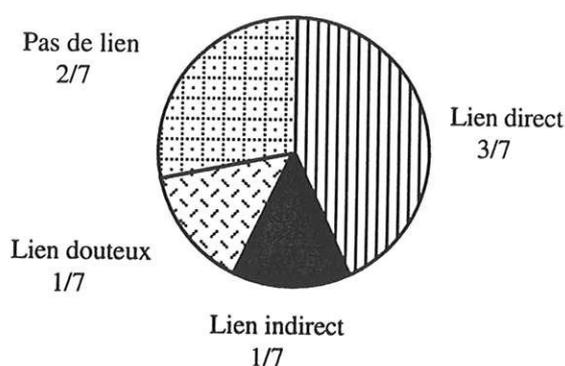
Il est difficile dans notre étude de se pencher sur l'évolution et sur les effets des différentes thérapeutiques, pour comparer notamment les évolutions respectives de la neuropathie et de la maladie hématologique, ceci en raison des décès prématurés des malades.

(NB : Un malade a présenté un myélome ostéocondensant et a été étudié avec les POEMS).

2) RÉSULTATS DU CLASSEMENT PAR LIENS

Les sept malades ont été classés ainsi :

- 3 "liens directs" en raison des dépôts d'immunoglobulines (cas Leric., Ducour. et Thér.),
- 2 "pas de lien" car la neuropathie s'est améliorée après l'arrêt de la vincristine (cas Poincen. et Zou.),
- 1 "lien indirect" par mécanisme supposé dysimmunitaire (cas Pluya.),
- 1 lien douteux ayant une autre cause possible de neuropathie (cas Jam.).



Il est difficile de tirer des conclusions générales vu le petit nombre de patients, mais certaines constatations s'imposent :

- l'âge de début de la neuropathie chez les malades présentant un myélome multiple ne semble pas favoriser l'appartenance à un groupe particulier concernant l'étude des liens.

- l'intervalle de temps séparant le début de la neuropathie et le début de la maladie hématologique paraît plus intéressant à étudier : ainsi les neuropathies classées "pas de lien", imputées au traitement par vincristine, sont survenues toutes deux environ un an après l'instauration de la thérapeutique (cas Poincen. et Zou.); les neuropathies classées "lien direct" en rapport avec les dépôts d'immunoglobulines ont débuté après le myélome (cas Leric. et Thér.) ou en même temps (cas Ducour.); quant à la neuropathie classée "lien indirect", son apparition est concomitante du début de la maladie hématologique (cas Pluya.).

- le type d'atteinte neurologique ne parait pas spécifique d'un groupe, sauf pour le groupe classé "lien indirect" (mais le tableau clinique neurologique constitue un des critères pour la classification des patients à l'intérieur de ce groupe).

- le type des immunoglobulines monoclonales ne semble pas corrélé à l'appartenance d'un groupe particulier.

- le pronostic se révèle défavorable dans tous les groupes de patients.

2 - NEUROPATHIES DANS LE CADRE D'UN POEMS

A - DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Le POEMS syndrome associe plusieurs signes "Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes". Il est parfois nommé syndrome de Crow-Fukase, notamment par les auteurs Japonais. En effet, le premier cas a été présenté en 1968 à une conférence sous la direction du Professeur Fukase (Shimpo et coll., 1968). En 1956, Crow avait déjà décrit un cas similaire.

On note une nette prédominance masculine. Le sex-ratio est d'environ 2/1 (Nakanishi et coll., 1984).

L'âge du début des symptômes se situe entre 40 et 50 ans. Nakanishi et coll. sur leur série de 102 cas au Japon trouvent un âge moyen de 46 ans.

Généralement, les investigations étiologiques de la neuropathie conduisent au diagnostic. Kelly et coll., en 1983, constatent que les patients présentent des signes neurologiques en moyenne 20 mois avant le diagnostic. L'état général est bien conservé chez la plupart des patients.

La neuropathie réalise un tableau de PRCI à prédominance motrice. La face est rarement touchée et l'atteinte des fonctions végétatives est exceptionnelle.

La biopsie nerveuse met en évidence une perte des fibres myélinisées de tout calibre épargnant les fibres amyéliniques. Des études effectuées en microscopie électronique ont montré un aspect particulier de la myéline qui apparaît incompacte ("uncompacted myelin lamellae" des auteurs anglo-saxons). Ce type de lésions n'est pas spécifique et peut être retrouvé dans d'autres pathologies comme le syndrome de Guillain-Barré (Vallat et coll., 1993) ou les PRCI (Vital et coll., 1986).

Plusieurs lésions radiologiques accompagnent le POEMS : images ostéocondensantes multiples, image unique (plasmocytome solitaire) lytique ou condensante. Nakanishi et coll. (1984), sur 50 patients chez lesquels les lésions radiologiques ont été recherchées, trouvent 50 % de lésion solitaire.

Contrairement au myélome multiple, aucune douleur n'attire l'attention sur d'éventuelles lésions qui sont volontiers découvertes à l'occasion de radiographies de routine. Elle siègent le plus souvent au niveau des os du tronc : rachis, côtes, bassin et épargnent les extrémités et le crâne (Kelly et coll., 1983).

En 1992, Miralles et coll. remettent en cause le concept de myélome ostéocondensant qu'ils intègrent dans le cadre du POEMS syndrome.

La particularité du POEMS syndrome tient aux manifestations systémiques qui l'accompagnent. Le plus fréquemment sont rencontrées des **oedèmes périphériques** (95 % des cas de Nakanishi et coll.), une **hyperpigmentation** (91% des cas de Nakanishi et coll.), une **protéine monoclonale** (82 % des cas de Nakanishi et coll.), une **hépatomégalie** (86 % des cas de Nakanishi et coll.), une **gynécomastie** (72 % des cas de Nakanishi et coll.). Il faut souligner que les pourcentages sus-cités concernent des cas Japonais. Ceux-ci diffèrent des autres cas décrits par le caractère habituellement complet ou quasi-complet du tableau (Nakanishi et coll., 1984) c'est à dire qu'il existe au moins cinq signes appartenant au POEMS dans le tableau clinique présenté par le patient.

Outre les signes déjà décrits, le POEMS regroupe des **endocrinopathies** diverses (impuissance, aménorrhée, intolérance aux hydrates de carbone), des **modifications cutanées** (hypertrichose, hyperhydrose), une **hypertrophie de certains organes** (splénomégalie, lymphadénopathie). Les principaux caractères cliniques et paracliniques du POEMS syndrome sont regroupés dans le tableau n°4 (d'après Gherardi et coll., 1988).

Dans environ 3/4 des cas est retrouvée une protéine monoclonale de **type IgG ou IgA, avec une chaîne légère lambda** (Kelly et coll., 1983 ; Miralles et coll., 1992). Malgré tout, Nakanishi et coll. décrivent en 1984 un cas de protéine monoclonale de type IgM ainsi qu'un cas d'IgG Kappa . La série de Miralles et coll. (1992) comprend également un cas d'IgG Kappa .

L'étude du LCR met en évidence une **protéinorachie élevée** (supérieure à 0,5 g/l dans 98 % des patients de la série de Nakanishi et coll.).

Le POEMS syndrome, remarquable par ses identités clinique et paraclinique, se distingue également par son évolution. Celle-ci est particulièrement favorable en cas de lésion unique traitée par radiothérapie et/ou exérèse chirurgicale (Kelly et coll., 1983).

Les lésions multiples sont de plus mauvais pronostic malgré la chimiothérapie à visée immunosuppressive (Kelly et coll., 1983).

Le mécanisme physiopathogénique du POEMS syndrome reste obscur. Nakanishi et coll. ont mis en évidence la notion d'exposition à des substances toxiques comme le trichloroéthylène, notamment chez les patients présentant un POEMS syndrome associé à une gammopathie monoclonale.

Reulecke et coll. (1988) incriminent la protéine monoclonale qui aurait une activité anticorps dirigée contre l'hypophyse. En effet, d'après les auteurs, la protéine monoclonale semble être le facteur primordial car les symptômes diminuent, voire disparaissent après le traitement de la gammopathie. Les atteintes systémiques résulteraient d'une atteinte primitive de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Tableau n°4 : Principaux caractères cliniques et paracliniques du syndrome POEMS
 (d'après Bardwick, Zvaifler et al., 1983 ; Kelly, Kyle et al., 1983 ;
 Zea-Mendoza, Alonso-Ruiz et al., 1984 ; Nakanishi, Sobue et al., 1984).

Tableau récapitulatif à propos de 167 cas.

	Nombre de patients	Pourcentage
Sexe (M/F)	116/51	M : 69 %
Atteinte neurologique :		
Neuropathie périphérique	166/167	99%
Hyperprotéinorachie	149/153	97%
Oedème papillaire	88/144	61%
Organomégalie :		
Hépatomégalie	118/154	77%
Splénomégalie	60/150	40%
Lymphadénopathie	96/153	62%
Aspect "Castleman-like" du ganglion	19/30	63%
Endocrinopathie :		
Impuissance/Hypogonadisme	65/87	75%
Aménorrhée	19/25	76%
Gynécomastie	73/109	67%
Intolérance au glucose	51/132	39%
Hypothyroïdie	07 26	26%
Modifications cutanées :		
Hyperpigmentation	149/165	90%
Peau épaissie	97/118	82%
Hyperhydrose	27/39	78%
Hypertrichose	113/149	76%
Atteinte hématologique :		
Immunoglobuline monoclonale	111/155	72%
Chaîne légère lambda	99/104	95%
Chaîne légère kappa	5/104	5%
Plasmocytose médullaire > 5 %	45/140	32%
Lésions d'ostéosclérose	94/167	56%
Polyglobulie et/ou thrombocytose	45/158	28%
Autres caractères :		
Oedèmes périphériques et/ou ascite	134/155	86%
Epanchement pleural et/ou péricardique	45/116	39%
Fièvre	70/126	56%
Hippocratisme digital	63/121	52%

Il faut noter la relation étroite existant entre le POEMS et l'**hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire ou maladie de Castleman**. Nakanishi et coll. (1984), sur 104 patients présentant un POEMS, examinent histologiquement trente ganglions. Ils comptent 19 cas de caractéristiques histologiques semblables à la maladie de Castleman. La maladie de Castleman est une prolifération lymphoïde d'origine inconnue caractérisée histologiquement par une hyperplasie angiofolliculaire qui peut être localisée à un groupe ganglionnaire ou toucher l'ensemble du système lymphoïde (Gherardi et coll., 1988). On distingue des formes sans et avec forte composante plasmocytaire interfolliculaire, ou formes localisées et généralisées. Des lymphomes, des plasmocytomes, des sarcomes de Kaposi ont été décrits chez des patients présentant la forme généralisée. De plus, des anomalies ganglionnaires ressemblant à la maladie de Castleman ont été rapportées dans des cas de Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise (Harris et coll., 1984 ; Lachant et coll., 1985 ; Mahieux et coll., 1991).

Les relations qui lient le POEMS et la maladie de Castleman sont complexes :

- dysglobulinémie existant dans les deux cas : généralement polyclonale dans la maladie de Castleman et monoclonale dans le POEMS, mais une composante monoclonale peut se rencontrer dans le Castleman notamment dans sa forme diffuse de même qu'une composante polyclonale peut se rencontrer dans le POEMS.
- neuropathie type PRCI présente dans les deux cas plus souvent associée aux formes diffuses de la maladie de Castleman.
- un ensemble de manifestations systémiques accompagne les deux pathologies.
- le traitement dans les deux cas peut conduire à la guérison ou tout au moins à une nette amélioration clinique.

Une observation de Lapresle et coll. (1986) montre les relations étroites qui unissent les deux pathologies. Ces auteurs décrivent en effet un cas français de POEMS avec mastocytose osseuse secondaire à une hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire de Castleman. L'étude immunochimique montre la sécrétion d'IgA λ par les plasmocytes retrouvés à ce

niveau, composante IgA λ présente également dans le sérum. Les auteurs en concluent qu'en l'absence de myélome, la sécrétion de l'immunoglobuline anormale avait pour origine l'hyperplasie angiofolliculaire.

Dans le Case Report 10-1987, Harris souligne le fait que les deux pathologies (POEMS et forme généralisée de Castleman) peuvent être en relation bien que non semblables, car la plupart des malades atteints d'hyperplasie angiofolliculaire ne présentent pas les caractères du POEMS. Il propose par ailleurs un mécanisme dysimmunitaire à la base de la maladie de Castleman : l'apparition de follicules anormaux et la prolifération des vaisseaux indiqueraient que le ganglion répond inefficacement à une stimulation et ce, soit de façon localisée, soit de façon diffuse pouvant évoluer vers un lymphome ou autre dyscrasie plasmocytaire. Cette hypothèse dysimmunitaire est de nouveau discutée dans le Case Report 39-1990. Celui-ci décrit un tableau de polyradiculonévrite secondaire à une maladie de Hodgkin. La particularité de ce dossier est liée au fait qu'au niveau histologique sont trouvées à la fois les caractéristiques d'une maladie de Hodgkin de type cellulaire mixte et celles d'une hyperplasie angiofolliculaire.

Certains auteurs, comme Hanson et coll. (1988), pensent que le virus d'Epstein-Barr pourrait être impliqué dans le mécanisme de la maladie de Castleman. D'autres, comme Donaghy et coll. (1989), proposent quant à eux, un mécanisme de vasculopathie diffuse peut-être en rapport avec la présence d'un facteur circulant de prolifération vasculaire.

B - RÉSULTATS DE NOTRE ÉTUDE (cf tableaux n°5 et n°6)

1) RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Quatre patients de notre série ont un POEMS syndrome. Il s'agit d'une femme et de trois hommes. On retrouve donc le sex-ratio généralement décrit dans la littérature.

L'âge moyen d'apparition de la neuropathie est de 60 ans, et ceci confirme le plus jeune âge des patients atteints d'un POEMS par rapport à ceux atteints d'un myélome multiple (âge moyen de 69 ans dans notre série), bien que nos patients soient plus âgés que ceux de Nakanishi et coll. qui comptent un âge moyen de 46 ans.

Dans un cas (Gadre.), la neuropathie précède la découverte de la dysglobulinémie monoclonale de 3 ans; dans un autre cas (Lafeuil.), la neuropathie est révélatrice et conduit au diagnostic; dans le troisième cas (Mat.), la neuropathie débute 4 ans après le diagnostic hématologique; enfin le quatrième cas (Lapar.) est particulier dans la mesure où la dysglobulinémie monoclonale n'a pas été découverte du vivant du patient, mais après sa mort, sur du sérum congelé, par la technique de l'immunoblotting.

Excepté pour un malade (cas Mat.), nous vérifions la notion selon laquelle la neuropathie conduit généralement au diagnostic.

Au niveau neurologique, trois malades sur quatre montrent le tableau classiquement décrit de polyradiculonévrite. Quant au dernier (cas Lapar.), il présente une multinévrite. Un cas de multinévrite dans le cadre d'un POEMS a été décrit par Gherardi et coll. en 1989, mais ceci est peu fréquent.

Il existe un cas (Lafeuil.) d'atteinte du système nerveux autonome avec épisodes d'hypotension et sueurs. Ce malade souffre également d'une incontinence urinaire. Ceci est exceptionnel dans le cadre d'un POEMS, mais le sujet Lafeuil. a un diabète, maladie reconnue pour provoquer des atteintes végétatives.

	MAT. (M)	LAFEUIL. (M)	LAPAR. (M)	GADRE. (F)
Tableau n° 5				
Age début NP	55 ans	62 ans	63 ans	59 ans
Age découverte dysglob.	51 ans	62 ans	Dysglobulinémie non découverte du vivant du patient	62 ans
Intervalle	+ 4 ans	0	0	- 3 ans
Neuropathie	Polyradiculonévrite	Polyradiculonévrite	Multinévrite	Polyradiculonévrite
Tremblement	/	non	non	non
Particularité(s)	Eléments du POEMS	Eléments du POEMS Neuropathie révélatrice Episodes d'hypotension Rétention urinaire	Eléments du POEMS	Eléments du POEMS
Ig	IgG	IgG	(à l'immunoblotting)	IgA
Chaîne lourde	Kappa	Kappa	IgG Lambda	Lambda
Chaîne légère	/	+ gamma C3d	+ IgA et IgM	-
Immunofluorescence ind.	/	+ anti-SGPG	/	/
Anticorps anti-nerf	/	/	FAN + au 1/512è	/
Autres anticorps circulants	/	/	fluorescence mouchetée	/
Biopsie	Démyélinisation	Démyélinisation	Atteinte mixte	Atteinte essentiellement démyélinisante
Immunofluorescence dir.	-	-	-	-
Traitements				
Plasmaphèreses	non	non	oui	oui
Immunosuppresseurs	lomustine - melphalan cyclophosphamide	non	vincristine	non
Corticoïdes	Oui	non	non	oui
Evolution	DCD à 58 ans	amélioration	DCD à 64 ans	autre traitement : tamoxifène DCD à 64 ans
Maladie hématologique	POEMS dans le cadre d'un lymphome immunoblastique	POEMS	POEMS	POEMS
Classification et mécanismes	LIEN DIRECT	LIEN DIRECT	LIEN DIRECT	LIEN DIRECT

Tableau n° 6					
	MAT. (M)	LAFEUIL. (M)	LAPAR. (M)	GADRE. (F)	
NEUROPATHIE	Polyradiculonévrite	Polyradiculonévrite	Multinévrite	Polyradiculonévrite	
ORGANOMEGALIE	/	/	/	Hépatosplénomégalie	
ENDOCRINOPATHIES	Intolérance au glucose	Diabète NID Atrophie gonadique et des OGE Hypotestostéronémie Augmentation de la FSH et de la LH	Gynécomastie Insuffisance surrénalienne Testicules d'échostructure remaniée Hétérogénéité de la glande thyroïde	/	
MODIFICATIONS CUTANÉES	Eruption mélanodermique du visage	Parapsoriasis en plaques	Mélanodermie	/	
COMPOSANTE MONOCLONALE	IgG Kappa	IgG Kappa	IgG Lambda (à l'immunoblotting)	IgA Lambda	
AUTRES ELEMENTS DU POEMS	Hyperprotéinorachie Péricardite OMI	Hyperprotéinorachie	Hyperprotéinorachie Lésions ostéocondensantes	Hyperprotéinorachie Plasmocytome osseux Oedème papillaire Syndrome de Raynaud	
AUTRES PARTICULARITÉS	Lymphome immunoblastique	LLC Syndrome de Goujerot-Sjögren	/	/	

Les quatre patients possèdent tous au moins cinq des manifestations cliniques décrites dans le POEMS, réalisant ainsi le tableau dit "complet" généralement décrit dans les séries Japonaises.

La neuropathie et la dysglobulinémie monoclonale mises à part, seul un autre élément du POEMS syndrome est retrouvé de façon constante chez les 4 sujets: l'hyperprotéïnorachie. 3 patients sur 4 ont présenté à la fois une endocrinopathie et une atteinte cutanée (cas Mat., Lafeuil. et Lapar.). Il faut également noter 2 cas d'intolérance aux hydrates de carbone (cas Mat. et Lafeuil.), deux cas de lésions osseuses (cas Lapar. et Gadre.) : un plasmocytome osseux dans un cas et des lésions ostéocondensantes multiples dans l'autre.

Pour ce qui concerne les immunoglobulines, elles appartiennent à la classe des IgG (3 cas sur 4) et à la classe des IgA (1 cas) classiquement retrouvées. Il est par contre assez inhabituel de découvrir, dans le cadre d'un POEMS syndrome, 2 cas (Mat. et Lafeuil.) de chaîne légère de type kappa. De tels cas n'ont été décrits que de façon exceptionnelle (Nakanishi et coll., 1984).

Il faut souligner qu'une gammopathie monoclonale n'a été détectée qu'après le décès du patient (cas Lapar.) sur du sérum congelé et ce grâce à l'immunoblotting. Cet examen avait été demandé au vu du tableau clinique particulièrement évocateur de POEMS syndrome.

La BN, dans trois cas, met en évidence une atteinte essentiellement démyélinisante (cas Mat., Lafeuil. et Gadre.); dans le dernier cas (Lapar.) l'atteinte est mixte. Aucune des 4 BN ne montre l'aspect de myéline incompacte souvent associé à ce type de pathologie.

Chez les 3 patients décédés, aucune analyse ganglionnaire n'a été réalisée à la recherche d'une possible maladie de Castleman.

Trois de ces malades sont morts respectivement 1 an, 3 ans, et 5 ans après le début de la neuropathie. Ces trois patients s'étaient aggravés malgré les différents traitements prescrits (cf tableau n°5).

Nous avons hésité à classer une autre patiente (cas Queyr.) dans le groupe des POEMS. Cette malade présente en effet plusieurs éléments du POEMS :

- une polynévrite mais celle-ci est sensitive, ce qui n'est pas classique. Nakanishi et coll. (1984) dans sa série comprenant 102 patients n'ont rencontré aucune neuropathie sensitive pure.

- une gammopathie monoclonale de type IgM kappa . Une IgM peut être trouvée dans le cadre d'un POEMS, mais de façon rarissime (Nakanishi et coll., 1984 ; Miralles et coll., 1992). De plus, la chaîne légère est une chaîne kappa , ce qui est également inhabituel.

- des anomalies endocriniennes : intolérance aux hydrates de carbone et hyperprolactinémie.

- un aspect ardoisé du visage.

- une splénomégalie (mais qui peut être expliquée par l'existence d'une leucémie lymphoïde chronique).

En plus de tous ces éléments, la patiente Queyr. souffre d'un syndrome de Goujerot-Sjögren et d'une leucémie lymphoïde chronique. La biopsie nerveuse met en évidence des élargissements des lamelles de myéline. L'IFD et l'IFI sont positives, avec positivité aussi des anticorps antimyéline de type anti-SGPG et antisulfatides. Ceci n'a, à notre connaissance, jamais été décrit dans le cadre d'un POEMS syndrome.

Au total, le cas Queyr. associe des signes pouvant faire discuter un POEMS syndrome mais des caractéristiques atypiques telles que nous ne l'avons pas classé dans ce groupe.

2) RÉSULTATS DU CLASSEMENT PAR LIENS

Les 4 malades présentant un POEMS sont inclus dans le groupe "lien direct" de notre classification.

3 - NEUROPATHIES ASSOCIÉES AUX MALADIES MALIGNES LYMPHOPROLIFÉRATIVES

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont définis à l'heure actuelle comme des proliférations lymphoïdes malignes dont la population lymphocytaire monotypique peut être B ou T.

En nous basant sur la classification de Kiel et la Working Formulation (Tableau n°7), nous avons regroupé dans ce chapitre les cas de lymphomes B: leucémie lymphoïde chronique (LLC), maladies de Waldenström et des autres types de LMNH. Il nous semble en effet logique de rassembler ces pathologies du fait de leur ressemblance au niveau anatomo-pathologique.

A - DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les cas de neuropathies au cours des LMNH ne sont pas rares (Sumi et coll., 1983 ; Shoenfeld et coll., 1983 ; Kuroda et coll., 1989 ; Thomas et coll., 1990). Les tableaux décrits varient énormément : multinévrites, mononévrites, polyradiculonévrites, polynévrites sensitivo-motrices ou uniquement motrices.

Différents mécanismes sont généralement admis pour expliquer ces neuropathies après avoir éliminé toute cause iatrogène: compression, invasion nerveuse périphérique par le processus lymphomateux décrit sous le nom discuté de "neurolymphomatose", lésions inflammatoires auto-immunes, atteinte paranéoplasique.

**Tableau n° 7 : CLASSIFICATIONS ACTUELLES SIMPLIFIÉES
DES LMNH**

Working Formulation

Kiel

(B)

FAIBLE MALIGNITE

- . LM lymphocytaire - LLC
- . LM lymphoplasmocytaire (Waldenström)
- . LM centroblastique - centrocytaire

MALIGNITE

INTERMEDIAIRE

- . LM centroblastique - centrocytaire
- . LM centrocytaire

GRANDE MALIGNITE

- . LM immunoblastique

Si l'on se place en dehors du cadre de la maladie de Waldenström, la triple association neuropathie-gammapathie monoclonale-lymphome se révèle peu fréquente, voire exceptionnelle.

En 1987, Ince et coll. décrivent un cas de neuropathie démyélinisante sensitivo-motrice due à un lymphome localisé initialement au niveau du nerf périphérique qui se généralise 7 ans plus tard avec production monoclonale d'IgM Kappa .

L'infiltrat nerveux lymphomateux de la biopsie initiale exprimait déjà la monotypie IgM Kappa .

En 1989, dans sa série faite en vue de tester les anticorps anti-MAG, Nobile-Orazio et coll. incluent 3 patients présentant un lymphome malin non hodgkinien et une gammapathie à IgM. La recherche d'anticorps anti-MAG est négative chez les 3 malades.

