

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2004

THESE N° 149/1

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147940 9

**HETEROGENEITE DES NEUROPATHIES
ASSOCIEES A UNE IgM ANTI-MAG
A PROPOS DE 23 CAS**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2004

par

Matthieu LACOSTE, né le 9 avril 1973 à Boulogne-Billancourt

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jean-Michel VALLAT
Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE
Monsieur le Professeur Philippe COURATIER
Madame le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAN
Monsieur le Docteur Laurent MAGY

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2004

THESE N° 149

**HETEROGENEITE DES NEUROPATHIES
ASSOCIEES A UNE IgM ANTI-MAG
A PROPOS DE 23 CAS**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2004

par

Matthieu LACOSTE, né le 9 avril 1973 à Boulogne-Billancourt

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jean-Michel VALLAT
Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE
Monsieur le Professeur Philippe COURATIER
Madame le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAN
Monsieur le Docteur Laurent MAGY

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Jean-Luc
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
AUBARD Yves (C.S)

BEDANE Christophe (C.S)
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand (surnombre)
CHAPOT René
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre (C.S)
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel (C.S)
COLOMBEAU Pierre
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
CUBERTAFOND Pierre
DANTOINE Thierry
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe (C.S)
DUMONT Daniel (C.S)
DUPUY Jean-Paul (surnombre)
FEISS Pierre (C.S)
FEUILLARD Jean (C.S)
GAINANT Alain (C.S)
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)
LE MEUR Yannick
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
DERMATOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
STATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEPHROLOGIE
NEPHROLOGIE
PEDIATRIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie - mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Médecine physique et réadaptation
Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Anatomie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
laboratoire d'hématologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
Rhumatologie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction

JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale
YARDIN Catherine

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Michel Vallat

Professeur des universités de neurologie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Vous êtes à l'origine de ce travail et avez permis sa réalisation.
Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement et pu apprécier votre disponibilité et votre rigueur scientifique tout au long de notre internat.
C'est un grand honneur d'avoir été votre élève et de vous voir aujourd'hui présider notre jury de thèse.

A notre jury de thèse

Madame le Professeur Dominique Bordessoule

Professeur des universités d'hématologie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Vous avez accepté spontanément et avec bienveillance de vous associer à l'appréciation de ce travail.

Vous êtes assurée de nos plus vifs remerciements et de notre sincère admiration.

Madame le Professeur Marie-Odile Jauberteau-Marchan

Professeur des universités d'immunologie clinique
Médecin des hôpitaux

Avec la plus grande disponibilité, vous et votre équipe nous avez accordé une aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

Vous trouverez ici la marque de notre vive gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Philippe Couratier

Professeur des universités de neurologie
Praticien hospitalier

Vous avez su nous orienter et nous conseiller tout au long de notre internat. Vos talents de clinicien et votre humanité au quotidien sont pour moi des exemples. Nous sommes très honoré de vous compter parmi mes juges.

Monsieur le Docteur Laurent Magy

Praticien hospitalier

J'ai pu bénéficier tout au long de mon internat de ta constante disponibilité, de ta compétence et de ton enthousiasme.

Ton aide a été précieuse dans la réalisation de ce travail.

C'est un grand plaisir pour moi que tu fasses partie de ce jury.

Je remercie chaleureusement tous les médecins, neurologues ou généralistes, qui m'ont spontanément accordé leur aide dans la collecte des données.

Je tiens également à saluer toutes les personnes qui ont compté au cours de mon internat parmi les équipes de neurologie de Limoges, Toulouse et Brive.

Je dédie ce travail

A Sandra et Constance

A ma famille

A mes amis

SOMMAIRE

INTRODUCTION

NEUROPATHIES ASSOCIEES A UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE IgM AVEC ACTIVITE ANTI-MAG : REVUE DE LA LITTERATURE

1. GAMMAPATHIES MONOCLONALES A IgM

- 1.1 Définition
- 1.2 Origine de la gammopathie
 - 1.2.1 Maligne
 - 1.2.1.1 La maladie de Waldenström
 - 1.2.1.2 La leucémie lymphoïde chronique
 - 1.2.1.3 Les lymphomes malins non hodgkiniens
 - 1.2.2 Bénigne
 - 1.2.3 Répartition bénigne/maligne

2. EPIDEMIOLOGIE

- 2.1 Neuropathies au cours des gammopathies
 - 2.1.1 Sans distinction d'isotype ni de cause
 - 2.1.2 Neuropathies au cours des MGUS
 - 2.1.3 Neuropathies au cours des GM à IgM d'origine maligne
 - 2.1.4 Neuropathies associées à une activité anti-MAG
- 2.2 Gammopathies monoclonales au cours des neuropathies

3. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES

- 3.1 L'activité anti-MAG
 - 3.1.1 Structure de la MAG
 - 3.1.2 Localisation de la MAG
 - 3.1.3 Rôle de la MAG
 - 3.1.4 Antigénicité
 - 3.1.5 Détection de l'activité anti-MAG
 - 3.1.6 Intérêt du dosage de l'anti-MAG
 - 3.1.6.1 Spécificité
 - 3.1.6.2 Corrélation à la sévérité de la neuropathie
 - 3.1.6.3 Suivi évolutif
 - 3.1.6.4 Facteur pronostique
- 3.2 Réactivités croisées
 - 3.2.1 Activité anti-SGPG
 - 3.2.1.1 Généralités
 - 3.2.1.2 Réactivité croisée MAG/SGPG
 - 3.2.2 Autres réactivités croisées

4. CARACTERISTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES

- 4.1 Microscopie optique
 - 4.1.1 Etude en paraffine
 - 4.1.2 Etude en coupes semi-fines
- 4.2 Microscopie électronique
 - 4.2.1 Structure de la myéline
 - 4.2.2 Lésions observées au cours des neuropathies à activité anti-MAG
- 4.3 Immunofluorescence directe
- 4.4 Immunofluorescence indirecte

5. PHYSIOPATHOLOGIE

- 5.1 Mécanisme d'apparition des anticorps
- 5.2 Rôle pathogène des anti-MAG
- 5.3 Mode d'action lésionnel sur le nerf périphérique

6. TABLEAU CLINIQUE

- 6.1 Données générales
- 6.2 Aspects cliniques
 - 6.2.1 Symptômes initiaux
 - 6.2.2 Type d'atteinte
 - 6.2.3 Topographie
 - 6.2.4 Troubles sensitifs
 - 6.2.5 Troubles moteurs
 - 6.2.6 Réflexes
 - 6.2.7 Tremblement
 - 6.2.8 Ataxie
 - 6.2.9 Autres signes
- 6.3 Mode évolutif
- 6.4 Anomalies biologiques
 - 6.4.1 Anomalies du liquide céphalo-rachidien
 - 6.4.2 La gammopathie monoclonale

7. CARACTERISTIQUES ELECTROPHYSIOLOGIQUES

- 7.1 Généralités
- 7.2 Principales caractéristiques
- 7.3 Diagnostic différentiel
- 7.4 L'index de latence terminale

8. POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

- 8.1 Les immunosuppresseurs
- 8.2 Les immunoglobulines intraveineuses
- 8.3 Les plasmaphèreses
- 8.4 Anticorps anti-CD20

NEUROPATHIES PERIPHERIQUES ASSOCIEES A UNE GAMMAPATHIE IgM AVEC ACTIVITE ANTI-MAG : ETUDE DE 23 CAS

1. PRESENTATION DE L'ETUDE

1.1 Généralités

1.2 Patients

1.2.1 Critères d'inclusion

1.2.2 Critères d'exclusion

1.3 Recueil des données

1.3.1 Données cliniques concernant la neuropathie

1.3.2 Données concernant la gammapathie monoclonale

1.3.3 Données biologiques

1.3.4 Données électrophysiologiques

1.3.5 Données histopathologiques

1.3.6 Données évolutives

1.4 Exploitation et analyse des données

2. RESULTATS

2.1 Aspects cliniques

2.1.1 Résumé des observations

2.1.2 Données générales

2.1.3 Données cliniques

2.2 Aspects hématologiques

2.2.1 Type de chaîne légère

2.2.2 Taux sériques

2.2.3 Origine de la gammapathie

2.3 Aspects biologiques

2.4 Aspects électrophysiologiques

2.4.1 Résumé des données électrophysiologiques

2.4.2 Analyse des données

2.4.2.1 Conduction motrice

2.4.2.2 Conduction sensitive

2.4.2.3 Blocs de conduction et dispersion temporelle

2.4.2.4 TLI

2.4.2.5 Critères de neuropathie démyélinisante

2.5 Aspects histopathologiques

2.5.1 Coupes semi-fines

2.5.2 Examen ultrastructural

2.5.3 Immunofluorescence directe

2.5.4 Immunofluorescence indirecte

2.6 Aspects évolutifs et thérapeutiques

2.6.1 Résumé des données

2.6.2 Efficacité respective des différents traitements

2.7 Recherche d'hétérogénéité

3. DISCUSSION

3.1 Résultats

3.2 Mise en évidence d'une hétérogénéité des neuropathies à activité anti-MAG

3.3 Signification de cette hétérogénéité

CONCLUSION

INTRODUCTION

L'association de certaines neuropathies périphériques avec une gammopathie monoclonale est connue de longue date. Les premières descriptions concernaient l'association avec le myélome multiple (Crow, 1956) puis la maladie de Waldenström (Garcin *et coll.*, 1958). Plus récemment, cette association a été rapportée avec les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (Kyle, 1984).

Les dysglobulinémies associées à une neuropathie sont le plus souvent de type IgM. Au cours de celles-ci, la survenue d'une neuropathie peut être liée à différents mécanismes lésionnels (Vallat et Magy, à paraître):

- Un mécanisme dysimmunitaire :
 - IgM avec activité anticorps : anti-MAG, anti-sulfatide, anti-chondroïtine sulfate, anti-protéines du cytosquelette, CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, Agglutination and Disialosyl antibodies)
 - IgM sans activité anti-antigènes neuraux
 - syndrome de Guillain-Barré, polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique dans un contexte de dépression immunitaire
 - paranéoplasique
- Une cryoglobulinémie
- Une infiltration directe du nerf par des cellules malignes
- Des dépôts endoneuraux d'immunoglobuline
- Une amylose

La plus fréquente de ces neuropathies dysglobulinémiques à IgM est celle liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un déterminant antigénique de la myéline du nerf périphérique, la « myelin associated glycoprotein » (MAG). La neuropathie à IgM anti-MAG est bien individualisée depuis une vingtaine d'années. La réactivité à la MAG semble définir un groupe de patients homogène au sein des neuropathies associées aux IgM monoclonales, ayant de nombreux caractères communs tant au point de vue clinique qu'électromyographique et histopathologique.

La neuropathie à anti-MAG appartient au groupe des polyneuropathies chroniques démyélinisantes acquises qui intègre des affections voisines présentant des aspects cliniques, évolutifs et thérapeutiques différents mais qui pourraient, pour certaines formes n'être que des variantes d'une même entité. Les principales sont la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), la neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants (neuropathie motrice pure, à caractère multifocal, associé dans 2/3 des cas à la présence d'anticorps anti-GM1), le syndrome de Lewis et Sumner (neuropathie sensitivo-motrice très asymétrique, multifocale, avec blocs de conduction). Ces neuropathies semblent, pour la plupart, résulter d'un conflit immunologique.

L'existence d'autres anticorps (de classe IgG ou IgM, mono ou polyclonaux) dirigés contre des antigènes neuraux peut être retrouvée dans certaines neuropathies, que ce soient des neuropathies associées à une gammopathie monoclonale, des polyneuropathies inflammatoires ou des neuropathies paranéoplasiques. Ces anticorps réagissent le plus souvent avec des molécules de surface glycosylées (glycolipides, glycoprotéines) mais aussi parfois avec des protéines intracellulaires. Une corrélation est parfois retrouvée entre la présence de certains anticorps et le tableau clinique, suggérant un lien de causalité, mieux démontré dans certains cas que d'autres : neuropathies motrices multifocales et anti-GM1, CANOMAD ou Miller-Fisher et certains anti-gangliosides, polyneuropathies sensibles paranéoplasiques et anti-HU.

L'hypothèse de départ de ce travail est l'existence d'une hétérogénéité au sein de la population de patients présentant une neuropathie associée à la présence d'une activité anti-MAG. Il a en effet été remarqué à plusieurs reprises, dans notre service et ailleurs, que certains patients atteints de neuropathie associée à une IgM à anti-MAG ne présentaient pas les caractères habituels de cette pathologie, que ce soit sur le plan clinique, électrophysiologique et/ou histopathologique. En particulier, l'examen ultrastructural de certaines biopsies nerveuses présentait des aspects plus compatibles avec le diagnostic de PIDC qu'avec celui de neuropathie à anti-MAG (présence d'un discret infiltrat de cellules inflammatoires, élargissements peu nombreux voire absents des lamelles myéliniques).

Nous savons par ailleurs que les neuropathies à anti-MAG répondent généralement moins bien aux traitements que les PIDC. La distinction au sein des neuropathies à anti-MAG d'une forme se rapprochant des PIDC, et répondant donc peut-être mieux aux traitements, pourrait ainsi avoir des conséquences importantes sur notre stratégie thérapeutique.

Les objectifs de ce travail, portant sur 23 patients présentant une neuropathie périphérique associée à une activité anti-MAG sont les suivants:

- Décrire les caractéristiques cliniques, électrophysiologiques, biologiques et histopathologiques des neuropathies associées à des IgM avec activité anti-MAG.
- Les comparer aux données observées dans notre population.
- Tenter de d'identifier au sein de notre population, à partir des données histopathologiques, un sous-groupe cliniquement, biologiquement et/ou électrophysiologiquement différent.

**NEUROPATHIES ASSOCIEES A
UNE GAMMAPATHIE
MONOCLONALE IgM AVEC
ACTIVITE ANTI-MAG : REVUE
DE LA LITTERATURE**

1. GAMMAPATHIES MONOCLONALES A IgM

1.1 Définition

Une gammopathie monoclonale est définie par la présence d'une population homogène d'immunoglobulines, synthétisée par un clone plasmocytaire, et caractérisée par une seule classe de chaîne lourde (ici une chaîne μ) et un seul type de chaîne légère (κ ou λ).

1.2 Origine de la gammopathie

1.2.1 Maligne

Les lymphopathies B pouvant être à l'origine d'une gammopathie monoclonale à IgM sont la maladie de Waldenström, la leucémie lymphoïde chronique de type B et certains lymphomes malins non hodgkinien.

1.2.1.1 La maladie de Waldenström

Il s'agit d'une prolifération maligne lympho-plasmocytaire médullaire produisant une IgM monoclonale.

La maladie peut se manifester par des signes généraux, un syndrome tumoral (splénomégalie, adénopathies), des troubles de la coagulation avec manifestations hémorragiques, un syndrome d'hyperviscosité sanguine. On peut également constater des anomalies biologiques (anémie, hyperlymphocytose, thrombopénie, VS accélérée).

Le diagnostic repose sur l'association d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM avec un taux circulant supérieur ou égal à 5g/l et d'une infiltration lympho-plasmocytaire de la moëlle osseuse sur la biopsie ostéo-médullaire.

Il s'agit d'une hémopathie assez rare (incidence de 1 cas pour 100 000 habitants et par an), touchant les sujets âgés (pic vers 65 ans, rare avant 50 ans) et touchant 3 fois plus l'homme que la femme.

1.2.1.2 La leucémie lymphoïde chronique

C'est une accumulation de lymphocytes mûrs (de type B dans plus de 90% des cas) dans le tissu lymphoïde, issus d'un clone médullaire.

Elle peut être diagnostiquée à l'occasion d'un hémogramme réalisé à titre systématique, ou parfois de l'apparition d'adénopathies, de complications auto-immunes ou infectieuses.

Le diagnostic repose sur l'hyperlymphocytose et sur la constatation d'une infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse ou des ganglions.

C'est la leucémie la plus fréquente de l'adulte, le taux d'incidence est de 2 cas pour 100.000 habitants et par an, on note une prédominance masculine avec un sex-ratio proche de 2, l'âge médian lors du diagnostic est de 68 ans.

Une gammopathie monoclonale de type IgM est présente dans 10% des cas.

1.2.1.3 Les lymphomes malins non hodgkiniens

Ce sont des proliférations monoclonales malignes de cellules lymphoïdes de degré de maturation variable, à point de départ périphérique.

Ils peuvent être révélés par des adénopathies, une splénomégalie, des signes généraux, des signes en rapport avec un envahissement viscéral (ORL, digestif, cutané) ou médullaire et sanguin.

Le diagnostic se fait à la biopsie ganglionnaire le plus souvent.

L'immunophénotypage est un examen essentiel pour le diagnostic précis de la lymphoprolifération.

Le taux d'incidence est d'environ 10 cas pour 100.000 habitants et par an, avec une prédominance masculine (sex-ratio 1,7). Ils peuvent survenir à tous les âges avec un âge médian lors de la découverte autour 65-70 ans.

Ils peuvent, lorsque les populations lymphocytaires sont de type B, être à l'origine de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale. Le taux de la dysglobulinémie est alors habituellement supérieur à 5g/l.

1.2.2 Bénigne

Une dysglobulinémie à IgM est dite bénigne ou de signification indéterminée (ou MGUS des anglo-saxons pour Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) lorsqu'elle ne s'accompagne pas d'un syndrome lymphoprolifératif caractérisé décelable au moment du diagnostic.

Les MGUS sont définis par la présence d'une immunoglobuline monoclonale de taux généralement inférieur à 3g/l, sans lésion osseuse lytique, sans protéine monoclonale urinaire, sans anémie, sans hypercalcémie ni insuffisance rénale en rapport avec la gammopathie, avec un taux de plasmocytes à la biopsie médullaire (si elle est réalisée) inférieur à 10%.

Elles touchent plus souvent les hommes (sex-ratio d'environ 1,2). Elles sont rares avant 40 ans avec un âge médian au moment du diagnostic autour de 70 ans.

La prévalence des gammopathies monoclonales bénignes se situe autour de 1%, et elle augmente avec l'âge : 2% pour les plus de 50 ans, 3 % pour les plus de 70 ans (Kyle *et coll.* 1972).

La répartition par isotype est comparable dans les différentes études : IgG dans 70% des cas, IgM dans 15%, IgA dans 12%. La chaîne légère est plus souvent kappa (60%) que lambda (40%) (Kyle *et coll.* 2002).

Le terme de MGUS a été proposé par Kyle (1978), pour prendre en compte le potentiel évolutif malin de ces gammopathies. Kyle *et coll.* (2002) montrent en effet que 10% des patients développent un syndrome lymphoprolifératif caractérisé (maladie de Waldenström, myélome multiple, plasmocytome, amylose, lymphome, leucémie lymphoïde chronique) après 10 ans de suivi, 21% après 20 ans de suivi, et 26% après 25 ans de suivi. Le taux de transformation est en moyenne de 1% par an. Le risque de développer un syndrome lymphoprolifératif est proportionnel au taux initial de l'immunoglobuline et est plus important si celle-ci est de classe IgM. Une surveillance annuelle de l'immunoélectrophorèse est recommandée bien qu'elle n'ait pas démontré de bénéfice en terme de durée de vie.

1.2.3 Répartition bénigne/maligne

On estime que les MGUS représentent environ les deux tiers des gammopathies monoclonales au moment du diagnostic initial.

Kyle *et coll.* (1987) pour les gammopathies à IgM tout venant relèvent 56% de MGUS, 17% de maladies de Waldenström, 7% de lymphomes malins non hodgkiniens, 5% de leucémies lymphoïdes chroniques, 1% d'amylose et 14% d'autres pathologies malignes lymphoprolifératives. Ils remarquent que la fréquence des MGUS augmente durant l'étude du fait de l'amélioration des techniques de détection, et que leur taux est donc probablement plus élevé.

1.3 Diagnostic

L'électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose est une technique insuffisante pour la détection d'une immunoglobuline monoclonale.

L'immunoélectrophorèse permet à la fois de confirmer la présence d'une immunoglobuline monoclonale suspectée devant un pic à l'électrophorèse, de détecter une immunoglobuline monoclonale passée inaperçue à l'électrophorèse, et de déterminer le type de chaîne lourde et légère.

La technique la plus sensible pour mettre en évidence une gammopathie monoclonale en complément de l'immunoélectrophorèse est l'électrophorèse avec immunofixation (Keren *et coll.*, 1988).

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1 Neuropathies au cours des gammopathies

2.1.1 Sans distinction d'isotype ni de cause

La fréquence des neuropathies au cours des gammopathies monoclonales a été évaluée par Chazot *et coll.* (1976) autour de 3%, sur une série de 1062 patients.

Vrethem *et coll.* (1993) ont étudié 31 patients présentant une gammopathie monoclonale, recrutés à partir d'un service de médecine interne, dont 19 MGUS, 10 myélomes et 2 maladies de Waldenström. Ils retrouvaient une neuropathie clinique dans 35% des cas, pourcentage très important qui traduit probablement un biais de sélection.