En fait, il semble que les patients atteints de LLC ou de lymphome lymphocytaire à petites cellules ont plus de chance d'avoir une immunoglobuline monoclonale circulante qui peut ne pas être détectée par l'électrophorèse standard (Qian et coll., 1984). Ces immunoglobulines, notamment si elles appartiennent à la classe des IgM, peuvent avoir une activité anti-myéline, et particulièrement anti-MAG. Ceci a déjà été décrit par Latov et coll. en 1987 dans le cadre d'une LLC.

Même en dehors d'une immunoglobuline circulante, une action locale des lymphocytes B avec production in situ d'anticorps n'est pas exclue (Thomas et coll., 1990).

La maladie de Waldenström est une prolifération de lymphocytes B envahissant la moelle osseuse et produisant une IgM monoclonale avec un taux circulant supérieur ou égal à 10 g/l.

Les neuropathies au cours de cette pathologie se rapprochent de celles décrites au cours des MGUS (Kelly et coll., 1985) mais semblent plus hétérogènes pour plusieurs raisons :

- d'une part à cause du tableau clinique. Celui-ci comporte moins fréquemment une ataxie et un tremblement. Ont été rarement décrits des cas de syndrome de Guillain-Barré, de neuropathie motrice pure (Bauer et coll., 1977 ; Rowland et coll., 1982), de multinévrite avec atteinte des nerfs craniens (Lamarca et coll., 1987), de neuropathies cryoglobulinémique ou amyloïde (Julien et coll., 1978).

- d'autre part les résultats de la BN diffèrent par une atteinte axonale plus fréquente et par la présence également plus fréquente d'infiltrats lymphocytaires. Ainsi Vital et coll. en 1982 mettent en évidence des infiltrats cellulaires dans 3 cas sur 10 de maladies de Waldenström dont deux présentent également une dégénérescence axonale.

Des cas d'infiltrats lymphoplasmocytaires ont été décrits au cours des dysglobulinémies bénignes, mais de façon exceptionnelle (Forssman et coll., 1973 ; Julien et coll., 1984b).

- De plus, ces neuropathies répondraient mieux au traitement immunosuppresseur. Meier et coll. en 1984 ont montré une diminution de dépôts endoneuraux d'IgM après un traitement par chlorambucil associé aux échanges plasmatiques, ceci dans le cadre d'une maladie de Waldenström avec neuropathie sensitive et recherche d'anticorps anti-MAG positive.

Dans la série de Dellagi et coll. (1983), portant sur 25 patients présentant une neuropathie avec maladie de Waldenström, l'amélioration clinique des malades coïncidait en général avec une diminution des taux d'IgM.

Il faut isoler les cas où la recherche d'anticorps anti-MAG est positive. En effet, cette activité anti-myélinique retrouvée dans environ 40 % des cas de maladie de Waldenström semble s'associer à un groupe de neuropathies beaucoup plus homogènes rappelant plus précisément les neuropathies des MGUS à IgM avec recherche d'anticorps anti-MAG positive.

B - RÉSULTATS DE NOTRE ETUDE (cf tableaux n°8, n°9 et n°10)**1) RÉSULTATS GÉNÉRAUX**

Dans notre série de 53 patients, 15 ont présenté des neuropathies associées à une gammopathie monoclonale dans le cadre d'une maladie lymphoproliférative. Ils se répartissent ainsi : 11 maladies de Waldenström, 1 leucémie lymphoïde chronique, 1 maladie lymphoproliférative de nature non déterminée (suspectée par une hyperlymphocytose sanguine, et 32 % de lymphocytes au myélogramme), 1 lymphome lymphoplasmocytaire rétro-orbitaire et un lymphome immunoblastique.

Il s'agit de 4 femmes et 11 hommes.

Sur les 11 cas de maladie de Waldenström, on compte une seule femme.

L'âge moyen d'apparition de la neuropathie est de 69 ans avec des âges extrêmes de 55 ans et de 92 ans. Il est un plus tardif pour les malades présentant une pathologie autre que le Waldenström (71 ans) que pour ceux atteints de cette maladie (69 ans).

Dans 7 cas sur les 15, les découvertes de la neuropathie et de la maladie hématologique étaient concomitantes, avec neuropathie révélatrice dans 4 cas (cas Verdi., Hebr., Peyramau. et Ardill.) ; dans 6 cas, la neuropathie survient après le diagnostic hématologique ; dans 2 cas seulement la neuropathie précède la découverte de la dysglobulinémie monoclonale (cas Champemo. et Fontanill.).

Ceci est surprenant, notamment dans le cadre des neuropathies associées aux gammopathies monoclonales de type IgM qui, pour la plupart des auteurs, précèdent généralement la découverte de la dysglobulinémie (ce que nous ne retrouvons que dans 6 cas).

Tableau n° 8		QUEYR. (F)	ARDILL. (M)	BONARG. (M)	BOULL. (M)	PEYRAM. (M)
Age début NP		55 ans	71 ans	78 ans	78 ans	61 ans
Age découverte dysglob.		52 ans	71 ans	67 ans	73 ans	61 ans
Intervalle		+ 3 ans	0	+ 11 ans	+ 5 ans	0
Neuropathie		Polynévrte sensitive	Polynévrte SM	Polynévrte sensitive	Polynévrte SM	Multinévrte SM
Tremblement		non	non	non	oui	non
Particularité (s)		Quelques éléments du POEMS	NP révélatrice	/	Ataxie majeure	Neuropathie révélatrice Maux perforants plantaires
Ig		IgM Kappa	IgM Lambda	IgM Kappa	IgM Kappa	IgM Kappa
Immunofluorescence ind.		-	-	+ μ Kappa	-	+ μ Alpha Kappa
Anticorps anti-nerf		+ anti SGPG + anti sulfatides	- anti SGPG	- anti SGPG	+ anti SGPG + anti MAG	-
Autres anticorps circulants		/	Cryoglobulinémie	/	Agglutinines froides + Coombs +	/
Biopsie		Pas d'anomalie axonale ni démyélinisation Elargissement des lamelles	Atteinte axonale Dépôts d'immuno- globulines	/	Atteinte mixte avec élargissements des lamelles	Atteinte axonale Dépôts d'Ig
Immunofluorescence dir.		+ μ Kappa	-	/	-	+ μ
Traitements						
Plasmaphéreses		non	non	oui	oui	oui
Immunosuppresseurs		non	melphalan cyclophosphamide	cyclophosphamide	cyclophosphamide	cyclophosphamide
Corticoïdes		oui	non	non	non	oui
Evolution		Stationnaire	Stabilisation	Amélioration	DCD (81 ans)	Amélioration
Maladie hématologique		LLC	Waldenström	Waldenström	Waldenström	Waldenström
Classification et mécanismes		LIEN DIRECT (élargissements IFD + anticorps anti MAG +)	LIEN DIRECT (dépôts d'immuno- globulines)	LIEN DIRECT (IFI +)	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti MAG +)	LIEN DIRECT (dépôts d'immuno- globulines)

Tableau n° 9						
	TAUSS. (F)	SAINRAM. (F)	BLERI. (M)	BROUSSA. (M)	HEBR. (M)	FOURNI. (M)
Age début NP	83 ans	92 ans	75 ans	57 ans	70 ans	69 ans
Age découverte dysglob.	83 ans	92 ans	71 ans	51 ans	70 ans	69 ans
Intervalle	0	0	+ ans	+ 6 ans	0	0
Neuropathie	Polyradiculonévrite	Polynévrite SM	Polynévrite SM	Polynévrite sensitive	Polyradiculonévrite	Polyradiculonévrite
Tremblement	non	non	non	oui	non	non
Particularité (s)	Tumeur rétro-orbitaire droite	Syndrome démentiel Maux perforants plantaires Artérite - DNID	Syncopes mictionnelles	Traitement par Eldesine	Neuropathie révélatrice Fasciculations	Rétention d'urines Atteinte pyramidale
Ig	(A l'immunoblotting) double pic IgG Kappa / IgM kappa	IgM Kappa	IgM ?	IgM Kappa	IgM Kappa	IgM Kappa
Immunofluorescence ind.	-	+ μ C3d	-	/	/	-
Anticorps anti-nerf	+ anti-sulfatides (de type IgG)	+ anti-SGPG	-	/	/	-
Autres anticorps circulants	/	/	/	/	/	/
Biopsie	Atteinte mixte Infiltration par des cellules mononucléées	/	Atteinte mixte avec inclusions évocatrices d'une intoxication à l'amiodarone	/	Atteinte mixte	Atteinte mixte
Immunofluorescence dir.	-	/	-	/	-	-
Traitements						
Plasmaphèreses	oui	non	non	oui	non	non
Immunosuppresseurs	non (décès au moment de la mise en route d'un traitement immunosuppresseur)	chlorambucil	chlorambucil	vindésine cyclophosphamide	chlorambucil	chlorambucil
Corticoïdes	oui	non	non	oui	non	non
Evolution	DCD à 83 ans	DCD à 92 ans	Amélioration après arrêt de l'amiodarone	Amélioration à l'arrêt de la vindésine	DCD à 71 ans	Récupération totale
Maladie hématologique	Lymphome lympho-plasmocytaire orbitaire droit	Maladie lymphoproliférative non déterminée	Waldenström	Waldenström	Waldenström	Waldenström
Classification et mécanismes	LIEN DIRECT (envahissement nerveux par des cellules néoplasiques découvert à l'autopsie)	LIEN DIRECT (IFI + anticorps anti MAG +)	PAS DE LIEN (intoxication à l'amiodarone)	PAS DE LIEN (amélioration à l'arrêt de la vindésine)	LIEN INDIRECT (processus supposé dysimmunitaire)	LIEN INDIRECT (processus supposé dysimmunitaire)

Tableau n° 10

	CHAMPEM. (M)	FONTANIL. (M)	VERDI. (M)	MAT. (M)
Age début NP	68 ans	67 ans	61 ans	55 ans
Age découverte dysglob.	71 ans	68 ans	61 ans	51 ans
Intervalle	- 3 ans	- 1 an	0	+ 4 ans
Neuropathie	Polynévrte sensitive	Multinévrite SM	Polynévrte sensitive	Polyradiculonévrite
Tremblement	oui	non	non	non
Particularité (s)	Diabète - Alcool	Neuropathie révélatrice Amyotrophie - Diabète	Neuropathie révélatrice	Eléments du POEMS
Ig	IgM	IgM	IgM	IgG
Chaîne lourde	Kappa	Kappa	Lambda	Kappa
Chaîne légère	-	-	-	/
Immunofluorescence ind.	/	/	-	/
Anticorps anti-nerf				
Autres anticorps circulants	Coombs +	/	Cryoglobulinémie	/
Biopsie	Atteinte axonale + lésions vasculaires	Atteinte mixte microangiopathie	Anticorps anticardioliopines Atteinte axonale	Démyélinisation
Immunofluorescence dir.	-	/	-	-
Traitements				
Plasmaphérèses	non	non	non	non
Immunosuppresseurs	cyclophosphamide chlorambucil	cyclophosphamide	cyclophosphamide chlorambucil	lomustine - melphalan cyclophosphamide
Corticoïdes	non	non	non	oui
Evolution	Perdu de vue	Amélioration	Amélioration	DCD à 58 ans
Maladie hématologique	Waldenström	Waldenström	Waldenström	Lymphome B immunoblastique
Classification	LIEN DOUTEUX	LIEN DOUTEUX	LIEN DOUTEUX	LIEN DIRECT
et mécanismes	(autre cause possible non prouvée de neuropathie)	(autre cause possible non prouvée de neuropathie)	(non classable dans les autres catégories)	(POEMS)

Différents tableaux neurologiques ont été rencontrés : 4 polyradiculonévrites, 4 polynévrites sensitivo-motrices dont une avec tremblement (cas Boull.), 5 polynévrites sensitives dont 2 avec tremblement (cas Champemo. et Broussa.) et 2 multinévrites. Nous retrouvons donc l'hétérogénéité clinique décrite dans la littérature.

Il existe quelques éléments cliniques particuliers : association à des éléments du POEMS (cas Queyr. et Mat.), ataxie majeure (cas Boull.), maux perforants plantaires (cas Peyramau. et Sainram.) dans un contexte d'artérite pour le cas de Sainram, syncopes mictionnelles (Cas Bleri.), rétention d'urine avec atteinte pyramidale (cas Fourni.), amyotrophie (cas Fontanill.), fasciculations (cas Hebr.), syndrome démentiel (cas Sainram. âgé de 92 ans).

Seul le cas Boull. présente un tableau clinique typique des neuropathies à IgM comportant une polynévrite sensitivo-motrice avec ataxie majeure et un tremblement.

Les chaînes légères des IgM monoclonales des patients atteints de maladie de Waldenström sont des chaînes kappa dans 8 cas. Il existe deux cas de chaînes légères Lambda (cas Verdi. et Ardill.) et un cas de chaîne légère indéterminée (cas Bleri.). Parmi les autres malades, 2 ont une gammopathie monoclonale appartenant à la classe des IgM (cas Queyr. et Sainram.), 1 a une gammopathie monoclonale appartenant à la classe des IgG (cas Mat.), 1 a un double pic monoclonal IgM kappa et IgG kappa à l'immunoblotting (cas Tauss.) alors que l'immunoélectrophorèse n'a montré qu'un pic monoclonal IgG kappa. La chaîne légère de ces 4 derniers cas est toujours de type kappa. Nous vérifions donc la classique prédominance de la chaîne kappa sur la chaîne lambda.

Tous les patients sauf 3 (cas Bonarg., Sainram. et Broussa.), soit 12 patients au total, ont bénéficié d'une biopsie nerveuse. Celle-ci met en évidence des lésions de démyélinisation dans un cas (cas Mat.), une atteinte mixte dans 6 cas et une atteinte uniquement axonale dans 4 cas, tous les 4 entrant dans le cadre d'une maladie de Waldenström. Enfin, une biopsie montre des élargissements de lamelles de myéline isolées sans atteinte axonale ni démyélinisation associée (cas Queyr.). Ces élargissements sont retrouvés dans un autre cas

(cas Boull.). Des dépôts d'immunoglobulines sont présents dans deux cas (cas Peyramau. et Ardill.).

Il faut également signaler la découverte d'inclusions évoquant une intoxication à l'amiodarone dans un cas (cas Bleri.) et deux autres cas d'anomalies vasculaires dans un contexte de diabète (cas Fontanill. et Champemo.).

Une biopsie a révélé la présence de cellules mononucléées pour lesquelles l'immunotypage identifie des lymphocytes T et des macrophages (cas Taus.). Ce cas est particulièrement intéressant car la patiente présentait une tumeur rétro-orbitaire droite dont l'analyse post-mortem a permis d'identifier un lymphome lymphoplasmocytaire, avec diffusion à tous les viscères examinés du processus tumoral. L'analyse d'un fragment de nerf sciatique prélevé au cours de l'autopsie montre au niveau de l'épinèvre des foyers de cellules mononucléées à disposition périvasculaire, reconnues comme étant des plasmocytes dont les cytoplasmes sont bien marqués par les chaînes légères Kappa . L'immunomarquage positif est également extracellulaire dans l'épinèvre et diffuse aux périnèvres voisins. Ces aspects n'avaient pas été observés à la biopsie.

L'immunofluorescence directe a été pratiquée chez tous les malades ayant bénéficié d'une biopsie sauf un (cas Fontanill.). Elle est positive dans deux cas (cas Queyr. et Peyramau.). Le cas Queyr. présente également des élargissements des lamelles de myéline et des anticorps anti-SGPG. Le cas Peyramau. montre des dépôts d'immunoglobulines.

Pour l'autre biopsie où existent des dépôts d'immunoglobulines, l'IFD est négative (cas Ardill.).

Dans 12 cas a été réalisée une immunofluorescence indirecte. Elle s'est révélée positive dans 3 cas (Peyramau., Bonarg. et Sainram.). Pour le cas Sainram., la positivité concorde avec la présence d'anticorps anti-myéliniques. La découverte de la positivité de l'IFI pour le malade Bonarg. a été fortuite au cours d'un "screening" de sérums de patients ayant bénéficié de plasmaphèreses. L'examen clinique de ce patient a permis d'authentifier

l'existence d'une neuropathie. Le patient a refusé une biopsie neuro-musculaire. Le troisième cas d'IFI positive concerne le malade Peyramau, qui a des dépôts d'immunoglobulines.

Il faut signaler 3 cas (Queyr., Boull. et Tauss.) où la recherche d'anticorps anti-nerfs a été positive, de type anti-SGPG et anti-sulfatides pour Queyr., de type anti-SGPG pour Boull. et anti-sulfatides pour Tauss., mais où curieusement l'IFI reste négative.

Par ailleurs, la recherche d'anticorps anti-nerf a été effectuée chez 7 autres patients. Elle est positive dans 1 autre cas (Sainram.) déjà signalé auparavant car l'IFI est elle aussi positive.

Si l'on se place à l'intérieur d'un sous-groupe comprenant uniquement les gammopathies monoclonales à IgM dans le cadre de maladies lymphoprolifératives, la recherche d'anticorps anti-SGPG plus ou moins anti-MAG a été effectuée dans 8 cas. Elle est positive dans 3 cas, soit 37,5 % de positivité.

Un cas de positivité anti-myéline de type anti-sulfatides a été trouvé avec une gammopathie biclonale à IgG kappa et IgM kappa (cas Tauss.). Ce qui est surprenant, c'est que les anticorps ayant une activité anti-sulfatides sont de type IgG.

Le traitement a comporté des immunosuppresseurs type cyclophosphamide ou chlorambucil ou les deux chez tous les patients présentant une maladie de Waldenström, associés ou non à des plasmaphérèses. Des corticoïdes ont été prescrits chez deux patients (cas Peyramau. et Broussa.). Un seul malade a été traité par la vindésine (Broussa.) avec régression de la neuropathie à l'arrêt du traitement. La même évolution s'est produite pour le cas Bleri. après arrêt du traitement par l'amiodarone.

Sur les 9 autres patients présentant une maladie de Waldenström, 2 sont morts (cas Boull. et Hebr.) et un a été perdu de vue (cas Champemo.). Tous les autres se sont améliorés au point de vue neurologique, avec récupération totale dans un cas (Fourn. : polyradiculonévrite chronique inflammatoire vraisemblable).

Parmi les autres LMNH, on compte 3 décès (cas Mat., Tauss. et Sainram.) malgré les thérapeutiques. Cette évolution n'est pas étonnante pour les cas Tauss. et Sainram. étant donné l'âge avancé de ces patientes.

Quant à la malade Queyr., elle a été mise récemment sous corticothérapie, sans que l'on note d'amélioration.

2) RÉSULTATS DU CLASSEMENT PAR LIENS

Les 14 malades ont été classés ainsi :

- 8 "liens directs" :

- 1 par envahissement nerveux par des cellules néoplasiques (cas Tauss.)
- 2 par dépôts d'immunoglobulines (cas Peyramau., Ardill.)
- 1 par POEMS (cas Mat.)
- 2 par IFI positive (cas Sainram. et Bonarg.) avec anticorps anti-myéline positifs pour le cas Sainram.
- 2 par élargissements des lamelles de myéline associée à des anticorps anti-SGPG positifs et IFD positive dans un cas (Queyr.) et à des anticorps anti-SGPG positifs seuls dans l'autre cas (Boull.)

- 2 "pas de lien" :

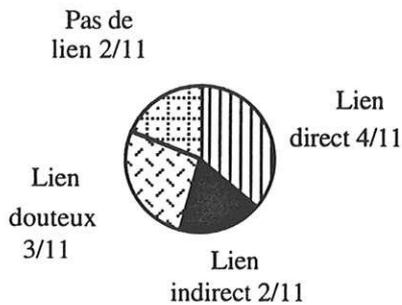
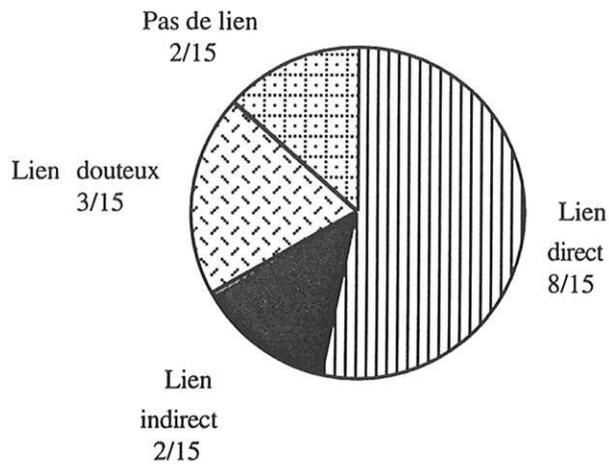
- 1 en raison d'une intoxication à l'amiodarone avec inclusions à la biopsie (cas Bler.)
- l'autre en raison d'une régression de la neuropathie à l'arrêt d'un traitement neurotoxique par vindésine (cas Broussa.).

- 2 "liens indirects" : cas Fourn. et Hebr.

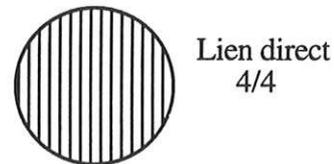
- 3 "liens douteux" dont 2 ayant une autre cause possible mais non prouvée de neuropathie.

Les deux malades, Champem. et Fontanill., souffraient en effet d'un diabète et le patient Champem. était de plus alcoolique. Le dernier patient classé "lien douteux" est inclassable dans les autres catégories (cas Verdi.).

Résultat global



Maladies de Waldenström



Autres LMNH

Quelques remarques sont possibles :

- Les neuropathies concernant les malades classés "lien direct" sont apparues après le diagnostic de la maladie hématologique (4 cas sur 8 : cas Bonarg., Boull., Mat. et Queyr.) ou bien le tableau associait d'emblée une neuropathie et une gammopathie monoclonale (cas Sainram. et Tauss.). Pour les cas Peyram. et Ardill. qui ont des dépôts à la BN, c'est la recherche de la cause de la neuropathie qui a permis de découvrir la gammopathie monoclonale (contrairement aux cas de dépôts d'immunoglobulines dans le cadre des myélomes).

- Le seul tableau clinique évocateur de gammopathie monoclonales à IgM avec ataxie majeure et tremblement est classé "lien direct" (cas Boull.), de même que 2 cas de polynévrites sensitives pures (cas Bonarg. et Queyr.) ; mais 3 autres cas de polynévrites sensitives sont classées "lien douteux" (cas Champem., Verdi. et Brouss.). Par ailleurs les autres patients présentent des tableaux hétérogènes, retrouvés dans tous les groupes et non spécifiques de l'un d'eux.

- La plupart des malades classés "lien direct" ont une gammopathie monoclonale de type IgM Kappa (5 cas sur 8), mais cette classe d'immunoglobuline est surreprésentée dans tous les groupes. Par contre, il est intéressant de constater que les deux seules gammopathies monoclonales à IgG Kappa sont classées "lien direct".

- Sur 5 malades ayant une ou plusieurs causes possibles de neuropathie autre que la dysglobulinémie (cas Champem., Fontanill., Bleri., Brouss. et Sainram.), un seul est classé "lien direct" (cas Sainram.) comme si, dans le cas où plusieurs étiologies de la neuropathie peuvent être avancées, la dysglobulinémie devait être considérée comme peu probable mais possible.

- Sur les 7 malades classés "lien direct", tous ont été traités. 4 sont morts (dont 3 à un âge avancé : cas Tauss., Sainram. et Boull.). La maladie de Queyr. n'a reçu pour l'instant que des corticoïdes, restés sans effet. 2 se sont améliorés sous traitement spécifique associant plasmaphérèses et immunosuppresseurs (cas Bonarg.) et même des corticoïdes (cas Peyram.)

Cette amélioration n'est pas l'apanage du groupe "lien direct" puisqu'elle est retrouvée fort logiquement dans le groupe "lien indirect" et le groupe "pas de lien" mais également dans le groupe "lien douteux".

- Si l'on se place uniquement dans le cadre de la maladie de Waldenström (tableaux n°8, n°9 et n°10), on compte 4 cas de "lien direct" sur 11 ; dans notre série 36 % des patients atteints

de maladie de Waldenström ont une neuropathie en rapport avec leur gammopathie monoclonale.

Les autres LMNH sont plus rarement associés à la fois à une gammopathie monoclonale et à une neuropathie. Il est intéressant de constater dans notre série que tous les patients ayant cette triple association sont classés "lien direct" par des mécanismes divers : un cas de POEMS (cas Mat.), un cas d'envahissement par des cellules néoplasiques (cas Taus.), un cas d'élargissements des lamelles de myéline avec IFD positive et anticorps anti-MAG (cas Queyr.) et un cas d'IFI positive avec anticorps anti-MAG (cas Sainram.).