2.1.2 Neuropathies au cours des MGUS

De petites séries portant sur des MGUS, sans distinction d'isotype, retrouvent des taux disparates (Osby *et coll.* 1982, Krol *et coll.* 1985).

Nobile-Orazio *et coll.* (1992), étudiant 74 patients explorés en hématologie suite à la découverte fortuite d'une MGUS, trouve que 31% (8 patients sur 26) des MGUS à IgM s'accompagnent de neuropathie (dont la moitié présentaient une atteinte sub-clinique et les trois quarts une activité anti-MAG) contre 6% des MGUS à IgG (2/34) et 14 % des MGUS à IgA (2/14).

2.1.3 Neuropathies au cours des gammopathies monoclonales à IgM d'origine maligne

Il est admis que dans la maladie de Waldenström, une neuropathie périphérique survient dans environ 5 à 10% des cas. Nobile-Orazio *et coll.* (1987) relèvent une proportion beaucoup plus importante puisque parmi 26 patients non sélectionnés suivis dans un service d'hématologie pour une maladie de Waldenström, une neuropathie périphérique est retrouvée chez 12 d'entre eux (46%). La présence d'anticorps anti-MAG, retrouvée chez 50% des patients présentant une maladie de Waldenström avec une neuropathie, s'associe à un groupe homogène de neuropathies se rapprochant des neuropathies des MGUS à IgM avec anti-MAG.

L'association d'un lymphome malin non hodgkinien ou d'une leucémie lymphoïde chronique avec une neuropathie liée à une gammopathie monoclonale IgM à activité anti-MAG est exceptionnellement rapportée (Zuber *et coll.* 1989, Vallat *et coll.* 1996).

Eurelings *et coll.* (2001) remarquent que lors d'une neuropathie associée à une MGUS, une aggravation de la neuropathie, une perte de poids ou un taux d'immunoglobulines > 1g/l sont des facteurs de risque de transformation maligne et nécessitent la réalisation d'explorations complémentaires (ponction sternale, scanner thoraco-abdominal).

2.1.4 Neuropathies associées à une activité anti-MAG

Une activité anti-MAG est détectée chez 50 à 60% des patients présentant une neuropathie associée à une IgM monoclonale.

Nobile-Orazio *et coll.* (1989) sur 27 patients présentant une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale IgM (7 maladies de Waldenström, 15 MGUS et 3 lymphomes malins) en retrouve 16 (59%) avec une activité anti-MAG.

Chassande *et coll.* (1998) relève une activité anti-MAG chez 65% des 40 patients présentant une neuropathie périphérique associée à une IgM.

2.2 Gammopathies monoclonales au cours des neuropathies

Le pourcentage de gammopathie monoclonale est plus élevé chez les patients atteints de neuropathie que dans la population générale.

Kelly *et coll.* (1981), dans une série de 279 patients présentant une neuropathie de cause inconnue, retrouvaient une gammopathie monoclonale chez 10% d'entre eux, ce qui est un taux 6 à 10 fois supérieur à une population contrôle, et montre la nécessité de réaliser une recherche de gammopathie monoclonale chez tous les patients présentant une polyneuropathie d'origine indéterminée.

Dans la plupart des cas, il s'agit de MGUS. Kelly (1985), sur une série de 28 patients consécutifs présentant une polyneuropathie idiopathique associée à une gammopathie monoclonale (sans distinction d'isotype), retrouvait 60% de MGUS, 25% d'amylose et 10% de myélomes multiples. Les MGUS sont d'ailleurs considérées comme étant la seconde cause de polyneuropathie du sujet âgé après le diabète (Martyn *et coll.* 1997).

L'isotype des MGUS associées à une neuropathie diffère de celui relevé dans la population générale, avec une surreprésentation des IgM monoclonales par rapport aux autres isotypes. Dans deux grandes séries environ 60% des MGUS associées à une neuropathie sont de type IgM : une série de 65 patients retrouve 48% d'IgM, 37% d'IgG et 15% d'IgA (Gosselin *et coll.* 1991), une autre de 62 patients relève 74% d'IgM, 18% d'IgG et 12% d'IgA (Yeung *et coll.* 1991).

3. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES

Latov *et coll.*, en 1980, ont les premiers démontré par immunofluorescence indirecte l'existence d'une activité anti-myéline dans le sérum d'un patient présentant une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale à IgM. En 82, Braun *et coll.* identifient la cible des IgM monoclonales comme étant la MAG (myelin associated glycoprotein).

Par la suite, d'autres protéines de la myéline et d'autres déterminants antigéniques de type glycolipidique ont été identifiés comme cibles potentielles pour les IgM monoclonales.

3.1 L'activité anti-MAG

3.1.1 Structure de la MAG

La MAG est une glycoprotéine membranaire spécifique de la myéline centrale et périphérique dont elle est un constituant mineur. Son poids est de l'ordre de 100 kDa. La partie oligosaccharidique en position externe sur la surface membranaire est riche en acides sialiques et en groupements sulfatés. Son domaine extracellulaire comporte 5 séquences de type immunoglobuline contenant l'épitope L2/HNK-1.

3.1.2 Localisation de la MAG

Les techniques de localisation immunocytochimique ont permis de localiser la MAG dans les espaces périaxonaux et les zones de myéline non compacte (incisures de Schmidt-Lantermann, régions paranodales, mésaxone externe) alors qu'elle est absente de la myéline compacte (Trapp *et coll.* 1982, 1984).

3.1.3 Rôle de la MAG

Par sa structure peptidique, comportant des domaines analogues à ceux des immunoglobulines, cette protéine antigénique est classée dans la superfamille des immunoglobulines qui regroupe des protéines à fonction adhésive appartenant au système immunitaire et au système nerveux, en particulier la N-CAM (Neural-Cell Adhesion Molecule) dont la responsabilité dans l'adhésion des neurones lors du développement est admise. Cette similitude a amené à proposer l'hypothèse d'un rôle de la MAG dans l'interaction entre membranes cellulaires, et en particulier entre neurone et cellule de Schwann du fait de sa présence dans l'espace péri-axonal.

Pour Trapp *et coll.* (1982, 1984), la MAG pourrait permettre le maintien des zones non compactes (espaces périaxonaux, incisures de Schmidt-Lantermann, régions paranodales, mésaxones externes) en empêchant la compaction « complète » de la myéline et jouer un rôle dans la régulation de la myélinisation.

3.1.4 Antigénicité

Les anticorps anti-MAG se fixent préférentiellement sur la myéline du système nerveux périphérique plutôt que sur celle du système nerveux central.

Différentes équipes, par des expériences de déglycosylation biochimique ou enzymatique de la MAG abolissant la réactivité des anticorps humains ont démontré que les déterminants antigéniques de la MAG étaient de nature osidique (Nobile-Orazio *et coll.* 1984, Shy *et coll.* 1984).

La MAG possède un déterminant antigénique reconnu par les anticorps HNK-1 («Human Natural Killers cells-1», Mc Garry *et coll.*, 1983). HNK-1 est un anticorps monoclonal obtenu par immunisation de souris avec une lignée de cellules lymphoïdes humaines qui identifie un épitope carbohydre partagé par le système immunitaire (les cellules « natural killer » humaines) et des protéines du système nerveux intervenant lors des phénomènes d'adhésion durant l'embryogenèse (N-CAM, J1, L1).

3.1.5 Détection de l'activité anti-MAG

L'activité anti-MAG peut être mise en évidence par des techniques d'ELISA ou de Western blot (Nobile-Orazio *et coll.*, 1983 ; Pestronk *et coll.*, 1994).

3.1.6 Intérêt du dosage de l'anti-MAG

3.1.6.1 Spécificité

La spécificité de l'activité anti-MAG est importante si son titre est suffisant. Ainsi, la présence d'une IgM monoclonale associée à un titre élevé d'anti-MAG chez un patient asymptomatique prédirait le développement d'une neuropathie (Meucci *et coll.*, 1999).

L'activité anti-MAG est spécifique des gammopathies à IgM, elle n'est jamais retrouvée dans le sérum des patients présentant une neuropathie associée à une IgG ou une IgA.

Rarement, on peut retrouver une activité anti-MAG associée à une neuropathie sans pouvoir détecter de gammopathie monoclonale IgM (Nobile *et coll.*, 1984 ; Gabriel *et coll.*, 1998 ; Katz *et coll.*, 2000 ; Steck *et coll.*, 2002). Dans ce cas, il semblerait que la gammopathie monoclonale n'apparaisse que secondairement et qu'une surveillance soit

donc nécessaire. Cela montre également que devant un tableau évocateur, même en l'absence de dysglobulinémie, une activité anti-MAG peut être recherchée.

On ajoutera que des anticorps anti-MAG ont été détectés à taux très faible en l'absence d'immunoglobuline monoclonale, dans des situations pathologiques variées (PIDC, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaque, collagénoses) et même chez les sujets normaux, ce qui permet d'évoquer leur appartenance à la catégorie des anticorps naturels.

3.1.6.2 Corrélation à la sévérité de la neuropathie

Il ne semble pas y avoir de corrélation stricte entre le taux d'anti-MAG et la sévérité de la neuropathie (Nobile-Orazio *et coll.*, 1989).

Vital *C et coll.* (1989) ne trouvent pas de rapport entre le taux des anticorps et l'importance des lésions histopathologiques, ce qui n'est pas le cas d'autres auteurs (Trojaborg *et coll.*, 1995 ; Van den Berg *et coll.*, 1996).

Trojaborg *et coll.* (1995) étudiant 15 patients avec une neuropathie à anti-MAG montrent une corrélation entre les latences distales ou les TLI et le titre d'anti-MAG : les patients ayant un haut titre d'anti-MAG ont des latences distales plus longues, des vitesses de conduction moins rapides et des TLI plus petits que ceux ayant un titre plus bas.

3.1.6.3 Suivi évolutif

Nobile *et coll.* (1988) constatent que l'évolution de la neuropathie semble liée au taux des anti-MAG qui diminue parallèlement à l'amélioration clinique chez 2 patients traités par cytotostatiques et ne sont pas modifiés chez 3 autres patients non répondeurs. Ils émettent l'hypothèse que les anticorps doivent atteindre un certain seuil pour arriver à franchir la barrière ou à causer une démyélinisation, qui est variable d'un patient à l'autre suivant leur affinité. Hass *et coll.* (1988) décrivent également des fluctuations cliniques corrélées au taux des anti-MAG chez un patient traité par plasmaphérèses.

Pour d'autres (Eurelings *et coll.*, 2001), le taux d'anti-MAG n'a pas d'incidence sur l'évolution de la neuropathie.

3.1.6.4 Facteur pronostique

Un taux élevé d'anti-MAG prédirait une évolution lente de la neuropathie, et donc un pronostic favorable. De plus, la plupart des patients présentant une neuropathie avec un titre d'anti-MAG élevé ne développent pas d'hémopathie maligne, et en cas de pathologie hématologique un titre élevé prédirait son évolution favorable (Nobile-Orazio, 2004).

3.2 Réactivités croisées

3.2.1 Activité anti-SGPG

3.2.1.1 Généralités

Les glycosphingolipides sulfatés à acide glucuronique, ou sulfoglucuronyl glycolipides (SGGLs) sont deux constituants mineurs du nerf périphérique, leur découverte a été liée à leur importante antigénicité.

La réactivité des IgM monoclonales à activité anti-MAG avec les glycosphingolipides sulfatés à acide glucuronique (SGPG pour sulfoglucuronyl paragloboside et SGLPG pour sulfoglucuronyl lactosaminyl paragloboside) a été démontrée par Ilyas et coll. (1984), posant le problème des réactivités croisées.

En raison de polarité et de solubilité semblables, ces deux glycolipides sont purifiés conjointement aux gangliosides. L'activité anti-SGPG peut être mise en évidence par chromatographie sur couche mince de la fraction gangliosidique du nerf périphérique (Jauberteau *et coll.*, 1988) ou par technique ELISA.

L'IgM anti-MAG et les anticorps HNK-1 se lient à un épitope commun (le glucuronyl-3-sulfate), partagé par la MAG et les SGGLs (Shy *et coll.*, 1986).

3.2.1.2 Réactivité croisée MAG/SGPG

La plupart des patients ont la double réactivité (Freddo *et coll.*, 1985 ; O'Shannessy *et coll.*, 1986), tandis que d'autres ont des réactivités sélectives, soit contre la MAG, soit contre le SGPG (Van den Berg *et coll.*, 1996), ce qui montre que les anticorps peuvent différer dans leur spécificité, voire leur activité biologique.

La réactivité anti-SGPG paraît plus sensible que la réactivité anti-MAG, puisqu'elle est plus souvent retrouvée, mais elle est en fait moins spécifique des polyneuropathies démyélinisantes à prédominance sensitive et peut être retrouvée en présence d'un tableau de neuropathie à prédominance motrice (Van den Berg *et coll.*, 1996). Ceci est confirmé dans l'étude de Chassande *et coll.* (1998), où l'activité anti-MAG est moins fréquente mais plus spécifiquement liée aux formes démyélinisantes, tandis que l'activité anti-SGPG est plus fréquente mais moins spécifique, parfois associée à des formes axonales. Ils déterminent ainsi que pour séparer le groupe des polyneuropathies à prédominance sensitive et démyélinisante, l'activité anti-SGPG paraît plus sensible (92,5% contre 85%) mais moins spécifique (38% contre 76%) que l'anti-MAG.

3.3.2 Autres réactivités croisées

Les anticorps anti-MAG interagissent également par l'intermédiaire du déterminant osidique avec d'autres protéines à fonction adhésive portant l'épitope HNK-1, en particulier

la P0 (glycoprotéine de 29kDa spécifique de la myéline périphérique, localisée dans la myéline compacte et impliquée la compaction de la myéline) et la PMP22 (glycoprotéine de 22kDa, jouant un rôle dans le maintien de l'intégrité structurale de la myéline).

4. CARACTERISTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES

Les examens histologiques et immunopathologiques ont un rôle important en clinique pour attribuer la responsabilité de l'atteinte nerveuse à la gammopathie monoclonale (Vallat *et coll.*, 1996).

4.1 Microscopie optique

4.1.1 Etude en paraffine

On ne retrouve habituellement pas d'anomalie significative.

De petits infiltrats de cellules mononuclées peuvent parfois être observés, (Vital A *et coll.*, 1989), en général limités à l'épinièvre et de distribution périvasculaire.

4.1.2 Etude en coupes semi-fines

Elle permet de mettre en évidence une atteinte démyélinisante avec une raréfaction des fibres myélinisées, des aspects de démyélinisation et remyélinisation chronique (fibres hypomyélinisées avec une gaine de myéline trop mince pour le diamètre axonal, des formations schwanniennes en bulbes d'oignon autour des fibres en voie de remyélinisation), parfois associés à une dégénérescence axonale secondaire, le plus souvent au second plan.

L'étude quantitative montre que l'atteinte démyélinisante touche préférentiellement les fibres myélinisées de gros calibre.

4.2 Microscopie électronique

4.2.1 Structure de la myéline

Rappelons que les fibres nerveuses sont constituées :

- d'un axone, prolongement cytoplasmique du corps neuronal composé de l'axoplasme qui contient des organites (microtubules, neurofilaments, mitochondries) entouré d'une membrane plasmique, l'axolemme.
- de cellules de Schwann qui entourent les fibres et sont elles-mêmes entourées par une membrane basale.
- de myéline formée par une expansion cytoplasmique de la cellule de Schwann qui s'enroule autour de l'axone et est séparée de lui par l'espace périaxonal.

La myéline est une membrane caractéristique du système nerveux, formant des segments successifs le long des axones des fibres nerveuses myélinisées, appelés internodes, séparés par les nœuds de Ranvier et qui présentent des incisures, lieu de passage vers l'espace périaxonal. Sa structure lui confère un rôle d'isolant électrique, assurant le transport rapide de l'influx nerveux sur un mode saltatoire au niveau des nœuds de Ranvier. Sa synthèse est assurée par la cellule de Schwann dans le système nerveux périphérique. Elle est constituée par l'enroulement concentrique d'un double feuillet lipoprotidique.

Dans le système nerveux périphérique, au cours des premiers stades du développement, l'axone qui deviendra myélinisé se comporte comme les axones non myélinisés, c'est à dire qu'il s'invagine dans une dépression de la cellule de Schwann qui finit par l'entourer presque complètement en laissant un mésaxone formé par la fusion des feuillettes externes de la membrane plasmique de la cellule de Schwann. Puis le mésaxone s'allonge et s'enroule en spirale autour de l'axone. Au début, les différents tours de spire du mésaxone sont séparés les uns des autres par du cytoplasme de la cellule de Schwann, mais ensuite, un accolement se réalise qui fait disparaître le cytoplasme intermédiaire. Une cellule de Schwann myélinise un seul internode d'une seule fibre nerveuse périphérique.

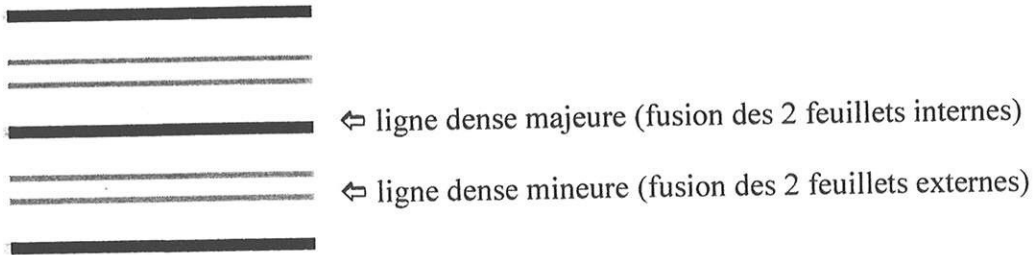
La membrane cellulaire de la cellule de Schwann se compose de deux couches protéiques denses, internes et externes, comprenant entre elle une bicouche lipidique. Les deux couches protéiques externes s'accolent et fusionnent pour former la ligne intermédiaire, puis les deux couches protéiques internes fusionnent pour former la ligne principale.

La myéline compacte (schéma 1)

Une fois la myélinogénèse achevée, la myéline prend l'aspect ultrastructural d'une structure lamellaire spiralee périodique :

- La ligne dense majeure ou périodique, formée par l'accolement des faces cytoplasmiques de la membrane plasmique de la cellule de Schwann, se situe à l'emplacement où se trouvait le cytoplasme.
- La double ligne dense mineure ou intrapériodique, située entre les lignes denses majeures, correspond à l'apposition des faces extracellulaires de la membrane plasmique de la cellule de Schwann, et se situe donc dans la continuité de l'espace extracellulaire.

Schéma 1



De part et d'autre de la spirale compacte ainsi constituée, persiste un court mésaxone, situé dans la continuité de la double ligne dense mineure, et reliant la membrane plasmique de la cellule de Schwann respectivement à la lamelle de myéline la plus externe (mésaxone externe) et la plus interne (mésaxone interne).

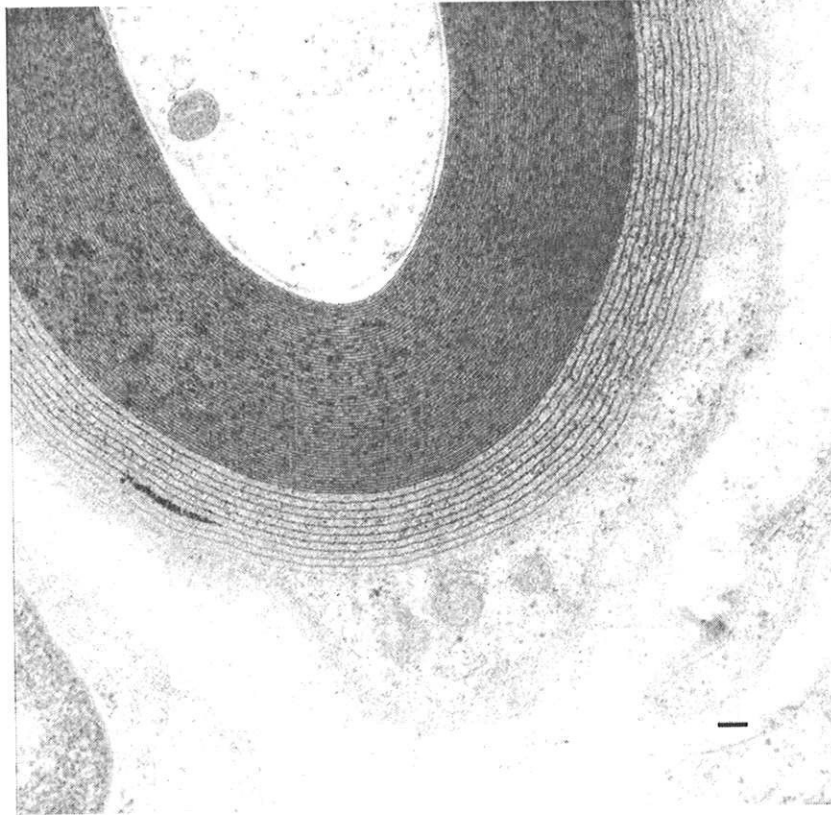
La myéline non compacte

- Les incisures de Schmidt-Lanterman sont des incisures transversales qui apparaissent en microscopie électronique comme une dissociation focale des lignes denses majeures s'expliquant par des manques partiels d'accolement qui entraînent la persistance entre les tours de spire d'un peu de cytoplasme schwannien.
- Les régions paranodales sont des renflements cytoplasmiques qui apparaissent comme des languettes superposées de cytoplasme situées en bordure du noeud de Ranvier.

Dans les deux cas, des jonctions communicantes « réfléchies » existent entre les portions de cytoplasme schwannien séparées par des lamelles myéliniques. Ces réseaux cytoplasmiques permettent le renouvellement moléculaire et la circulation entre le corps cellulaire et les différentes régions de la myéline.

4.2.2 Lésions observées au cours des neuropathies à activité anti-MAG

L'examen en microscopie électronique permet de visualiser des lésions caractéristiques, presque constamment retrouvées, sous la forme d'élargissements des lamelles myéliniques ou « widening of the myelin lamellae » des anglo-saxons (photo page suivante).

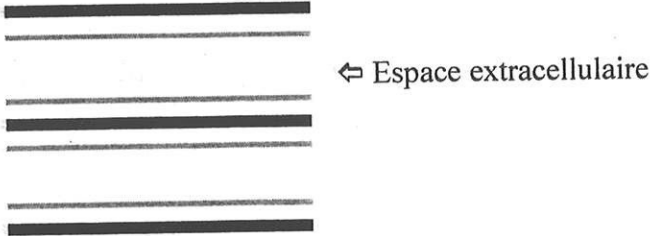


Cet aspect concerne un pourcentage variable de fibres nerveuses et est habituellement observé au niveau des lamelles périphériques de la myéline. Elles peuvent être discrètes, ne concernant qu'une ou deux lamelles myéliniques.

Elles correspondent à un espacement anormal des lignes denses majeures du fait de la présence d'un matériel finement granuleux contenu à l'intérieur des bandes claires, séparant les feuillettes externes de la membrane de la cellule de Schwann formant la ligne dense mineure qui disparaît ou paraît dédoublée (schéma 2).

Ces aspects correspondent aux fibres myélinisées marquées positivement à l'immunofluorescence directe. Ce matériel correspond vraisemblablement à l'incorporation de l'immunoglobuline à la gaine de myéline. Mendell *et coll.* (1985) en utilisant une technique d'immunomarquage sur des coupes semi-fines montre que les fibres myélinisées contiennent des dépôts d'IgM dans les régions où les gaines de myéline sont espacées.

Schéma 2



Cet aspect est fréquemment rencontré dans les neuropathies à anti-MAG : 92% des 25 cas de la série de Vital *C et coll.* (1989), et 95% des 30 cas de la série d'Ellie *et coll.* (1996) présentaient des élargissements des lamelles myéliniques à la biopsie, ne touchant parfois que la lamelle la plus externe.

Il est évocateur des neuropathies à IgM avec activité anti-MAG sans être absolument spécifique car il a été décrit dans d'autres cas, de façon exceptionnelle : un myélome (Sluga, 1970), une dysglobulinémie bénigne à IgG (Mendell *et coll.*, 1985), une MGUS à IgA (Vallat *et coll.*, 2000), une polyradiculoneuropathie inflammatoire subaiguë chez un diabétique (Vital *C et coll.*, 1986), un syndrome de Guillain-Barré (Vallat *et coll.*, 1994).

D'autres aspects ont parfois été observés et notamment des aspects de démyélinisation « active » avec envahissement de la fibre par un histiocyte comme dans les polyradiculonévrites inflammatoires (Vital *A et coll.*, 1991).

Ces anomalies de compaction de la myéline sont à différencier d'autres anomalies de la compaction myélinique sous la forme de lamelles de myéline lâches ou non compactes (« uncompacted myelin lamellae »). Il s'agit alors d'une dissociation des lignes denses majeures avec des feuillettes internes séparés par du cytoplasme (King et Thomas, 1984).

Ces aspects non spécifiques peuvent être retrouvés dans le POEMS syndrome, de rares cas de PIDC et au cours de certaines neuropathies héréditaires (Vital *C*, 1994).

4.3 Immunofluorescence directe

L'immunofluorescence directe permet de localiser l'IgM monoclonale le long de certaines gaines de myéline en montrant une fixation élective des sérums anti- μ et anti-chaîne légère kappa ou lambda sous la forme d'anneaux fluorescents caractéristiques.

Dans la série de Vital *A et coll.* (1989), l'immunofluorescence directe est positive dans 74% des cas puisque seuls 6 des 23 patients présentant des élargissements des

lamelles de myéline ne fixent pas les IgM sur les gaines de myéline. Ceux -ci n'ont d'ailleurs qu'un élargissement limité à la lamelle la plus externe.

Ellie *et coll.* (1996) retrouvent en immunofluorescence directe la présence de dépôts d'IgM sur 68% des 33 biopsies réalisées sur des patients présentant une neuropathie à anti-MAG.

L'immunoglobuline se fixe le plus souvent au niveau de la périphérie de la gaine et dans la région périaxonale. L'immunomarquage anti-IgM de disposition périneurale n'a pas de spécificité.

On retrouve également souvent une positivité pour le C3d, traduisant une activation de la voie du complément mais celui-ci n'est pas spécifique car souvent détecté dans les neuropathies inflammatoires (Hays *et coll.*, 1988).

4.4 Immunofluorescence indirecte

Cette technique peut montrer la fixation de l'IgM monoclonale sur les fibres myéliniques de fragments nerveux humains normaux préalablement incubés avec le sérum du malade.

En cas de réactivité de l'IgM avec la myéline, on constate à l'examen microscopique un marquage annulaire des gaines de myéline, plus accentué dans les régions périaxonales et de la périphérie myélinique (Smith *et coll.*, 1983 ; Steffanson *et coll.*, 1983).

Cette recherche est positive dans la plupart des cas de neuropathies à anti-MAG, pour l'IgM mais aussi pour la chaîne légère spécifique et le complément.

5. PHYSIOPATHOLOGIE

Le rôle pathogène des IgM anti-MAG a été amplement discuté depuis une vingtaine d'années, d'autant que d'autres activités anticorps ont été découvertes, avec identification d'épitopes communs à plusieurs molécules. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore complètement élucidés, que ce soit le mécanisme d'apparition des anticorps ou leur mode d'action lésionnel sur le nerf périphérique.

5.1 Mécanisme d'apparition des anticorps

Une activité anti-MAG à un faible taux peut être retrouvée chez un nombre significatif de sujets normaux, sans gammopathie ni neuropathie, ce qui suggère que ces anticorps appartiennent au répertoire naturel des anticorps humains (Nobile-Orazio *et coll.*, 1989).

Les anticorps IgM anti-MAG sont fabriqués par une sous-population de lymphocytes B CD5+ (Lee *et coll.*, 1991). Ces lymphocytes restent en général anergiques et ne produisent que des taux insignifiants d'anticorps. L'immunoglobuline monoclonale pourrait être le résultat de l'expansion monoclonale d'un clone cellulaire produisant un anticorps naturel, suite à une mutation, une infection virale ou une stimulation antigénique chronique par un antigène étranger ou un auto-antigène portant le même épitope (Steck et Kuntzer, 2002).

La présence de dépôts d'IgM lambda a pu être détectée sur les gaines de myéline d'un patient présentant une neuropathie à anti-MAG deux ans avant l'apparition de la gammopathie sérique, amenant certains à penser que le processus immunologique pouvait être conduit antigéniquement par la MAG dans l'environnement du nerf avant que n'apparaisse la gammopathie sérique (Gabriel *et coll.*, 1998).

5.2 Rôle pathogène de l'IgM anti-MAG

L'hypothèse dysimmunitaire a été soutenue par des arguments morphologiques et notamment la présence de dépôts d'IgM au niveau des gaines de myéline révélés en immunofluorescence directe (Propp *et coll.*, 1975) et la mise en évidence d'une affinité de l'IgM monoclonale sérique pour la myéline du nerf normal en immunofluorescence indirecte (Steffanson *et coll.*, 1983). Ces résultats suggéraient un rôle pathogène direct de l'immunoglobuline et furent confirmés par d'autres auteurs. De plus, l'immunomarquage a permis de localiser les dépôts d'IgM au niveau des élargissements des lamelles de myéline, avec une bonne corrélation au microscope confocal entre le siège des dépôts d'immunoglobuline et la distribution de la MAG, principalement au niveau des incisures de Schmidt Lanterman et les régions paranodales, mais également parfois au niveau de l'espace périaxonal (Lach *et coll.*, 1993 ; Gabriel *et coll.*, 1998 ; Ritz *et coll.*, 1999).

De plus, Gabriel *et coll.* (1996) trouvent une corrélation entre les données immunologiques et immunohistochimiques. Ils montrent en effet par immunohistochimie quantitative sur des biopsies de patients présentant une neuropathie à anti-MAG qu'il existe une concordance entre la diminution de l'expression des différents marqueurs myéliniques (MAG, MBP, P0) et la perte de fibres myélinisées. Il existe surtout une réduction disproportionnée de la MAG qui est inversement corrélée au titre de l'activité sérique anti-MAG, suggérant que la MAG est la principale cible des IgM dans ces neuropathies.

Le rôle direct de l'immunoglobuline avait été remis en question par Swash *et coll.* (1979) pour qui la protéine monoclonale ne faisait que se déposer sur un nerf déjà lésé. Dans cette hypothèse, le système immunitaire serait stimulé par les épitopes du nerf périphérique démasqués par une agression de nature inconnue, la gammopathie

monoclonale n'étant que la conséquence de cette stimulation antigénique soutenue, et se déposant passivement sur le nerf lésé, de façon non spécifique. Ceci a été réfuté par de nombreuses études et la nature immunologique et spécifique de la réaction a été démontrée par le fait, d'une part, que le site portant l'activité anti-MAG se trouve sur la fraction Fab variable de l'IgM c'est-à-dire la portion des immunoglobulines portant l'idiotype, et d'autre part, que seule la chaîne légère correspondant à l'IgM monoclonale sérique se fixe sur la gaine de myéline (Lach *et coll.*, 1993).

On a cherché à reproduire l'atteinte du nerf périphérique sur des modèles *in vivo* en administrant du sérum de malades à l'animal.

Différentes équipes ont ainsi montré que l'injection de sérum frais de patients présentant un IgM anti-MAG dans un sciatique de chat pouvait entraîner une démyélinisation (Hays *et coll.*, 1987 ; Willison *et coll.*, 1988), tout en insistant 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.

L'élément le plus convaincant en faveur du rôle pathogène direct de l'immunoglobuline monoclonale a été apporté par Tatum (1993) qui, en transfusant des IgM anti-MAG humaines à des poulets, a réussi à provoquer des lésions de démyélinisation segmentaire avec des élargissements caractéristiques des lamelles de myéline externes et des dépôts d'IgM sur les gaines de myéline.

5.3 Mode d'action lésionnel sur le nerf périphérique

Certains auteurs pensent que le processus initial de l'atteinte nerveuse est une rupture de la barrière nerf-sang par interaction de l'IgM à activité auto-anticorps avec les antigènes présents sur les cellules endothéliales, produisant des fenestrations dans les capillaires endoneuraux, et conduisant à un contact direct des anticorps anti-myéline avec les lamelles de myéline (Lach *et coll.*, 1993). Plusieurs arguments soutiennent cette hypothèse de liaison primitive des anticorps antimyéliniques avec les cellules endothéliales. Ainsi, Maeda *et coll.* (1989) induisent des lésions vasculaires endothéliales dans la moelle épinière de rats immunisés après administration de SGPG (avec constatation concomitante d'un titre important d'anticorps anti-SGPG circulants), et Yu *et coll.* (1990) montrent la présence de SGPG dans les cellules endothéliales du cerveau de rat.

La diffusion des anticorps est également possible au niveau des racines rachidiennes et des ganglions rachidiens postérieurs dépourvus de barrière endothéliale ainsi qu'au niveau des ramifications nerveuses distales où la barrière est fragile, ce qui pourrait rendre compte de la distribution distale de ces neuropathies.

Il a été montré au microscope confocal que les IgM pouvaient se fixer au niveau de la lame basale des cellules de Schwann des fibres myélinisées, et que ces dépôts correspondaient à des zones d'interruption de celle-ci (Gabriel *et coll.*, 1998 ; Ritz *et coll.*, 1999). Cette liaison pourrait être liée à la présence de composants de la lame basale possédant un épitope HNK-1 (L1, J1, SGPG, fibronectine, chondroïtine sulfate). La

perforation de la lame basale pourrait ainsi permettre la pénétration et la diffusion des IgM anti-MAG à l'intérieur des fibres myélinisées, vers la myéline non compacte adjacente que constitue le mésaxone externe, les incisures de Schmidt-Lanterman et les régions paranodales. Le complexe terminal du complément pourrait pour certains intervenir dans le mécanisme de pénétration, mais le composant de la membrane basale qui permettrait, par la fixation de l'anticorps, de la traverser n'est pas connu.

Le mécanisme de formation des élargissements des lamelles de myéline reste méconnu mais King et Thomas (1984) étaient parvenus à les reproduire en exposant un nerf à des solutions hypotoniques, concluant qu'ils étaient la traduction d'un oedème intra-myélinique, secondaire à une série d'événements altérant les propriétés physicochimiques de la myéline, incluant peut-être la liaison d'immunoglobulines spécifiques.

Plusieurs auteurs ont montrés que les IgM se déposaient à la périphérie des fibres myélinisées et devaient être associés aux élargissements des lamelles externes (King *et coll.*, 1984 ; Lach *et coll.*, 1985 ; Mendell *et coll.*, 1985). La liaison d'immunoglobulines spécifiques sur la gaine de myéline pourrait ainsi entraîner la diffusion de l'eau à travers la surface de la membrane myélinique entraînant un œdème intra-myélinique qui initierait la division de la myéline au niveau de la ligne intra périodique, permettant la formation d'élargissements des lamelles de myéline et ouvrant alors le passage aux auto-anticorps qui provoqueraient ainsi la démyélinisation en interagissant avec les antigènes intra myéliniques (Lach *et coll.*, 1993).

Théoriquement, la liaison des IgM anti-MAG pourrait perturber les capacités d'adhésion de la MAG à certains récepteurs et être à l'origine de la démyélinisation.

Par ailleurs, Lunn *et coll.* (2002) ont récemment montré que l'activité anti-MAG pourrait perturber le contrôle de la phosphorylation des neurofilaments axonaux et de ce fait le calibre axonal, avec peut-être une démyélinisation secondaire.

Le rôle du complément dans le processus de démyélinisation est suggéré par divers auteurs. Il a été mis en évidence que la décomplémentation du sérum empêchait le processus de démyélinisation induit expérimentalement (Hays *et coll.*, 1987). De plus, Monaco *et coll.* (1990) montrent en immunofluorescence directe et indirecte une colocalisation le long des lamelles de myéline de l'immunoglobuline monoclonale et du complément, et une correspondance entre les sites de dépôt du complément et les élargissements des lamelles myéliniques. Pour certains, c'est le complément, en formant des pores transmembranaires à l'origine d'un œdème intra-myélinique, qui serait à l'origine des élargissements des lamelles de myéline (Quarles, 1999).

D'autres facteurs ont été proposés comme intervenants, et notamment la possibilité d'une prédisposition génétique, soulevée devant la constatation de rares cas familiaux de dysglobulinémie IgM anti-MAG (Buis *et coll.*, 1985 ; Jensen *et coll.*, 1988 ; Manschot *et coll.*, 2000), probablement liés au fait que certaines familles présentent une prédisposition génétique à développer une gammopathie monoclonale à IgM (Latov, 1990).

6. TABLEAU CLINIQUE

Les différentes séries publiées dans la littérature montrent que la présentation des neuropathies associées à une gammopathie IgM est relativement homogène sur le plan clinique, notamment par rapport aux neuropathies associées à une IgG ou une IgA qui sont beaucoup plus hétérogènes et se rapprochent souvent des PIDC idiopathiques (Magy *et coll.*, 2003). Elles sont symétriques, à prédominance sensitive, progressives, démyélinisantes, et souvent associées à une ataxie et à des tremblements (Smith *et coll.*, 1983 ; Gosselin *et coll.*, 1991 ; Suarez *et coll.*, 1993 ; Nobile-Orazio *et coll.*, 1992 ; Notermans *et coll.*, 1994).

Certaines études ne trouvent pas de différence entre les neuropathies à IgM avec ou sans anti-MAG (Gosselin *et coll.*, 1991 ; Suarez *et coll.*, 1993), mais celles-ci sont très analytiques, considérant symptôme par symptôme, sans prendre en compte l'aspect plus synthétique, c'est-à-dire le type clinique de la neuropathie.

La plupart des séries montrent en fait que la présence d'anti-MAG permet de dégager un tableau clinique plus homogène (Kelly *et coll.*, 1988 ; Nobile-Orazio *et coll.*, 1994 ; Chassande *et coll.*, 1998).

C'est ainsi que dans sa série de 40 neuropathies à IgM (dont 26 à anti-MAG), Chassande *et coll.* (1998), bien que ne retrouvant pas de corrélation entre la présence d'anti-MAG et des paramètres cliniques et électromyographiques isolés (hormis l'augmentation des latences distales des nerfs médian et cubital, le nombre de péroniers non stimulables et l'altération des potentiels sensitifs), montrent que les neuropathies associées à une activité anti-MAG sont toutes démyélinisantes (contre la moitié des neuropathies sans anti-MAG) et que la plupart sont à prédominance sensitive (88% contre 50%). Cependant, la présence de l'activité anti-MAG ne semble pas influencer ni la sévérité, ni le mode évolutif, ni surtout la réponse aux traitements.

6.1 Données générales

L'âge de début se situe entre 40 et 75 ans et dans la plupart des cas entre 60 et 70 ans. Il existe une nette prédominance masculine (environ 80% d'hommes).

Les symptômes neurologiques précèdent le plus souvent la découverte de la gammopathie.

6.2 Aspects cliniques

Le mode d'installation de cette neuropathie est le plus souvent progressif, caractérisé par des paresthésies d'évolution ascendante s'associant à une hypoesthésie distale à tous les modes, et souvent à une ataxie proprioceptive et à un tremblement. Une atteinte motrice de topographie distale peut survenir tardivement.

Les données rapportées sont tirées de plusieurs grandes séries (Kelly *et coll.*, 1988 ; Smith, 1994 ; Nobile-Orazio *et coll.*, 1994 ; Maisonobe *et coll.*, 1996 ; Ellie *et coll.*, 1996 ; Chassande *et coll.*, 1998).

6.2.1 Symptômes initiaux

L'atteinte sensitive des membres inférieurs est constante et est le symptôme inaugural dans plus de 90% des cas. Un tremblement postural des mains peut rarement être l'élément annonciateur.

6.2.2 Type d'atteinte

Les neuropathies rencontrées au cours des gammopathies monoclonales à IgM sont principalement des polyneuropathies sensitivomotrices à prédominance sensitive (dans la moitié des cas) ou sensitives pures (dans un tiers des cas).

6.2.3 Topographie

La distribution est distale, bilatérale, grossièrement symétrique dans la grande majorité des cas.

Les membres inférieurs sont préférentiellement atteints, pouvant s'associer à une atteinte secondaire des membres supérieurs dans la majorité des cas.

6.2.4 Troubles sensitifs

Il existe des troubles sensitifs subjectifs chez 90% des patients, sous forme de paresthésies distales touchant préférentiellement les membres inférieurs, parfois asymétriques, s'aggravant progressivement, d'évolution ascendante, à type d'engourdissement, de fourmillements, de sensation de chaussettes trop serrées, de pieds froids, d'étai autour des chevilles.

A l'examen clinique, on relève une hypoesthésie symétrique, de distribution distale, à tous les modes, prédominant sur la proprioception.

A noter que la tonalité douloureuse des troubles sensitifs peut être présente à des degrés divers, à type de décharges électriques, de brûlures, d'écrasement. Ils sont rarement au premier plan (17,5% pour Chassande *et coll.*). Ils doivent toujours faire éliminer une amylose, une cryoglobulinémie, ou une infiltration cellulaire maligne.

6.2.5 Troubles moteurs

Les signes moteurs apparaissent secondairement dans 50 à 80% des cas et s'aggravent lentement.

Ils touchent le plus souvent les membres inférieurs, rarement les membres supérieurs.

Quand ils sont présents, ils touchent en règle la distalité des membres. Ils sont rarement responsables d'une gêne fonctionnelle importante et s'accompagnent parfois d'une amyotrophie d'apparition tardive.