En extrapolant, nous pourrions conclure que **la triple association LMNH autre que la maladie de Waldenström - gammopathie monoclonale - neuropathie périphérique conduit à une forte probabilité de lien direct entre la neuropathie et la maladie hématologique** en restant malgré tout prudents du fait du nombre réduit de cas étudiés.

4 - NEUROPATHIES ASSOCIÉES AUX GAMMAPATHIES MONOCLONALES BÉNIGNES

A - DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Le terme de "gammopathie monoclonale bénigne" (MGUS ou "Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance" des auteurs anglo-saxons) signifie la présence d'une gammopathie monoclonale sans mise en évidence de myélome multiple, de maladie de Waldenström, d'amylose ou de maladies apparentées. Ce terme peut paraître simpliste dans la mesure où l'on ne peut connaître à l'avance le devenir de cette gammopathie monoclonale "bénigne", qui peut se transformer en véritable maladie de Kahler, maladie de Waldenström ou amylose. Ainsi 11 % des patients développent une prolifération lymphoplasmocytaire maligne (Kyle et coll., 1989).

Les gammopathies monoclonales bénignes sont définies par la présence d'un pic monoclonal d'immunoglobulines de faible taux (inférieur à 30 g/l), l'étude du myélogramme révèle moins de 5 % de plasmocytes, il n'existe pas ou peu de protéine monoclonale dans les urines, pas de lésions osseuses, ni d'anémie, ni d'hypercalcémie et pas d'insuffisance rénale avec stabilité de la composante monoclonale et absence de développement des autres critères (Kyle et coll., 1993).

La prévalence dans la population générale est de 1,25 %, augmentant avec l'âge (4,7 % au-dessus de 80 ans). On constate une prédominance masculine.

Les MGUS représentent environ 2/3 des protéines monoclonales. Kyle et coll. (1989) comptent jusqu'à 3/4 de gammopathies monoclonales bénignes sur une série de 574 gammopathies monoclonales.

La prévalence des neuropathies périphériques dans le cadre des MGUS est discutée. En effet, la plupart des études réalisées sur ce sujet prennent en compte des gammopathies monoclonales d'étiologies très hétérogènes s'inscrivant dans le cadre de pathologies diverses comme un myélome, une maladie de Waldenström ou les MGUS (Kelly et coll., 1985 ; Bouche et coll., 1987 ; Vrethem et coll., 1993). Osby et coll., en 1982, comptent 15 cas de neuropathies périphériques chez 21 patients ayant une MGUS. Krol et coll. (1985) n'en retrouvent que deux sur une série de 19 malades présentant la même pathologie. Il semblerait que le pourcentage soit compris entre 5 et 20 % (Uldry et coll., 1984).

Les neuropathies associées aux MGUS débutent habituellement dans la cinquième, sixième et septième décade de la vie et elles touchent plus volontiers les hommes (Gosselin et coll., 1991).

Il faut d'emblée différencier les trois classes d'immunoglobulines. En effet, si l'on considère les MGUS associées à une neuropathie, la fréquence des IgM semble plus élevée, suivie par les IgG, puis par les IgA. Ainsi, en 1991, sur une série de 65 patients ayant une

gammopathie monoclonale bénigne et une neuropathie, Gosselin et coll. comptent 31 IgM, 24 IgG et 10 IgA.

La polyneuropathie à IgM semblant constituer une entité clinico-biologique distincte, nous allons donc étudier à présent les différentes classes d'immunoglobulines séparément.

1) NEUROPATHIES ASSOCIÉES AUX MGUS À IgM

Les signes neurologiques précèdent souvent la découverte de la gammopathie d'une durée généralement inférieure à 10 ans, mais qui peut aller jusqu'à 20 ans.

Les paresthésies distales touchant préférentiellement les membres inférieurs, parfois asymétriques, s'aggravent progressivement et une hypoesthésie symétrique à tous les modes s'installe.

L'absence de douleur est habituelle (Kelly et coll., 1985) de même qu'il n'existe généralement pas de crampes. Les douleurs doivent faire rechercher une infiltration par des cellules malignes (Ince et coll., 1987), ou une amylose.

L'atteinte sensitive prédomine sur la proprioceptivité. L'ataxie est présente dans près d'un cas sur deux. Elle constitue avec le tremblement postural et intentionnel, lui aussi constaté dans près de 50 % des cas, un signe assez caractéristique.

Les signes moteurs apparaissent secondairement et s'aggravent lentement. Il peut exister une amyotrophie.

Les nerfs crâniens et le système nerveux végétatif sont généralement épargnés.

Il s'agit donc d'une polyneuropathie symétrique, paresthésiante et ataxiante, non douloureuse, prédominant aux membres inférieurs, régulièrement mais très lentement progressive, souvent associée à un tremblement (Dubas et coll., 1987).

Certains auteurs différencient les cas où les anticorps anti-MAG sont positifs : l'atteinte clinique se distinguerait alors par une atteinte sensitive prédominante et une

évolution plus longue (Hafler et coll., 1986) de même que par un tableau clinique plus homogène (Kelly et coll., 1988).

D'autres ne trouvent aucune différence sur le type et la sévérité de la neuropathie selon la présence ou non des anticorps anti-MAG (Gosselin et coll., 1991).

Il faut souligner qu'à côté du tableau classique peuvent exister de nombreuses caractéristiques atypiques : atteinte sensitive inaugurale touchant les membres supérieurs (Melmed et coll., 1983 ; Uldry et coll., 1984), manifestations douloureuses (Steck et coll., 1987), atteinte des nerfs crâniens (Kreindler et coll., 1968), paresthésies évoluant par épisodes régressifs (Smith et coll., 1983), multinévrites (Yee et coll., 1989).

La chaîne légère de l'immunoglobuline est généralement de type Kappa .

La protéinorachie est généralement augmentée sans dépasser 2 g/l, avec hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse.

L'activité anti-MAG du sérum est positive dans plus de 50 % des cas (Kelly et coll., 1988). Elle est d'environ 70 % pour Jauberteau et coll. (1991), et de 78 % pour Labauge et coll. (1992) mais ces pourcentages regroupent les IgM étudiées dans le cadre de MGUS et de maladies de Waldenström.

La biopsie nerveuse objective le plus souvent une atteinte démyélinisante avec remyélinisation ou mixte avec lésions démyélinisantes au premier plan. L'atteinte axonale seule est beaucoup plus rare. Le processus de démyélinisation touche préférentiellement les fibres myélinisées de fort calibre. Des infiltrats de cellules mononucléées peuvent être observés mais moins souvent qu'en cas de maladie de Waldenström.

Powell et coll. ont par ailleurs décrit, en 1984, une microangiopathie par tuméfaction des cellules endothéliales au sein desquelles en microscopie électronique ils mettent en évidence des dépôts filamenteux intracytoplasmiques.

La mise en évidence de l'IgM monoclonale le long des gaines de myéline peut être faite grâce à l'immunofluorescence directe qui montre une fixation élective des sérums anti-Mu et anti-Kappa sur un nombre variable de gaines et sous la forme d'anneaux fluorescents caractéristiques.

L'immunofluorescence indirecte peut également être utilisée pour montrer la fixation de l'IgM monoclonale sur les fibres myéliniques de fragments nerveux normaux préalablement incubés avec le sérum du malade.

L'examen de la biopsie nerveuse doit être complété par un examen en microscopie électronique qui peut visualiser un autre aspect évocateur, quoique non spécifique : l'élargissement de la périodicité de la myéline (ou "widening of the myelin lamellae"). L'anomalie est habituellement observée au niveau des lamelles périphériques de la myéline où elle peut se réduire à la seule dilatation de la lamelle la plus externe. Une dilatation en position médiane, voire à la fois interne et externe, voire même purement interne est possible (King et coll., 1984).

L'évolution est très progressive, avec aggravation de l'ataxie et du déficit moteur (Yeung et coll., 1991), parfois sur un mode à rechutes (Gosselin et coll., 1991).

Le traitement de ces neuropathies reste assez mal codifié. Il vise à diminuer le taux de l'immunoglobuline monoclonale circulante, que ce soit en cas de gammopathie monoclonale bénigne ou de maladie de Waldenström. Les plasmaphérèses peuvent être essayées et sont parfois efficaces seules (Sherman et coll., 1984 ; Mussini et coll., 1985; Dyck et coll., 1991). Ce traitement par plasmaphérèses seules serait plus efficace dans les gammopathies monoclonales à IgG ou à IgA que dans celles à IgM (Dyck et coll., 1991). Généralement, on associe une chimiothérapie (Uldry et coll., 1984).

L'association plasmaphérèses et chimiothérapie entraîne le plus souvent une amélioration rapide des signes cliniques ou électriques mais avec rechute à l'arrêt du traitement (Lassoued et coll., 1985). Elle se solde parfois par une inefficacité thérapeutique.

Une étude prospective a conclu à un effet bénéfique de l'ordre de 30 % par le chlorambucil sans effet synergique avec les plasmaphérèses (Brouet et coll., 1990) avec amélioration plus nette pour les neuropathies traitées les plus précocément.

Les corticoïdes seuls semblent agir sur les troubles subjectifs de la sensibilité (Melmed et coll., 1983). Ils peuvent également être associés avec succès à l'administration de chlorambucil (Dalakas et coll., 1983) ou de plasmaphérèses (Meier et coll., 1984).

Cook et coll. (1990) préconisent l'emploi des veinoglobulines à hautes doses pour les neuropathies ayant résisté aux autres thérapeutiques.

2) NEUROPATHIES ASSOCIÉES AUX MGUS À IgG

Elles sont plus fréquentes que les neuropathies associées aux MGUS à IgA, mais moins fréquentes que celles associées aux MGUS à IgM.

Le tableau neurologique consiste en une polyneuropathie distale sensitivo-motrice (Dalakas et coll., 1981).

Cette neuropathie diffère de celle associée aux MGUS à IgM par un déficit moteur distal marqué parfois proximal (Dalakas et coll., 1981), des troubles sensitifs moins importants prédominants sur la sensibilité thermoalgique et épargnant souvent la proprioceptivité. Le tremblement fait rarement partie du tableau clinique. Il peut exister une dysautonomie. L'atteinte des nerfs crâniens est rare.

Ont été décrits des syndromes de maladie du motoneurone associés à une gammopathie monoclonale à IgG (Shy et coll., 1986 ; Younger et coll., 1990).

La neuropathie peut s'inscrire dans le cadre d'une amylose ou d'un POEMS syndrome.

La chaîne légère de l'IgG est de type kappa deux fois plus souvent que lambda.

La protéinorachie est augmentée de façon modérée avec parfois mise en évidence de l'IgG monoclonale.

La biopsie nerveuse montre habituellement une atteinte axonale chronique, ou axono-démyélinisante, rarement démyélinisante pure, sans anomalie vasculaire ni infiltrat. Des dépôts myéliniques d'immunoglobulines ont parfois été observés (Dalakas et coll., 1981).

Ces neuropathies sont habituellement lentement évolutives, avec prédominance de l'expression sensitive superficielle (Gosselin et coll., 1991).

Le traitement par corticothérapie peut entraîner une amélioration (Dalakas et coll., 1981 ; Meier et coll., 1985). Les échanges plasmatiques sont également préconisés (Sherman et coll., 1984; Fineman et coll., 1990). Dyck et coll. (1990) ont montré qu'ils étaient plus efficaces au cours des MGUS à IgG ou à IgA qu'au cours des MGUS à IgM.

Les corticoïdes peuvent être utilisés en association avec les échanges plasmatiques. Le chloraminophène ou le cyclophosphamide ont été signalés comme bénéfiques, parfois en association avec les corticoïdes (Dalakas et coll., 1981).

3) NEUROPATHIES ASSOCIÉES AUX MGUS À IgA

Elles sont exceptionnelles.

Un cas de polyneuropathie sensitivo-motrice chronique avec atteinte motrice prédominante, amyotrophie et dysautonomie importante a été décrit par Bailey et coll. (1986).

La plupart du temps, ce sont des polyneuropathies sensitivo-motrices, voire motrice pures, symétriques, sans autre particularité (Venezy, 1990 ; Yeung et coll., 1991), contrairement aux neuropathies dysglobulinémiques à IgA au cours des myélomes ostéolytiques dont l'une des caractéristiques serait d'être particulièrement douloureuses (Venezy, 1990). Il peut exister des syndromes de maladie de motoneurone associée à une

gammopathie monoclonale à IgA (Shy et coll., 1986 ; Venezy, 1990).

Ces neuropathies sont liées à une atteinte axonale ou démyélinisante.

L'évolution est le plus souvent chronique (Yeung et coll., 1991).

Une amélioration a pu être obtenue grâce aux corticoïdes (Young et coll., 1991), aux plasmaphérèses (Dyck et coll., 1991) ou à la chimiothérapie (Venezy, 1990).

Nemni et coll. (1991) ont rapporté 3 cas de neuropathies associées à une gammopathie monoclonale de type IgA. Dans deux cas, il s'agit de neuropathies essentiellement sensitives et dans un cas il s'agit d'une neuropathie motrice avec atrophie musculaire et fasciculations. La biopsie nerveuse montre dans tous les cas une dégénérescence axonale. Ce qui est intéressant, c'est que l'étude en immunocytochimie directe met en évidence des dépôts d'IgG polyclonale le long des axones avec fixation d'IgG polyclonale le long des axones d'un nerf normal en immunocytochimie indirecte. L'analyse en Western Blot permet de trouver une protéine de 66KDa avec laquelle réagissent les IgG du patient.

Les auteurs suggèrent que l'IgA monoclonale agirait comme un facteur stimulant des clones de cellules pré B qui produiraient ensuite des auto-anticorps dirigés contre les antigènes neuronaux.

Tableau n°11 : Récapitulatif des caractères des neuropathies associées aux MGUS**1 - Caractères communs aux neuropathies associées aux MGUS :**

- Age de survenue entre 50 et 80 ans
- Sexe : prédominance masculine
- Chaîne légère plus souvent de type Kappa que Lambda
- Tableau de neuropathie sensitivo-motrice.

2 - Caractères propres aux neuropathies associées aux MGUS à IgM :

- Fréquence plus élevée
- Tableau clinique typique avec ataxie et tremblement
- Positivité fréquente des anticorps anti-myéline
- Anomalies évocatrices à la biopsie nerveuse :
 - élargissement des lamelles de myéline
 - positivité des IFD et IFI
- Moins bonne réponse au traitement (notamment par les plasmaphérèses)

3 - Caractères propres aux neuropathies associées aux MGUS à IgG et IgA :

- Association fréquente aux POEMS

B - RÉSULTATS DE NOTRE ÉTUDE (cf tableaux n°13, n°14, n°15, n°16, n°17 et n°18)

1) RÉSULTATS GÉNÉRAUX

27 patients de notre série de 53 (soit 51 %) ont une neuropathie et une gammopathie monoclonale associée à une MGUS.

On compte 5 femmes et 22 hommes, vérifiant ainsi la nette prédominance masculine avec un sex-ratio de d'environ 1/4 dans notre série.

L'âge moyen de début de la neuropathie est de 59 ans, avec des âges extrêmes de 24 et 82 ans.

Dans notre série, les IgM sont largement majoritaires. Ainsi, on comptabilise 22 IgM, 3 IgG et 2 IgA. Les chaînes kappa prédominent nettement : 21 chaînes kappa pour seulement 6 chaînes lambda.

Tableau n°12 : Répartition des différents types d'immunoglobulines parmi nos 27 malades présentant une neuropathie et une MGUS.

	IgM	IgG	IgA	
Kappa	18	2	1	21
Lambda	4	1	1	6
Total	22	3	2	27

a - Neuropathies associées aux MGUS à IgM dans notre série (cf. tableaux n°13, n°14, n°15, n°16 et n°17)

La neuropathie a précédé le diagnostic de la dysglobulinémie, chez 10 patients, d'en moyenne 4,4 ans, avec un intervalle allant jusqu'à 15 ans (Cas Rouss.). Chez 17 autres patients, c'est la recherche de la cause de la neuropathie qui a permis la découverte de la gammopathie monoclonale ; l'intervalle de temps est considéré comme nul car la découverte de la dysglobulinémie correspond au début de la neuropathie. 3 cas sont particuliers : le cas Gando. qui a été hospitalisé pour le bilan d'une anémie avec découverte d'une neuropathie et d'une gammopathie monoclonale au cours de l'hospitalisation ; les cas Thiau. et Leslaverger. qui ont développé une neuropathie respectivement 5 ans et 1 ans après la découverte de la gammopathie.

Exception faite de ces 3 derniers cas, nous vérifions donc l'hypothèse selon laquelle l'investigation des signes neurologiques permet le plus souvent la découverte de la dysglobulinémie.

Une polynévrite sensitivo-motrice constitue le tableau neurologique dans 7 cas, une polynévrite uniquement sensitive dans 7 cas, une multinévrite dans 4 cas et une polyradiculonévrite dans 4 cas. Une ataxie majeure est notée dans 4 cas (Milass., Calam., Sape. et Eyma.) qui présentent une polynévrite sensitive pour 3 d'entre eux ou une polynévrite sensitivo-motrice (cas Eyma.). Un tremblement n'est noté que dans 2 cas (Maisonneu. et Thiau.) dans le cadre d'une polynévrite sensitive (cas Thiau.) et d'une multinévrite (cas Maisonneu.).

D'autre part, le tableau clinique sur le plan neurologique révèle parfois des particularités :

- atteinte des nerfs crâniens : 2 cas de diplopie (Calam. et Change.), un cas de paresthésies de l'hémiface droite (Kielwass.), un cas de dysphonie (Peyruss.)

- fasciculations dans 2 cas (Laure. et Chauvi.) dans le cadre d'une polyradiculonévrite pour le patient Laure.

Tableau n° 13		EYMA. (F)	KIELWASS. (M)	ROUSS. (F)	MILASS. (M)	RIVIERE. (F)
Age début NP		68 ans	39 ans	57 ans	61 ans	73 ans
Age découverte dysglob.		70 ans	45 ans	72 ans	69 ans	75 ans
Intervalle		- 2 ans	- 6 ans	- 8 ans	- 8 ans	- 2 ans
Neuropathie		Polynévrite SM	Multinévrite	Polynévrite sensitive	Polynévrite sensitive	Polynévrite sensitive
Tremblement		non	non	non	non	non
Particularité (s)		Neuropathie révélatrice Ataxie majeure	Neuropathie révélatrice Troubles sensitifs purs Atteinte nerfs crâniens : paresthésies hémi-face droite	Neuropathie révélatrice	Neuropathie révélatrice Troubles sensitifs purs Ataxie majeure	Neuropathie révélatrice Troubles sensitifs purs prédominants aux MI
Ig		IGM	IgM	IgM	IgM	IgM
Chaîne lourde		Kappa	Kappa	Kappa	Kappa	Kappa
Chaîne légère		+ μ	+ μ Kappa, C3d	+ μ	+ μ Kappa	+ μ Kappa
Immunofluorescence ind.		+ anti-SGPG	/	+ anti-SGPG	+ anti-SGPG	+ anti-SGPG
Anticorps anti-nerf		+ anti-MAG	/	+ anti-MAG	+ anti-MAG	+ anti-MAG
Autres anticorps circulants		/	/	Anticorps anti-muscle lisse	FAN + au 1/1024ème	FAN + au 1/512ème
Biopsie		Démýélinisation Elargissements	Atteinte mixte	Démýélinisation Elargissements Infiltrats lymphoïdes péri-vasculaires	Démýélinisation Elargissements	Atteinte mixte Elargissements
Immunofluorescence dir.		-	-	+ μ C3d	+ μ Kappa	+ μ Kappa
Traitements						
Plasmaphèreses		non	non	non	non	non
Immunosuppresseurs		chlorambucil - azathioprine		non	non	non
Corticoïdes		oui	non	non	oui	oui
Evolution		Aggravation notamment de l'ataxie	Par poussées (réapparition des signes au cours d'états fébriles)	Aggravation	DCD à 73 ans (cancer anaplasique pulmonaire découvert à l'autopsie)	(autre : veinobulines) DCD à 77 ans (adénocarcinome de l'estomac découvert à 76 ans)
Maladie hématologique		MGUS	MGUS	MGUS ?	MGUS ?	MGUS ?
Classification		LIEN DIRECT	LIEN DIRECT	LIEN DIRECT	LIEN DIRECT	LIEN DIRECT
et mécanismes		(élargissements ; anticorps anti-MAG + ; IFI +)	(IFI +)	(élargissements, anticorps anti-SGPG +, IFD et IFI +)	(élargissements ; IFD et IFI + ; anticorps anti-MAG +)	(élargissements ; anticorps anti-MAG + ; IFI et IFD +)

Tableau n°14

	SAPE. (M)	THIAU. (F)	MAISONNEU. (M)	GUER. (M)	PELLER. (M)
Age début NP	49 ans	69 ans	68 ans	59 ans	63 ans
Age découverte dysglob.	49 ans	64 ans	68 ans	60 ans	63 ans
Intervalle	0	+ 5 ans	0	- 1 ans	0
Neuropathie	Polynévrite sensitive	Polynévrite sensitive	Multinévrite SM	Polynévrite sensitive	Multinévrite SM
Tremblement	non	oui	oui (à 73 ans)	non	non
Particularité (s)	Neuropathie révélatrice Ataxie majeure		Neuropathie révélatrice Atteinte SNC type maladie d'Alzheimer	Neuropathie révélatrice	Neuropathie révélatrice Atteinte SNC : ROT vifs aux 4 membres
Ig	IGM Kappa	(A l'immunoblotting) IgM Kappa	IgM Lambda	IgM Kappa	IgM Kappa
Immunofluorescence ind.	+ μ	+ μ Kappa	+ μ, Lambda	-	+ μ Kappa, C3d
Anticorps anti-nerf	+ anti-SGPG	+ anti-SGPG + anti-MAG	+ anti-SGPG + anti-MAG	+ anti-SGPG	+ anti-SGPG
Autres anticorps circulants	FAN + au 1/100ème	/	Cryoglobulinémie	Cryoglobulinémie	FAN + au 1/100ème
Biopsie	Démyélinisation Elargissements	Démyélinisation Elargissements	Démyélinisation Elargissements	Démyélinisation Elargissements	Atteinte mixte Elargissements
Immunofluorescence dir.	+	/	+	-	+ μ Kappa, C3d
Traitements					
Plasmaphèreses	oui	oui	oui	non	non
Immunosuppresseurs	non	cyclophosphamide	chlorambucil	non	non
Corticoides	non	non	non	non	non
Evolution	Stabilisation	Stabilisation sauf aggravation du tremblement)	DCD à 78 ans	Stabilisation Evolution polyclonale de la gammopathie	Aggravation
Maladie hématologique	MGUS	MGUS	MGUS	MGUS	MGUS
Classification et mécanismes	LIEN DIRECT (élargissements anti-MAG + IFI et IFD +)	LIEN DIRECT (élargissements anti-MAG + IFI +)	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti-MAG + IFD et IFI +)	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti-SGPG +)	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti-SGPG + IFI et IFD +)

Tableau n° 15					
	LAURE. (M)	BARDAG. (M)	CHANGE. (M)	CHAUVI. (M)	CHOU.
Age début NP	42 ans	83 ans	70 ans	58 ans	57 ans
Age découverte dysglob.	42 ans	83 ans	71 ans	63 ans	58 ans
Intervalle	0	0	- 1 an	- 5 ans	- 1 an
Neuropathie Tremblement Particularité (s)	Polyradiculonévrite non Neuropathie révélatrice Fasciculations	Polyradiculonévrite non Neuropathie révélatrice	Polynévrite SM non Neuropathie révélatrice Atteinte SNC : troubles intellectuels et syndrome extra-pyramidal Diplopie	Polynévrite SM non Neuropathie révélatrice Fasciculations	Polynévrite SM non Neuropathie révélatrice Troubles essentiellement moteurs antécédents de myélome à IgA lambda chez la mère (à l'immunoblotting) IgM Kappa
Ig	(à l'immunoblotting) IgM Kappa	(A l'immunoblotting) IgM Kappa	IgM Kappa	IgM Kappa	(à l'immunoblotting) IgM Kappa
Immunofluorescence ind.	+ μ Kappa	+ μ Kappa	+ μ	+ μ Kappa	-
Anticorps anti-nerf	+ anti-SGPG	+ anti- SGPG + anti-MAG	+ anti- SGPG	+ anti-SGPG + anti-MAG	+ anti-SGPG
Autres anticorps circulants	/	Anticorps anti-muscle lisse	Anticorps anti-muscle lisse FAN +	/	/
Biopsie	Démyélinisation Elargissements	Atteinte mixte à prédominance démyélinisante Elargissements	Démyélinisation Elargissements	Démyélinisation Elargissements	Atteinte mixte Elargissements
Immunofluorescence dir.	+ μ Kappa	+ μ Kappa	+ μ	+ μ Kappa	-
Traitements	oui	non	non	oui	oui
Plasmaphèreses	azathioprine - chlorambucil	non	chlorambucil	azathioprine	cyclophosphamide
Immunosuppresseurs	oui	oui	oui	oui	non
Corticoides					
Evolution	Aggravation	DCD à 85 ans	DCD à 75 ans	Aggravation	Stabilisation
Maladie hématologique	MGUS	MGUS	MGUS	MGUS	MGUS
Classification et mécanismes	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti-SGPG + IFI et IFD +)	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti-MAG + IFD et IFI +)	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti-MAG + IFD et IFI +)	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti-MAG + IFI et IFD +)	LIEN DIRECT (élargissements anticorps anti-SGPG +)