6.2.6 Réflexes

L'aréflexie est fréquente, limitée aux membres inférieurs ou le plus souvent généralisée aux quatre membres.

6.2.7 Tremblement

Un tremblement postural et intentionnel prédominant aux membres supérieurs est présent dans 30 à 90% des cas. Son origine centrale ou périphérique est discutée (Bain *et coll.*, 1996).

6.2.8 Ataxie

Sa fréquence varie beaucoup en fonction des études (25 à 90%), en particulier selon qu'il s'agit d'un symptôme ressenti par le patient ou d'un signe clinique objectif. Elle semble liée à la durée d'évolution de la neuropathie.

6.2.9 Autres signes

Une dysautonomie ou une atteinte des paires crâniennes n'ont été qu'exceptionnellement rapportées.

Certains arguments plaident en faveur de la possibilité d'une discrète atteinte associée de la myéline du système nerveux central, comme la présence dans quelques cas d'anomalies des IRM cérébrales (Léger *et coll.*, 1992), ou des PEV (Barbieri *et coll.*, 1987).

A côté du tableau classique, on peut parfois retrouver des caractéristiques atypiques : atteinte sensitive inaugurale touchant les membres supérieurs (Melmed *et coll.*, 1983), signes moteurs prédominants d'emblée (Antoine *et coll.*, 1993), mononeuropathie multifocale (Chassande *et coll.*, 1998).

6.3 Mode évolutif

L'évolution naturelle de la maladie est le plus souvent chronique, lentement progressive, monophasique.

Après quelques années d'évolution, on peut parfois observer un déficit fonctionnel marqué, qui peut être la conséquence de dysesthésies parfois invalidantes mais surtout de troubles de la marche secondaires au déficit moteur ou plus souvent à l'ataxie. La neuropathie semble dans quelques cas avoir été à l'origine de décès.

Le degré du handicap fonctionnel est corrélé à la durée d'évolution. Il est diversement apprécié selon les études du fait de la diversité des échelles employées. Par exemple, 32% de la série de Chassande (1998) et 45% de la série d'Ellie (1996) présentaient un handicap sévère. Pour Notermans *et coll.* (1994), cette neuropathie demeure longtemps peu invalidante. Nobile-Orazio *et coll.* (2000) montrent que la majorité des patients (75%) n'ont pas de handicap sévère à 10 ans d'évolution, et que la moitié des patients n'en présentent toujours pas à 15 ans. Ceci lui fait dire que l'utilité du traitement, souvent peu efficace, est à considérer, d'autant qu'il s'agit le plus souvent de sujets âgés et que les possibles effets secondaires des traitements habituellement utilisés ne sont pas négligeables.

6.4 Anomalies biologiques

6.4.1 Anomalies du liquide céphalo-rachidien

L'examen du liquide céphalo-rachidien met en évidence une hyperprotéinorachie modérée à sévère dans environ 90% des cas, avec une protéinorachie moyenne autour de 1g/l.

Il n'y a pas en principe de pléïocytose associée.

On note de plus une augmentation des gammaglobulines et la protéine monoclonale est fréquemment retrouvée dans le LCR.

6.4.2 La gammopathie monoclonale

L'IgM sérique est le plus souvent de type kappa.

Son taux moyen est variable selon les études et ne semble pas corrélé à la sévérité de la maladie.

7. CARACTERISTIQUES ELECTROPHYSIOLOGIQUES

7.1 Généralités

Certaines études comparant les patients présentant une neuropathie avec ou sans MGUS n'avaient pas permis de détecter de différence électromyographique entre les deux (Yeung *et coll.*, 1991 ; Simmons *et coll.*, 1993), ceci étant probablement lié au fait qu'ils ne distinguaient pas les patients avec ou sans activité anti-MAG. D'autres avaient noté des différences entre les polyneuropathies associées à des MGUS IgM et IgG mais pas entre les patients avec ou sans activité anti-MAG (Gosselin *et coll.*, 1991, Suarez *et coll.*, 1993). Quoiqu'il en soit de nombreuses autres séries ont affirmé l'aspect électrophysiologique caractéristique des neuropathies à IgM associées à une activité anti-MAG.

7.2 Principales caractéristiques

Les examens électrophysiologiques montrent des aspects évocateurs de processus démyélinisant avec une diminution des vitesses de conduction motrice, un allongement des latences distales motrices et des ondes F.

L'élément remarquable de ces neuropathies est l'allongement disproportionné des latences distales motrices par rapport au ralentissement de la conduction motrice tronculaire, qui signe une démyélinisation à prédominance distale.

Après plusieurs années d'évolution, les vitesses de conduction motrice sont non mesurables aux membres inférieurs en raison de l'atrophie qui accompagne le déficit moteur distal. On retrouve souvent des signes de dénervation active aux membres inférieurs en détection, témoignant d'une atteinte axonale secondaire.

L'étude de la conduction sensitive retrouve des potentiels sensitifs toujours altérés, de façon précoce, aux membres inférieurs puis aux membres supérieurs.

Il peut parfois être objectivé des aspects de dispersion temporelle, mais les blocs de conduction sont très rares.

Les neuropathies associées à une IgM avec activité anti-MAG remplissent dans la grande majorité des cas les critères électrophysiologiques de démyélinisation, alors que les neuropathies associées à une IgM sans activité anti-MAG ne les remplissent pas la plupart du temps (Chassande *et coll.*, 1998 ; Kelly *et coll.*, 2000).

7.3 Diagnostic différentiel

Etant donné qu'il s'agit d'une neuropathie démyélinisante, la difficulté diagnostique électromyographique essentielle de ces neuropathies à anti-MAG est le diagnostic différentiel avec les PIDC.

Bien que les critères diagnostiques électrophysiologiques des PIDC soient en règle respectés dans les neuropathies à anti-MAG, il existe des différences significatives pour Maisonobe *et coll.* (1996) :

- la démyélinisation se fait lentement, sur plusieurs années, de façon homogène d'un nerf à l'autre
- la vitesse de conduction motrice du SPE est particulièrement basse autour de 20 m/s, significativement plus que dans les PIDC, et il est souvent inexcitable en raison de la perte axonale (25% des patients)
- on peut observer des aspects de dispersion temporelle (autour de 58% des patients en présentent au moins une, comme dans les PIDC) mais un bloc de conduction est rarement noté (14%), ce qui les distingue des PIDC où ils sont le plus souvent retrouvés (53%), à un moment ou à un autre de l'évolution
- les potentiels sensitifs sont toujours très altérés, parfois complètement abolis alors que les troubles sensitifs cliniques peuvent être modérés (cette discordance électroclinique est aussi très évocatrice de CMT-1)

Mais le point essentiel est le ralentissement disproportionné de la conduction distale qui peut permettre de différencier les neuropathies à anti-MAG d'autres neuropathies démyélinisantes, et en particulier des PIDC où la démyélinisation est multifocale et des polyneuropathies de Charcot-Marie-Tooth type 1A où la démyélinisation est homogène tout le long du nerf.

7.4 L'index de latence terminale

Kaku *et coll.* (1994) ont proposé de quantifier ce ralentissement à prédominance distale par la mesure du TLI (terminal latency index) qui exprime le rapport entre la vitesse de conduction distale (entre le point de stimulation distale et le point de recueil musculaire) et la vitesse de conduction tronculaire. Ce paramètre a d'abord été étudié chez des sujets normaux où il existe un écart-type assez faible autour d'une valeur moyenne de 0,35. La vitesse sur la partie terminale des fibres est en effet plus basse physiologiquement et elle comprend le temps nécessaire au passage de la jonction neuro-musculaire. Pour Kaku, un $TLI \leq 0,25$ est indicatif d'une démyélinisation distale et la présence d'un $TLI \leq 0,25$ dans au moins 2 nerfs moteurs serait évocatrice d'une neuropathie anti-MAG.

Les résultats obtenus par cette mesure sont pertinents pour Maisonobe *et coll.* (1996) qui trouve chez tous les patients présentant une neuropathie à anti-MAG un TLI très bas (autour de 0,20-0,25) et une moyenne de TLI significativement plus basse sur les nerfs médians (0,22) et cubitiaux (0,35) par rapport aux patients atteints de PIDC et aux patients contrôles.

Radziwill *et coll.* (2003), étudiant la conduction motrice du nerf ulnaire chez 6 patients présentant une neuropathie à anti-MAG et 6 patients présentant une PIDC, ne trouvent pas de différence significative entre les TLI, contrairement aux latences distales, probablement en raison de la durée d'évolution des cas observés. Ils proposent une latence distale >7 msec et une latence résiduelle (soustraction de la latence calculée et de la latence mesurée) >4 msec comme marqueurs fortement suggestifs de neuropathie à anti-MAG.

L'analyse de ce paramètre de comparaison des vitesses au sein des PIDC chroniques a permis de confirmer la grande hétérogénéité de ce cadre : certains nerfs ayant un TLI très bas (autour de 0,1 à 0,25 par exemple) évocateur d'une démyélinisation accentuée très distale, d'autres avec un TLI proche de la normale (entre 0,3 et 0,4) avec une démyélinisation homogène, d'autres avec un TLI très élevé (entre 0,5 et 1,2) en faveur d'une démyélinisation plus marquée en proximal. Ceci permet d'évaluer le caractère très hétérogène de la démyélinisation au sein d'un même nerf qui est très spécifique des polyneuropathies démyélinisantes acquises et est un élément distinctif important par rapport aux polyneuropathies démyélinisantes héréditaires.

Cocito *et coll.* (2001) montrent que les TLI permettent également de différencier les neuropathies démyélinisantes avec ou sans anti-MAG : les nerfs péroniers et tibiaux sont plus souvent inexcitables en présence d'anti-MAG, et les moyennes des TLI sont plus basses. Ils montrent qu'un TLI <0,26 sur le nerf médian et/ou un TLI <0,33 sur le nerf ulnaire sont hautement suggestifs d'une neuropathie à anti-MAG. Cependant, devant la fréquence du syndrome du canal carpien, seul le second est considéré comme utile en pratique clinique.

D'autres études ne confirment pas ces bons résultats : Ellie *et coll.* (1996) obtiennent un TLI moyen de 0,33 et constatent que seuls 14 patients sur 33 ont un TLI <0,25 dans au moins un nerf moteur.

8. POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

L'indication d'un traitement est d'abord fonction de l'origine de la gammopathie. Pour les lymphomes, la leucémie lymphoïde chronique ou la maladie de Waldenström à masse tumorale importante, l'indication thérapeutique est avant tout hématologique et comprend souvent une chimiothérapie lourde. Pour les MGUS et les Waldenström

silencieux, l'apparition d'une neuropathie peut être à l'origine de l'instauration d'un traitement visant à diminuer le taux de l'Ig monoclonale circulante.

Nobile-Orazio *et coll.* (2000) montrent que la majorité des patients présentent un pronostic favorable, avec pendant longtemps voire sur toute l'évolution de la maladie des troubles sensitifs modérés, et que les traitements, même s'ils sont transitoirement efficaces dans la moitié des cas, sont souvent à l'origine d'effets secondaires importants et ne semblent pas modifier le handicap à long terme. Ils en concluent donc que le traitement doit probablement être réservé aux patients handicapés par la neuropathie ou étant dans une phase évolutive de la neuropathie.

Cependant, d'une part les troubles sensitifs, même s'ils n'entraînent pas de handicap objectif, peuvent parfois être très invalidants, et d'autre part si le traitement est débuté trop tardivement, il risque d'être moins efficace du fait de la perte axonale associée aux lésions démyélinisantes (Renaud *et coll.*, 2003).

La décision de traiter doit donc tenir compte de la balance entre le risque fonctionnel lié à l'évolution de la neuropathie et l'utilisation de traitements immunosuppresseurs pouvant avoir des effets secondaires graves. Elle dépend de l'existence d'une hémopathie maligne, de la sévérité et de l'évolutivité de la neuropathie, de l'âge du patient et des effets secondaires possibles des traitements.

De nombreux cas isolés ou de petites séries sont rapportés dans la littérature, ainsi que quelques essais contrôlés, avec des résultats globalement décevants. La réalisation de ces études s'avère difficile étant donné la faible prévalence de ces neuropathies. De plus, l'atteinte neurologique étant essentiellement sensitive, l'évaluation objective d'une amélioration ou d'une aggravation de la neuropathie est délicate et nécessite de s'appuyer sur des scores sensitifs ou des échelles fonctionnelles.

8.1 Les Immunosuppresseurs

Les corticoïdes n'ont jamais faits l'objet d'études contre placebo dans cette indication mais ont fréquemment été utilisés dans de petites séries, souvent en association, avec des résultats positifs dans moins de la moitié des cas (Nobile-Orazio *et coll.*, 2000).

Le Chloraminophène® (chlorambucil) est lui aussi souvent utilisé, même s'il n'a jamais fait l'objet d'une étude contrôlée à grande échelle contre placebo.

Il semble permettre une amélioration des troubles sensitifs dans environ un tiers des cas (Oksenhendler *et coll.*, 1995 ; Maisonobe *et coll.*, 1996).

Il doit être administré sur plusieurs mois avant de conclure à un échec, les effets secondaires sont essentiellement hématologiques (risque de leucopénie, de thrombopénie).

L'Endoxan® (cyclophosphamide) en bolus mensuels, associé aux échanges plasmatiques ou à une corticothérapie, a donné des résultats mitigés sur un petit nombre de patients (Blume *et coll.*, 1995 ; Notermans *et coll.*, 1996).

L'interféron alpha a tout d'abord donné des résultats favorables comparé aux immunoglobulines dans une étude ouverte (Mariette *et coll.*, 1997), mais ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude en double-aveugle contre placebo (Mariette *et coll.*, 2000).

La fludarabine (Fludara®) pourrait être utile (Wilson *et coll.*, 1999) mais il n'existe pas d'étude contrôlée en double aveugle.

L'Imurel® (aziathioprine) a très peu été utilisé, sans montrer d'efficacité (Nobile-Orazio *et coll.*, 1988).

8.2 Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Quelques essais semblent indiquer une relative efficacité à court terme chez certains patients. Elles ont fait l'objet de deux études contrôlées, en cross-over, versus placebo.

La première comparait des cures mensuelles d'IgIV versus placebo pendant 6 mois chez 9 patients. Deux patients seulement eurent un bénéfice clinique sur le plan moteur et un patient une amélioration significative des signes sensitifs (Dalakas *et coll.*, 1996).

La seconde était une étude en double-insu versus placebo chez 22 malades, qui a montré un bénéfice à 4 semaines d'une cure unique sur l'échelle d'invalidité fonctionnelle (score d'incapacité INCAT) retenue comme critère principal et d'autres critères secondaires (Rankin score, score sensitif global) (Comi *et coll.*, 2002).

8.3 Les échanges plasmatiques

Dans l'essai de Dyck *et coll.* (1991) sur les neuropathies associées aux gammopathies de tous types, ce sont surtout les patients avec une IgG ou une IgA qui sont améliorés.

Utilisés seuls ou en association, ils pourraient être efficaces dans près de la moitié des cas (Nobile-Orazio *et coll.*, 2000).

Cependant, dans une des seules études contrôlées, les échanges plasmatiques associés au chlorambucil n'apportaient pas de bénéfice supplémentaire (Oksenhendler *et coll.*, 1995).

8.4 Anticorps anti-CD20

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique qui se fixe spécifiquement à l'antigène CD20 porté par les lymphocytes B et qui entraîne une réduction rapide de leur taux d'environ 90%. Il est utilisé dans le traitement de lymphomes B.

Une étude prospective chez 9 patients traités par 4 injections hebdomadaires et suivis pendant 12 mois a montré une amélioration clinique et électrophysiologique chez 6 d'entre eux (score NDS), avec une décroissance du taux des anti-MAG, sans effet secondaire observé (Renaud *et coll.*, 2003).

Ces résultats encourageants nécessitent d'être confirmés par des études contrôlées multicentriques.

**NEUROPATHIES
PERIPHERIQUES ASSOCIEES A
UNE GAMMAPATHIE IgM AVEC
ACTIVITE ANTI-MAG : ETUDE
DE 23 CAS**

1. PRESENTATION DE L'ETUDE

1.1 Généralités

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 23 patients examinés dans le service de neurologie du Professeur JM Vallat au CHU Dupuytren de Limoges entre 1989 et 2004.

Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers des patients, complété au besoin auprès des neurologues et médecins traitants.

Un seul patient n'a pas été examiné dans le service, sa biopsie nerveuse a été interprétée par le Professeur JM Vallat et les renseignements cliniques et paracliniques le concernant nous ont été fournis par les hôpitaux de Lyon (cas CHAR).

1.2 Patients

1.2.1 Critères d'inclusion :

1. présence d'une neuropathie périphérique diagnostiquée sur les données cliniques et électromyographiques.
2. présence d'une activité anti-MAG.

1.2.2 Critères d'exclusion :

Autre cause de neuropathie périphérique recherchée notamment par l'interrogatoire (exposition à un toxique) et les examens biologiques (en particulier glycémie, fonction rénale, bilan thyroïdien, sérologies Lyme et VIH, dosage vitamines B9 et B12, bilan immunologique), en l'absence de lien vraisemblable entre neuropathie et activité anti-MAG.

1.3 Recueil des données

1.3.1 Données cliniques concernant la neuropathie:

Données générales (sexe, âge actuel ou âge du décès, âge d'apparition des premiers symptômes, durée d'évolution de la neuropathie).

Symptomatologie clinique au moment de l'étude ou au moment du décès.

1.3.2 Données concernant la gammopathie monoclonale

Tous les patients ont bénéficié d'une électrophorèse des protéines sériques associée à un typage d'immunofixation sérique. Le type de chaîne légère (kappa ou lambda), ainsi que le taux de l'immunoglobuline monoclonale au moment du diagnostic estimé par le dosage des IgM totales ont été notés.

Le bilan étiologique de la gammopathie, fonction du taux de celle-ci, a compris un examen clinique (recherche d'adénopathies, d'une splénomégalie), un bilan biologique (recherche d'une anémie, d'une hyperlymphocytose, d'une thrombopénie, d'une insuffisance rénale), pour la plupart des patients un myélogramme (recherche d'une infiltration lympho-plasmocytaire), parfois une imagerie thoraco-abdominale (recherche d'un lymphome).

1.3.3 Données biologiques

Les recherches d'anticorps anti-MAG ont été réalisées pour la plupart au laboratoire d'immunologie du CHU de Limoges par le Professeur MO Jauberteau, par une technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), à l'aide d'un kit ELISA anti-MAG (Laboratoires Bühlmann, Bâle, Suisse). Certaines recherches ont été réalisées au CHU de Poitiers et dans un cas à l'Hôpital Neurologique de Lyon, à l'aide du même kit. Les résultats sont donnés en BTU (Bühlmann Titer Unit). Le seuil de positivité est de 1000 BTU.

La recherche, par technique ELISA, d'anticorps anti-sulfatides, anti-gangliosides, ou anti-SGPG/SGPLG, a parfois été associée.

Le liquide céphalo-rachidien a été analysé chez 18 patients, seule la protéinorachie a été relevée.

1.3.4 Données électrophysiologiques

Les études électrophysiologiques ont été réalisées dans le service d'explorations fonctionnelles neurologiques du CHU de Limoges, sauf pour les cas BAR et BEL (Dr Le Bras à Niort), BOH (CHRU de Poitiers), BON (Dr Tabaraud à Limoges), CHAR (CH Lyon-sud), ROG (Dr Lubeau à Brive). Aucune donnée électromyographique chiffrée n'a pu être retrouvée pour le cas MAI.

Les données concernent dans la majorité des cas les examens réalisés au moment du diagnostic de la neuropathie, quand ils étaient disponibles. Tous les enregistrements ont été réalisés dans les 2 ans suivant le début des symptômes sauf 2 (cas CHAU à 5 ans et cas COU à 7 ans).

Les paramètres permettant l'étude de la conduction nerveuse motrice, recherchés par des techniques standards, avec des électrodes de stimulation et de recueil de surface, ont été

relevés au niveau de 4 nerfs ou plus (médian, cubital, sciatique poplité externe et interne) : amplitudes des potentiels moteurs, vitesses de conduction tronculaires, latences distales motrices, latences des ondes F, recherche de bloc de conduction (réduction de plus de 30% de l'amplitude du potentiel moteur entre la stimulation distale et proximale) ou d'aspect de dispersion temporelle (augmentation de la durée du potentiel moteur de plus de 15% entre la stimulation distale et proximale).

Les amplitudes des potentiels sensitifs et les vitesses de conduction sensitives au niveau des nerfs sensitifs (médians, ulnaires et/ou suraux) ont également été relevées lorsqu'elles avaient été recherchées.

Lorsqu'il était possible de le faire, nous avons déterminé le rapport entre les amplitudes des potentiels sensitifs des nerfs médians et suraux.