Tableau N°16

	CALAM. (M)	LESLAVERG. (M)	GANDO. (M)	PEYRUSS. (F)
Age début NP	50 ans	60 ans	46 ans	70 ans
Age découverte dysglob.	50 ans	59 ans	46 ans	73 ans
Intervalle	0	+ 1 an	0	- 3 ans
Neuropathie	Polynévrite SM	Polynévrite sensitive	Polynévrite sensitive	Multinévrite SM
Tremblement	non	non	non	non
Particularité (s)	Neuropathie révélatrice Atteinte SNA : rétention d'urines et constipation Diplopie Ataxie importante	/	Prédominance au niveau des membres supérieurs 26 éléments lymphocytaires à la PL	Neuropathie révélatrice Dysphonie Claude-Bernard-Horner
Ig	IgM Kappa	IgM Kappa	IgM Lambda	IgM Kappa
Immunofluorescence ind.	-	-	-	-
Anticorps anti-nerf	+ anti-SGPG + anti-MAG	+ anti-SGPG + anti-MAG	+ anti-GM1	/
Autres anticorps circulants	Cryoglobulinémie Anticorps anti-muscle lisse Anticoagulant circulant Immuns complexes circulants	Anticorps anti-thyroïde Anticorps anti-microsomes Anticorps anti-thyréoglobuline	Agglutinines froides FAN + au 1/500ème Anticorps anti-muscle lisse	/
Biopsie	Démyélinisation	Démyélinisation	Normale	Atteinte mixte
Immunofluorescence dir.	-	-	-	-
Traitements				
Plasmaphérèses	non	non	non	non
Immunosuppresseurs	azathioprine	cyclophosphamide	cyclophosphamide	oui
Corticoïdes	non	non	non	non
(autre : veinglobulines)				
Evolution	Poussées d'aggravation	Amélioration Persistence de crampes	Amélioration	DCD à 74 ans
Maladie hématologique	MGUS	MGUS	MGUS	MGUS
Classification	LIEN DOUTEUX (anticorps anti-MAG + seuls)	LIEN DOUTEUX (anticorps anti-MAG + seuls)	LIEN DOUTEUX (anticorps anti-GM1 + seuls)	LIEN DOUTEUX (non classable dans une autre catégorie)

Tableau n° 17

	RONDINA. (M)	PETA. (M)	MARNIE. (M)
Age début NP	71 ans	24 ans	82 ans
Age découverte dysglob.	71 ans	24 ans	82 ans
Intervalle	0	0	0
Neuropathie Tremblement Particularité (s)	Polynévrite SM non Neuropathie révélatrice Hypothyroïdie	Polyradiculonévrite non Neuropathie révélatrice Troubles sensitifs purs	Polyradiculonévrite non Neuropathie révélatrice Atteinte du SNC : atrophie cérébelleuse
Ig Chaîne lourde Chaîne légère	(à l'immunoblotting) IgM Lambda	IgM Lambda	IgM Kappa
Immunofluorescence ind.	-	-	/
Anticorps anti-nerf	+ anti-SGPG + anti-MAG	-	/
Autres anticorps circulants	/	FAN + au 1/100ème Facteurs anti-DNA -	/
Biopsie	Démyélinisation	Biopsie normale	Démyélinisation Infiltration par des cellules de type inflammatoire
Immunofluorescence dir.	-	-	/
Traitements Plasmaphéreses Immunosuppresseurs Corticoïdes	non non non (autre: traitement substitutif thyroïdien)	non non non	non non non
Evolution	Guérison	Récupération totale Hyporéflexie résiduelle	DCD à 82 ans
Maladie hématologique	MGUS	MGUS	MGUS
Classification et mécanismes	PAS DE LIEN (Guérison suite au traitement d'une autre cause possible de neuropathie)	LIEN INDIRECT (processus supposé dysimmunitaire)	LIEN INDIRECT (processus supposé dysimmunitaire)

- atteinte du SNC : syndrome extrapyramidal associé à des troubles intellectuels (cas Change.), tableau démentiel (cas Maisonneu.), ROT vifs (cas Peller.), comitialité (cas Eve.), atrophie cérébelleuse (cas Marnie.)

- atteinte du SNA : impuissance et hypotension dans un contexte de diabète avec rétinopathie diabétique (Cas Heza.), rétention urinaire et constipation (cas Calam.)

- prédominance des troubles au niveau des membres supérieurs (cas Gando.)

- existence d'un signe de Claude-Bernard-Horner (cas Peyruss.)

Les tableaux cliniques neurologiques de notre série semblent donc beaucoup moins homogènes que ceux décrits dans la littérature, avec présence d'un taux plus important d'atypies.

Il ne nous semble pas exister de différence significative entre les sujets présentant des anticorps anti-SGPG positifs (17 cas sur 22) et les autres pour ce qui concerne l'atteinte neurologique.

La technique de l'immunoblotting a permis de découvrir la gammopathie monoclonale dans 5 cas pour lesquels l'immunoélectrophorèse était restée normale (cas Laure., Thiau., Rondina., Bardag. et Chau.).

Seuls 4 de nos patients ont une protéine monoclonale avec chaîne légère de type Lambda (Eve., Rondina., Peta., Gando.).

L'activité anti-myéline a été recherchée chez 19 patients sur 22. Dans 17 cas, elle est positive avec réactivité de type anti-SGPG. Dans un cas (Gando.), la réactivité est de type anti-GM1. La réactivité croisée anti-SGPG - anti-MAG a été vérifiée chez 10 malades.

Au total, 17 cas sur 19 testés ont des anticorps anti-SGPG circulants (ou anti-MAG), soit 89 % de positivité parmi les MGUS à IgM. Tous les patients possédant une réactivité anti-SGPG ont des IgM kappa excepté un (cas Maisonneu.) dont la protéine monoclonale est une IgM lambda. Le sérum du patient Rondina. qui exprime une réactivité anti-GM1 a également une IgM lambda comme composante monoclonale.

Un contexte dysimmunitaire est souvent noté en cas de positivité des anticorps anti-MAG. Ainsi 11 des 17 patients (soit 65 %) présentant une réactivité anti-MAG ont un contexte dysimmunitaire : anticorps anti-muscle lisse positifs dans 5 cas, facteurs anti-nucléaires positifs dans 5 cas, cryoglobulinémie présente dans 3 cas, anticorps anti-thyroïde positifs dans 2 cas (en association dans l'un des cas avec des anticorps anti-microsomes et anti-thyréoglobuline positifs), anticoagulant circulant dans un cas (combiné à des complexes immuns circulants, à une cryoglobulinémie et à des facteurs anti-nucléaires positifs).

Le seul cas de réactivité anti-GM1 (cas Gando.) s'associe aussi à un contexte dysimmunitaire avec anticorps anti-muscle lisse, facteurs anti-nucléaires et agglutinines froides positifs.

Tous les patients de ce groupe ont bénéficié d'une biopsie nerveuse. Celle-ci montre essentiellement une démyélinisation (14 cas sur 22), ou une atteinte mixte (6 cas sur 22).

Un sujet (cas Gando.) a une biopsie normale.

Des élargissements des lamelles de myéline ont été trouvés dans 14 cas sur 22 (64 % des cas). Une infiltration par des cellules de type inflammatoire a été découverte pour le patient Marnie., de même qu'un infiltrat lymphoïde périvasculaire pour le cas Rouss.

Les IFI et IFD ont été réalisées chez tous les sujets, à l'exception du cas Marnie. pour lequel aucune des deux techniques n'a été faite et du cas Thiau. où seulement l'IFI a été pratiquée et est positive. Sur les 20 sujets restants, les résultats de l'IFI correspondent à ceux de l'IFD dans 18 cas : 8 cas de double négativité et 10 cas de double positivité, 2 malades (Eyma. et Kielwass.) ont une IFI positive avec IFD négative.

La positivité de l'IFI correspond à la positivité de la recherche anticorps anti-SGPG dans 12 cas et sa négativité correspond à la négativité de cette même recherche dans 3 cas. Donc, dans 15 cas, il existe une corrélation parfaite entre ces deux examens. Ceci n'est pas vérifié pour 5 autres malades pour lesquels l'IFI s'est révélée négative alors que l'on retrouve des anticorps anti-SGPG : cas Calam., Rondina., Leslaverger., Chou. et Guer.). Ces 2 derniers

cas montrent un élargissement des lamelles de myéline que n'ont pas les 3 autres. L'IFD est négative pour les 5 cas.

Ces résultats paraissent un peu discordants.

Dans l'évolution, nous avons constaté 7 décès, dont 2 dans un contexte néoplasique : cas Milasse. (cancer anaplasique pulmonaire), cas Rivere. (adénocarcinome de l'estomac), 5 cas d'aggravation sur le plan neurologique, 5 cas de stabilisation, 4 cas d'amélioration dont 2 cas de guérison (Rondina. et Peta.).

2 malades évoluent par poussées d'aggravation de la maladie neurologique : cas Calam. et Kielwass. avec pour ce dernier une réapparition des troubles sensitifs au moment de poussées fébriles.

Différents traitements ont été prescrits : plasmaphérèses, corticoïdes ou immunosuppresseurs, seuls ou en association. Des cures de veinoglobulines ont également été tentées.

Il ne semble pas exister de règle dans l'efficacité des différents thérapeutiques : certains malades se sont améliorés sous monothérapie immunosuppressive (cas Gando. et Leslaverg.) ; d'autres voient leur état neurologique se stabiliser sous plasmaphérèses seules (cas Sapen.) ou sous corticoïdes (cas Chou.) ; d'autres encore s'aggravent au point de vue neurologique malgré les différents traitements essayés. C'est ce qui se passe pour la malade Eyma. dont la neuropathie évolue malgré l'essai de la corticothérapie et des immunosuppresseurs. Certains patients ont même bénéficié des trois thérapeutiques (échanges plasmatiques, corticoïdes et immunosuppresseurs) sans effet sur la neuropathie (cas Chauvi. et Laure.)

Pour 3 patients, on a eu recours aux veinoglobulines avec stabilisation obtenue pour le cas Thiau., sans succès pour le cas Calam. qui continue de s'aggraver par poussées (la troisième malade est décédée peu de temps après le traitement d'une néoplasie gastrique: cas Rivere.).

6 patients n'ont quant à eux reçu aucune thérapeutique avec évolution variable parfois comparable à celle des patients traités : stabilisation (cas Guer.), aggravation (cas Rouss. et Peller.), poussées évolutives (cas Kielwass.), récupération totale dans le cadre d'un Guillain-Barré (cas Peta.). Un autre cas de guérison de la neuropathie a été constaté suite à la mise en route d'un traitement substitutif dans le cadre d'une hypothyroïdie (cas Rondina.).

En fait, au vu de notre série, aucun traitement n'a apporté la preuve de son efficacité. Certains malades paraissent avoir une neuropathie plus grave d'emblée et résistante aux différentes thérapeutiques mises en oeuvre.

Quelques malades présentent des particularités :

- le patient Chou. a des antécédents familiaux de myélome à IgA Lambda chez sa mère,
- l'examen clinique de la malade Rouss. révèle l'existence d'une hépatosplénomégalie et de plus il existe un infiltrat lymphoïde périvasculaire à la biopsie nerveuse. En l'absence de diagnostic certain et d'investigations complémentaires supplémentaires, nous l'avons classée dans les MGUS,
- 2 patients déjà signalés ont un contexte néoplasique : cas Rivere. avec un adénocarcinome de l'estomac et cas Milasse. avec un cancer anaplasique pulmonaire.

b - Neuropathies associées aux MGUS à IgG (cf tableau n°18)

3 patients sur 53 dans notre série ont présenté une neuropathie associée à une MGUS à IgG, ce qui est largement inférieur aux données de la littérature.

La prédominance masculine est encore une fois retrouvée: il s'agit de 3 hommes âgés de 32 à 66 ans.

L'âge moyen d'apparition de la neuropathie est de 51 ans.

Tableau n°18					
	ALD. (M)	CORGN. (M)	EVE. (M)	FRED. (M)	HEZA. (M)
Age début NP	55 ans	32 ans	66 ans	78 ans	51 ans
Age découverte dysglob.	55 ans	32 ans	66 ans	78 ans	53 ans
Intervalle	0	0	0	0	- 2 ans
Neuropathie	Polyradiculonévrite	Polyradiculonévrite S	Polynévrite sensitive	Polynévrite SM	Polynévrite sensitive
Tremblement	non	non	non	non	non
Particularité (s)	Neuropathie révélatrice Douleurs en hémiceinture	Neuropathie révélatrice	Atteinte SNC avec comitialité Ethyliisme	Neuropathie révélatrice Adénocarcinome de la prostate	Neuropathie révélatrice Hypotension orthostatique Impuissance Adénocarcinome bronchique Ancien éthylique Diabète avec rétinopathie diabétique
Ig	IgG Kappa	IgG Kappa	IgG Lambda	IgA Lambda	IgA Kappa
Immunofluorescence ind.	-	/	/	-	/
Anticorps anti-nerf	-	/	/	/	-
Autres anticorps circulants	Cryoglobulinémie FAN + au 1/100ème	/	/	/	/
Biopsie	Démyélinisation	Atteinte mixte	/	Atteinte axonale	Atteinte axonale avec lésions vasculaires
Immunofluorescence dir.	/	-	/	-	/
Traitements					
Plasmaphèreses	oui	oui	non	non	non
Immunosuppresseurs	cyclophosphamide	non	non	oui	non
Corticoïdes	non	oui	non	oui	oui
Evolution	Récupération Hyporéflexie achilléenne	Guérison	Stabilisation	DCD à 80 ans	DCD à 54 ans
Maladie hématologique	MGUS	MGUS	MGUS	MGUS (contexte néoplasique)	MGUS (contexte néoplasique)
Classification et mécanismes	LIEN INDIRECT (processus supposé dysimmunitaire)	LIEN INDIRECT (processus supposé dysimmunitaire)	LIEN DOUTEUX (autre cause possible de neuropathie)	LIEN DOUTEUX (autre cause possible de neuropathie)	LIEN DOUTEUX (autre cause possible de neuropathie)

La neuropathie est révélatrice dans 2 cas (cas Ald. et Corgn.) alors que dans le cas Eve., c'est l'investigation d'une comitialité qui permet de découvrir à la fois la neuropathie et la dysglobulinémie.

Une polyradiculonévrite constitue le tableau neurologique dans 2 cas (Ald. et Corgn.) avec douleurs en hémiceinture pour le cas Ald. Le cas Eve. associe une polynévrite sensitive et une comitialité dans un contexte d'éthylisme.

Aucun des 3 sujets n'a de tremblement.

Les chaînes légères sont de type kappa dans 2 cas (Corgn. et Ald.).

L'IFI et la recherche d'anticorps antimyéliniques ont été réalisées chez un malade (Ald.) et se sont révélées négatives. Chez ce même sujet existe un contexte dysimmunitaire avec cryoglobulinémie et facteurs anti-nucléaires positifs au 1/100ème.

Une biopsie nerveuse a été réalisée chez 2 patients (Corgn. et Ald.). Elle montre une démyélinisation dans un cas (Ald.) et une atteinte mixte dans l'autre cas (Corgn.). Ceci ne correspond pas aux lésions axonales généralement décrites.

L'IFD est négative pour le patient Corgn., seul cas où elle a été réalisée.

2 malades ont guéri sous traitement associant plasmaphérèses et Endoxan pour l'un (Ald.) ou plasmaphérèses et corticothérapie pour l'autre (Corgn.). Un patient n'a pas été traité avec stabilisation de la neuropathie.

N.B. : Il n'a pas, dans ce paragraphe, été tenu compte du cas Lafeuil. présentant une MGUS à IgG et qui a été étudié avec les POEMS.

c - Neuropathies associées aux MGUS à IgA

Seuls 2 malades sur les 53 de notre série ont une MGUS à IgA associée à une neuropathie, vérifiant ainsi leur caractère rare.

Ces 2 patients sont 2 hommes âgés de 51 ans et de 78 ans.

Dans les deux cas, la neuropathie précède le diagnostic hématologique, de 2 ans pour l'un des malades (Heza.).

L'un présente une polynévrite sensitivo-motrice (cas Fred.) et l'autre une polynévrite sensitive (cas Heza.), associée à des signes d'atteinte végétative: : hypotension orthostatique, impuissance dans un contexte d'éthylisme et de diabète avec rétinopathie diabétique.

Il est curieux de constater que les 2 sujets sont atteints de néoplasies: : adénocarcinome de la prostate (cas Fred.) et adénocarcinome bronchique (cas Heza.)

La chaîne légère est de type Kappa dans un cas (Heza.) et Lambda dans l'autre (Fred.).

La recherche d'anticorps anti-myéline faite dans un cas (Heza.) est négative de même que l'IFI l'est pour l'autre cas (Fred.)

La biopsie effectuée met en évidence des lésions axonales dans les 2 cas, avec en plus des lésions vasculaires pour le cas Heza.

L'IFD est négative dans un cas (Fred.), non réalisée pour l'autre patient.

Les 2 patients ont été traités par corticoïdes avec association à des immunosuppresseurs pour le cas Fred. Ils sont morts tous deux respectivement 2 ans après le

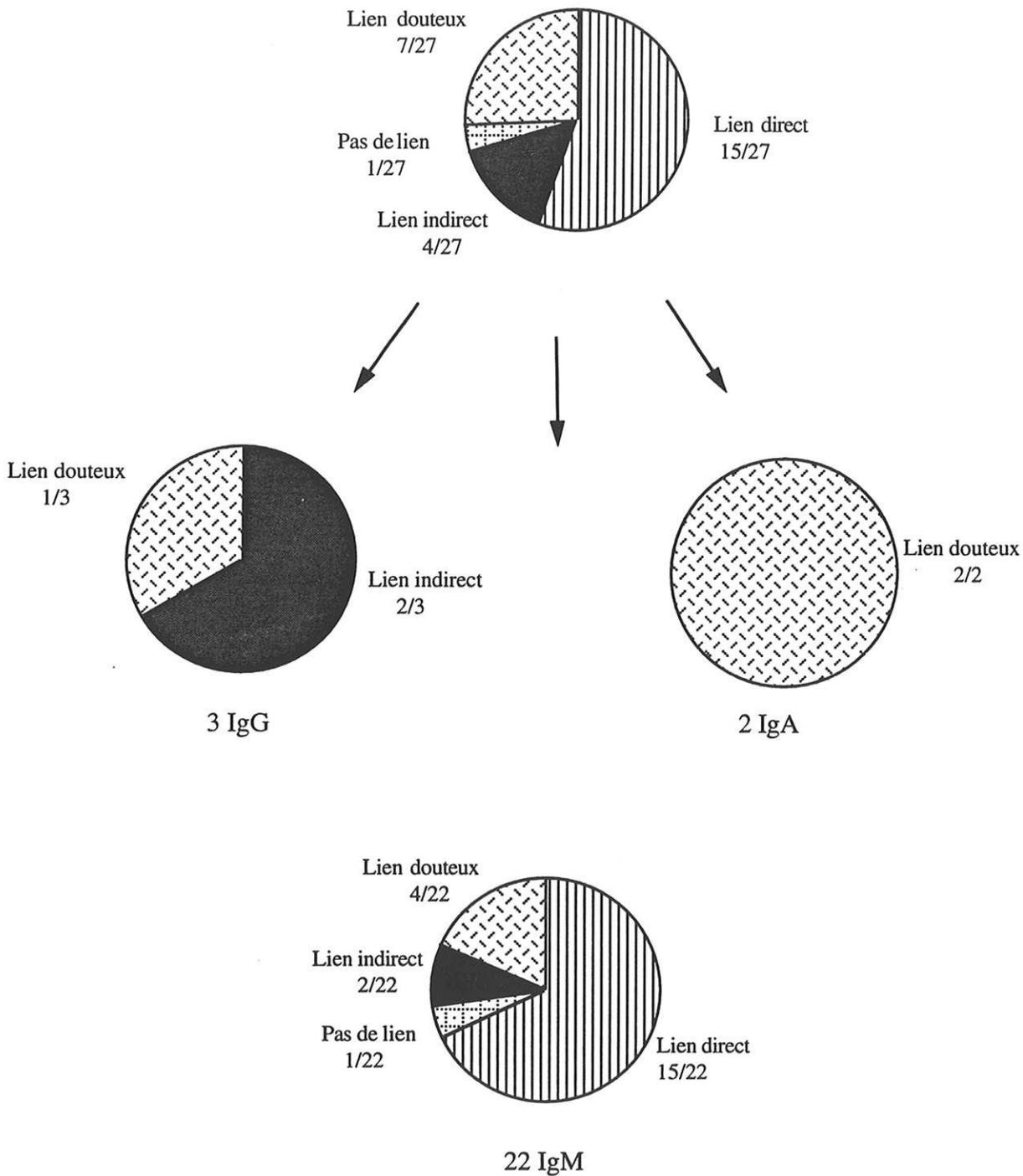
début de la neuropathie pour Fred. et 3 ans après le début de la neuropathie pour Heza, avec décès dans les deux cas vraisemblablement en rapport avec la pathologie néoplasique sous-jacente.

2) RÉSULTATS DU CLASSEMENT "PAR LIENS"

Les 27 patients ont été classés ainsi :

- 15 "liens directs" parmi lesquels on compte 14 cas d'élargissements et 1 cas d'IFI positive seule (cas Kielwass.),
- 1 "pas de lien" du fait de la guérison de la neuropathie après traitement substitutif thyroïdien (cas Rondina.),
- 4 "liens indirects" par processus supposé dysimmunitaire (cas Ald., Corgn., Peta. et Marnie.),
- 7 "liens douteux", 2 ayant une autre cause possible de neuropathie (cas Fred. et Heza.), 3 ayant des anticorps antimyéliniques positifs seuls (cas Leslaverg., Calam. et Gando.) et le dernier étant non classable dans une autre catégorie (cas Peyruss.)

Résultat global concernant toutes les MGUS (27 cas)



Résultats suivants les différentes classes d'immunoglobulines

Au vu de notre série de MGUS associées à une neuropathie, nous pouvons faire plusieurs remarques :

- 15 malades sur les 22 ayant une MGUS à IgM appartiennent au groupe "lien direct", 68 % des MGUS à IgM sont donc classées dans ce groupe. Ce pourcentage diminue à 56 % si l'on considère les MGUS toutes classes d'immunoglobulines confondues. En effet, aucune des gammopathies monoclonales à IgG ou à IgA dans le cadre des MGUS n'est classée "lien direct" (si l'on excepte le cas Lafeuil. traité avec les POEMS).

Le groupe "lien direct" est donc uniquement composé de MGUS à IgM dont la chaîne légère est 14 fois sur 15 de type Kappa . Le seul cas de chaîne légère Lambda concerne le malade Maisonneu.

- Le tableau clinique neurologique des patients classés "lien direct" ne diffère pas de celui des patients classés dans les autres catégories. On peut seulement remarquer que la neuropathie est révélatrice dans tous les cas de "lien direct" sauf un (Thiau.), mais ceci est retrouvé dans les autres groupes de liens (9 cas sur 12 tous groupes confondus en dehors du groupe "lien direct").

Il est intéressant de constater que certains tableaux neurologiques très atypiques appartiennent au groupe "lien direct" : cas Change. avec diplopie, syndrome extrapyramidal et troubles intellectuels, cas Kielwass. avec paresthésies de l'hémiface droite, cas Peller. avec des ROT vifs aux quatre membres.

- S'il n'existe pas de tableau clinique classique du groupe "lien direct", celui-ci semble se distinguer des autres groupes par une évolution plutôt défavorable, avec dans le meilleur des cas stabilisation de la maladie : 1/3 des sujets du groupe "lien direct" est mort, 1/3 s'aggrave et 1/3 reste stable, ceci malgré les éventuels traitements.

- Aucun cas d'atteinte axonale pure n'a été retrouvé à l'examen de la biopsie nerveuse des patients classés "lien direct". De même cet examen n'a jamais révélé de dépôts

d'immunoglobulines qui sur notre série semblent l'apanage des maladies hématologiques malignes..