Les index de latence terminale (terminal latency index ou TLI) ont été calculés pour tous les nerfs moteurs enregistrables : distance de conduction distale (en mm) / [vitesse de conduction proximale (en m/s) x latence distale motrice (en ms)].

Pour quatre patients, le TLI avait été calculé durant l'examen (cas COU, DUP, RAI et SCH). Pour permettre le calcul du TLI chez les autres patients, la distance de conduction distale (entre le point de stimulation nerveuse distal et l'électrode de recueil du potentiel moteur) a été arbitrairement estimée à 60 mm pour les nerfs médians et ulnaires et 90 mm pour les nerfs péroniers (Maisonobe *et coll.*, 1996).

Le nombre de TLI « significatifs », c'est-à-dire ≤ 0.25 a été relevé pour chaque patient.

La recherche de présence des critères du comité ad hoc de l'American Academy of Neurology (1991) et des critères INCAT (Hughes, 2001) a été effectuée.

1.3.5 Données histopathologiques

Tous les malades ont bénéficiés d'une biopsie nerveuse, excepté six d'entre eux.

La biopsie nerveuse a été effectuée le plus souvent au niveau du nerf musculo-cutané, parfois au niveau de la branche sensitive du nerf radial. Elles ont toutes été réalisées dans le service de neurologie de Limoges, sauf pour le cas CHAR où elle a été réalisée à l'Hôpital Neurologique de Lyon. Toutes les biopsies ont été examinées par le professeur JM Vallat.

Différentes techniques ont été utilisées pour chaque biopsie :

- Un premier fragment est fixé dans du formol 10% pour les techniques usuelles d'inclusion en paraffine servant à l'étude du tissu interstitiel.
- Un second fragment est fixé dans du glutaraldéhyde 2,5% puis du tampon de Soerensen pour inclusion dans l'épon qui permet l'étude en coupes semi-fines, examinées en microscopie optique, et en coupes ultra-fines, examinées au microscope électronique.

- Un troisième fragment est congelé afin de réaliser des techniques d'immunofluorescence directe qui consistent à faire agir des antisera spécifiques anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-lambda, anti-kappa, et anti-C3d conjugués à la fluorescéine afin de révéler les immunoglobulines déjà fixées.

L'immunofluorescence indirecte a été réalisée chez 18 patients. Elle consiste à faire incuber le sérum du patient sur un échantillon de nerf humain puis à faire agir des anticorps marqués anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-lambda, anti-kappa, et anti-C3d pour révéler les immunoglobulines qui s'y fixent.

1.3.6 Données évolutives

Les différents traitements dont les patients ont bénéficié, leur durée et leur action (amélioration, stabilisation ou sans effet) ont été relevées.

Sont considérées comme réponses positives les patients améliorés, même de façon transitoire et les patients stabilisés de façon prolongée.

1.4 Exploitation et analyse des données

Le test du χ^2 a été utilisé pour la comparaison des données catégorielles.

Les moyennes de valeurs ont été comparées par un test de t.

Le niveau de signification $p=0,05$ est choisi de manière arbitraire.

Les niveaux de signification (p) s'ils étaient suffisamment importants, ont été précisés pour mieux apprécier le degré de liaison entre deux paramètres.

2. RESULTATS

23 patients présentant une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale IgM à activité anti-MAG ont été inclus dans l'étude.

Trois patients ont été inclus malgré des antécédents de diabète non insulino-dépendant (les cas BAS et BON qui ont une immunofluorescence directe positive et un électromyogramme typique, et le cas MAL qui a une immunofluorescence indirecte positive), ainsi qu'un autre présentant des antécédents d'intoxication éthylique (cas LAU dont la biopsie présentait des anomalies typiques).

2.1 Aspects cliniques

2.1.1 Résumé des observations : tableau 1

TABLEAU 1 : Résumé des observations cliniques (partie 1)

Patient	Sexe	Age	Durée Evolut.	Troubles sensitifs subjectifs	déficit sensitif		Topographie	Déficit moteur	Sym	Déficit	Aréflexie	Ataxie	Trem.	Ret. fonct.
					Sup	prof								
1-BAR	M	79 ans	7 ans	coton sous les pieds fourmillements	oui	oui	Distal, 4 M	discret, distal, MI	oui	S>M	MI	oui	non	1
2-BAS	M	73 ans	4 ans	engourdissement, brûlures	oui	oui	Distal, MI	sevère, proximal et distal, MI>MS	non	M>S	MI	non	oui	3
3-BEL	F	65 ans	3 ans	fourmillements	oui	oui	Distal, 4 M	0	oui	S	achi.	oui	non	1
4-BER	F	59 ans	2 ans	pieds cartonnés, crampes, brûlures	non	oui	Distal, 4 M	0	oui	S	4 M	oui	non	1
5-BOH	M	63 ans	18 mois	douleurs plante des pieds	oui	oui	Distal, 4 M	discret, proximal et distal, MI	non	S>M	MI	oui	non	2
6-BON	F	60 ans	18 mois	engourdissements	oui	oui	Distal, 4 M	0	oui	S	MI	non	non	1
7-BUI	M	81 ans	4 ans	picotements brûlures	non	oui	Distal, 4 M	0	oui	S	achi.	oui	oui	1
8-CHAR	M	83 ans	2 ans	paresthésies	oui	oui	Distal, 4 M	modéré, proximal et distal, MI>MS	oui	S>M	4 M	oui	non	2
9-CHAU	M	DCCD 75 ans	17 ans	engourdissements	oui	oui	Distal, MI	modéré, distal, MI>MS	oui	S>M	4M	oui	non	3
10-CHO	M	DCCD 66 ans	9 ans	paresthésies	non	oui	Distal, MI	modéré, distal, MI>MS	oui	S>M	4 M	oui	non	2
11-COU	M	74 ans	9 ans	fourmillements brûlures	oui	oui	Distal, 4 M	0	oui	S	MI	oui	oui	1
12-DEL	M	69 ans	2 ans	crampes	non	non	Distal, MI	0	oui	S	4 M	non	oui	1

TABLEAU 1 : Résumé des observations cliniques (partie 2)

Patient	Sexe	Age	Durée d'évol.	Troubles sensitifs subjectifs	déficit sensitif		Topographie	Déficit moteur	Sym	Déficit	Aréflexie	Ataxie	Trem.	Ret. fonct.
					Sup	prof								
13-DUM	F	70 ans	3 ans	Fourmillements brûlures	oui	oui	distal, 4 M	0	oui	S	MI	non	non	1
14-DUP	M	DCD 75 ans	5 ans	Engourdissement sensations de froid	oui	oui	distal, MI	modéré, proximal et distal, MI>MS	oui	S>M	achi.	oui	oui	3
15-LAU	M	56 ans	16 ans	brûlures	oui	oui	distal, 4 M	modéré, distal, MI>MS	oui	S>M	4 M	oui	non	3
16-MAI	M	DCD 78 ans	10 ans	fourmillements	oui	oui	distal, MI	discret, distal, MI	oui	S>M	4 M	non	oui	1
17-MAL	M	76 ans	2 ans	Piqûres, crampes	oui	oui	distal, 4 M	0	oui	S	achi.	oui	oui	1
18-MAZ	F	85 ans	18 mois	engourdissement	oui	oui	distal, MI	0	oui	S	achi.	non	non	1
19-MUR	M	68 ans	2 ans	Fourmillements, brûlures	oui	oui	distal, 4 M	discret, distal, MI>MS	non	S>M	4 M	oui	oui	2
20-PIE	F	79 ans	18 mois	Engourdissement, sensations de froid	oui	oui	distal, 4 M	discret, distal, MI	oui	S>M	MI	oui	non	2
21-RAI	M	48 ans	6 ans	Fourmillements, sensations de froid	oui	oui	distal, 4 M	discret, distal, MI	non	S>M	4 M	oui	oui	2
22-ROG	M	48 ans	2 ans	Paresthésies douloureuses	oui	oui	distal, MI	discret, proximal et distal, MI>MS	oui	S>M	achi.	oui	non	2
23-SCH	M	74 ans	6 ans	Engourdissements	oui	oui	distal, MI	0	oui	S	non	non	non	1

Données générales :

- sexe (M : masculin, F : féminin)
- âge (âge actuel ou âge de décès)
- durée d'évolution de la neuropathie (jusqu'à aujourd'hui ou jusqu'au moment du décès)

Troubles sensitifs :

- subjectifs : description
- objectifs : présence (oui) ou absence (non), touchant la sensibilité superficielle (sup) et/ou profonde (prof)
- topographie des troubles sensitifs : distal et/ou proximal ; membres inférieurs (MI), supérieurs (MS) ou quatre membres (4 M)

Déficit moteur :

- intensité : absent (0), discret, modéré ou sévère
- topographie : distal et/ou proximal, membres inférieurs (MI) et/ou supérieurs (MS) et prédominance

Symétrie : atteinte globalement symétrique (oui) ou asymétrique (non)

Type d'atteinte (déficit):

- neuropathie sensitive pure (S)
- sensitivo-motrice à prédominance sensitive (S>M)
- sensitivo-motrice à prédominance motrice (M>S)
- motrice pure (M)

Aréflexie : absente (non) ou touchant les achilléens uniquement (achi.), les membres inférieurs (MI) ou les 4 membres (4 M)

Ataxie : présence (oui) ou absence (non)

Tremblement (Trem.) : présence (oui) ou absence (non)

Retentissement fonctionnel (Ret. fonct.) coté en 3 niveaux :

- stade 1 : maladie ne gênant pas les activités normales de la vie quotidienne
- stade 2 : maladie gênant les activités normales mais la marche reste possible sans aide
- stade 3 : marche impossible sans aide (cane, déambulateur) avec des activités limitées, maladie invalidante

2.1.2 Données générales

La population de notre étude est cohérente avec la plupart des données épidémiologiques avec une nette prépondérance masculine (3 patients sur 4 sont des hommes) et un âge de début autour de 65 ans.

2.1.1.1 Sexe :

Sur les 23 patients inclus on trouve 17 hommes pour 6 femmes, ce qui démontre une nette prédominance masculine avec un sex ratio de 2,83.

2.1.1.2 Age actuel ou âge de décès :

Moyenne : 69,7 ans +/- 10,3 ans
Extrêmes : 48 à 85 ans

2.1.1.4 Age de début de la neuropathie :

Moyenne : 64,6 ans +/- 11,3 ans
Extrêmes : 40 à 83,5 ans

2.1.1.3 Durée d'évolution de la neuropathie :

Moyenne : 5,1 ans +/- 4,5 ans
Extrêmes : 18 mois à 17 ans

2.1.3 Données cliniques

Concernant le tableau clinique, les principaux traits de la pathologie ont été retrouvés avec une atteinte sensitive quasi-constante, longueur-dépendante (début en distalité, d'abord aux membres inférieurs puis gagnant le plus souvent les membres supérieurs), avec une atteinte motrice secondaire dans un peu plus de la moitié des cas, le plus souvent au second plan.

2.1.3.1 Troubles sensitifs :

Dans tous les cas, l'atteinte a débuté par des troubles sensitifs, rarement associés d'emblée à des troubles moteurs.

Les troubles sensitifs subjectifs sont présents chez tous les patients, ils se présentent sous la forme de paresthésies décrites comme un engourdissement, des fourmillements, des sensations de pieds froids, de marche sur du coton.

On remarquera que les troubles sensitifs prennent un caractère douloureux dans près de la moitié des cas (à type de brûlures, de crampes ou de sensation d'étouffement), ce qui n'est pas habituel dans ces neuropathies, mais ils ne sont au premier plan que dans deux cas (cas DUM et BER).

Les troubles sensitifs objectifs sont présents dans tous les cas sauf un (cas DEL). L'atteinte proprioceptive (atteinte de la pallesthésie, de l'arthrokinesthésie), toujours présente, prédomine le plus souvent, pouvant être à l'origine d'une ataxie marquée. Elle est associée dans 86% des cas à une atteinte de la sensibilité superficielle, avec une hypoesthésie au tact et/ou à la piquûre.

Les troubles sensitifs ont une topographie distale et symétrique (en chaussettes et en gants), touchant les membres inférieurs dans 100% des cas et les membres supérieurs dans 65% des cas, souvent de façon retardée.

2.1.3.2 Troubles moteurs :

Un déficit moteur est présent dans 13 cas (56,5%).

S'il est présent il est le plus souvent discret (54%), parfois modéré (38%), rarement sévère (8%).

Le déficit touche toujours les membres inférieurs, il est associé à une atteinte des membres supérieurs dans 8 cas (62%) mais l'atteinte prédomine toujours aux membres inférieurs.

L'atteinte est proximale et distale dans 5 cas (38%), uniquement distale dans 8 cas (62%).

2.1.3.3 Symétrie :

L'atteinte est bilatérale et grossièrement symétrique dans 19 cas (83%), nettement asymétrique dans 4 cas (17%).

2.1.3.4 Type de déficit :

La neuropathie est uniquement sensitive dans 10 cas (43%), sensitivo-motrice à prédominance sensitive dans 12 cas (52%), et sensitivo-motrice à prédominance motrice dans 1 cas (4%).

2.1.3.5 Réflexes ostéo-tendineux :

Ils ne sont tous présents que dans un cas. On relève une abolition isolée des achilléens dans 6 cas (26%), une abolition limitée aux membres inférieurs dans 7 cas (30%), une abolition aux quatre membres dans 9 cas (39%).

2.1.3.6 Ataxie et tremblement

L'ataxie est fréquemment retrouvée (70% des cas), le plus souvent modérée mais à l'origine d'un handicap sévère dans 3 cas (cas CHAU, DUP et LAU). Un tremblement, essentiellement d'attitude, est également souvent observé (40% des cas), ce qui confirme la place importante de ces deux éléments dans le tableau clinique de cette neuropathie.

2.1.3.7 Retentissement fonctionnel

Quand on considère le retentissement fonctionnel, on constate une proportion non négligeable de patients présentant un handicap modéré (gêne dans les activités courantes mais sans nécessité d'une aide pour la marche dans 30% des cas), voire sévère (nécessité d'une aide à la marche dans 17% des cas), pour une neuropathie qui est pourtant réputée peu invalidante.

Au terme du suivi 4 patients présentaient donc un handicap sévère, lié à l'aggravation progressive du déficit moteur mais surtout de l'ataxie.

Deux de ces patients (cas CHAU et LAU) présentaient, il est vrai, une neuropathie qui évoluait depuis de 15 ans, mais les deux autres (cas BAS et DUP) ont vu s'installer un handicap important à peine trois ans après le début de leur maladie. Nous verrons d'ailleurs que l'on trouve dans ces deux cas des éléments histopathologiques et cliniques atypiques pour une neuropathie à anti-MAG.

Il est aussi également important de remarquer que trois des quatre patients présentant un handicap fonctionnel important ont une gammopathie d'origine maligne. On peut donc penser que les hémopathies malignes pourraient être associées à une atteinte neuropathique plus sévère.

2.1.3.8 Autres

A noter qu'aucune atteinte dysautonomique n'a été signalée (mais aucune exploration spécifique pour la rechercher n'a été réalisée) et qu'aucune atteinte de nerf crânien n'a été observée.

Des troubles cognitifs sont présents dans deux cas : dans le cas SCH, l'altération cognitive est apparue en même temps que la neuropathie, avec à l'IRM cérébrale de multiples zones d'atteinte de la substance blanche non spécifiques ; le cas MAI a commencé à présenter des troubles 5 ans après le début de la neuropathie, il est décédé 5 ans plus tard dans un tableau de démence évoluée.

2.2 Aspects hématologiques

Le tableau 2 rapporte pour chaque patient les données hématologiques

2.2.1 Type de chaîne légère

Kappa dans 17 cas (77%), lambda dans 5 cas (23%). Dans un cas (DUP) on retrouve deux IgM monoclonales kappa et lambda. Comme il avait déjà pu être décrit (Nobile *et coll.*, 1984 ; Gabriel *et coll.*, 1998 ; Katz *et coll.*, 2000 ; Steck *et coll.*, 2002), l'un de nos patients (cas MAL) présente une activité anti-MAG sans que l'on ait pu, pour l'instant, détecter de gammopathie sous-jacente.

L'IgM monoclonale était accompagnée dans un cas (BER) d'une IgG kappa monoclonale, dans un autre cas (BON) d'une IgA kappa monoclonale.

2.2.2 Taux sériques :

Il s'agit d'un petit pic monoclonal < à 3 g/l dans 13 cas (57%). Le taux le plus élevé est de 19 g/l.

2.2.3 Origine de la gammopathie :

A l'issue du bilan le diagnostic de MGUS a été porté dans 15 cas, soit 65% des patients.

Une maladie de Waldenström a été diagnostiquée chez 3 patients (13%).

Les 4 autres patients (17%) présentent une hémopathie maligne :

- dans un cas BER le diagnostic est celui de lymphome à lymphocytes villeux. Une gammopathie monoclonale est en principe retrouvée dans 25% de ces lymphomes. L'hémopathie n'a pas nécessité de traitement spécifique.
- dans le cas CHAR, il s'agit d'un lymphome diffus à grandes cellules B découvert à l'âge de 81 ans suite à l'apparition d'adénopathies cervicales. Les symptômes neurologiques sont apparus peu de temps après, de façon subaiguë, alors qu'une chimiothérapie par CHOP et rituximab avait été débutée, amenant à poursuivre l'anti-CD20 seul avec une amélioration transitoire.
- le cas COU présente une leucémie à tricholeucocytes. L'existence d'une gammopathie monoclonale est possible mais rare dans le cadre d'une

leucémie à tricholeucocytes. Elle rentre dans la catégorie des proliférations lymphocytaires B avec parfois des différenciations plasmocytaires, on ne retrouve pas de notion d'association à une neuropathie dans la littérature. L'hémopathie a été traitée par Leustatine en 96 et 2000 avec amélioration de la neuropathie en 96 mais pas en 2000. Début 2004 apparaît un syndrome tumoral, révélant une transformation en lymphome B à grandes cellules traité par chimiothérapie, sans effet notable sur la neuropathie.

- le cas DUP présente une leucémie myélo-monocytaire chronique qui peut s'accompagner dans certains cas de manifestations auto-immunes comme une gammopathie monoclonale. Elle a bien été contrôlée sous Hydréa puis Vercyte mais sans effet sur la neuropathie.

Dans notre étude, même si l'origine de la gammopathie monoclonale est dans 2/3 des cas une MGUS, on remarque donc une proportion importante (17%) d'hémopathies malignes autres que la maladie de Waldenström par rapport aux différentes séries publiées.

Alors que l'IgM a été découverte chez tous les patients présentant une gammopathie monoclonale bénigne au cours du bilan initial de la neuropathie (à part le cas BUI), cinq hémopathies malignes sur sept étaient déjà connues avant le début des symptômes neurologiques.

Avec un recul moyen de 4,8 ans, un seul patient est passé du statut de MGUS à celui d'hémopathie maligne. Il s'agit du cas CHAU, pour qui le diagnostic de maladie de Waldenström a été posé 4 ans après la découverte de la gammopathie monoclonale, devant l'élévation de l'IgM et l'apparition d'adénopathies profondes. Sept ans plus tard, un lymphome sera découvert à la biopsie ostéo-médullaire.

Ce faible taux de passage à la malignité par rapport aux données de la littérature (Kyle *et coll.*, 2002) est en faveur de l'idée que les patients présentant une gammopathie monoclonale associée à une activité anti-MAG auraient moins de risques de développer une hémopathie maligne.

TABLEAU 2 : Données biologiques et histopathologiques (partie 1)

Patient	Type de chaîne légère	Taux de l'IgM	Origine de la gammopathie	LCR	Microscopie électronique		IFD	IFI	Taux de l'anti-MAG	Anti-SGPG	Anti-gangliosides	Anti-sulfatide
					Présence d'ELM	Anomalies type PIDC						
1-BAR	lambda	<3 g/l	MGUS	0.51 g/l	oui	non	IgM C3d	IgM C3d	26 870	négatif	Anti-GM1+	négatif
2-BAS	lambda	19 g/l	Waldenström	0.46 g/l	non	oui	C3d	-	16 958	-	-	-
3-BEL	kappa	<3 g/l	MGUS	0.51 g/l	non	non	IgM kappa C3d	IgM kappa C3d	61 186	-	-	positif
4-BER	kappa	5 g/l	Lymphome splénique à lymphocytes vilieux	0.6 g/l	-	-	-	IgM C3d	23 800	-	négatif	négatif
5-BOH	kappa	<3 g/l	MGUS	-	non	oui	négative	C3d	2 636	positif	-	-
6-BON	lambda	<3 g/l	MGUS	0.45 g/l	non	oui	IgM C3d	IgM C3d	15 000	-	négatif	négatif
7-BUI	kappa	<3 g/l	MGUS	-	-	-	-	négative	9 224	positif	-	-
8-CHAR	kappa	<3 g/l	Lymphome B diffus à grandes cellules	0.5 g/l	oui	oui	-	positive	279 400	-	négatif	négatif
9-CHAU	kappa	8 g/l	Waldenström	1.26 g/l	oui	non	IgM kappa	IgM C3d	57 237	-	négatif	négatif
10-CHO	kappa	<3 g/l	MGUS	0.4 g/l	oui	non	négative	négative	+	positif	négatif	-
11-COU	kappa	6 g/l	Leucémie à tricholeucocytes	1 g/l	oui	oui	négative	négative	14 125	-	négatif	négatif
12-DEL	kappa	<3 g/l	MGUS	0.52 g/l	oui	non	IgM C3d	IgM kappa C3d	34 621	-	négatif	négatif

TABLEAU 2 : Données biologiques et histopathologiques (partie 2)

Patient	Type de chaîne légère	Taux de rIgM	Origine	LCR	Microscopie électronique		IFD	IFI	Taux de l'anti-MAG	Autres activités		
					Présence d'ELM	Anomalies type PIDC				SGPG	gangli osides	sulfatide
13-DUM	lambda	4 g/l	MGUS	0.74 g/l	-	-	-	-	66.970	-	négatif	négatif
14-DUP	Lambda et kappa	< 3 g/l	Leucémie myélo-monocytaire chronique	-	non	oui	négative	positive	1.312	positif	-	positif
15-LAU	kappa	6 g/l	MGUS	0.96 g/l	oui	non	-	-	76.210	positif	-	-
16-MAI	lambda	15 g/l	Waldenström	0.38 g/l	oui	non	IgM lambda	IgM lambda	97.194	-	-	-
17-MAL	-	-	Absence de gammopathie	0.4 g/l	non	oui	négative	IgM	9.354	-	-	-
18-MAZ	kappa	10 g/l	MGUS	0.8 g/l	-	-	-	-	18.175	-	-	-
19-MUR	kappa	< 3 g/l	MGUS	1.13 g/l	oui	non	C3d	IgM C3d	8.363	-	négatif	positif
20-PIE	kappa	< 3 g/l	MGUS	-	-	-	-	IgM C3d	36.726	-	négatif	négatif
21-RAI	kappa	< 3g/l	MGUS	0.51 g/l	oui	oui	-	IgM C3d	27.721	-	négatif	négatif
22-ROG	kappa	< 3 g/l	MGUS	0.95 g/l	-	-	IgM C3d	-	16.272	-	négatif	négatif
23-SCH	kappa	9 g/l	MGUS	1.11 g/l	oui	non	IgM kappa C3d	IgM C3d	13.395	-	négatif	positif

2.3 Aspects biologiques

Le tableau 2 rapporte pour chaque patient les données biologiques

Tous les patients présentaient donc une activité anti-MAG dont la valeur est donnée en unités arbitraires Bühlman : BTU (Bühlman titer units)

- valeurs élevées : >15.000 dans 15 cas (68%)
- valeurs moyennes : 5.000 à 15.000 dans 5 cas (23%)
- valeurs basses : <5.000 dans 2 cas (9%)
- négatif : <1.000

Le taux n'était pas disponible dans un cas (CHO)

La valeur moyenne est de 41.489 +/- 59.079, avec des extrêmes allant de 1.312 à 279.400.

Les résultats concernant les titres des anticorps anti-MAG montrent des taux très variables d'un patient à l'autre, et ne semblent pas être reliés à la sévérité du tableau clinique.

Plusieurs patients présentaient également :

- une activité anti-SGPG : 5 des 6 patients (83%) chez qui la recherche a été effectuée. La recherche d'activité anti-SGPG s'est donc révélée négative dans un cas, ce qui confirme l'absence de corrélation stricte entre les deux activités.
- une activité anti-ganglioside : un seul patient sur les 14 testés (7%), de type anti-GM1
- une activité anti-sulfatides : 4 patients sur 15 (27%).

Le liquide céphalo-rachidien a été examiné dans 19 cas, avec une hyperprotéinorachie (protéinorachie > 0.5 g/l) dans 14 cas (74%). La protéinorachie moyenne est de 0.69 g/l avec des extrêmes de 0.4 g/l à 1.26 g/l.

2.4 Aspects électrophysiologiques

2.4.1 Résumé des données électromyographiques : tableau 3

Paramètres mesurés pour l'étude de la conduction nerveuse motrice :

- A : amplitude du potentiel moteur de ligne de base à pic exprimé en millivolts
- VCM : vitesse de conduction motrice tronculaire en mètres par seconde
- LD : latence distale en millisecondes
- F : latence de l'onde F en millisecondes
- TLI : Terminal Index Latency
- BC/DT : présence d'un bloc de branche ou d'un aspect de dispersion temporelle

Paramètres mesurés pour l'étude de la conduction nerveuse sensitive :

- A : amplitude du potentiel sensitif en microvolts
- VCS : vitesse de conduction sensitive en mètres par seconde

La mention NS (non stimulable) a été utilisée lorsque aucun potentiel moteur n'avait été obtenu malgré une stimulation maximale du nerf moteur.

La mention NO (non obtenue) a été utilisée lorsqu'une onde F n'avait pu être obtenue.

La mention NR (non reproductible) a été utilisée lorsqu'un potentiel sensitif reproductible n'avait pas pu être obtenu.

Le tableau 4 indique pour chaque paramètre les valeurs seuils en faveur d'une atteinte démyélinisante utilisées dans notre laboratoire, selon les critères du comité ad hoc de l'American Academy of Neurology. Les valeurs concernées sont indiquées par un astérisque dans le tableau des données électromyographiques, ainsi que les TLI « significatifs », c'est-à-dire ≤ 0.25 .

Tableau 4 : Valeurs seuils en faveur d'un processus démyélinisant

mesure	nerf	Valeurs de type démyélinisant
Vitesse de conduction motrice	médian	<37 m/s si A>3,2 mV <32,2 m/s si A<3,2 mV
	cubital	<37 m/s si A>3,8 mV <32,2 m/s si A<3,8 mV
	SPE	<32 m/s si A>1,6 mV <28 m/s si A<1,6 mV
Latence distale motrice	médian	>5 ms si A>3,2 mV >6 ms si A<3,2 mV
	cubital	>4,3 ms si A>3,8 mV >5,25 ms si A<3,8 mV
	SPE	>7 ms si A>1,6 mV >8,4 ms si A<1,6 mV
Latence de l'onde F	médian	>38,4 ms si A>3,2 mV >48 ms si A<3,2 mV
	cubital	>38,4 ms si A>3,8 mV >48 ms si A<3,8 mV
	SPE	>66 ms si A>1,6 mV >82,5 ms si A<1,6 mV
Vitesses de conduction sensibles	médian	<37,6 m/s
	ulnaire	<38,4 m/s
	sural	<32,8 m/s

TABLEAU 3 : Résultats électromyographiques (partie 1)

Patient	MEDIAN						CUBITAL						SPE					
	A	VCM	LD	F	TLI	BC/DT	A	VCM	LD	F	TLI	BC/DT	A	VCM	LD	F	TLI	BC/DT
1-BAR	5.1	49.3	5.5*	-	0.22*	non	5.2	48.3	3.6	-	0.35	non	0.2	28.9	22.3*	-	0.14*	non
2-BAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	29.2	16.1*	NO	0.19*	non
3-BEL	3.2	42	7.9*	37	0.18*	non	3.7	42.1	3.6	32	0.40	non	1.6	33	10.2*	67	0.27	non
4-BER	2.8	30*	14.3*	NO	0.14*	non	5	27*	7.2*	66*	0.31	BC	0.1	20*	28*	NO	0.16*	non
5-BOH	11.9	38.7	6*	43*	0.26	non	7.3	40.3	5*	-	0.30	non	0.2	7*	19.2*	-	0.67	DT
6-BON	8.1	50	6.9*	40*	0.17*	non	5	50	3.5	34	0.34	non	0.5	16.4*	18.8*	NO	0.29	non
7-BUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	20.5*	14.1*	NO	0.31	DT
8-CHAR	0.6	29.4*	10.5*	NO	0.19*	non	2	39.7	4.7	41	0.32	BC	-	NS	NS	NS	-	NS
9-CHAU	8.6	26.2*	8.6*	58*	0.20*	non	-	-	-	-	-	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS
10-CHO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS
11-COU	7.2	32.7*	8.1*	45*	0.22*	non	5.6	32.8*	5*	51*	0.37	non	NS	NS	NS	NS	NS	NS
12-DEL	6.1	51	5.1	34	0.23*	non	2	48	3.5	34	0.36	non	0.9	31	10.4*	52	0.28	DT

TABLEAU 3 : Résultats électromyographiques (partie 2)

Patient	MEDIAN						CUBITAL						SPE					
	A	VCM	LD	F	TLL	BC/ DT	A	VCM	LD	F	TLL	BC/ DT	A	VCM	LD	F	TLL	BC/ DT
13-DUM	7.3 2.5	41.8 40.6	5.9* 6.1*	35 34	0.24* 0.24*	non non	8.2 9.3	48.8 53.2	3 3.3	36 34	0.41 0.34	non non	0.3 0.2	21* 21.6*	14.5* 14.5*	NO NO	0.30 0.29	non non
14-DUP	10.6 5.6	43.7 48.9	6.7* 6.3*	39* 32	0.22* 0.21*	non non	8.4 9.4	53.6 51.1	3.5 3.1	36 33	0.32 0.38	non non	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS
15-LAU	2.56 -	47.8 30.6*	8.8* 7.5*	NO NO	0.14* 0.26	non non	3.3 6.4	30.6* 25.9*	7.5* 5.8*	NO NO	0.26 0.40	non non	- 0.1	- 11.1*	- 25.6*	- NO	- 0.32	- non
16-MAI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17-MAL	5.5 7.7	46.2 46	3.6 3.8	34 34	0.36 0.34	non non	7.7 -	44.2 -	3.2 -	34 -	0.42 -	non -	0.1 NS	39.2 NS	4.3 NS	NO NS	0.54 NS	non NS
18-MAZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9 0.7	30.3 29.2	12.7* 12.1*	60 60	0.23* 0.25*	non non
19-MUR	2.3 -	38.9 -	7.2* -	44 -	0.21* -	non -	6.7 -	46.5 -	3.8 -	42* -	0.34 -	non -	0.7 0.6	26.4* 21.9*	9.2* 9.4*	NO 80*	0.37 0.44	DT non
20-PIE	3.9 -	37.2 -	13.1* -	47* -	0.12* -	non -	5 -	47.6 -	4.4* -	34 -	0.29 -	DT -	NS 0.2	NS -	NS 13.8*	NS -	NS -	NS -
21-RAI	6.4 4.9	27.4* 34.1*	6.9* 8.6*	NO NO	0.39 0.25*	non non	7.6 3.7	32.3* 33.6*	5.9* 5.9*	NO NO	0.36 0.32	non non	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS
22-ROG	10.9 -	41.5 -	7.3* -	38 -	0.20* -	non -	4.1 -	41.3 -	3 -	34 -	0.48 -	non -	1.2 0.9	25.6* 25.2*	12.5* 13.2*	NO NO	0.28 0.27	non non
23-SCH	6.6 8.9	38.5 42.2	5.3* 5	37.5 37.5	0.34 0.33	non non	- -	40 -	3.5 -	37 -	0.50 -	non -	3.3 4.2	25.2* 26.9*	8.9* 8.2*	84* 85*	0.40 0.40	DT non
	5.9 (33)	39.5 (33)	7.27 (33)	40.8 (25)	0.24 (33)		5.7 (27)	42.7 (28)	4.48 (28)	40 (22)	0.35 (28)		0.8 (29)	25.9 (27)	14.1 (29)	72.4 (12)	0.32 (27)	

TABLEAU 3 : Résultats électromyographiques (partie 3)

Patient	SPL					Potentiels sensitifs			TLI <0.25	Pot. sens med./sur.	Critères INCAT	Critères comité ad hoc
	A	VCM	LD	F	BC/DT	Median AVCS	Cubital AVCS	Sural AVCS				
1-BAR	0.1 -	33.3 -	22.3* -	- -	non non	0.6/3.4*	1.7/4.0 -	NR -	3	>1	oui	non
2-BAS	0.3 1.6	31.4 35	12.5* 12*	NO 72*	non DT	- -	- -	NR 9/35	3	-	oui	oui
3-BEL	2.6 3.9	36.5 43.1	9.8* 9.9*	76 71	non non	- -	- -	7.5/37 9.3/37	1	-	oui	non
4-BER	0.6 0.9	- -	23* 21*	NO NO	non non	NR -	- -	- -	4	-	oui	oui
5-BOH	- 0.4	- 20.2*	- 12*	- -	- non	1.1/4.1.2 -	NR -	- 7.4/4.5	0	<1	oui	oui
6-BON	0.1 -	20.3* -	21* -	- -	non -	NR -	- -	4.9/29* 5.7/35	2	<1	oui	oui
7-BUI	0.3 NS	16.6* NS	24.2* NS	NO NS	non NS	8.9/4.1 -	- -	NR NR	0	>1	oui	oui
8-CHAR	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	1.2/2.5* 1.4/27.9*	1.9/28.3* 1.8/27.4*	NR -	2	>1	oui	oui
9-CHAU	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NR NR	- -	NR NR	1	-	oui	oui
10-CHO	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	- 4.7/5.5.5	- 0.4/4.2.5	NR 1.4/3.4.6	1	>1	non	non
11-COU	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NR NR	- -	NR -	1	-	oui	oui
12-DEL	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	3.2/37.3 2.2/45.7	2.6/40.7 2.2/37.3	- -	2	>1	oui	non

TABLEAU 3 : Résultats électromyographiques (partie 4)

Patient	SPI					Potentiels sensitifs			TLL <0,25	Pot. sens med/sur.	Critères INCAT	Critères comité ad hoc
	A	VCM	LD	F	BC/DT	Median AVCS	Cubital AVCS	Sural AVCS				
13-DUM	0.1 NS	22.9* NS	13.1* NS	NO NS	DT non	2.1/42.8 4.9/44.2	NR 2.2/31.6*	NR NR	2	>1	oui	oui
14-DUP	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NR -	- -	NR NR	2	-	non	non
15-LAU	0.1 5.2	8* -	17.2* 33.6*	NO NO	non non	1.5/20* 1.6/19.6*	- -	- -	1	-	oui	oui
16-MAI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17-MAL	0.5 0.1	34.2 23.8*	5.1 8.2	NO NO	non non	3.9/45.1 6.9/51.8	- -	NR NR	0	>1	oui	non
18-MAZ	0.4 0.3	28.1 31.6	11.7* 12.2*	-	non non	-	-	NR NR	2	-	oui	non
19-MUR	0.5 0.2	22.7* 24.1*	8.6 9.6	78 NO	DT DT	-	-	NR -	1	-	oui	oui
20-PIE	0.3 NS	29.4 NS	14.1* NS	NO NS	DT NS	-	-	6.8/34.2 NR	1	-	oui	oui
21-RAI	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NR	-	NR NR	1	-	oui	oui
22-ROG	0.2 -	27.4* -	13.5* -	NO -	non -	-	-	9.5/46.3 7.9/43.6	1	-	oui	oui
23-SCH	-	-	-	-	-	NR	-	NR NR	0	-	oui	oui
	0.9 (21)	25.7 (18)	15 (21)	74.2 (4)								

2.4.2 Analyse des données

Au point de vue électrophysiologique, les caractéristiques classiques des neuropathies à anti-MAG ont été globalement retrouvées, avec une atteinte démyélinisante à prédominance distale.

2.4.2.1 Conduction motrice

Les vitesses de conduction motrice sont diminuées dans au moins un nerf chez 14 patients (64%). Leur moyenne est en dessous de la normale pour tous les nerfs et passe même en dessous du seuil utilisé comme critère de démyélinisation pour le SPE et le SPI.

Les latences distales motrices sont augmentées dans au moins un nerf chez tous les patients sauf un (95%). La moyenne des latences est allongée de manière très importante pour tous les nerfs avec une atteinte plus marquée des médians (7,27 msec pour une normale <4), des SPE (14,1 msec pour une normale <5,6) et des SPI (15 msec pour une normale <6,5)

Il faut noter que 13 SPE sur 40 (32,5%) testés et 17 SPI sur 38 (44,7%) testés n'étaient pas stimulables, contre aucun médian ni cubital, traduisant probablement une atteinte longueur-dépendante, touchant préférentiellement les membres inférieurs, du moins dans un premier temps. D'ailleurs, les quatre patients pour lesquels l'électromyogramme étudié avait été réalisé plus de deux ans après le début des symptômes neurologiques avaient des nerfs péroniers et tibiaux non stimulables.

2.4.2.2 Conduction sensitive

Les potentiels sensitifs sont comme attendu diminués ou abolis dans la grande majorité des cas (84% des cas aux membres inférieurs, 87% des cas aux membres supérieurs).

2.4.2.3 Blocs de conduction et dispersion temporelle

Deux patients (9%) présentent des blocs de conduction, neuf (41%) ont au moins un aspect de dispersion temporelle, ce qui est comparable aux données d'autres séries (Maisonobe *et coll.*, 1996).

2.4.2.4 Index de latence terminale

Concernant les TLI, les moyennes retrouvées (0,24 pour le médian, 0,35 pour le cubital, 0,32 pour le SPE) sont équivalentes à celles retrouvées dans les principales séries publiées (Maisonobe *et coll.*, 1996 ; Cocito *et coll.*, 2001).

18 patients sur 22 présentent au moins un TLI $\leq 0,25$ (82%), 9 en présentent au moins deux (41%), 2 en présentent trois (9%) et 1 seul en a quatre (4%).

2.4.2.5 Critères de neuropathie démyélinisante

Les critères de démyélinisation utilisés pour le diagnostic de PIDC sont souvent respectés : 15 malades sur 22 (68%) des cas pour les critères ad hoc de l'AAN, 20 patients sur 22 (91%) pour les critères INCAT, moins restrictifs. Ceci montre bien la non-spécificité de ces critères concernant la distinction de ces deux pathologies. En effet, les critères de PIDC définis par le comité ad hoc en 1991 permettent de définir une atteinte démyélinisante au niveau électrophysiologique, mais des formules très différentes peuvent répondre à ces critères. Les PIDC idiopathiques diffèrent ainsi notablement des neuropathies associées aux IgM, avec une démyélinisation nettement plus hétérogène. Les critères électromyographiques des PIDC ne semblent donc en fait n'être que des critères de démyélinisation applicables à d'autres neuropathies.

On peut remarquer que les cas ou les critères ne sont pas remplis (cas CHO et DUP) correspondent à des patients présentant une neuropathie évoluée, avec plusieurs troncs non stimulables, empêchant probablement l'individualisation d'anomalies de type démyélinisant.

2.5 Aspects histopathologiques

Le tableau 2 rapporte pour chaque patient les données histopathologiques. 17 patients sur 23 ont bénéficiés d'une biopsie nerveuse.

2.5.1 Coupes semi-fines

L'examen histologique retrouve dans tous les cas des lésions de type démyélinisant, souvent associées à des lésions de type axonal.

2.5.2 Examen ultrastructural

Un aspect typique d'élargissement de lamelles de myéline a été observé sur les biopsies de 11 patients (65%).

Des éléments inflammatoires de type PIDC ont été retrouvés dans 8 cas (47%), isolées (dans 5 cas) ou associées à des élargissements de lamelles de myéline (dans 3 cas).

2.5.3 Immunofluorescence directe

Une étude en immunofluorescence directe a été réalisée dans 15 cas. La présence d'IgM n'a été révélée que dans 8 cas (53%), associée une fois sur deux à la chaîne légère correspondant à la gammopathie. Une activation du complément était détectée dans 8 cas

(53%), dont 2 fois de façon isolée, sans la présence de l'IgM. L'étude est négative dans 5 cas.

2.5.4 Immunofluorescence indirecte

Une étude en immunofluorescence indirecte a été réalisée dans 18 cas. La fixation d'IgM est mise en évidence dans 12 cas (66%), associée à trois reprises à la chaîne légère correspondant à la gammopathie. Une activation associée du complément est constatée dans 10 cas (55%), de façon isolée dans un cas. Dans deux cas l'étude, réalisée en dehors du CHU de Limoges, est rendue comme positive sans autre précision. L'examen est négatif chez trois patients.

On remarque que lorsque les deux recherches en immunofluorescence sont réalisées chez le même patient, les résultats sont toujours concordants, sauf trois cas avec un examen en immunofluorescence directe négatif et un examen en immunofluorescence indirecte positif (détection d'IgM pour le premier, de C3d pour le second et sans précision pour le troisième). Cette dernière technique semble donc être plus sensible.

2.6 Aspects évolutifs et thérapeutiques

2.6.1 Résumé des données : tableau 5

L'évolution spontanée est en règle progressive.