- Il existe dans le groupe "lien direct" une homogénéité de résultats des examens complémentaires. Ainsi, excepté le cas Kielwass. pour lequel la réactivité anti-MAG n'a pas été recherchée, tous les malades (soit 14) ont des élargissements des lamelles de myéline et des anticorps anti-SGPG positifs. On peut définir au sein de cette catégorie "lien direct" 2 types de tableau :

- **tableaux "complets"** où ont été retrouvés, de façon concomitante, un élargissement des lamelles de myéline, une positivité des anticorps anti-SGPG, de l'immunofluorescence directe et de l'immunofluorescence indirecte. Ceci concerne 10 sujets sur les 15 (soit 2/3 des cas).

- **tableaux incomplets** où manque la positivité d'un ou de plusieurs critères. 4 patients rentrent dans ce sous-groupe : cas Kielwass. pour lequel l'IFI est positive seule, cas Chou. et Guer. pour lesquels l'IFI et l'IFD se sont révélées négatives, cas Eyma. pour laquelle l'IFD reste négative.

- le cas Thiau. est à part car l'IFD n'a pas été réalisée alors que tous les autres critères sont positifs.

- Il est curieux de constater que le seul patient classé "pas de lien" (cas Rondina.) présente une réactivité anti-SGPG/anti-MAG isolée. Ce patient souffre par ailleurs d'une hypothyroïdie, à l'origine de sa neuropathie. Peut-être ce fait constitue-t-il un argument en faveur d'une production d'anticorps anti-MAG secondaire à une lésion nerveuse préalable causée ici par l'hypothyroïdie.

5 - CAS PARTICULIERS

A - LES CRYOGLOBULINÉMIES

1) DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent au froid (+ 4°C) et se dissolvent à 37°C.

Elles sont généralement classées en trois types (Brouet et coll., 1974 ; Brouet et coll., 1983) :

- Le type I regroupe les cryoglobulines monoclonales le plus souvent IgM, mais parfois IgG ou même éventuellement composées de chaînes légères. Elles sont associées à une maladie lympho-proliférative.

- Le type II est composé d'immunoglobulines mixtes ayant un composant monoclonal surtout de type IgM Kappa avec activité anti IgG (facteur rhumatoïde) et d'un autre composant polyclonal de type IgG.

- Le type III compte les IgM polyclonales et les IgG polyclonales. Les IgM dans le type III peuvent également avoir une activité anti-IgG (facteur rhumatoïde).

Les cryoglobulines de type II et III se voient dans le cadre d'infections virales, bactériennes et parasitaires, des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Goujerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, les maladies lymphoprolifératives, les affections chroniques du foie et les glomérulonéphrites.

En fait une cryoglobulinémie peut survenir de façon isolée et est alors qualifiée "d'essentielle" (30 % des cas de Brouet et coll. en 1974). Ceci est particulièrement fréquent dans les cryoglobulinémies de type II.

La cause des cryoglobulinémies est inconnue. En 1977, Levo et coll. évoquaient la possibilité de la responsabilité du virus de l'hépatite B dans les cryoglobulinémies de type II. Ceci n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs (Propp et coll., 1980). Récemment (1992), Agnello et coll. (1992) ont montré une association entre la cryoglobulinémie de type II et une infection par le virus de l'hépatite C.

Une neuropathie périphérique est observée chez 7 à 17 % des patients atteints de cryoglobulinémie (Logothétis et coll., 1968 ; Brouet et coll., 1974). Les neuropathies périphériques s'observent habituellement au cours des cryoglobulinémies mixtes (23/26 cas dans la série de Géraud et coll., 1978).

Les cas de neuropathies associées à des cryoglobulinémies de type I sont plus rares. Vallat et coll. en 1980 décrivent un cas de gammopathie monoclonale de type IgG Kappa associée à une cryoglobulinémie et à une multinévrite ; Lippa et coll. en 1986, publient un cas de neuropathie avec ataxie, gammopathie monoclonale IgM Kappa et cryoglobulinémie dans un contexte néoplasique. Une nouvelle observation rassemblant une maladie de Waldenström, une neuropathie et une cryoglobulinémie a été récemment rapportée par Vital et coll. (1993).

Le tableau clinique met en évidence une neuropathie à prédominance sensitive, volontiers asymétrique, à début distal. Avec le temps, la symptomatologie devient plus symétrique. Les douleurs sont fréquentes, les troubles proprioceptifs rares et le déficit sensitif objectif le plus souvent modéré. Des cas de mononévrite multiple ont été décrits (Logothétis et coll., 1968 ; Konishi et coll., 1982) avec parfois atteinte des nerfs craniens (Messier et coll., 1986) de même qu'un cas de polynévrite sensitivo-motrice progressive symétrique des membres inférieurs (Vallat et coll., 1980 ; Vallat et coll., 1981 ; Vital et coll., 1988).

En fait, deux caractéristiques classiques sont évocatrices, bien que souvent absentes :

- la sensibilité au froid des manifestations neurologiques,

- l'existence de symptômes extraneurologiques comme un purpura, un syndrome de Raynaud, des ulcères de jambes, des arthralgies, une néphropathie, voire une gangrène des extrémités.

L'étude du LCR ne montre en général aucune anomalie.

A la biopsie nerveuse, les principales anomalies observées sont une vascularite et/ou la présence de cryoprécipités caractéristiques. Les deux atteintes provoqueraient une ischémie reconnue généralement comme étant la cause des neuropathies cryoglobulinémiques. Les vascularites des cryoglobulinémies classées "angéite d'hypersensibilité" se caractérisent par une infiltration périvasculaire de cellules mononucléées autour des vaisseaux de petit et moyen calibre, en particulier de l'épinèvre. Au niveau de l'endonèvre, on constate aussi fréquemment une hyperplasie des cellules endothéliales des capillaires endoneuraux qui aggrave peut-être l'ischémie. Lippa et coll. (1986) pensent que les cryoglobulinémies de type I ont plus de chance de provoquer des occlusions au niveau des microvaisseaux et une démyélinisation, alors que les cryoglobulinémies mixtes s'associent plus volontiers à des lésions de vascularite.

Un cas de cryoprécipité observable en microscopie électronique dans l'endonèvre et dans les parois des capillaires endoneuraux, a été décrit en 1980 par Vallat et coll. . L'examen ultrastructural a permis de démontrer l'identité morphologique entre les agrégats tubulaires observés au niveau du nerf et le cryoprécipité. Vital et coll. en 1993, retrouvent des dépôts tubulaires en microscopie électronique au niveau d'une biopsie nerveuse chez un sujet présentant une neuropathie, une maladie de Waldenström et une cryoglobulinémie. Ils parviennent à identifier des IgM par immunomarquage à l'or observable en microscopie électronique.

La relation entre la présence d'une cryoglobulinémie et d'une neuropathie est difficile à établir. Il est indispensable de réaliser une biopsie nerveuse complétée d'une étude en

Tableau n° 19

	ARDILL. (M)	LERIC. (F)	GUER. (M)	MAISONNEU. (M)
Age début NP	71 ans	73 ans	59 ans	68 ans
Age découverte dysglob.	71 ans	72 ans	60 ans	68 ans
Intervalle	0	+ 1 an	- 1 an	0
Neuropathie	Polynévrite SM	Multinévrite SM	Polynévrite sensitive	Multinévrite SM
Tremblement	non	non	non	oui (à 73 ans)
Particularité (s)	Neuropathie révélatrice Purpura au niveau des MI	/	Neuropathie révélatrice	Neuropathie révélatrice Atteinte SNC type maladie d'Alzheimer
Ig	IgM Lambda	IgG Kappa	IgM Kappa	IgM Lambda
Immunofluorescence ind.	-	/	-	+ μ lambda
Anticorps anti-nerf	- anti-SGPG	/	+ anti-SGPG	+ anti-MAG + anti-SGPG
Autres anticorps circulants	Cryoglobulinémie Ac HVC - Ac HVA + (IgG) Ac HBC + / Ac HBS et Ag HBS -	Cryoglobulinémie	Cryoglobulinémie FAN + au 1/100ème (fluorescence mouchetée)	Cryoglobulinémie
Biopsie	Atteinte axonale Dépôts d'immunoglobulines dans l'endonèvre	Atteinte mixte Dépôts d'immunoglobulines	Démyélinisation Elargissements des lamelles	Démyélinisation Elargissements des lamelles
Immunofluorescence dir.	-	/	-	+ μ lambda
Traitements				
Plasmaphèreses	non	non	/	oui
Immunosuppresseurs	melfhalan cyclophosphamide	vincristine melfhalan	/	chlorambucil
Corticoïdes	non	non	/	non
Evolution	stabilisation	DCD 79 ans	Stabilisation - Evolution polyclonale de la gammopathie	DCD à 78 ans
Maladie hématologique	Maladie de Waldenström	Maladie de Kahler	MGUS	MGUS
Classification	LIEN DIRECT (dépôts d'immunoglobulines)	LIEN DIRECT (dépôts d'immunoglobulines)	LIEN DIRECT (élargissements, Ac anti-MAG +)	LIEN DIRECT (élargissements, Ac anti-MAG IFI +)

Tableau n° 20	ALD. (M)	CALAM. (M)	VERDI. (M)	PA. (M)
Age début NP	55 ANS	50 ans	61 ans	70 ans
Age découverte dysglob.	55 ANS	50 ans	61 ans	70 ans
Intervalle	0	0	0	0
Neuropathie	PRN	Polynévrte SM	Polynévrte sensitive	Multinévrte SM
Tremblement	non	non	non	non
Particularité (s)	Neuropathie révélatrice Douleurs en hémiceinture	Neuropathie révélatrice Diplopie transitoire Rétention urinaire, constipation Ataxie importante	Neuropathie révélatrice	Antécédents familiaux similaires Neuropathie révélatrice Atteinte sensitive ++ Amyotrophie Myocardite
Ig	IgG Kappa	IgM Kappa	IgM Lambda	IgG Kappa
Immunofluorescence ind.	-	-	-	/
Anticorps anti-nerf	- anti-SGPG	+ anti-MAG + anti-SGPG	- anti-SGPG	- anti-SGPG
Autres anticorps circulants	Cryoglobulinémie (faible) FAN + au 1/100ème (aspect moucheté)	Cryoglobulinémie Ac anti-muscle lisse Anticoagulants circulants Immuns complexes circulants Ac anti-HVC - (en IgM)	Cryoglobulinémie Ac anticardiolipines	/
Biopsie	Démyélinisation	Démyélinisation	Atteinte axonale	Amylose
Immunofluorescence dir.	/	-	-	-
Traitements				
Plasmaphéreses	oui	non	oui	oui
Immunosuppresseurs	cyclophosphamide	azathioprine	cyclophosphamide chlorambucil	chlorambucil
Corticoïdes	non	non (+ veinglobulines)	non	non
Evolution	Récupération quasi-totale	Poussées d'aggravation de la maladie	Amélioration	DCD à 72 ans
Maladie hématologique	MGUS	MGUS	Waldenström	Amylose
Classification et mécanismes	LIEN INDIRECT (mécanisme supposé dysimmunitaire)	LIEN DOUTEUX (Ac anti-MAG positifs seuls)	LIEN DOUTEUX (non classable dans une autre catégorie)	LIEN DIRECT (amylose)

Des signes d'atteinte du SNC avec tableau évoquant une maladie d'Alzheimer existent chez le patient Maisonneu. Quant au malade Calam., il a présenté des épisodes de rétention urinaire associés à une constipation opiniâtre, symptômes attribués à une atteinte du système nerveux végétatif. Au cours de l'évolution est également apparue chez ce dernier sujet une diplopie transitoire.

Aucun des 7 patients n'a mentionné une aggravation des symptômes au froid. Un seul (cas Ardill.) a présenté un purpura au niveau des membres inférieurs.

Les immunoglobulines monoclonales appartiennent à la classe des IgM dans 5 cas et à la classe des IgG dans 2 cas (Leric. et Ald.). Les chaînes légères sont de type Kappa dans 4 cas et de type Lambda dans 3 cas (Maisonneu., Ardill. et Verdi.).

Elles s'intègrent dans le cadre d'une maladie de Kahler pour un malade (cas Leric.) et dans le cadre d'une maladie de Waldenström pour un cas (Verdi.). Les autres sont survenues dans le cadre d'un MGUS.

Les anticorps anti-nerfs ont été recherchés chez 6 patients. Ils sont positifs de type SGPG dans 3 cas (Maisonneu., Guer. et Calam.). La réactivité croisée avec les anticorps anti-MAG a été vérifiée dans 2 cas (Maisonneu. et Calam.).

L'IFI a également été réalisée chez les 6 mêmes malades. Elle n'est positive que dans un cas (Maisonneu.) qui présente aussi des élargissements à la BN.

Il est intéressant de noter que **chez ces sujets présentant une cryoglobulinémie existe un contexte dysimmunitaire avec recherche d'autres anticorps circulants positive.** Chez 4 malades, on trouve des facteurs antinucléaires positifs (cas Guer. et Ald.), ou des anticorps anti-cardiolipides positifs (cas Verdi.), ou bien des complexes immuns circulants plus un anticoagulant circulant et des anticorps anti-muscle lisse positifs (cas Calam.).

Les marqueurs des différents types d'hépatite virale n'ont pas été recherchés de façon systématique. Nous avons juste les résultats pour le cas Ardill. (négatif pour l'hépatite C, positif pour l'hépatite A de type IgG, positif pour l'hépatite B avec Ac HBC positif) et pour le cas Calam. (négatif pour le virus de l'hépatite C en IgM). Nous ne pouvons donc tirer aucune conclusion sur la possible association avec les virus HBV ou HBC. De toutes façons, ce type d'infection est retrouvé dans les cas de cryoglobulinémie de type II et non pas de type I.

La biopsie nerveuse montre chez 4 malades des lésions de démyélinisation, chez 2 malades une atteinte axonale (cas Ardill. et Verdi.) et chez une malade une atteinte mixte (cas Leric.). Des élargissements des lamelles de myéline sont présents dans 2 cas (Maisonneu. et Guer.). Des dépôts sont observés chez le patient Ardill. et chez la patiente Leric. Aucun cas de vascularite n'a été noté.

Le cas Leric. est particulièrement intéressant car les dépôts retrouvés à la BN ont en microscopie électronique la même structure que le cryoprécipité. Ce cas a fait l'objet de plusieurs publications (Vallat et coll., 1980 ; Vallat et coll., 1981); il a été le premier décrit de ce type.

L'analyse du cryoprécipité chez le 2ème malade présentant des dépôts d'immunoglobulines à la biopsie n'a pas abouti aux mêmes conclusions que pour la malade Leric.

L'observation récente de Vital (1993) se rapproche de notre cas par la quadruple association gammopathie monoclonale - neuropathie - cryoglobulinémie - dépôts tubulaires en microscopie électronique, mais l'auteur n'a pas établi l'identité ultrastructurale entre le cryoprécipité et les dépôts comme cela a été fait dans notre observation.

L'IFD a été pratiquée chez 4 malades. Elle s'est révélée négative dans tous les cas, y compris le cas Ardill. où existent des dépôts d'immunoglobulines.

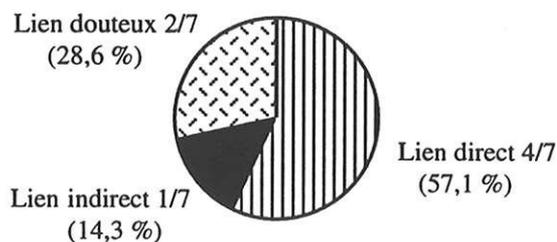
2 malades sur 7 sont morts : patiente Leric. atteinte d'une maladie de Kahler , décédée 6 ans après le début de sa neuropathie et le patient Maisonneu. (intervalle de 10 ans entre le

début de sa neuropathie et son décès). Un patient a une évolution par poussées : cas Calam., malgré les différentes thérapeutiques (azathioprine et veinoglobulines). Deux sujets sont stables (cas Ardill. et Guer.) avec traitement à base d'immunosuppresseurs pour Ardill. et sans aucune thérapeutique pour Guer. Deux patients s'améliorent : cas Verdi avec traitement par immunosuppresseurs (plasmaphérèses mal supportées) et cas Ald. (probable PRCI). Ce dernier malade conserve juste une abolition de son réflexe achilléen droit.

b - Résultats du classement par liens

Les sept cas de cryoglobulinémie ont été classés ainsi :

- 4 liens directs : 2 par élargissements des lamelles de myéline associés à des anticorps anti-MAG positifs (cas Maisonneu. et Guer.) avec IFI positive pour le cas Maisonneu., 2 par dépôts d'immunoglobulines (cas Leric. et Ardill.).
- 2 liens douteux : cas Verdi. non classable dans une autre catégorie et cas Calam. qui a des anticorps anti-MAG positifs seuls.
- 1 lien indirect par mécanisme supposé dysimmunitaire (cas Ald.).



Les différents malades ayant une cryoglobulinémie ont été étudiés séparément avec les autres malades en fonction de la maladie hématologique sous-jacente.

Il ne nous semble donc pas utile de rediscuter le classement par liens des différents cas de cryoglobulinémie.

On peut seulement se demander si le fait d'avoir une cryoglobulinémie augmente la probabilité d'appartenir à une catégorie particulière dans la classification par lien.

	Lien direct	Lien indirect	Lien douteux	Pas de lien
Cryoglobulinémie (sur 7 cas)	4 (57,1 %)	1 (14,3 %)	2 (28,6 %)	0 (0 %)
Dysglobulinémies monoclonales sans cryoglobulinémie (sur 46 cas)	25 (54,3%)	7 (15,2%)	9 (19,6%)	5 (10,9 %)
53	29 (54,8%)	8 (15%)	11 (20,8%)	5 (9,4%)

Tableau n°21: Comparaison des résultats obtenus pour le classement "par lien" concernant les patients ayant une cryoglobulinémie par rapport à ceux sans cryoglobulinémie.

On constate que les pourcentages varient peu entre les deux populations pour les deux catégories "lien direct" et "lien indirect". Par contre, aucun malade n'est classé "pas de lien" dans le sous-groupe ayant une cryoglobulinémie avec augmentation logique du pourcentage de "liens douteux".

Nous avons recherché si l'association est significative sur le plan statistique dans notre population entre la catégorie "lien direct" et le groupe des cryoglobulines par rapport aux autres malades en utilisant un test de Khi^2 corrigé de Yates.

Le Khi^2 corrigé de Yates est non significatif (0,07) au risque α égal à 0,05.

B - NEUROPATHIES AMYLOÏDES

1) DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

L'amylose se définit par un dépôt amorphe, extracellulaire, de protéines ayant une structure fibrillaire Bêta plissée de 10 nanomètres de diamètre, colorées par le rouge Congo et donnant un dichroïsme rouge-vert en lumière polarisée.

On distingue parmi les neuropathies amyloïdes :

- les cas familiaux qui sont les plus nombreux, avec un mode de transmission autosomique dominant,

- les neuropathies sporadiques plus rares qui peuvent se rencontrer dans le cadre d'une amylose systémique primaire. Souvent, il existe une gammopathie monoclonale associée ou une chaîne légère isolée. Ces neuropathies s'intègrent alors dans le cadre de l'amylose AL qui regroupe l'ensemble des amyloses dont la protéine amyloïde (appelée AL) dérive de chaînes légères d'immunoglobulines ou de fragments terminaux variables, plus souvent lambda que kappa . Ces amyloses AL compliquent les myélomes (Kelly et coll., 1981), parfois la maladie de Waldenström (Pennec et coll., 1981), et les MGUS : 8 cas sur 241 de gammopathies bénignes suivies durant 20 ans par Kyle et coll. (1991). Les lymphomes se compliquent exceptionnellement d'amylose.

Une neuropathie est retrouvée dans environ 15 % des cas d'amylose AL (Kyle et coll., 1983).

- un dernier sous-groupe de neuropathies amyloïdes sans contexte héréditaire ni argument pour une amylose primaire (notamment sans gammopathie monoclonale) est décrit et caractérisé par l'hétérogénéité de la nature biochimique des dépôts d'amylose (Dalakas et coll., 1986).

Il faut signaler que les neuropathies ne se rencontrent pas dans les amyloses secondaires.

L'âge de survenue est variable : précoce au cours de certaines amyloses familiales (généralement 4ème ou 5ème décennie) ou plus tardif au cours des amyloses sporadiques, aux alentours de 60 ans. Il existe une nette prédominance masculine pour les amyloses systémiques primaires.

Le tableau clinique est évocateur : c'est celui d'une polynévrite sensitivo-motrice à prédominance sensitive et dysautonomique associée à une atteinte multiviscérale : syndrome néphrotique, malabsorption intestinale, insuffisance cardiaque. Ces manifestations viscérales rénales et cardiaques peuvent être majeures et conditionner le pronostic vital.

La neuropathie initialement sensitive avec atteinte thermoalgique prédominante touche d'abord les membres inférieurs puis se généralise inexorablement. Le déficit moteur apparaît plus tardivement.

Les manifestations dysautonomiques à type d'hypotension orthostatique (le plus fréquemment), de dysfonctionnement vésical ou intestinal, d'impuissance, de xérostomie, de troubles de la sudation ou d'hypotonie pupillaire sont fréquentes et évocatrices. Est évocateur également un syndrome du canal carpien bilatéral, qui peut précéder l'apparition de la neuropathie: 7 patients sur 31 de la série de Kelly et coll. (1979) ont un syndrome du canal carpien qui précède le diagnostic en moyenne de 19 mois.

Des atteintes des nerfs crâniens sont possibles (1 cas d'anosmie dans la série de Kelly et coll., 1979).

Une altération de l'état général marquée le plus souvent par un amaigrissement massif s'observe constamment.

L'étude du LCR peut être normale ou montrer une hyperprotéinorachie parfois supérieure à 1 g/l avec dissociation albumino-cytologique.

L'examen histologique du nerf met en évidence une dégénérescence axonale prédominant sur les fibres non myélinisées et de petit calibre. De plus, il objective les dépôts de substance hyaline amorphe dans l'endonèvre, colorés par le rouge Congo et ayant un aspect de biréfringence verte en lumière polarisée.

rachidiens postérieurs et des ganglions sympathiques ont été notés (French et coll., 1965). Cette atteinte préférentielle serait la conséquence du caractère fenestré des capillaires à ce niveau avec facilitation de l'accès des protéines amyloïdes (Verghèse et coll., 1983). Des lésions multifocales étagées au niveau des racines rachidiennes postérieures, des plexus et des troncs distaux (Hanyu et coll., 1989; Sobue et coll., 1990) pourraient expliquer une dégénérescence axonale distale des fibres plus longues. L'effet toxique ou métabolique de l'amylose sur les structures endoneurales ne peut être exclu (Saïd et coll., 1984).

2) RÉSULTATS DE NOTRE ETUDE

a) Résultats généraux

Un seul cas de neuropathie amyloïde a été trouvé dans notre série de 53 patients, ce qui fait un pourcentage de 1,8 %. Ce pourcentage paraît faible comparé aux données de la littérature : Kelly et coll., en 1981, sur 28 malades présentant une neuropathie et une dysglobulinémie comptent 7 cas d'amylose, soit 1/4 du total.

Notre cas d'amylose est survenu chez un homme de 70 ans qui présente un tableau de polynévrite sensitivo-motrice à prédominance sensitive : il se plaint de paresthésies très gênantes, de sensation de peau cartonnée au niveau des membres inférieurs. Il a par ailleurs un steppage bilatéral, une hypoesthésie à tous les modes en "chaussettes". Les ROT ne sont pas retrouvés. Aucun signe végétatif n'est noté. Par contre, il est gêné par une perte du goût.

Ce tableau clinique se rapproche du tableau classique des neuropathies amyloïdes même si manquent les signes évocateurs tels que la douleur et l'atteinte végétative. Bien que rares, les atteintes des nerfs crâniens peuvent exister au cours des neuropathies amyloïdes (Kelly et coll., 1979 ; Traynor et coll., 1991).

Le bilan biologique met en évidence une gammopathie monoclonale de type IgG Kappa . Les gammopathies appartenant à la classe des IgG se rencontrent plus souvent que les autres dans le cadre des amyloses.

Les anticorps anti-nerfs sont négatifs, de même que l'immunofluorescence indirecte.

La biopsie nerveuse montre des dépôts de substance amyloïde qui n'a pu être typée (du fait de l'absence d'amylose sur les coupes devant servir au marquage). L'immunofluorescence directe est négative. Des cas d'immunofluorescence directe positive ont été décrits (Vital et coll., 1983b).

Le bilan réalisé à la recherche d'une atteinte pluriviscérale objective une atteinte cardiaque avec, à l'échographie, une surcharge tissulaire myocardique vraisemblablement de nature amyloïde.

Le reste du bilan se révèle négatif, notamment il n'existe ni macroglossie, ni hépatomégalie, ni atteinte rénale.