L'évolution clinique sous les différents traitements effectués a été rapportée : amélioration, stabilisation, aggravation, dépendance ou non. L'évolution est évaluée en fonction de la surveillance clinique réalisée par le neurologue et des impressions subjectives du patient. L'étude étant rétrospective, et l'évaluation non basée sur des échelles de cotation reconnues, les résultats sont à considérer avec prudence. Dans la plupart des cas, l'évolution lentement progressive des symptômes rend difficile l'évaluation de l'efficacité des traitements.

Tous les patients ont reçu un ou plusieurs traitements sauf quatre patients qui ne présentent que des troubles sensitifs modérés isolés (cas DEL, BER, MAL et SCH).

TABLEAU 5 : Traitements (partie 1)

patients	corticoïdes	IgIV	Plasmaphérèses	Chlorambucil (CHLORAMIN OPHENE®)	Cyclophos. (ENDOXAN®)	Azathioprine (IMUREL®)	Rituximab (MABTHERA)	Rép.
1-BAR	Sans effet durée 4 mois	Amélioration mais dépendance 12 cures depuis 7 ans	-	-	-	-	-	R
2-BAS	Amélioration puis réaggravation durée 2 ans	-	-	-	Sans effet durée 3 ans	-	-	R
3-BEL	-	Sans effet 2 cures	Sans effet 20 échanges	Stabilisation depuis 1 an	-	-	-	R
4-BER	-	-	-	-	-	-	-	-
5-BOH	-	Amélioration transitoire avec dépendance, 1 cure/mois pendant 9 mois	Stabilisation EP réguliers depuis 6 mois	-	-	Sans effet depuis 9 mois	-	R
6-BON	-	Discrète amélioration 1 cure	-	-	-	-	-	R
7-BUI	Sans effet durée 3 mois	-	-	Stabilisation depuis 1 an	Sans effet durée 1 an	-	-	R
8-CHAR	-	-	-	-	-	-	Amélioration transitoire 8 cures	R
9-CHAU	Sans effet Durée 6 mois	-	Sans effet 6 échanges	Amélioration puis stabilisation durée 3 ans	-	Sans effet durée 4 ans	-	R
10-CHO	Sans effet	Sans effet	Sans effet	Sans effet 2 ans	-	-	-	NR
11-COU	Sans effet 3 mois	Sans effet 3 cures	-	-	-	-	-	NR
12-DEL	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLEAU 5 : Traitements (partie 2)

patients	corticoïdes	IgIV	Plasmaphérèses	Chlorambucil (CHLORAMIN OPHENE®)	Cyclophos. (ENDOXAN®)	Azathioprine (IMUREL®)	Rituximab (MABTHERA)	Rép.
13-DUM	-	Amélioration mais dépendance, cures mensuelles depuis 2 ans	-	-	-	-	-	R
13-DUP	Sans effet durée 1 an	Sans effet 3 cures	Sans effet 20 échanges		Sans effet durée 2 ans		Sans effet 4 cures	NR
14-LAU	Sans effet durée 1 an	-	Sans effet 6 échanges	Sans effet durée 9 mois	-	Sans effet durée 6 mois	-	NR
15-MAI	-	-	Sans effet 3 échanges	Sans effet durée 5 mois	-	-	-	NR
16-MAL	-	-	-	-	-	-	-	-
17-MAZ	-	Sans effet 3 cures	-	-	-	-	-	NR
18-MUR	-	Discrète amélioration 3 cures	-	-	-	-	-	R
19-PIE	Sans effet durée 3 mois	Stabilisation 3 cures	-	-	Sans effet durée 1 an	-	-	R
20-RAI	Sans effet durée 3 mois	-	Sans effet 6 échanges	Stabilisation depuis 2 ans	-	Sans effet durée 3 mois	-	R
21-ROG	-	Sans effet 3 cures	-	-	-	-	-	NR
22-SCH	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.2 Efficacité respective des différents traitements

2.6.2.1 Corticothérapie

Utilisée chez 10 patients, sur une durée d'au moins trois mois. Un seul a présenté une amélioration transitoire de la symptomatologie douloureuse (cas BAS). Dans tous les autres cas elle s'est révélée inefficace.

2.6.2.2 Immunoglobulines intraveineuses

Utilisées chez 12 patients, en cures de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours.

On retrouve une efficacité nette pour 3 patients (cas BAR, BOH et DUM) mais ils présentent une dépendance avec réapparition des symptômes à distance des cures.

Dans 3 cas a été notée une discrète amélioration (cas BON, MUR) ou une stabilisation (cas PIE).

Chez 6 patients elles n'ont montré aucune efficacité.

2.6.2.3 Echanges plasmatiques :

Des plasmaphèreses ont été réalisées chez 8 patients.

Elles n'ont montré d'efficacité que dans un cas (BOH) qui présentait une dépendance aux immunoglobulines remplacées par des échanges plasmatiques réguliers (hebdomadaires puis bimensuels) pour tenter de réduire la durée des hospitalisations, avec une certaine efficacité.

2.6.2.4 Chlorambucil (CHLORAMINOPHENE®) :

Utilisé chez 8 patients, avec une stabilisation des symptômes dans 3 cas et un patient (CHAU) transitoirement amélioré.

2.6.2.5 Cyclophosphamide (ENDOXAN®) :

Sans efficacité sur les 4 patients traités.

2.6.2.6 Aziathioprine (IMUREL®) :

Sans efficacité sur les 4 patients traités.

2.6.2.7 Rituximab (MABTHERA®) :

Seuls 2 patients traités, dont un a été transitoirement amélioré (cas CHAR).

2.6.3 Réponse thérapeutique

Nos résultats concernant l'efficacité des différents traitements montrent une proportion de répondeurs supérieure aux données de la littérature (63%), mais il est vrai que les critères utilisés étaient très larges (positivité de la réponse évaluée en fonction de la surveillance clinique réalisée par le neurologue et des impressions subjectives du patient) et non basés sur des échelles de cotation clinique reconnues.

Cependant, nos données semblent confirmer l'inefficacité de la corticothérapie, du cyclophosphamide et de l'azathioprine, tandis que les immunoglobulines intraveineuses et le chlorambucil semblent parfois pouvoir stabiliser voire améliorer les symptômes.

2.7 Recherche d'une hétérogénéité au sein des neuropathies à anti-MAG

Les patients ont été séparés en trois sous-groupes suivant la présence de lésions inflammatoires et/ou d'élargissements des lamelles de myéline sur les examens histopathologiques :

- le premier groupe (anti-MAG « classique ») comprend 8 patients dont l'étude ultrastructurale montre des élargissements des lamelles myéliniques sans élément inflammatoire.
- le second groupe (anti-MAG « inflammatoire ») comprend 5 patients dont la biopsie retrouve des éléments inflammatoires, sans élargissement des lamelles myéliniques.
- Le troisième groupe (anti-MAG « mixte ») comprend 3 patients présentant à la fois des élargissements des lamelles myéliniques et des éléments inflammatoires.

Nous avons recherché la présence de liaisons statistiques entre ces lésions histopathologiques et les paramètres cliniques, électrophysiologiques, biologiques et thérapeutiques (tableau 6).

TABLEAU 6 : tableau comparatif (partie 1)

		anti-MAG « classique » (n=8)	Anti-MAG « mixte » (n=3)	anti-MAG « inflammatoire » (n=5)	p
Clinique	Age de début (m)	60,7 ans +/- 10	62,7 ans +/- 19,6	66,6 ans +/- 6,4	NS
	Déficit moteur (n, %) proximal et distal	6 (75%) 0 (0%)	2 (67%) 1 (33%)	3 (60%) 3 (60%)	NS p=0.049
	Symétrie (n, %)	7 (87,5%)	2 (67%)	3 (60%)	NS
	Ataxie (n, %)	5 (62,5%)	3 (100%)	3 (60%)	NS
	Tremblement (n, %)	3 (37,5%)	2 (67%)	3 (60%)	NS
	Aréflexie généralisée (n, %)	6 (75%)	2 (67%)	0 (0%)	p=0.026
	Atteinte sévère (stade 2-3) (n, %)	4 (50%)	2 (67%)	3 (60%)	NS
	Réponse thérapeutique (n, %)	3/7 (43%)	2/3 (67%)	3/4 (75%)	NS
Biologie	Hémopathie maligne (n, %)	2 (25%)	2 (67%)	2 (40%)	NS
	Protéïnorachie (en g/l)	0,78	0,67	0,44	NS
	Anti-MAG > 15.000 BTU (n, %)	5/7 (71%)	2/3 (67%)	2/5 (40%)	NS
	Taux anti-MAG (BTU)	44.841 +/- 33.230	107.082 +/- 149.386	9.052 +/- 7.054	p<0.05
Immunofluorescence	Présence d'IgM en IFD (n, %)	5/7 (71%)	0/1 (0%)	1/5 (20%)	NS (p=0.13)
	Présence d'IgM en IFI (n, %)	6/7 (86%)	½ (50%)	2/3 (67%)	NS

TABLEAU 6 : Tableau comparatif (partie 2)

		Type anti-MAG (n=8)	Lésions mixtes (n=3)	Type PIDC (n=5)	p
Electromyographie	Moyenne des TLI médians (m)	0,22 +/-0,06 (n=7)	0.20 +/-0.07	0.24 +/-0.06	NS
	Moyenne des TLI ulnaires (m)	0.35 +/-0.08 (n=6)	0.30 +/-0.03	0.36 +/-0.05	NS
	Moyenne des TLI péroniers (m)	0.29 +/-0.11 (n=5)	non stimulables	0.40 +/-0.19	NS
	Nerfs péroniers non stimulables (n, %)	2/7 (29%)	3/3 (100%)	2/5 (40%)	NS
	Au moins 2 TLI « significatifs » (n, %)	3/7 (43%)	0/3 (0%)	3/5 (60%)	NS
	Présence d'un BC ou d'une DT (n, %)	3/7 (43%)	2/3 (67%)	2/5 (40%)	NS
	Abolit° ou diminut° des pot. sens. aux MI	5/5 (100%)	3/3 (100%)	3/5 (60%)	NS
	Rapport pot. sens. médian/sural < 1	0/2 (0%)	0/1 (0%)	2/3 (67%)	NS
	Respect des critères ad hoc (n, %)	4/7 (57%)	3/3 (100%)	3/5 (60%)	NS

Nous avons ensuite séparé les patients en deux groupes, cette fois-ci en fonction des examens réalisés en immunofluorescence directe et/ou indirecte :

- le premier groupe comprend 13 patients dont les études en immunofluorescence directe et/ou indirecte ont montré la fixation d'IgM sur la gaine de myéline.
- le second groupe comprenant 5 patients dont les études en immunofluorescence directe et/ou indirecte n'ont pas montré la fixation d'IgM sur la gaine de myéline. Chez deux d'entre eux on retrouvait une activation isolée du complément mais ils n'ont pas été retenus comme positifs puisque les dépôts de complément ne sont pas spécifiques des neuropathies à anti-MAG et peuvent être retrouvés en particulier dans les PIDC.

Trois patients n'ont bénéficié d'aucun de ces deux examens et deux patients dont l'immunofluorescence directe ou indirecte était rendue « positive » sans précision supplémentaire n'ont pas été inclus.

Nous avons recherché des liaisons statistiques entre la présence de ces dépôts et les paramètres cliniques, électrophysiologiques, biologiques et thérapeutiques (tableau 7).

TABLEAU 7 : tableau comparatif

		Présence d'IgM à l'IF (directe ou indirecte) (n=13)	Absence d'IgM à l'IF (directe ou indirecte) (n=5)	p
Clinique	Age de début (:n)	62,8 ans +/-10,4	65,9 ans +/-7,6	NS
	Déficit moteur (n, %) proximal et distal	7 (54%) 1 (9%)	3 (60%) 2 (40%)	NS NS (p=0.1)
	Symétrie (n, %)	11 (85%)	3 (60%)	NS
	Ataxie (n, %)	9 (69%)	4 (80%)	NS
	Tremblement (n, %)	5 (38%)	3 (60%)	NS
	Aréflexie généralisée (n, %)	6 (46%)	1 (20%)	NS
	Sévérité (stade 2-3) (n, %)	5 (45%)	3 (60%)	NS
	Réponse thérapeutique (n, %)	7/9 (78%)	3/5 (60%)	NS
Biologie	Hémopathie maligne (n, %)	3 (23%)	2 (40%)	NS
	Protéïnorachie (m)	0,69 g/l	0,62 g/l	NS
	Anti-MAG > 15.000 BTU (n, %)	11/13 (85%)	1/4 (25%)	p=0.022
	Taux anti-MAG (BTU)	32.903 +/-25.533	10.732 +/-6.274	NS (p=0.1)
	Présence d'ELM (n, %)	7/10 (70%)	2/4 (50%)	NS
Electromyographie	Moyenne des TLI médians (m)	0.21 +/-0.07 (n=12)	0.25 +/-0.05 (n=5)	NS
	Moyenne des TLI médians (m)	0.36 +/-0.08 (n=11)	0.31 +/-0.05 (n=5)	NS
	Moyenne des TLI médians (m)	0.30 +/-0.13 (n=9)	0.36 +/-0.20 (n=3)	NS
	Nerfs péroniers non stimulables (n, %)	3/12 (22%)	2/5 (40%)	NS
	Au moins 2 TLI « significatif » (n, %)	5/12 (42%)	1/5 (20%)	NS
	Respect des critères ad hoc (n, %)	8/12 (67%)	4/5 (80%)	NS

3. DISCUSSION

3.1 Introduction

Nous avons donc vu que la neuropathie à IgM anti-MAG se présentait le plus souvent sous la forme d'une polyneuropathie sensitive ataxiante d'évolution lentement progressive, avec un examen électrophysiologique montrant un processus démyélinisant à prédominance distale, et des anomalies histopathologiques évocatrices. Son traitement est globalement décevant par rapport à d'autres neuropathies dysimmunes comme la PIDC.

Devant les cas de plusieurs patients ne présentant pas les caractères cliniques, électrophysiologiques et/ou histopathologiques habituels des neuropathies à anti-MAG, il s'est posé la question d'une possible hétérogénéité de cette pathologie. En particulier, l'examen ultrastructural des biopsies nerveuses retrouvait à plusieurs reprises des aspects comparables à ceux rencontrés dans les PIDC, avec la présence d'infiltrats de cellules inflammatoires et des élargissements des lamelles myéliniques peu nombreux voire absents.

Nous avons cherché à savoir si cette atteinte histopathologique inflammatoire correspondait à des profils clinique, biologique, électrophysiologique et de réponse thérapeutique différents. S'il s'avérait que certaines formes se rapprochaient des PIDC, et répondaient donc peut-être mieux aux traitements, cela pourrait avoir des conséquences importantes sur notre attitude thérapeutique.

Le but de cette étude est donc d'affiner la nosologie des neuropathies à IgM anti-MAG, et surtout d'essayer de rechercher des critères prédictifs de réponse thérapeutique.

3.2 Mise en évidence d'une hétérogénéité au sein des neuropathies à activité anti-MAG

Notre étude montre une disparité importante des aspects histopathologiques entre les patients présentant une neuropathie IgM à anti-MAG. Les lésions « classiques » d'élargissement des lamelles de myéline sont bien retrouvées dans deux tiers des cas mais on constate également fréquemment des lésions inflammatoires, du type de celles habituellement rencontrées dans les PIDC. Une publication récente (Vital A *et coll.*, 2000) avait déjà remarqué la fréquence de cette association.

Pour tenter d'apprendre si ces différences histopathologiques pouvaient correspondre à des différences cliniques, biologiques et/ou électrophysiologiques, nous avons donc isolé différents sous-groupes à partir des données de la biopsie nerveuse (anti-MAG « classique », « inflammatoire » ou « mixte »).

Il n'a pas été constaté de différence significative concernant l'âge de début de la neuropathie, même si le groupe « anti-MAG inflammatoire » a un âge de début moyen plus élevé que le groupe « anti-MAG typique », alors que curieusement les neuropathies inflammatoires type PIDC ont un âge de début habituellement plus précoce.

Concernant les différences cliniques, le point essentiel à noter est l'absence de survenue d'un déficit moteur proximal en l'absence de lésion inflammatoire, alors qu'il est retrouvé dans la majorité des cas en sa présence. Ce déficit moteur ne touchant pas seulement la distalité mais également la proximalité est un élément clinique caractéristique des PIDC, et n'est en principe pas constatée dans les neuropathies à anticorps anti-MAG. Il pourrait traduire une atteinte nerveuse multifocale, et donc probablement un mécanisme physiopathologique différent de l'atteinte classiquement longueur-dépendante des neuropathies à anti-MAG, se rapprochant de celui des PIDC.

Une autre différence significative entre les deux populations est la constatation d'une aréflexie généralisée dans la majorité du groupe « anti-MAG classique » alors qu'elle n'existe pas dans le groupe « anti-MAG inflammatoire », ce qui est étonnant quand on sait que cet élément fait partie des critères diagnostiques cliniques des PIDC, mais doit probablement être mis en rapport avec le faible effectif de ce sous-groupe.

Le reste des données cliniques (symétrie de l'atteinte, ataxie, sévérité) ne diffèrent pas significativement entre les groupes.

En ce qui concerne la réponse aux traitements, même si la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.3$), sans doute en raison du faible effectif, on constate une tendance nette et attendue en faveur d'un taux de répondeurs plus important dans le groupe « anti-MAG inflammatoire » que dans le groupe « anti-MAG classique » (75% contre 43%).

Un autre point important est le fait que le taux moyen de l'activité anti-MAG est significativement plus élevé dans le groupe « anti-MAG classique » que dans le groupe « anti-MAG inflammatoire ». Un taux d'anti-MAG bas pourrait donc être un élément orientant vers un processus plus « inflammatoire » alors qu'un taux élevé pourrait nous confirmer l'existence d'une neuropathie anti-MAG « classique ».

Il n'existe pas de différence significative concernant l'association à une hémopathie maligne ou la protéinorachie.

On constate également que la détection d'IgM (avec ou sans détection de la chaîne légère correspondante) sur les gaines de myéline en immunofluorescence directe est moins fréquente dans le groupe « anti-MAG inflammatoire » que dans le groupe « anti-MAG classique » (20% contre 71%), même si la différence n'est pas significative, ce qui signifie

peut-être que l'IgM joue un rôle moins important dans le groupe « anti-MAG inflammatoire », et que le processus physiopathologique est possiblement différent. La présence d'IgM en immunofluorescence indirecte semble elle être équivalente entre les deux groupes.

Les examens électromyographiques ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative entre les différents groupes. Les critères ad hoc sont respectés dans les deux groupes dans environ 60% des cas. Cependant, on peut remarquer que dans le groupe « anti-MAG classique », les TLI sont souvent discrètement plus bas.

Dans le groupe « anti-MAG classique », tous les potentiels sensitifs des membres inférieurs sont atteints, ce qui n'est pas le cas dans le groupe « anti-MAG inflammatoire ».

On note également que sur le peu de fois où il a pu être réalisé (6 patients), les deux patients chez qui le rapport des amplitudes du potentiel médian sur le potentiel sensitif a été retrouvé supérieur à 1 appartenaient au groupe « anti-MAG inflammatoire ». Hors, l'atteinte prédominante des potentiels sensitifs médians par rapport aux suraux est parfois retrouvée dans les PIDC idiopathiques mais pas dans les neuropathies à anti-MAG (Notermans *et coll.*, 2000).

Ces éléments sont en faveur d'une atteinte multifocale, non longueur-dépendante, dans le groupe « anti-MAG inflammatoire », se rapprochant de celle des PIDC.

Quand on sépare la population en deux en fonction de la présence ou non de dépôts d'IgM à l'immunofluorescence directe ou indirecte, la seule différence significative est un taux d'IgM plus souvent élevé chez les patients présentant une immunofluorescence positive.

3.3 Signification de cette hétérogénéité

Certains de nos patients présentent donc à la biopsie nerveuse des lésions inflammatoires de type PIDC, sans élargissement des lamelles de myéline. On peut se demander si ces formes sont d'authentiques PIDC avec une production d'anti-MAG qui ne serait qu'un phénomène secondaire à l'atteinte nerveuse, ou s'il ne s'agit que d'une traduction histopathologique possible des neuropathies à anti-MAG en rapport ou non avec un mécanisme physiopathologique de type PIDC.

Pour trois de ces patients (cas BOH, BAS, DUP), l'absence de fixation de l'IgM sur la gaine de myéline, que ce soit en immunofluorescence directe ou indirecte, ainsi que le tableau clinique (avec une atteinte motrice à la fois distale et proximale) et le taux des anti-MAG (inférieur à 5.000 dans 2 cas et à peine supérieur à 15.000 dans le troisième) semblent pouvoir nous faire envisager une atteinte nerveuse type de PIDC, faisant donc plutôt intervenir l'immunité cellulaire. Chez ces patients, la réponse aux traitements est variable : pour BOH la réponse aux IgIV et aux échanges plasmatiques est très nette, avec une dépendance ; pour le cas BAS, la corticothérapie semble avoir améliorées douleurs ;

pour le cas DUP enfin, aucune des nombreuses thérapeutiques essayées n'a eu d'efficacité clinique.