Un traitement est institué, d'abord par échanges plasmatiques (15 cures au total) puis par chlorambucil. Ces thérapeutiques n'entraînent aucune amélioration : l'état neurologique se dégrade progressivement avec apparition d'une hypoesthésie à tous les modes au niveau des membres inférieurs; les troubles moteurs deviennent invalidants et apparaissent de gros troubles sensitifs au niveau des membres supérieurs. Ceci n'est pas surprenant car l'absence d'effet du traitement est habituel au cours des amyloses.

Notre patient a été trouvé mort à son domicile, environ 2 ans après le diagnostic de sa maladie; ce décès est probablement secondaire à une complication cardiaque.

Le fait majeur qui différencie notre malade des autres est l'existence d'**antécédents familiaux** de neuropathie chez le frère et la soeur de Mr Pa., tous deux décédés précocément : son frère est mort il y a environ 30 ans et sa soeur il y a 15 ans à l'âge de 65

ans. Ces renseignements nous ont été fournis par la nièce de Mr Pa., âgée de 20 ans, seule descendante de notre patient, et actuellement en bonne santé.

Ceci nous amène à discuter deux diagnostic :

- amylose systémique primaire de type AL, ou
- amylose familiale de type AF.

Le tableau neurologique présenté peut s'intégrer dans les deux types d'amylose. Seule l'agueusie constitue un signe peu fréquent et peut-être intéressant. En effet, certains auteurs ont pensé que l'atteinte des nerfs craniens distinguait l'amylose AF des autres types. Ainsi, Kelly et coll. en 1979, sur une série de 31 patients ayant une amylose primaire systémique, comptent seulement un cas d'anosmie. En 1991, Traynor et coll. publient 6 cas d'amylose systémique primaire avec atteinte des nerfs craniens, remettant en cause la possible spécificité de cette atteinte par rapport à l'amylose familiale.

L'âge de survenue tardif, le court délai de survie et surtout la présence d'une gammopathie monoclonale plaident plutôt en faveur d'une amylose systémique primaire.

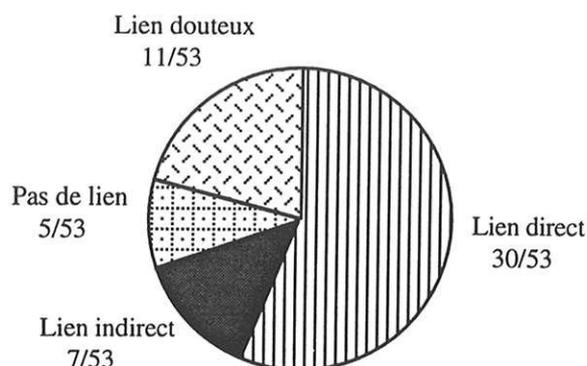
Malgré tout, l'existence de neuropathies dans la fratrie du patient reste un argument majeur pour étayer le diagnostic d'amylose familiale.

En l'absence de tout typage des dépôts d'amylose, il est malheureusement impossible de conclure.

b) Résultat du classement par "lien"

Ce cas est classé "lien direct" selon les critères de notre classification.

VI - REGROUPEMENT DES LIENS



Sur les 53 patients de notre série :

- 30 (soit 57 %) sont classés "lien direct"
- 7 (soit 13 %) sont classés "lien indirect"
- 5 (soit 9 %) sont classés "pas de lien"
- 11 (soit 21 %) sont classés "lien douteux".

Au total, toutes pathologies confondues, 70 % des patients de notre série présentant à la fois une gammopathie monoclonale et une neuropathie ont une neuropathie en rapport avec leur dysglobulinémie, soit avec un lien direct (57 % des cas), soit avec un lien indirect (13 % des cas).

Dans plus de la moitié des cas, nous avons donc établi une relation de cause à effet (ou "lien direct") entre la gammopathie et la neuropathie.

Aucun lien - direct ou indirect - n'est retrouvé chez 30 % des sujets avec pour environ un tiers d'entre eux (9 % du total), la certitude qu'il n'existe aucun lien entre la neuropathie et la dysglobulinémie.

Il nous semble intéressant d'étudier ces liens en fonction des différentes pathologies.

MGUS (27)	15	4	1	7
Myélomes (7)	3	1	2	1
Maladies lymphoprolifératives	8	2	2	3
- Waldenström (11)	4	2	2	3
- autres LMNH (4)	4	/	/	/
POEMS * (3)	3	/	/	/
Amyloses (1)	1	/	/	/
53	Lien direct 30 (57 %)	Lien indirect 7 (13 %)	Pas de lien 5 (9 %)	Lien douteux 11 (21 %)

* Un patient présente à la fois un POEMS et un lymphome. Il a été compté avec les lymphomes.

Tableau n°22: Récapitulatif des "liens" en fonction des différentes étiologies des gammopathies monoclonales

Le plus grand nombre de "lien direct", toutes pathologies confondues, concerne les MGUS. Nous avons recherché si l'association est significative sur le plan statistique entre la catégorie "lien direct" et les **MGUS par rapport aux autres maladies hématologiques** en utilisant un test du Khi².

Le Khi² est non significatif (0,02) au risque α égal à 0,05.

Il nous a semblé intéressant ensuite d'effectuer la même recherche, en ne tenant pas compte des 8 malades présentant un POEMS, une amylose et un LMNH autre qu'une maladie de Waldenström qui sont tous classés "lien direct". C'est-à-dire que nous avons recherché sur le plan statistique si l'association entre le groupe "lien direct" et les **MGUS** est significative **par rapport aux Waldenström et aux myélomes**.

Le Khi² est non significatif (1,20) au risque α égal à 0,05.

	Lien direct	Lien indirect	Pas de lien	Lien douteux
35 IgM 28 κ 6 λ	19 21	3 4	1 3	5 7
12 IgG 9 κ 3 λ	6 7	2 3	/	1 2
5 IgA 2 κ 3 λ	1 2	/	1 1	1 2
1 chaine légère lambda	/	/	1 λ	/
TOTAL 53	26 κ 30 4 λ	5 κ 7 2 λ	2 κ 5 2 λ 1?	7 κ 11 4 λ

Tableau n°23: Récapitulatif des liens en fonction des différents types d'immunoglobulines et de leur chaine légère

Le plus grand nombre de "lien direct" concerne les IgM Kappa .

Nous avons donc recherché si l'association est significative sur le plan statistique entre la catégorie "lien direct" et les **IgM par rapport aux autres classes d'immunoglobulines** en utilisant un test du Khi².

Le Khi² est non significatif (0,48) au risque α égal à 0,05.

Nous avons fait le même travail en recherchant si l'association est significative sur le plan statistique entre le groupe "lien direct" et les **IgM Kappa par rapport aux IgM Lambda.**

Le Khi² corrigé de Yates est non significatif (1,25) au risque α égal à 0,05.

L'étude de l'association entre le groupe "lien direct" et les **chaines légères Kappa par rapport aux chaines légères Lambda** a été réalisée par un test de Khi^2 corrigé de Yates.

Le Khi^2 corrigé de Yates est non significatif (2,61) au risque α égal à 0,05.

Nous nous sommes ensuite intéressés uniquement au groupe des MGUS et nous avons recherché si l'association est significative sur le plan statistique entre le groupe "lien direct" et les **IgM kappa par rapport aux autres types d'immunoglobulines**.

Le Khi^2 corrigé de Yates est significatif (8,27) au risque $\alpha < 0,002$.

En résumé, dans notre série en ne tenant compte que des MGUS, nous avons trouvé une association significative sur le plan statistique entre la catégorie "lien direct" et une gammopathie monoclonale appartenant à la classe des IgM avec chaîne légère de type kappa . De plus, le fait rare d'avoir la triple association LMNH (autre que la maladie de Waldenström) - gammopathie monoclonale - neuropathie s'associe toujours à un lien direct dans notre population.

Tableau n° 24		Lien direct	29	25	Lien indirect	8	6	Pas de lien	5	2	Lien douteux	11
MGUS	21 κ	/			/			/			2	1
	6 λ	/			2			/			1	1
	IgA	15			2			1			4	3
	IgG	1			/			1			1	2
	IgM	1			1			1			1	4
		1			/			1			/	2
Myélomes	5 κ	2			1			/			1	3
	2 λ	/			1			/			1	4
	Chaines légères λ	/			/			1 λ			/	1 ch. l. λ
		3			2			1			2	8
Maladies lymphoprolifératives	Waldenström	4			2			2			3	11
	11 κ	1			1			?			1	?
	1 ? IgM	2			/			/			/	4
	2 λ	2			/			/			/	2
autres maladies lymphoprolifératives	κ	2			/			/			/	2
	IgG	2			/			/			/	2
POEMS	1 κ	1			/			/			/	1
	3 λ	1			/			/			/	1
Amylose	1 κ	1			/			/			/	1
	1 λ	1			/			/			/	1
TOTAL	40	21 IgM	19		4 IgM	3		3 IgM	1	?	7 IgM	5
	53	7 IgG	6		3 IgG	2		1 Chaîne légère λ			2 IgG	1
	12	2 IgA	1			1		1 IgA	1		2 IgA	1

VII - DISCUSSION ET CONCLUSION

Les neuropathies dysglobulinémiques représentent à l'heure actuelle une entité reconnue. En cas de gammopathie monoclonale, la plupart des auteurs s'accordent à différencier les neuropathies associées aux gammopathies monoclonales à IgM des autres gammopathies monoclonales. En effet, il existe souvent dans le premier cas des **anticorps anti-nerf** non présents dans les autres.

L'explication du rôle pathogène exact de ces IgM monoclonales à activité auto-anticorps spécifique d'un constituant du système nerveux dans le processus de démyélinisation est compliquée par leur hétérogénéité, par leur réactivité à différents antigènes ou à des épitopes différents sur le même antigène, d'autant que différents sites antigéniques spécifiques sont communs aux divers composés de la myéline périphérique (Lach et coll., 1993).

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur le **rôle des anticorps anti-nerf** et sur les autres facteurs pouvant intervenir dans le processus de démyélinisation, et notamment une des questions qui reste posée est de savoir si ces anticorps anti-myéliniques provoquent les lésions nerveuses observées ou s'ils en sont la conséquence.

Seuls les patients présentant une gammopathie à IgM ont dans notre série une réactivité antimyélinique, sauf le cas Tauss. porteur d'un double pic monoclonal IgM kappa et IgG kappa et dont le sérum réagit contre les sulfatides. **Ce qui est étonnant, c'est que les immunoglobulines ayant une activité anti-sulfatides sont les IgG.**

Dans notre série de 53 patients, 35 ont une gammopathie monoclonale à IgM dont 22 MGUS. La recherche d'anticorps anti-myéline a été réalisée chez 28 patients avec 21 cas de positivité (soit 75% de positivité). Ces 21 cas comprennent 20 cas de réactivité anti-SGPG et 1 cas de réactivité anti-GM1. Si l'on considère uniquement les MGUS, on compte 17 cas de positivité anti-SGPG sur 19 serums testés, soit 89% de positivité; si l'on considère l'ensemble

des IgM toutes pathologies confondues, on a seulement 20 cas de positivité sur 28 sérums testés, soit **71,4% de positivité anti-SGPG**.

Dans nos cas de réactivité anti-SGPG, la biopsie nerveuse montre des élargissements des lamelles de myéline, excepté pour 3 malades (cas Calam., Leslaverg. et Rondina.) pour lesquels cette réactivité reste isolée, avec également négativité des immunofluorescences directe et indirecte. Il faut signaler un autre cas de réactivité anti-myélinique isolée mais de type anti-GM1 (cas Gando.).

Mendell et coll. (1985) ne croient pas en l'action directe des anticorps dans l'atteinte nerveuse. Ces auteurs soulignent la différence entre les résultats des marquages obtenus in vivo et in vitro: les sérums des patients avec IgM monoclonale marquent la partie compacte de la myéline d'un nerf périphérique normal, alors que l'étude du nerf atteint montre le dépôt des IgM à la périphérie de la plupart des fibres. En plus des conclusions déjà citées sur la réactivité croisée des anticorps anti-MAG avec d'autres constituants myéliniques, cette discordance entre les deux marquages suggère que l'IgM monoclonale circulante a accès à l'endoneurium mais ne peut pénétrer à l'intérieur de la myéline compacte. Ceci va à l'encontre d'un possible rôle direct de l'IgM dans le processus de démyélinisation.

Mais ce point de vue a été remis en cause en 1988 par Mata et coll. qui trouvent une localisation des IgM à l'intérieur des régions de myéline compactée dans le nerf d'un sujet ayant une gammopathie monoclonale à IgM avec activité anti-MAG. S'appuyant sur les observations déjà publiées (Mendell et coll., 1985 ; Hays et coll., 1987), les auteurs proposent que l'exposition prolongée d'un nerf à une IgM monoclonale in vivo provoque une localisation des dépôts différente de celle obtenue dans les fibres exposées brutalement à une concentration élevée d'IgM monoclonale. Par ailleurs, la mise en évidence de dépôts d'IgM à l'intérieur de la myéline compacte soutient, d'après eux, l'hypothèse selon laquelle l'IgM joue un rôle pathogène dans le processus de démyélinisation.

Parmi nos 53 malades, tous les patients dont la biopsie met en évidence des élargissements des lamelles de myéline ont une réactivité anti-SGPG mais l'inverse n'est pas vrai, comme nous l'avons déjà signalé. Le cas Rondina. nous paraît particulièrement intéressant puisque ce malade souffrait d'une hypothyroïdie et d'une neuropathie qui a régressé sous traitement substitutif endocrinien prouvant ainsi le lien de cause à effet entre les deux pathologies. Or des anticorps anti-SGPG ont été mis en évidence dans son sérum. **Ce cas semble donc étayer l'hypothèse de production secondaire d'anticorps anti-SGPG suite à une atteinte nerveuse préalable causée ici par l'hypothyroïdie.**

Dans notre série, aucun cas d'élargissement des lamelles de myéline n'a été retrouvé dans le cadre d'une gammopathie monoclonale autre qu'une IgM comme cela avait été décrit par Sluga (1970).

Le mécanisme du "widening" reste méconnu mais, en 1984, King et coll. arrivent à reproduire un "widening" myélinique à peu près comparable à celui observé chez un patient présentant une gammopathie biclonale en exposant le nerf à des solutions hypotoniques. Ce phénomène résulterait donc d'une hyperhydratation, elle-même secondaire à une série d'événements altérant les propriétés physicochimiques de la myéline, incluant peut-être la liaison d'immunoglobulines spécifiques.

D'autres auteurs se sont penchés sur l'**action du complément**. Monaco et coll., en 1990, évoquent la possibilité d'une démyélinisation induite par le complément dans les neuropathies associées aux gammopathies à IgM. En effet, l'immunofluorescence directe et l'immunofluorescence indirecte montrent une colocalisation le long des lamelles de myéline des protéines monoclonales et du complément C1q, C3d et C5. Les altérations de la géométrie de la myéline dues à la séparation des lamelles myéliniques correspondraient aux sites de dépôt du complément. Les auteurs en concluent que l'action du complément pourrait provoquer un afflux d'eau avec oedème intramyélinique.

Le rôle du complément dans l'action des IgM anti-MAG avait été souligné par Hays et coll. en 1987. Ceux-ci avaient provoqué une démyélinisation d'un nerf sciatique de chat en injectant localement un sérum frais présentant une activité anti-MAG supplémenté en complément. Cette démyélinisation nécessitait l'action du complément, car on observe des dépôts de complément au niveau des sites de liaison des anticorps et la décomplémentation du sérum empêche le processus de démyélinisation. En revanche, d'autres auteurs comme Mendell et coll. (1987) ne mettent pas en évidence le complément au niveau des zones nerveuses endommagées.

Parmi nos 53 patients, **le complément C3d a pu être mis en évidence au niveau des biopsies nerveuses sur les gaines de myéline** pour quelques patients, soit en IFI (cas Queyr., Peller. et Kielwass.), soit en IFD (cas Peller. et Rouss.). Nous ne pouvons malheureusement rien en conclure étant donné le nombre réduit de cas où la recherche du complément a été effectuée.

Selon Lach et coll., en 1993, le processus initial de l'atteinte nerveuse est une **rupture de la barrière nerf-sang** par interaction des IgM à activité auto-anticorps avec les antigènes présents sur les cellules endothéliales produisant des fenestrations dans les capillaires endoneuraux, conduisant à un contact direct des anticorps anti-myéline avec les lamelles de myéline. Une augmentation de pression osmotique avec oedème endoneural initie la division de la myéline au niveau de la ligne intrapériodique ouvrant alors le passage aux auto-anticorps. Ceux-ci interagissent avec les antigènes intramyéliniques et provoquent ainsi la démyélinisation.

Plusieurs arguments soutiennent cette hypothèse de **lésion primitive des cellules endothéliales par les anticorps antimyéliniques** :

- Maeda et coll. en 1989 induisent des lésions vasculaires endothéliales dans la moelle épinière de rats immunisés avec du SGPG, avec constatation concomitante d'un titre élevé d'anticorps anti-SGPG circulants.

- Miyatani et coll. en 1990 mettent en évidence du SGPG dans les cellules endothéliales du système nerveux. Ceci est également retrouvé par Yu et coll. (1990).

Cette hypothèse nous paraît intéressante et pourrait éventuellement expliquer les cas où des anticorps anti-myéline circulants sont retrouvés, sans élargissement des lamelles de myéline. Les anticorps n'ayant pas encore traversé la barrière nerf-sang ne pourraient pas interagir avec la myéline. **Ceci sous-entendrait que la fixation des anticorps au niveau de la myéline ne serait pas le phénomène initiateur de l'atteinte nerveuse puisque nos cas de réactivité antimyélinique isolée ont déjà une neuropathie clinique.**

D'autres facteurs ont été proposés comme intervenants. Ainsi Jensen et coll. (1988) incriminent une possible **prédisposition génétique** avec réponse immune altérée et neuropathie à auto-anticorps, ou encore une anomalie de la barrière nerf-sang au vu d'un cas familial de neuropathie mixte axono-démyélinisante avec gammopathie monoclonale de type IgM kappa chez une enfant de 3 ans et de type IgM lambda chez son frère. Un autre cas familial de neuropathie avec augmentation des IgM et composante monoclonale a été décrit par Busis et coll. en 1985 chez une patiente et son fils.

Les travaux de Kahn et coll. (1987) peuvent également soutenir cette hypothèse de susceptibilité génétique. Ces auteurs ont en effet montré que les allotypes Gm des chaînes lourdes des IgG de 11 patients Caucasiens présentant une neuropathie démyélinisante avec auto-anticorps anti-MAG et gammopathie monoclonale de type IgM étaient différents des phénotypes Gm rencontrés dans la population normale Caucasienne.

Un nouveau cas rapporté par Grégory et coll. (1993) confirme la possibilité d'une intrication génétique dans le mécanisme des neuropathies associées aux gammopathies monoclonales: un malade présente à la fois une maladie de Charcot-Marie-Tooth avec duplication partielle du chromosome 17 et une gammopathie monoclonale à IgM avec anticorps anti-MAG positifs, des dépôts d'IgM sur les lamelles de myéline et des espacements caractéristiques. On peut dans ce cas concevoir que la gammopathie soit un phénomène

autoimmun secondaire à l'exposition des antigènes myéliniques démasqués par la neuropathie familiale.

Hormis le cas Pa. ayant une amylose, **un seul de nos dossiers retrouve un possible contexte héréditaire** (cas Chou.): la mère de ce patient porteur d'une MGUS à IgM kappa a présenté un myélome à IgA lambda, a priori sans neuropathie. Nous ne pouvons malheureusement en tirer aucune conclusion.

En dehors des cas de réactivité anti-myéline, certains mécanismes paraissent simples et directement responsables des lésions nerveuses : c'est le cas des dépôts d'immunoglobulines et de l'envahissement par des cellules anormales sécrétantes.

Pour 5 patients (cas Thér., Leric., Peyramau., Ducour. et Ardill.), la biopsie nerveuse a mis en évidence des **dépôts d'immunoglobulines**. Ces malades possèdent des immunoglobulines monoclonales de différents types : IgG kappa pour les cas Leric. et Thér., IgA kappa pour le cas Ducour., IgM lambda pour le cas Ardill. et IgM kappa pour le cas Peyramau. Par ailleurs ces patients ont un caractère commun : ils présentent tous une **maladie hématologique maligne** : myélome multiple pour les cas Leric., Thér. et Ducour., maladie de Waldenström pour les cas Peyramau. et Ardill.

Des **cellules sécrétantes** ont été retrouvées à l'autopsie pour le cas Tauss., patiente souffrant par ailleurs d'un **lymphome lympho-plasmocytaire rétro-orbitaire**.

A notre connaissance personne n'a jusqu'à présent tenté d'établir une classification visant à déterminer le lien entre neuropathie et dysglobulinémie monoclonale. C'est pourquoi **le but de ce travail a été d'étudier ce lien de façon rétrospective sur 53 cas** en nous basant sur une classification préalablement réalisée au vu de différents dossiers.

Le classement des patients ayant une réactivité antimyélinique isolée nous a quelque peu embarrassés. Finalement, nous n'avons pas considéré que le fait d'avoir des anticorps anti-myéline positifs isolés constituait un argument suffisant pour classer les malades concernés dans la catégorie "lien direct". Un dossier nous a particulièrement influencés : le cas Rondina.

Ce patient, dont le sérum a une réactivité anti-MAG, a guéri de sa neuropathie grâce au traitement substitutif d'une hypothyroïdie entrant ainsi dans la catégorie "pas de lien".

Sur ces 53 dossiers, nous avons montré qu'un peu plus de la moitié (30 cas sur 53 soit 57%) des malades avait une neuropathie directement liée à la dysglobulinémie, 7 cas sur 53 (soit 13%) sont classés "lien indirect", 5 cas sur 53 (soit 9%) n'ont "pas de lien" et 11 cas sur 53 (soit 21%) sont classés "lien douteux" selon nos critères de classification.

Nous nous sommes demandés si le groupe "lien direct" était particulier soit par son type de tableau clinique, soit par son type de gammopathie monoclonale, soit par son type de maladie hématologique.

- Dans cette série, nous avons montré que les tableaux cliniques au sein de ce groupe sont hétérogènes.

- L'étude statistique par le test du khi² ne met pas en évidence d'association significative entre la catégorie "lien direct" et la classe de l'immunoglobuline, notamment celle des IgM, ni avec le type de chaîne légère, ni avec le type de maladie hématologique. **Si l'on considère uniquement les MGUS, l'association sur le plan statistique devient significative entre la catégorie "lien direct" et une gammopathie monoclonale de type IgM kappa.**

De plus, le fait rare (4 cas/ 53 soit 7,5%) d'avoir un LMNH (autre qu'une maladie de Waldenström) avec neuropathie et gammopathie monoclonale s'associe toujours dans notre série à un "lien direct" (4 cas/4 soit 100%), mais le nombre de cas paraît insuffisant pour une quelconque extrapolation.

Nous avons également constaté que **les dépôts d'immunoglobulines dans l'endonèvre retrouvés à la biopsie nerveuse (5 cas/53 soit 8,5%) ne survenaient qu'en cas de dysglobulinémie monoclonale entrant dans le cadre d'une hémopathie maligne soit de type maladie de Waldenström, soit de type myélome multiple.**

VIII - CONCLUSION

Devant toute gammapathie monoclonale avec neuropathie, il nous paraît nécessaire:

- d'**arrêter tout traitement neurotoxique** en gardant présent à l'esprit qu'il ne peut parfois qu'aggraver une neuropathie préexistante ayant un lien direct avec la dysglobulinémie,
- de **rechercher une autre cause de neuropathie** et si possible de la traiter,
- de **rechercher les éléments d'un POEMS syndrome**, notamment un plasmocytome osseux du fait de son classique bon pronostic après traitement,
- de **rechercher une éventuelle cryoglobulinémie**,
- de **rechercher des anticorps anti-myéline**, ce d'autant plus que la gammapathie appartient à la classe des **IgM** (bien qu'à notre avis une positivité isolée des anticorps antimyéliniques n'ait qu'une relative signification),
- de **réaliser une IFI**,
- d'**effectuer une BN avec étude en IFD et étude en microscopie électronique** à la recherche d'anomalies spécifiques.

La réalisation d'une **biopsie nerveuse complétée par une étude en IFD et en microscopie électronique** nous paraît indispensable car:

- le lien direct mis en évidence dans notre série pour plus de la moitié de nos cas a été déterminé le plus souvent grâce à la BN,
- certaines des anomalies retrouvées à la BN comme les dépôts d'immunoglobulines orientent vers une pathologie maligne à l'origine de la dysglobulinémie monoclonale,
- . les lésions mises en évidence, comme par exemple les élargissements des lamelles de myéline, peuvent être visibles alors que la dysglobulinémie n'a pas été trouvée à l'électrophorèse et incitent alors à réaliser une étude du sérum en immunoblotting permettant ainsi de détecter la gammapathie monoclonale,

. cette étude anatomo-pathologique apporte des informations primordiales qui aideront à comprendre les mécanismes physiopathogéniques encore inconnus à l'heure actuelle.

BIBLIOGRAPHIE

AGNELLO V, CHUNG R.T., KAPLAN L.M. : A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 19 : 1490-1495.

APPEL S.T., STOCKON-APPEL V, STEWART S.S., KERMAN R.H. : Amyotrophic lateral sclerosis : associated clinical disorders and immunological evaluations. *Arch. Neurol.* 1986 ; 43 : 234-238.

ASBURY A.K. : Dyschwannian neuropathies - Pathogeneses and treatment. *Muscle & Nerve* 1986 ; 5S : 10.

BAROHN R.J., KISSEL J.T., WARMOLTS J.R., MENDELL J.R. : Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch. Neurol.* 1989 ; 46 : 878-884.

BAILEY R.O., RITTACIO A.L., BISHOP M.B., WU A.Y. : Benign monoclonal IgA k gammopathy associated with polyneuropathy and dysautonomia. *Acta Neurol. Scand.* 1986 ; 73 : 574-580.

BAUER M., BERGSTROM R., RITTER B., OLSSON Y. : Macroglobulinemia Waldenström and motor neuron syndrome. *Acta. Neurol. Scand.* 1977 ; 55 : 246-250.

BEN JELLOUN-DELLAGI S., DELLAGI K., BURGER D., BEN YOUNES-CHENNOUFFI A., HENTATI F.F., STECK A., BEN HAMIDA M. : Childhood peripheral neuropathy with autoantibodies to myelin glycoprotein Po. *Ann. Neurol.* 1992 ; 32 : 700-702.

BEN YOUNES-CHENNOUFFI A., MEININGER V., LEGER J.M., BOUCHE P., JAUBERTEAU M.J., BAUMAN N. : Antiganglioside antibodies in motor-neuron diseases and peripheral neuropathies : study by ELISA technique and immunodetection on thin-layer chromatography. *Neurochem. Int.* 1992 ; 20 : 353-357.

BERKMAN E.M., ORLIN J.B. : Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia. *Transfusion* 1980 ; 20 : 171-178.

BESINGER U.A., TOYKA K.V., FATEH-MOGHADAM A., ANZIL A.P., SCHWENDEMANN G. : Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy : the pathogenic role of monoclonal immunoglobulins. *Neurology (NY)* 1982 ; 32(2) : A184.

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

BIGNER D.B., OLSON W.H., McFARLIN D.E. : Peripheral polyneuropathy, high and low molecular weight IgM and amyloidosis. *Arch. Neurol.* 1971 ; 24 : 3655-373.

BLEASEL A.F., HAWKE S.H.B., POLLARD J.D., McLEOD J.G. : IgG monoclonal paraproteinemia and peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993 ; 56 : 52-57.

BLOCH K.J. : Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 327 : 1521-1522.

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

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

BORSOTTI J.P., TEA S., VICARIOT M., BRIERE J., ESNAUT S., MABIN D. : Surveillance électro-clinique des neuropathies périphériques de la maladie de Waldenström traitées par plasmaphérèses. Rev. EEG Neurophysiol. Clin. 1985 ; 15 : 349-353.

BOUCHE P. : Polyneuropathies associées aux gammopathies monoclonales. Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin. 1987 ; Spécial, 29S-36S.

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

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

BROUET J.C. : Les cryoglobulines. Presse Med. 1983 ; 12 : 2991-2996.

BROUET J.C., DANON F., MIHAESCO E., BUSSEL A., OKSENHENDLER E. : Peripheral polyneuropathies associated with monoclonal IgM antibody activity of monoclonal IgM and therapeutic implications. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1990 ; 302 : 307-310.

BUSIS N.A., HALPERIN J.J., STEFANSSON K., KWIATKOWSKI D.J., SAGAR S.M., SCHIFF S.R., LOGIGIAN E.L. : Peripheral neuropathy, high serum IgM, and paraproteinemia in mother and son. Neurology 1985 ; 35 : 679-683.

Case Records of the Massachusetts General Hospital (n 10). N. Engl. J. Med. 1987 ; 316 : 606-618.

Case Records of the Massachusetts General Hospital (n 39). N. Engl. J. Med. 1990 ; 323 : 895-908.

Case Records of the Massachusetts General Hospital (n 21). N. Engl. J. Med. 1993 ; 328 : 1550-1558.

CHAD D., PARISER K., BRADLEY W.G., ADELMAN L.S., PINN V.W. : The pathogenesis of cryoglobulinemic neuropathy. *Neurology* 1982 ; 32 : 725-729.

COOK D., DALAKAS M., GALDI A., BIODI D., PORTER H. : High dose intravenous immunoglobulin in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1990 ; 40 : 212-214.

CORNBLATH D.R., GRIFFIN D.E., CHUPP M., GRIFFIN J.W., McARTHUR J.C. : Mononuclear cell typing in inflammatory demyelinating polyneuropathy nerve biopsies. *Neurology* 1987 ; 37 (Suppl 1) : 253.

CORNBLATH D.R., ASBURY A.K., ALBERS J.W., FEASBY T.E., HAHN A.F., McLEOD J.G., MENDELL J.R., PARRY G.J., POLLARD J.D., THOMAS P.K. : Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991 ; 41 : 617-618.

CROW R.S. : Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br. Med. J.* 1956 ; 2 : 802-804.

DAHAN S. : Les neuropathies périphériques au cours des dysglobulinémies monoclonales. Discussion à propos d'un cas. Thèse Med., Limoges, 1993.

DALAKAS M.C., ENGEL W.K. : Polyneuropathy with monoclonal gammopathy : study of 11 patients. *Ann. Neurol.* 1981 ; 10 : 45-52.

DALAKAS M.C., FLAUM M.A., RICK M., ENGEL K., GRALNICK H.R. : Treatment of polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia : role of paraproteinemia and immunologic studies. *Neurology* 1983 ; 33 : 1406-1410.

DALAKAS M.C., CUNNINGHAM G. : Characterization of amyloid deposits in biopsies of 15 patients with "sporadic" (non-familial or plasma cell dyscrasia) amyloid polyneuropathy. *Acta. Neuropathol.* 1986 ; 69 : 66-72.

DANCEA S., DELLAGI K., RENAUD F., MAHOUY G., HAUW J.J., BROUET J.C. : Effect of passive transfer of human anti-myelin associated glycoprotein IgM in marmoset. *Autoimmunity* 1990 ; 3 : 29-37.

DELLAGI K., BROUET J.C., PERREAU J., PAULIN D. : Human monoclonal IgM with autoantibody activity against intermediate filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982 ; 79 : 446-450.

DELLAGI K., DUPOUEY P., BROUET J.C., BILLECOCQ A., GOMEZ D., CLAUVEL J.P., SELIGMANN M. : Waldenström's macroglobulinemia and peripheral neuropathy : a clinical and immunological study of 25 patients. *Blood* 1983 ; 62 : 280-285.

DONAGHY M., HALL P., GAWLER J., GREGSON N.A., LEIBOVITZ S., JITPIMOLMARD S., KING R.H.M., THOMAS P.K. : Peripheral neuropathy associated with Castelman's disease. *J. Neurol. Sci.* 1989 ; 89 : 253-267.

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.

DUBAS F., POUPLARD-BARTHELAIX A., DELESTRE F., EMILE J. :
Polyneuropathies avec gammopathie monoclonale IgM. 12 cas. Rev. Neurol. (Paris) 1987 ;
143 : 670-683.

DUBAS F. : Les polyneuropathies avec gammopathie monoclonale de type IgM :
données cliniques, électrologiques, immunologiques et morphologiques de 15
observations. Revue de la littérature. Mémoire DERBH, Neuropathologie, Paris 1987.

**DYCK P.J., DAUBE J., O'BRIEN P., PINEDA A., LOW P.A., WINDEBANK A.J.,
SWANSON C. :** Plasma exchange beneficial in chronic inflammatory demyelinating
polyradiculopathy. Neurology 1986 ; 36 (Suppl 1) : 305.

**DYCK P.J., LOW P.A., WINDEBANK A.J., JARADEH S.S., GOSSELIN S.,
BOURQUE P., SMITH B.E., KRATZ K.M., KARNES J.L., EVANS B.A., PINEDA
A.A., O'BRIEN P.C., KYLE R.A. :** Plasma exchange in polyneuropathy associated with
monoclonal gammopathy of undetermined significance. N. Engl. J. Med. 1991 ; 21 : 1482-
1486.

ELDER G., DALAKAS M.C., PAPADOPOULOS N., SEVER J.L. : Peripheral
neuropathy and light chain myeloma : Case report. Neurology 1987 ; 37 : 173-174.

ERNERUDH J.H., VRETHEM M., ANDERSEN O., LINDBERG C., BERLIN G. :
Immunochemical and clinical effects of immunosuppressive treatment in monoclonal IgM
neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992 ; 55 : 930-934.

FABIAN R.H., PETROFF G. : Intraneuronal IgG in the central nervous system : uptake by
retrograde axonal transport. Neurology 1987 ; 37 : 1780-1784.

- FABIAN R.H.** : Uptake of antineuronal IgM by CNS neurons : comparison with antineuronal and normal IgG. *Neurology* 1990 ; 40 : 419-422.
- FEINER H.D.** : Relationship of tissue deposits of cryoglobulin to clinical features of mixed cryoglobulinemia. *Hum. Pathol.* 1983 ; 14 : 710-715.
- FINEMAN S.M., McKENDALL R.R.** : Plasma exchange : a treatment for neuropathy associated with IgG-kappa gammopathy. *J. Neurol.* 1990 ; 237 : 85-87.
- FORRETT-KAMINSKY M.C., SCHERER C., PLATINI C., BOUJAN C.** : Paralysie isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myélome multiple. *Rev. Neurol. (Paris)* 1991 ; 147 : 238-239.
- FORRSMAN O., BJÖRKMAN G., HOLLENDER A.** : IgM producing lymphocytes in peripheral nerve in a patient with benign monoclonal gammopathy. *Scand. J. Haematol.* 1973 ; 11 : 332-335.
- FREDDO L., YU R.K., LATOV N., DONOFRIO P.D., HAYS A.P., GREENBERG H.S., ALBERS J.W., ALLESSI A.G., KEREN D.** : Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for IgM M-protein in a patient with motor neuron disease. *Neurology* 1986 ; 36 : 454-458.
- FRENCH J.M., HALL G., PARISH D.J., SMITH T.** : Peripheral and autonomic nerve involvement in primary amyloidosis associated with uncontrollable diarrhoea and steatorrhoea. *Am. J. Med.* 1965 ; 39 : 277-283.
- GERAUD G., LACLERGGUE J.P., BES A., GERAUD J.** : Neuropathies associées à une cryoglobulinémie. *J. Neurol. Sci.* 1978 ; 35 : 225-233.

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

GHERARDI R., AMIEL H., MARTIN-MONDIERE C., VIARD J.P., SALAMA J., DELAPORTE P. : Solitary plasmocytoma of the skull revealed by a mononeuritis multiplex associated with immune complex vasculitis. *Arth. Rhum.* 1989 ; 32 : 1470-1473.

GOSSELIN S., KYLE R.A., DYCK P.J. : Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann. Neurol.* 1991 ; 30 : 54-61.

GREGORY R., THOMAS P.K., KING R.H.M., HALLAM P.L.J., MALCOLM S., HUGHES R.A.C., HARDING A.E. : Coexistence of hereditary motor and sensory neuropathy type Ia and IgM paraproteinemic neuropathy. *Ann. Neurol.* 1993 ; 33 : 649-652.

HAAS D.C., TATUM A.H. : Plasmapheresis alleviates neuropathy accompanying IgM anti-Myelin-Associated Glycoprotein paraproteinemia. *Ann. Neurol.* 1988 ; 23 : 394-396.

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.

HANSON C.A., FRIZZERA G., PATTON D.F. : Clonal rearrangement for immunoglobulin and T-cell receptor genes in systemic Castleman's disease : association with Epstein-Barr virus. *Am. J. Pathol.* 1988 ; 131 : 84-91.

HANYU N., IKEDA S., NAKADAI A., YANAGISAWA N., POWELL H.C. : Peripheral nerve pathological findings in familial amyloid neuropathy : a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. *Ann. Neurol.* 1989 ; 25 : 340-350.

HARRIS N.L. : Hypervascular follicular hyperplasia and Kaposi's sarcoma in patients at risk for AIDS. *N. Engl. J. Med* 1984 ; 310 : 462-463.

HAYS A.P., LATOV N., TAKATSU M., SHERMAN W.H. : Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein. *Neurology* 1987 ; 37 : 242-256.

ILYAS A.A., QUARLES R.H., McINTOSH T.D., DOBERSEN M.J., TRAPP B.D., DALAKAS M.C., BRADY R.O. : IgM in a human neuropathy related to paraproteinemia binds to a carbohydrate determinant in the myelin-associated glycoprotein and to a ganglioside. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984 ; 81 : 1225-1229

ILYAS A.A., QUARLES R.H., DALAKAS M.C., FISHMAN P.H., BRADY R.O. : Monoclonal IgM in a patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. *Ann. Neurol.* 1985 ; 18 : 655-659.

ILYAS A.A., DALAKAS M.C., BRADY R.O., QUARLES R.H. : Glycolipid antigens in neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1986 ; 36 (Suppl 1) : 305.

ILYAS A.A., WILLISSON H.J., QUARLES R.H., JUNGALWALA F.B., CORNBATH D.R., TRAPP B.D., GRIFFIN D.E., GRIFFIN J.W., McKAHNN G.M. : Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol.* 1988 ; 23 : 440-447.

INCE P.G., SHAW P., FAWCETT P.R.W., BATES D. : Demyelinating neuropathy due to primary IgM kappa B cell lymphoma of peripheral nerve. *Neurology* 1987 ; 37 : 1231-1235.

JAUBERTEAU M.O., HENIN D., BOUCHE P., VALLAT J.M., DUMAS M., DELLAGI S., LEGER J.M., HARPIN M.L., RATINAHIRANA H., CHAUNU M.P., QUARLES R., BAUMANN N. : Etude des anticorps antiglycolipides au cours des dysglobulinémies monoclonales à IgM associées à une neuropathie périphérique. Rev. Neurol.(Paris) 1988 ; 144 : 474-480.

JAUBERTEAU M.O., YOUNES-CHENNOUFI B., RIGAUD M., BAUMAN N. : IgM gammopathy and polyneuropathy react with an antigenic glycolipid present in human central nervous system. Neuroscience Letters 1989 ; 97 : 181-184.

JAUBERTEAU M.O., GUALDE N., PREUD'HOMME J.L., RIGAUD M., GIL R., VALLAT J.M., BAUMANN N. : Human monoclonal IgM with autoantibody activity against two gangliosides (GM1 and GD1b) in a patient with motor neuron syndrome. Clin. exp. Immunol. 1990a ; 80 : 186-191.

JAUBERTEAU M.O., COOK J.M., DROUET M., PREUD'HOMME J.L. : Affinity immunoblotting detection of serum monoclonal immunoglobulins reactive with glycosphingolipids. Journal of Immunological Methods 1990b ; 134 : 107-112.

JAUBERTEAU-MARCHAN M.O. : IgM monoclonales anti-glycosphingolipides associées à une atteinte du système nerveux périphérique : détection de la réactivité avec les cellules nerveuses humaines. Thèse sciences de la vie et de la santé, Paris, 1991.

JENSEN T.S., SCHRODER H.D., JONSSON V., ERNERUDH J., STIGSBY B., KAMIENIECKA Z., HIPPE E., TROJABORG W. : IgM monoclonal gammopathy and neuropathy in two siblings. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1988 ; 5 : 1308-1315.

JULIEN J., VITAL C., VALLAT J.M., LAGUENY A., DEMINIÈRE C., DARRIET D. : Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia : deposition of M component on myelin sheaths. *Arch. Neurol.* 1978 ; 35 : 423-425.

JULIEN J., VITAL C., VALLAT J.M., LAGUENY A., FERRER X. : Neuropathies amyloïdes familiales dans trois familles d'origine française. *Rev. Neurol. (Paris)* 1983 ; 139 : 259-267.

JULIEN J., VITAL C., VALLAT J.M., LAGUENY A., FERRER X., DEMINIÈRE C., LEBOUTET M.J., EFFROY C. : IgM demyelinating neuropathy with amyloidosis and biclonal gammopathy. *Ann. Neurol.* 1984a ; 15 : 395-399.

JULIEN J., VITAL C., VALLAT J.M., LAGUENY A., FERRER X., LEBOUTET M.J. : Chronic demyelinating neuropathy with IgM-producing lymphocytes in peripheral nerve and delayed appearance of "benign" monoclonal gammopathy. *Neurology (Cleveland)* 1984b ; 34 : 1387-1389.

KAHN S.N., PANDEY J.P. : IgG heavy-chain (Gm) allotypes in demyelinating polyneuropathy associated with MAG-binding monoclonal IgM autoantibodies. *Ann. Neurol.* 1987 ; 21 : 507-509.

KELLY J.J., KYLE R.A., O'BRIEN P.C., DYCK P.J. : The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann. Neurol.* 1979 ; 6 : 1-7.

KELLY J.J., KYLE R.A., MILES J.M., O'BRIEN P.C., DYCK P.J. : The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology (Ny)* 1981a ; 31 : 24-31.

KELLY J.J., KYLE R.A., O'BRIEN P.C., DYCK P.J. : Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology (Ny)* 1981b ; 31 : 1480-1483.

KELLY J.J., KYLE R.A., MILES J.M., DYCK P.J. : Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983 ; 33 : 202-210.

KELLY J.J. : Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins : a clinical review. *Muscle & Nerve* 1985 ; 8 : 135-150.

KELLY J.J., ADELMAN L.S., BERKMAN E., BAHN I. : Polyneuropathies associated with IgM monoclonal gammopathies. *Arch. Neurol.* 1988 ; 45 : 1355-1359.

KING R..H.M., THOMAS P.K. : The occurrence and significance of myelin with unusually large periodicity. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1984 ; 63 : 319-329.

KOHRIYAMA T., KUSUNOKI S., ARIGA T., YOSHINO J.E., DE VRIES G.H., LATOV N., YU R.K. : Subcellular localization of sulfated glucuronic acid-containing glycolipids reacting with anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *J. Neurochem.* 1987 ; 48 : 1516-1522.

KONISHI T., SAIDA K., ONISHI A., NISHITANI H. : Perineuritis in mononeuritis multiplex with cryoglobulinemia. *Muscle & Nerve* 1982 ; 5 : 173-177.

KOSKI C.L., CHOU D., JUNGALWALA F.B. : Myelin lipids bound by serum antibodies to peripheral myelin (&-PNM Ab) in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1987 ; 37 (suppl 1) : 257.

KREINDLER A., MOCOVEI-PATRICHIO M. : Recurrent cranial nerves palsies of dysglobulinemic origin. *J. Neurol. Sci.* 1968 ; 6 : 117.

KROL V., STRAATEN M.J., ACKERSTAFF R.G.A., DE MAT C.E.M. : Peripheral polyneuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985 ; 48 : 706-708.

KURODA Y., NAKATA H., KALIGI R., ODA K., SHIBASAKI H., NAKASHIRO H. : Human neuro-lymphomatosis by adult T-cell leukemia. *Neurology* 1989 ; 39 : 144-146.

KUSUNOKI S., KOHRIYAMA T., PACHNER A.R., LATOV N., YU R.K. : Neuropathy and IgM paraproteinemia : differential binding of IgM M-proteins to peripheral nerve glycolipids. *Neurology* 1987 ; 37 : 1795-1797.

KYLE R.A. : Monoclonal gammopathy of undetermined significance : natural history of 241 cases. *Am. J. Med.* 1978 ; 64 : 814-826.

KYLE R.A., GREIPP P.R. : Amyloidosis (AL) : clinical and laboratory features of 229 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1983 ; 58 : 665-683.

KYLE R.A., LUST J.A. : Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Seminars in Haematology* 1989 ; 26 : 176-200.

KYLE R.A. : Monoclonal gammopathy. A 20-year follow-up. *Schweiz. Med. Wschr.* 1991 ; 121 (Suppl 43) : 163.

KYLE R.A., DYCK P.J. : Neuropathy associated with the monoclonal gammopathies. In *Peripheral neuropathy (Third Edition)*. DYCK P.J, THOMAS P.K, GRIFFIN J.W, LOW P.A et PODUSLO J.F (Eds) Philadelphia : W B : Saunders Company 1993, pp 1275-1287.

LABAUGE P. : Neuropathies périphériques dysglobulinémiques. Etude des facteurs pronostiques à propos de 65 observations. Thèse Médicale. Montpellier. 1992.

LABAUGE P., SAID G. : Neuropathies périphériques au cours des dysglobulinémies - Editions techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris France), Neurologie, 17-101-A-10, 1992b, 6p.

LACH B., RIPPSTEIN P., ATACK D., AFAR D.E.H., GREGOR A. : Immunoelectron microscopic localization of monoclonal IgM antibodies in gammopathy associated with peripheral demyelinating neuropathy. *Acta Neuropathol.* 1993 ; 85 : 298-307.

LACHANT N.A., SUN N.C., LEONG L.A., OSEAS R.S., PRINCE H.E. : Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) followed by Kaposi's sarcoma in two homosexual males with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am. J. Clin. Pathol.* 1985 ; 83 : 27-33.

LAMARCA J., CASQUERO P., POU A. : Mononeuritis multiplex in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann. Neurol.* 1987 ; 22 : 268-272.

LAPRESLE J., LACROIX-CIAUDO C., REYNES M., MADOULE P. : Syndrome de Crow-Fukase ("P.O.E.M.S. Syndrome") et mastocytose osseuse secondaires à une hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire de Castelman. *Rev. Neurol. (Paris)* 1986 ; 142 : 731-737.

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 IgM directed to myelin-associated glycoprotein. *Plasma Ther. Transfus. Technol.* 1985 ; 6 : 449-452.

LATOV N., SHERMAN W.H., NEMMI R., GALASSI G., SHYONG J.S., PENN A.S., CHESS L., OLARTE M.R., ROWLAND L.P., OSSERMAN N. : Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral nerve myelin. *N. Engl. J. Med.* 1980 ; 303 : 618-621.

LATOV N. : Waldenström's macroglobulinemia and non-malignant IgM monoclonal gammopathies. In : Kelly J.J, Kyle R.A, Latov N. (eds) Polyneuropathies associated with plasma cell dyscrasia. Martinus Nijhoff, Boston 1987, pp51-72.

LATOV N. : Neuropathy and anti-GM1 antibodies. *Ann. Neurol.* 1990 ; 27 (Suppl) : S41-S43.

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., GREENBERG H.S., ALBERS J.W., ALLESSI A.G., KEREN D., YU R.K., ROWLAND L.P., KABAT E.A. : Monoclonal IgM with unique specificity to gangliosides GM1 et GD1b and to lacto-N-tetraose associated with human motor disease. *Neurology* 1988 ; 38 : 763-768.

LEVO Y., GOREVIC P.D., KASSAB H.J., ZUCKER-FRANKLIN D., FRANKLIN E.C. : Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 1977 ; 296 : 1501-1504.

LIEBERMAN F., MARTON L.S., STEFANSSON K. : Pattern of reactivity of IgM from the sera of eight patients with IgM monoclonal gammopathy and neuropathy with components of neural tissues : evidence for interaction with more than one epitope. *Acta neuropathol. (Berl)* 1985 ; 68 : 196-200.

LIPPA C.F., CHAD D.A., SMITH T.W., KAPLAN M.H., HAMMER K. : Neuropathy associated with cryoglobulinemia. *Muscle & nerve* 1986 ; 9 : 626-631.

LOGOTHETIS J., KENNEDY W.R., ELLINGTON A.E., WILLIAM R.C. : Cryoglobulinemic neuropathy : incidence and clinical characteristics. *Arch. Neurol.* 1968 ; 19 : 389-397.

MAHIEUX F., BAUDRIMONT M., FENELON G., HEINZLEF O., BAKOUCHE P., SABOURIN P., GUILLARD A. : POEMS guéri par le traitement radical d'un plasmocytome. *Rev. Neurol. (Paris)* 1991 ; 147 : 231-233.

MATA M., KAHN S.N., FINK D.J. : A direct electron microscopic immunocytochemical study of IgM paraproteinemic neuropathy. *Arch. Neurol.* 1988 ; 45 : 693-697.

MAEDA Y., MIYATANI N., BROSMAN C.F., YU R.K. : Clinicopathological study of Lewis rats sensitized with sulfated glucuronyl paragloboside. *J. Neurochem.* 1989 ; 52 (Suppl.) S137A (abst.).

McCOMBE P.A., POLLARD J.D., McLEOD J.G. : Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy : a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987 ; 110 : 1617-1630.

MEIER C., ROBERTS K., STECK A., HESS C., MILONI E., TSCHOPP T. : Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia : reduction of endoneurial IgM-deposits after treatment with chlorambucil and plasmapheresis. *Acta. Neurolopathol.* 1984 ; 64 : 297-307.

MEIER C. : Polyneuropathy in paraproteinemia. *J. Neurol.* 1985 ; 232 : 204-214.

MELMED C., FRAIL D., DUNCAN I., BRAUN P., DANOFF D., FINLAYSON M., STEWART J. : Peripheral neuropathy with IgM kappa monoclonal immunoglobulin directed against myelin-associated glycoprotein. *Neurology* 1983 ; 33 : 1397-1405.

MENDELL J.R., SAHENK Z., WHITETAKER J.N., PITTMAN G. : Monoclonal IgM and peripheral neuropathy : studies on passive transfer and antibody characterization. *Neurology (NY)* 1982 ; 32(2) : A183.

MENDELL J.R., SAHENK Z., WHITETAKER J.N., TRAPP B.D., YATES A.J., GRIGGS R.C., QUARLES R.H. : Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy : studies on the pathogenic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Ann. Neurol.* 1985 ; 17 : 243-254.

MESSIER G., MEYRIER A., ROBINEAU M., KEMENY J.L. : Paralysie transitoire récidivante d'un nerf oculaire commun au cours d'une cryoglobulinémie essentielle. *Presse Med.* 1986 ; 15 : 579-580.

MIRALLES G.D., O'FALLON J.R., TALLEY N. : Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy : the spectrum of POEMS syndrome. *N. Engl. J. Med* 1992 ; 327 : 1919-1923.

MITHEM F.A., BIRCHEM R., L'EMPEREUR K.M., WESSELS M.M. : Effects of Guillain-Barré serum in cultures containing only rat Schwann cells and dorsal root ganglion neurons. *Neurology* 1986 ; 36(suppl 1) : 305.

MIYATANI N., KOHRIYAMA T., MAEDA Y., YU R.K. : Sulfated glucuronyl paragloboside in rat brain microvessels. *J. Neurochem.* 1990 ; 55 : 577-582.

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 IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N. Engl. J. Med* 1990 ; 322 : 649-652.

MOORHOUSE D.F., FOX R.I., POWELL H.C. : Immunotactoid-like endoneurial deposits in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance and neuropathy. *Acta Neuropathol.* 1992 ; 84 : 484-494.

MUSSINI J.M., PLANCHON B., BARRIER J., GUIMBRETIERE J. : Plasma exchange in polyneuropathies accompanying IgM monoclonal gammopathy. *Plasma. Ther. Transfus. Technol.* 1985 ; 6 : 443-447.

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.

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.

NEMMI R., GALASSI G., LATOV N., SHERMAN W.H., OLARTE M.R., HAYS A.P. : Polyneuropathy in nonmalignant IgM plasma cell dyscrasia : a morphological study. *Ann. Neurol.* 1983 ; 14 : 43-54.

NEMMI 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.

NEMMI R., FELTRI M.L., FAZIO R., QUATTRINI A., LORENZETTI I., CORBO M., CANAL N. : Axonal neuropathy with monoclonal IgG kappa that binds to a neurofilament protein. *Ann. Neurol.* 1990 ; 28 : 361-364.

NEMMI R., MAMOLI A., FAZIO R., CAMERLINGO M., QUATTRINI A., LORENZETTI I., COMOLA M., GALARDI G., CANAL N. : Polyneuropathy associated with IgA monoclonal gammopathy : a hypothesis of its pathogenesis. *Acta Neuropathol.* 1991 ; 81 : 371-376.

NOBILE-ORAZIO E., VIETORISZ T., MESSITO M.J., SHERMAN W.H., LATOV N. : Anti-MAG IgM antibodies in patients with neuropathy and IgM M proteins : detection by ELISA. *Neurology* 1983 ; 33 : 939-942.

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-MAG antibodies without detectable serum M-protein. *Neurology* 1984a ; 34 : 218-221.

NOBILE-ORAZIO E., HAYS A.P., LATOV N., PERMAN G., GOLIER J., SHY M.E., FREDDO L. : Specificity of mouse and human monoclonal antibodies to myelin-associated glycoprotein. *Neurology* 1984b ; 34 : 1336-1342.

NOBILE-ORAZIO E., MARMIROLI P., BARBIERI S., BALDINI L., POLLI N., MOGGIO M., SPAGNOL G., SCARLATO G. : Incidence of peripheral neuropathy and of anti-MAG antibodies in patients with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology* 1986 ; 36 (Suppl 1) : 305.

NOBILE-ORAZIO E., BALDINI L., BARBIERI S., MARMIROLI P., SPAGNOL G., FRANCOMANO E., SCARLATO G. : Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM M-proteins. *Ann. Neurol.* 1988 ; 24 : 93-97.

NOBILE-ORAZIO E., FRANCOMANO E., DAVERIO R., BARBIERI S., MARMIROLI P., MANFREDINI E., CARPO M., MOGGIO M., LEGNAME G., BALDINI L., SCARLATO G. : Anti-myelin-associated glycoprotein IgM antibody titers in neuropathy associated with macroglobulinemia. *Ann. Neurol.* 1989 ; 26 : 543-550.

NOBILE-ORAZIO E., CARPO M., LEGNAME G., MEUCCI N., SONNINO N., SCARLATO G. : Anti-GM1 IgM antibodies in motor neuron disease and neuropathy. *Neurology* 1990 ; 40 : 1747-1750.

OHI T., KYLE R.A., DYCK P.J. : Axonal attenuation and secondary segmental demyelination in myeloma neuropathies. *Ann. Neurol* 1985 ; 17 : 255-261.

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.

PELLIGRINI G., SCARLATO G., MOGGIO M., BETTINELLI C., GAINI S.M. : Sensorimotor polyneuropathy in light chain multiple myeloma. *Acta. Neuropathol. (Berl)* 1981 ; sup VII : 255-257.

PENNEC Y., YOUINOU P., LAVEL G., LE GOFF P., BALOUET G., LE MENN G. : Macroglobulinémie de Waldenström et neuropathie périphérique amyloïde. *Ann. Med. Int.* 1981 ; 132 : 257-260.

PESTRONK A., CORNBLATH D.R., 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.* 1988a ; 24 : 73-78.

PESTRONK A., ADAMS R.N., CLAWSON R.N., CORNBLATH D., KUNCL R.W., GRIFFIN D., DRACHMAN D.B. : Serum antibodies to GM1 ganglioside in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1988b ; 38 : 1457-1461.

PESTRONK A., ADAMS R.N., CORNBLATH D., KUNCL R.W., DRACHMAN D.B., CLAWSON L. : Patterns of serum IgM antibodies to GM1 and GD1a gangliosides in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 1989 ; 25 : 98-102.

- PESTRONK A., CHAUDHRY V., FELDMAN E.L., GRIFFIN J.W., CORNBATH D.R., DENYS E.H., GLASBERG M., KUNCL R.W., OLNEY R.K., YEE W.C.** : Lower motor syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. *Ann. Neurol.* 1990 ; 27 : 316-326.
- 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.
- POPP J.W., DIENSTAG J.L., WANDS J.R., BLOCH K.J.** : Essential mixed cryoglobulinemia without evidence for hepatitis B virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1980 ; 92 : 379-383.
- POWELL H.C., RODRIGUEZ M., HUGHES R.A.C.** : Microangiopathy of vasa nervosum in dysglobulinemic neuropathy. *Ann. Neurol.* 1984 ; 15 : 386-394.
- 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.
- QIAN G.X., FU S.M., SOLANKI D.L., RAI K.R.** : Circulating monoclonal IgM proteins in B cell chronic lymphocytic leukemia : their identification, characterization and relationship to membrane IgM. *J. Immunol.* 1984 ; 133 : 3396-3400.
- QUARLES R.H.** : Myelin-associated glycoprotein in development and disease. *Dev. Neurosci.* 1984 ; 6 : 285-303.
- QUARLES R.H.** : Antibodies to complex carbohydrates that may mediate neuropathy. *Pro. Neuroendocrin. Immunol.* 1989 ; 2 : 109-119.

REULECKE M., DUMAS M., MEIER C. : Specific antibody activity against neuroendocrine tissue in a case of POEMS syndrome with IgG gammopathy. *Neurology* 1988 ; 38 : 614-616.

RODRIGUEZ M., POWELL H.C. : Dysglobulinemic neuropathy : absence of immunoglobulin within myelin sheaths. *Ann. Neurol.* 1986 ; 19 : 204-207.

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.

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.

SAID G., ROPERT A., FAUX N. : Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid neuropathy : a clinico-pathologic study. *Neurology* 1984 ; 34 : 1025-1032.

SALAZAR-GRUESO E.F., ROUTBORT M.J., MARTIN J., DAWSON G., ROOS R.P. : Polyclonal IgM anti-GM1 ganglioside antibody in patients with motor neuron disease and variants. *Ann. Neurol.* 1990 ; 27 : 558-563.

SANTORO M., THOMAS F.P., FINK M.E., LANGE D.J., UNCINI A., WADIA N.H., LATOV N., HAYS A.P. : IgM deposits at nodes of Ranvier in a patient with amyotrophic lateral sclerosis, anti-GM1 antibodies, and multifocal motor conduction block. *Ann. Neurol.* 1990 ; 28 : 373-377.

SCHWERER B., LASSMAN H., KITZ K., BERNHEIMER H. : Ganglioside GM1, molecular target for immunological and toxic attacks : similarity of neuropathological lesions induced by ganglioside antiserum and cholera toxin. *Acta. Neuropathol.* 1986 ; 72 : 55-61.

SHERMAN W.H., LATOV N., HAYS A.P., TAKATSU M., NEMMI R., GALASSI G., OSSERMAN E.F. : Monoclonal IgMk antibody precipitating with chondroitin sulfate C from patients with axonal polyneuropathy and epidermolysis. *Neurology* 1983 ; 33 : 192-201.

SHERMAN W.H., OLARTE M.R., McKIERNAN G., SWEENEY K., LATOV N., HAYS A. : Plasma exchange treatment of peripheral neuropathy associated with plasma cell dyscrasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984 ; 47 : 813-819.

SHIMPO S., NISHITANI H., TSUNEMATSU T. et al. : Solitary plasmocytoma with polyneuritis and endocrine disturbances (Jpn). *Nippon Rinsho* 1968 ; 26 : 2444-2456.

SHOENFELD Y., ADERKA D., SANDBANK U., GADOT N., SANTO M., PINKHAS J. : Fatal peripheral neurolymphomatosis after remission of histiocytic lymphoma. *Neurology* 1983 ; 33 : 243-245.

SHY M.E., ROWLAND L.P., SMITH T., TROJABORG W., LATOV N., SHERMAN W., PESCE M.A., LOVELACE R.E., OSSERMAN E.F. : Motor neuron disease and plasma cell dyscrasia. *Neurology* 1986 ; 36 : 1429-1436.

SHY M.E., EVANS V.A., LUBLIN F.D., KNOBLER R.L., HEIMAN-PATTERSON T., TAHMOUSH A.J., PARRY G. : Anti-GM1 antibodies in motor neuron disease patients without plasma cell dyscrasia. *Ann. Neurol.* 1987 ; 22 : 167.

SHY M.E., HEIMAN-PATTERSON T., PARRY G.J., TAHMOUSH A., EVANS V.A., SCHICK P.K. : Lower motor neuron disease in a patient with auto-antibodies against Gal(B1-3)GalNAc in gangliosides GM₁ AND GD_{1b} : improvement following immunotherapy. *Neurology* 1990 ; 40 : 842-844.

SIMMONS Z., BROMBERG M.B., FELDMAN E.L., BLAIVAS M. : Polyneuropathy associated with IgA monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Muscle & Nerve* 1993 ; 16 : 77-83.

SLUGA E. : Entmarkungserkrankungen : Untersuchungen an peripheren Nerven. In : Gruner J.E, Lapresle J, eds. VI Congrès International de Neuropathologie. Paris : Masson, 1970 : 654-663.

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 IgM paraproteinaemia. *Brain* 1983 ; 106 : 169-195.

SNIPES G.J., SUTER U., WELCHER A.A., SHOOTER E.M. : Characterization of a novel peripheral nervous system myelin protein (PMP-22/SR13). *J. Cell. Biol.* 1992 ; 117 : 225-238.

SOBUE G., NAKAO N., MURAKAMI K. : Type I familial amyloid neuropathy : a pathological study of the peripheral nervous system. *Brain* 1990 ; 113 : 903-919.

STECK A.J., MURRAY N., JUSTAFRE J.C., MEIER C., TOYKA K.V., HEININGER K., STOLL G. : Passive transfer studies in demyelinating neuropathy with IgM monoclonal antibodies to myelin-associated glycoprotein. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985 ; 48 : 927-929.

STECK A.J., MURRAY N., DELLAGGI K., BROUET J.C., SELIGMANN M. : Peripheral neuropathy associated with monoclonal IgM autoantibody. *Ann. Neurol.* 1987 ; 22 : 764-767.

- STEFANSSON K., MARTON L., ANTEL J.P., WOLLMANN R.L., ROOS R.P., CHEJFEC G., ARNASON B.G.W.** : Neuropathy accompanying IgM monoclonal gammopathy. *Acta Neuropathol.* 1983 ; 59 : 255-261.
- SUMI S.M., FARRELL D.F., KNAUSS T.A.** : Lymphoma and leukemia manifested by steroid-responsive polyneuropathy. *Arch. Neurol.* 1983 ; 40 : 577-582.
- TATUM A.H.** : Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein. *Ann. Neurol.* 1993 ; 33 : 502-506.
- THOMAS F.P., VALLEJOS U., FOITL D.R., MILLER J.R., BARRETT R., FETELL M.R., KNOWLES D.R., LATOV N., HAYS A.P.** : B cell small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia with peripheral neuropathy : two cases with morphological findings and lymphocyte marker analysis. *Acta Neuropathol.* 1990 ; 80 : 198-203.
- TRAPP B., QUARLES R.H.** : Presence of myelin-associated glycoprotein correlates with alterations in the periodicity of peripheral myelin. *J. Cell Biol.* 1982 ; 92 : 877-882.
- TRAYNOR A.E., GERTZ M.A., KYLE R.A.** : Cranial neuropathy associated with primary amyloidosis. *Ann. Neurol.* 1991 ; 29 : 451-454.
- TRILLET N., FISHER C., CHARHON S., BADI B., KOPP N., SCHOTT B.** : Polyradiculonévrite chronique avec signes cutanés et endocriniens révélatrice d'une dyscrasie plasmocytaire à IgA. *Rev. Neurol.* 1980.136 : 247-258.
- 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 IgM M-protein. *Neurology* 1985 ; 35 (Suppl 1) : 293.

TROJABORG W., LANGE D.J., LATOV N. et al. : Conduction block and other abnormalities of nerve conduction in motor neuron disease : a review of 110 patients. *Neurology* 1990 ; 40 (Suppl 1) : 182.

ULDRY P.A., STECK A.J., REGLI F. : Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. *Schweiz. Med. Wschr.* 1984 ; 114 : 1678-1685.

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.

VALLAT J.M., LEBOUTET M.J., LOUBET A. : Cryoglobulinemic neuropathy : ultrastructural study of the nerve capillaries. *Acta Neuropathol.* 1981 ; suppl VII, 252-254.

VALLAT J.M., CORVISIER N., DUMAS M., LEBOUTET M.J., LOUBET A. : Immunocytochemical studies of human peripheral nerve with serum. *Neurology* 1983 ; 33 : 1531.

VALLAT J.M., LEBOUTET M.J., BRAUND K.G., GRIMAUD J. : Immunotactoid-like endoneurial deposits in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance and neuropathy. *Acta Neuropathol.* 1993 ; 86 : 212-214.

VALLAT J.M., LEBOUTET M.J., JAUBERTEAU M.O., TABARAUD F., AKANI F. : Widenings of the myelin lamellae in a typical Guillain-Barré syndrome. *Muscle & Nerve* 1993 (in press).

VAN DEN BERG L.H., KINSELLA L.J., CORBO M., YOUNGER D., SADIQ S.A., NOBILE-ORAZIO E., HAYS A.P., LATOV N. : Antibodies to MAG and SGPG in neuropathy. *Ann. Neurol.* 1992 ; 32 : 251.

VENEZY J. : Neuropathies au cours des gammopathies à IgA. A propos de 5 observations. Thèse Med., Paris, 1990.

VERGHESE J.P., BRADLEY W.G., NEMMI R., McADAM K.P.W.J. : Amyloid neuropathy in multiple myeloma and other plasma cell dyscrasia. *J. Neurol. Sc.* 1983 ; 59 : 237-246.

VITAL C., VALLAT J.M., DEMINIERE C., LOUBET A., LEBOUTET M.J. : Peripheral nerve damage during myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Cancer* 1982 ; 50 : 1491-1497.

VITAL C., BRECHENMACHER C., REIFFERS J., LAGUENY A., MASSONNAT R., JULIEN J., BROUSTET A., MOUTON L. : Uncompacted myelin lamellae in two cases of peripheral neuropathy. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1983a ; 60 : 252-256.

VITAL C., LACOSTE D., DEMINIERE C., LAGUENY A., BOISSEAU C., REIFFERS J., AMOURETTI M., BROUSTET A. : Amyloid neuropathy and multiple myeloma : ultrastructural and immunological study of two cases. *Eur. Neur.* 1983b ; 22 : 106-112.

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.

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.

VITAL A., VITAL C., JULIEN J., BAQUEY A., STECK A.J. : Polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. Immunological and pathological study in 31 patients. *Acta Neuropathol.* 1989 ; 79 : 160-167.

VITAL A., VITAL C. : Immunoelectron identification of endoneurial IgM deposits in four patients with Waldenström's macroglobulinemia : a specific ultrastructural pattern related to the presence of cryoglobulin in one case. *Clin. Neuropathol.* 1993 ; 12 : 49-52.

VRETHEM M., CRUZ M., WEN-XIN H., MALM C., HOLMGREN H., ERNERUDH J. : Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *J. Neurol. Sci.* 1993 ; 114 : 193-199.

WILLISSON H.J., TRAPP B.D., BACHER J.D., DALAKAS M.C., GRIFFIN J.W., QUARLES R.H. : Demyelination induced by intraneural injection of human antimyelin-associated glycoprotein antibodies. *Muscle & Nerve* 1988 ; 11 : 1169-1176.

WILLISON H.J., CHANCELLOR A.M., PATERSON G., VEITCH J., SINGH S., WHITELOW J., KENNEDY P.G.E., WARLOW C.P. : Antiglycolipid antibodies, immunoglobulins and paraproteins in motor neuron disease : a population based case-control study. *J. Neurol. Sci.* 1993 ; 114 : 209-215.

YEE W.C., HAHN A.F., RUPAR C.A., GILBERT J.J. : Severe polyneuropathy associated with massive endoneurial deposition of paraprotein in IgM gammopathy. *Ann. Neurol.* 1987 ; 22 : 167.

YEE W.C., HAHN A.F., HEARN S.A., RUPAR A.R. : Neuropathy in IgM lambda paraproteinemia. Immunoreactivity to neural proteins and chondroitin sulfate. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1989 ; 78 : 57-64.

YEUNG K.B., THOMAS P.K., KING R.H.M., WADDY H., WILL R.G., HUGHES R.G., GREGSON N.A., LEIBOWITZ S. : The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinemia. *J. Neurol.* 1991 ; 238 : 383-391.

YOUGER D.S., ROWLAND L.P., LATOV N., HAYS A.P., LANGE D.J., SHERMAN W., INGHIRAMI G., PESCE M.A., KNOWLES D.M., POWERS J., MILLER J.R., FETELL M.R., LOVELACE R.E. : Lymphoma, motor neuron diseases and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 1991 ; 29 : 78-86.

YU R.K., ARIGA T., KOHRIYAMA T., KUSUNOKI S., MAEDA Y., MIYATANI N. : Autoimmune mechanisms in peripheral neuropathies. *Ann. Neurol.* 1990 ; 27 (suppl) : S30-S35.

TABLE DES MATIÈRES

I - INTRODUCTION	p. 13
II - PRESENTATION DE L'ETUDE	p. 17
1 - Généralités et buts de l'étude	p. 17
2 - Dossiers cliniques	p. 18
III - TECHNIQUES UTILISEES	p. 72
1 - Biopsie nerveuse, immunofluorescences directe et indirecte	p. 72
2 - Recherche d'anticorps antimyéliniques	p. 73
A - Structure de la myéline	p. 73
B - Recherche d'anticorps anti-glycosphingolipides	p. 75
<i>1)-Rappels sur les glycosphingolipides</i>	p. 75
<i>2)-Méthode propement dite</i>	p. 76
C - Recherche des anticorps anti-MAG	p. 77
<i>1) Rappel sur la MAG</i>	p. 77
<i>2)Détection de la réactivité anti-MAG</i>	p. 78
IV- MISE AU POINT SUR LES ANTICORPS ANTI-NERFS	p. 79
1 - Généralités	p. 79
2 - Nature des immunoglobulines ayant une activité anti-nerf	p. 81
3 - Nature de l'atteinte nerveuse	p. 81
4 - Les déterminants antigéniques	p. 82
A - La MAG	p. 82
B - Les sulfoglycolipides	p. 84
C - Les protéines autres que la MAG	p. 85
D - Les gangliosides	p. 85
V - NEUROPATHIES ET DYSGLOBULINEMIES : DONNEES DE LA LITTERATURE - RESULTATS DE NOTRE ETUDE	p. 88

1 - Neuropathies associées aux myélomes	p. 88
A- Données de la littérature	p. 88
1) <i>Neuropathies dans le cadre d'un myélome multiple</i>	p. 88
2) <i>Neuropathies dans le cadre d'un myélome ostéocondensant</i>	p. 91
B - Résultats de notre étude	p. 94
1) <i>Résultats généraux</i>	p. 94
2) <i>Résultats du classement par liens</i>	p. 96
2 - Neuropathies dans le cadre d'un POEMS	p. 98
A - Données de la littérature	p. 98
B - Résultats de notre étude	p. 104
1) <i>Résultats généraux</i>	p. 104
2) <i>Résultats du classement par liens</i>	p. 109
3 - Neuropathies associées LMNH	p. 109
A - Données de la littérature	p. 109
B - Résultats de notre étude	p. 113
1) <i>Résultats généraux</i>	p. 113
2) <i>Résultats du classement par liens</i>	p. 120
4 - Neuropathies associées aux MGUS	p. 123
A - Données de la littérature	p. 123
1) <i>Neuropathies associées aux MGUS à IgM</i>	p. 125
2) <i>Neuropathies associées aux MGUS à IgG</i>	p. 128
3) <i>Neuropathies associées aux MGUS à IgA</i>	p. 129
B - Résultats de notre étude	p. 132
1) <i>Résultats généraux</i>	p. 132
2) <i>Résultats du classement par liens</i>	p. 146
5 - Cas particuliers	p. 150
A- Les neuropathies associées aux cryoglobulinémies	p. 150
1) <i>Données de la littérature</i>	p. 150
2) <i>Résultats de notre étude</i>	p. 153
B- Les neuropathies amyloïdes	p. 160
1) <i>Données de la littérature</i>	p. 160
2) <i>Résultats de notre étude</i>	p. 163
VI - REGROUPEMENT DES LIENS	p. 166

VII - DISCUSSION

p. 171

VIII - CONCLUSION

p. 178

BIBLIOGRAPHIE

p. 180

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 instruirais et les soignerais 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° 51

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RÉSUMÉ

NEUROPATHIES ET DYSGLOBULINÉMIES MONOCLONALES

Étude du lien sur 53 cas

L'association neuropathie - dysglobulinémie monoclonale est fréquente, mais il est alors difficile de déterminer le lien entre ces deux pathologies.

Le but de ce travail a été d'établir au vu de différents dossiers une classification tentant de définir ce lien neuropathie - gammopathie monoclonale. Nous avons déterminé quatre types de liens : lien direct, lien indirect, lien douteux, lien inexistant (ou pas de lien).

Nous avons ensuite effectué une étude rétrospective portant sur 53 sujets atteints d'une neuropathie et d'une gammopathie monoclonale d'étiologie variable. Nous avons comparé nos résultats aux données de la littérature, puis classé nos malades dans les différents groupes selon nos critères de classification.

Nous avons recherché s'il existait une association statistiquement significative entre le groupe lien direct et le type de gammopathie monoclonale ou le type de maladie hématologique.

Afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathogéniques des neuropathies associées aux gammopathies monoclonales, il nous semble essentiel de poursuivre l'analyse du lien existant entre ces deux pathologies, notamment grâce à l'étude de la biopsie nerveuse complétée par un examen en immunofluorescence et en microscopie électronique.

MOTS CLES :

- Neuropathie
- Dysglobulinémie monoclonale
- Classification
- Biopsie nerveuse
- Microscopie électronique
- Immunofluorescence