D'autres biopsies montrent des lésions mixtes, c'est-à-dire avec la présence simultanée d'élargissements des lamelles de myéline et d'éléments inflammatoires. Cela signifie-t-il pour autant l'existence concomitante de deux processus physiopathologiques différents ? Le nombre de patients est trop faible pour pouvoir distinguer des différences significatives avec les deux autres groupes et savoir duquel il se rapproche le plus.

Il faut remarquer que cette association de lésions était déjà bien connue dans les modèles expérimentaux de neuropathies démyélinisantes inflammatoires (névrite allergique).

Vital A *et coll.* (2000) avaient déjà observé des lésions histopathologiques atypiques au cours de neuropathies à anti-MAG. Sur les biopsies de 9 patients présentant une neuropathie démyélinisante à activité anti-MAG, des élargissements des lamelles de myéline avaient été observés dans tous les cas (très significatifs dans 3 cas), associés dans 6 cas à des lésions de démyélinisation active (certaines fibres myélinisées envahies par des histiocytes surchargés de débris de myéline et dans quelques cas observation de prolongements cytoplasmiques de macrophages dissociant les lamelles de myéline) habituellement observées dans les PIDC. Dans tous les cas sauf un, l'immunofluorescence indirecte montrait la présence d'IgM et de la chaîne légère correspondante sur des gaines de myéline. Deux cas d'association des lésions caractéristiques des deux pathologies avaient déjà été décrits par les mêmes auteurs en 1991. Ces constatations amènent les auteurs à considérer qu'il n'existe pas de frontière définie entre les neuropathies à anti-MAG et les PIDC.

Certains ont essayé de former un groupe homogène de patients sur des critères cliniques. Ainsi, l'équipe de Katz et Saperstein (2000 et 2001) ont défini une nouvelle variante de neuropathie chronique démyélinisante, regroupant certaines formes de PIDC à prédominance sensitive et de neuropathies associées à des IgM (en particulier celles avec activité anti-MAG) : la polyneuropathie démyélinisante acquise distale symétrique (Distal Acquired Demyelinating Symmetric neuropathy ou DADS). Cette neuropathie est caractérisée par une atteinte distale, symétrique, à prédominance sensitive, avec une atteinte motrice de topographie distale lorsqu'elle est présente. Ils l'opposent aux PIDC classiques caractérisées par un déficit moteur à la fois proximal et distal. Dans sa série, 2/3 de ces neuropathies s'associent à une gammopathie monoclonale IgM (dont 2/3 ont une activité anti-MAG). Ils ne trouvent pas de différence électromyographique significative entre les PIDC classiques et les polyneuropathies démyélinisantes acquises distales symétriques avec ou sans gammopathie monoclonale et avec ou sans anti-MAG, bien que la moyenne des TLI soit plus basse dans celles-ci. Quoiqu'il en soit, cette étude permet de montrer que dans une neuropathie démyélinisante, la topographie des déficits (distal et non proximal), leur symétrie et la prédominance de l'atteinte sensitive permet 2 fois sur 3 d'individualiser une neuropathie à IgM plutôt qu'une PIDC.

Dyck et Dyck (2000) remettent en question le fait que les polyneuropathies démyélinisantes acquises distales symétriques puissent être séparées des PIDC en tant qu'entité clinique spécifique, arguant du fait que la population de cette étude est hétérogène selon qu'une gammopathie soit ou non présente, en particulier en ce qui concerne leur âge

(les cas associés à une gammopathie sont plus âgés) et leur réponse thérapeutique (les cas associés à une gammopathie répondent moins bien aux traitements). Ils considèrent également qu'il est plus important de distinguer les neuropathies par leur processus physiopathologique plutôt que par leur tableau clinique, puisque l'attitude thérapeutique à adopter est fonction du mécanisme sous-jacent.

Les difficultés de la distinction entre PIDC et neuropathie à anti-MAG sont surtout liées au fait que les PIDC ne forment pas une entité homogène et que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les deux pathologies ne sont pas précisément connus. Les PIDC et les neuropathies à anti-MAG ayant de nombreux points communs, en particulier l'atteinte de type démyélinisant, il est parfois très difficile de les différencier sur les données cliniques et électromyographiques, particulièrement dans les formes avec atteinte sensitive ou atteinte motrice distale. Ceci a poussé plusieurs auteurs à regrouper ces deux entités, en considérant la neuropathie à anti-MAG comme une variante des PIDC.

Des différences significatives existent cependant entre PIDC et neuropathies à anti-MAG : Maisonobe *et coll.* (1996) ont comparé les PIDC idiopathiques, y incluant les formes avec gammopathie polyclonale et monoclonale sans anti-MAG (64 patients) avec les neuropathies démyélinisantes chroniques à IgM avec activité anti-MAG (29 patients). Celles-ci se différençaient de façon très nette des PIDC idiopathiques, notamment par une atteinte à prédominance sensitive, un âge de début moyen plus élevé (64 ans contre 48 ans) et une évolution plus progressive. En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les PIDC chroniques idiopathiques et les formes avec gammopathie polyclonale et monoclonale sans anti-MAG. Il existait également des différences sur les paramètres électromyographiques comme les vitesses de conduction motrice des péroniers et les TLI calculés des nerfs médian et cubital qui étaient significativement plus bas chez les patients atteints de polyneuropathie à anti-MAG que dans les PIDC. Les données de la littérature suggèrent que dans les neuropathies démyélinisantes, la présence d'anti-MAG identifie les patients présentant une atteinte principalement sensitive avec une mauvaise réponse thérapeutique, et que les neuropathies démyélinisantes associées à une IgG, une IgA, ou une IgM sans anti-MAG ne diffèrent pas des PIDC idiopathiques (Magy *et coll.*, 2003).

Au vu de nos résultats, nous pouvons dire que la présence d'une activité anti-MAG ne permet pas à elle seule d'identifier un groupe de patients totalement homogène.

Nous proposons donc de différencier deux populations distinctes au sein des neuropathies à IgM anti-MAG :

- D'une part les neuropathies à anti-MAG « classiques », avec un taux d'anti-MAG élevé, une atteinte essentiellement sensitive et une mauvaise réponse thérapeutique.
- D'autre part, les neuropathies à anti-MAG « inflammatoires », avec un taux d'anti-MAG plus faible, une atteinte motrice proximale et probablement une meilleure réponse thérapeutique.

Ceci pourrait éventuellement nous amener, devant un tableau de neuropathie à anti-MAG présentant des atypies cliniques (déficit moteur proximal), électrophysiologiques (potentiels sensitifs conservés aux membres inférieurs, rapport de l'amplitude des potentiels sensitifs des nerfs médian /sural > 1) avec un faible taux d'anti-MAG, à rechercher un aspect histopathologique inflammatoire par une biopsie nerveuse et à proposer une intensification des traitements puisqu'on pourrait s'attendre dans ces cas à une meilleure réponse thérapeutique.

CONCLUSION

Nos résultats nous ont amené à définir deux populations au sein des neuropathies à anti-MAG :

- D'une part les neuropathies à anti-MAG « classiques », avec un taux d'anti-MAG élevé, une atteinte essentiellement sensitive sans atteinte motrice proximale et une mauvaise réponse thérapeutique.
- D'autre part, les neuropathies à anti-MAG « inflammatoires », avec un taux d'anti-MAG plus faible, la possibilité d'une atteinte motrice proximale, et probablement une meilleure réponse thérapeutique.

L'origine de cette hétérogénéité reste à déterminer. On peut se demander si elle est due au fait que certaines neuropathies à anti-MAG peuvent s'exprimer sous une forme « inflammatoire » ou bien s'il s'agit en fait de véritables PIDC au cours desquelles l'apparition d'une activité anti-MAG est secondaire aux lésions nerveuses. Une étude immunopathologique de ces formes atypiques permettrait sans doute de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués.

La distinction entre ces deux sous-groupes est importante puisqu'elle pourrait permettre de prévoir chez les patients présentant une neuropathie à anti-MAG lesquels ont plus de chances de répondre aux traitements. On serait ainsi amené à proposer chez les patients présentant une neuropathie à anti-MAG « inflammatoire », une stratégie thérapeutique différente, sans doute plus « agressive » que dans les neuropathies à anti-MAG « classiques » réputées peu sensibles aux traitements.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ad hoc subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS task force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991;41:617-18.

Antoine JC, Steck A, Michel D. Fatal peripheral neuropathy with predominant motor involvement associated with anti-MAG IgM monoclonal gammopathy. *Rev Neurol* 1993;149:496-9

Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, Thompson PD, Rothwell JC, Thomas PK, Mardsen CD. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain* 1996;119:789-799

Barbieri S, Nobile-Orazio E, Baldini L, Fayoumi Z, Scarlato G. Visual evoked potentials in patients with neuropathy and macroglobulinemia. *Ann Neurol* 1987;22:663-6

Blume G, Pestronk A. Anti-MAG polyneuropathies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology* 1995;45:1577-80

Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem.* 1982;39(5):1261-5.

Bromberg MB, Feldman EL, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy. *Neurology* 1992;42:1157-1163.

Buis NA, Halperin JJ, Stefansson K, Sagar SM, Logigian EL. Peripheral neuropathy, high serum IgM, and paraproteinemia in mother and son. *Neurology* 1985;35:679-83

Chassande B, Léger JM, Ben Younes-Chennoufi A, Maisonobe T, Bouche P, Baumann N. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy : correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 1998;21:55-62

Chazot G, Berger B, Carrier H, Barbaret C, Bady B, Dumas R, Schott B. Neurological manifestations in monoclonal gammopathies. Pure neurological manifestations. Immunofluorescence study. *Rev Neurol.* 1976;132:195-212

Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, Migliaretti G, Barbero P, Cucci A, Durelli L. Treminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody. *Muscle Nerve* 2001;24:1278-1282

Comi G, Roveri L, Swan A. A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *J Neurol* 2002;249:1370-7

Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J.* 1956;12:802-4

Dalakas MC, Quarles RH, Farrer R. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792-5

Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-637.

Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991;325:1482-1486.

Dyck PJ, Dyck PJB. Atypical varieties of chronic inflammatory demyelinating neuropathies. *Lancet* 2000;355:1293-1294

Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron JM, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with „benign“ anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neuro* 1996;243:34-43

Ernerudh J, Brodtkorb E, Olsson T, et al. Peripheral neuropathy and monoclonal IgM with antibody activity against peripheral nerve myelin: effect of plasma exchange. *J Neuroimmunol* 1986;11:171-178.

Eurelings M, Moons KGM, Notermans NC, Saker LD, De Jager AEJ, Van den Berg LH. Neuropathy and IgM M-proteins, prognostic value of antibodies to MAG, SGPG and sulfatide. *Neurology* 2001;56:228-233

Eurelings M, Notermans NC, Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM. Risk factors for hematological malignancy in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2001;24:1295-1302

Freddo L, Ariga T, Yu RK, Latov N. The neuropathy of plasma cell dyscrasia: binding of IgM-proteins to peripheral nerve glycolipids. *Neurology* 1985;35:1420-4

Gabriel JM, Erne B, Miescher GC, Miller SL, Vital A, Vital C, Steck AJ. Selective loss of myelin-associated glycoprotein from myelin correlates with anti-MAG antibody titre in demyelinating paraproteinaemic polyneuropathy. *Brain* 1996;119:775-787

Gabriel JM, Erne B, Bernasconi L, Tosi C, Probst A, Landmann L, Steck AJ. Confocal microscopic localization of anti-myelin-associated glycoprotein autoantibodies in a patient with peripheral neuropathy initially lacking a detectable IgM gammopathy. *Acta Neuropathol* 1998;95:540-546

Garcin R, Mallarme J, Rondot P. Neuritic form of macroglobulinemia of Waldenstrom. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1958;74:562-73

Gorson KC, Ropper AH. Polyneuropathy associated with polyclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994;36:286.

Gorson CG, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997;48:321-328

Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of uncertain significance. *Ann Neurol* 1991;30:54-61.

Hays AP, Latov N, Takatsu M, Sherman WH. Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein. *Neurology*;37:242-256

Hays AP, Lee SSL, Latov N. Immune reactive C3d on the surface of myelin sheaths in neuropathy. *J Neuroimmunol* 1988;18:231-244

Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A; Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50(2):195-201.

Ilyas AA, Quarles RH, Dalakas MC, Brady RO. Polyneuropathy with monoclonal gammopathy: glycolipids are frequently antigens for IgM paraproteins. *Proc Natl Acad Sci* 1985;6697-6699

Ilyas AA, Cook SD, Dalakas MC, Mithen FA. Anti-MAG IgM paraproteins from some patients with polyneuropathy associated with IgM paraproteinemia also react with sulfatide. *J Neuroimmunol* 1992;37:85-92

Jauberteau MO. Etude des anticorps antiglycolipides au cours des dysglobulinémies monoclonales à IgM associées à une neuropathie périphérique. *Rev. Neurol.* 1988 ;144 :474-480

Jensen TS, Schroder HD, Onsson I. IgM monoclonal gammopathy and neuropathy in two siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1308-1315

- Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994;117:941-947
- Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000;54:615-620
- Kelly JJ, Kyle RA, O'Brein PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981;31(11):1480-3
- Kelly JJ. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins : a clinical review. *Muscle Nerve* 1985;8:138-50
- Kelly JJ, Adelman LS, Berkman E, Bhan I. Polyneuropathies associated with IgM monoclonal gammopathies. *Arch Neurol* 1988;45:1355-1359
- Keren DF, Warren JS, Lowe JB. Strategy to diagnose monoclonal gammopathies in serum: high-resolution electrophoresis, immunofixation, and k/l quantification. *Clin Chem* 1988;34:2196-2201.
- King RHM, Thomas PK. The occurrence and significance of myelin with unusually large periodicity. *Acta Neuropath (Berl)* 1984;63:319-329
- Krol MJ, Straaten V, Ackerstaff RGA, De Maat CEM. Peripheral polyneuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:706-708.
- Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood* 1972;40(5):719-24
- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of indetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978;64(5):814-26
- Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy. A misnomer? *JAMA* 1984;251:1849-54
- Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc.* 1987;62(8):719-31
- Kyle RA, "Benign" monoclonal gammopathy after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993;68:26-36
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346(8):564-69

- Lach B, Rippstein P, Atack D, Afar DEH, Gregor A. Immunoelectron microscopic localization of monoclonal IgM antibodies in gammopathy associated with peripheral demyelinating neuropathy. *Acta Neuropath* 1993;85:298-307
- Latov N, Sherman WH, Nemni R, Galassi G, Shyong JS, Penn AS, Chess L, Olarte MR, Rowland LP, Osserman EF. Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral-nerve myelin. *N Engl J Med*. 1980;303(11):618-21.
- Latov N. Neuropathy, heredity, and monoclonal gammopathy. *Arch Neurol* 2000;57:641-642
- Lee KW, Inghirami G, Spatz L, Knowles DM, Latov N. The B-cells that express anti-MAG antibodies in neuropathy and non-malignant IgM monoclonal gammopathy belong to the CD5 subpopulation. *J Neuroimmunol* 1991;31:83-88
- Léger JM, Ben Younes-Chennoufi A, Zuber M, Bouche P, Jauberteau MO, Dormont D, Baumann N, Brunet P. Frequency of central lesions in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: an MRI, neurophysiological and immunochemical study. *JNNP* 1992;55:112-115
- Lunn MPT, Crawford TO, Hughes RAC, Griffin JW, Sheikh KA. Anti-myelin-associated glycoprotein antibodies alter neurofilament spacing. *Brain* 2002;125:904-911
- Magy L, Chassande B, Maisonobe T, Bouche P, Vallat JM, Léger JM. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy : clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur J Neurol* 2003;10:677-685
- Maisonobe T, Chassande B, Vérin M, Jouni M, Léger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy : a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:36-42
- Manschot SM, Notermans NC, Van den Berg LH, Lokhorst HM. Three families with polyneuropathie associated with monoclonal gammopathy. *Arch Neurol* 2000;57:740-742
- Mariette X, Chastang C, Clavelou P. A randomized clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. The IgM associated polyneuropathie study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:28-34
- Mariette X, Brouet JC, Chevret S. A randomized double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of interferon-alpha in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:279-80
- Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:310-318

- McGarry RC, Helfand SL, Quarles RH, Roder JC. Recognition of myelin-associated glycoprotein by the monoclonal antibody HNK-1. *Nature* 1983;306:376-378
- Melmed C, Frail D, Duncan I, Braun P, Danoff D, Finlayson M. Peripheral neuropathy with IgM kappa monoclonal immunoglobulin directed against myelin-associated glycoprotein. *Neurology* 1983;33:1397-405
- Mendell JR, Sahenk Z, Whitaker JN, Trapp BD, Yates JA, Griggs RC. Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy : studies on the pathogenic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Ann Neurol* 1985;17:243-54
- Meucci N, Baldini L, Cappellari A. anti-myelin-associated glycoprotein antibodies predict the development of neuropathy in asymptomatic patients with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1999;46:119-122
- Monaco S, Bonetti B, Ferrari S, Moretto G, Nardelli E, Nobile-Orazio E, Manfredini E, Bonazzi L, Rizzuto N. Complement-mediated demyelination in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *NEMJ* 1990;322:649-52
- Nobile-Orazio E, Messito MJ, Sherman WH, Latov N. Anti-MAG IgM antibodies in patients with neuropathy and IgM M-protein: detection by ELISA. *Neurology* 1983;33:939-942
- Nobile-Orazio E, Latov N, Hays AP. Neuropathy and anti-MAG antibodies without detectable serum M-protein. *Neurology* 1984;34:218-221
- Nobile-Orazio E, Marmiroli P, Baldini L, Spagnol G, Barbieri S, Moggio M, Polli N, Scarlato G. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia : incidence and antigen specificity of M proteins. *Neurology* 1987;37:1506-1514
- Nobile-Orazio E, Baldini L, Barbieri S, Marmiroli P, Spagnol G, Francomano E, Scarlato G. Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM proteins. *Ann Neurol* 1988 ;24 :93-97
- Nobile-Orazio E, Francomano E, Daverio R, Barbieri S, Marmiroli P, Manfredini E, Carpo M, Moggio M, Baldini L. Anti-myelin-associated glycoprotein IgM antibody titers in neuropathy associated with macroglobulinemia. *Ann Neurol* 1989;26:543-550
- Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, Marmiroli P, Carpo M, Scarlato G. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance : prevalence and immunopathologic studies. *Acta Neurol Scand* 1992;85:383-90
- Nobile-Orazio E, Barbieri S, Manfredini E, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S, Scarlato G. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994;36:416-424

Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000;123:710-717

Nobile-Orazio E. Diagnostic relevance of anti-glycoconjugates antibodies in chronic dysimmune neuropathies. Communication orale. Symposium de Neuro-immunologie. VIIIèmes journées du système nerveux périphérique. Paris, 30 janvier 2004

Notermans NC, Wokke JHJ, Lokhorst HM, Franssen H, van der Graaf Y, Jennekens FGI. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities. *Brain* 1994;117:1385-1393.

Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathie associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology* 1996;47:1227-33

Oksenhendler E, Chevret S, Leger JM. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM associated polyneuropathy study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:243-7

Osby E, Noring L, Hast R, Kjellin KG, Knutsson E, Siden A. Benign monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 1982;51(4):531-9

O'Shannessy DJ, Ilyas AA, Dalakas MC, Mendell JR, Quarles RH. Specificity of human IgM monoclonal antibodies from patients with peripheral neuropathy. *J Neuroimmunol* 1986;11:131-136

Pestronk MD, Li F, Bieser K, Whitton BA, Kornberg AJ, Goldstein JM, Yee WC. Anti-MAG antibodies: major effects of antigen purity and antibody cross-reactivity on ELISA results and clinical correlation. *Neurology* 1994;44:1131-1137

Propp RP, Means E, Deibel R, Sherer G, Barron K. Waldenstrom's macroglobulinemia and neuropathy. Deposition of M-component on myelin sheaths. *Neurology* 1975;25:980-8

Quarles RH, Weiss MD. Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22:800-822

Radziwill AJ, Steck AJ, Renaud S, Fuhr P. Distal motor latency and residual latency as sensitive markers of anti-MAG polyneuropathy. *J Neurol* 2003;250:962-966

Renaud S, Gregor M, Fuhr P, Lorenz D, Deuschl G, Gratwohl A, Steck AJ. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27:611-615

- Ritz MF, Erne B, Ferracin F, Vital A, Vital C, Steck AJ. Anti-MAG penetration into myelinated fibers correlates with the extent of myelin widening. *Muscle Nerve* 1999;22:1030-1037
- Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, Ayyar RD, Sharma KR, Shebert RT. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2000;173:129-139
- Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311-324
- Schenone A, De Martini I, Romaglioni P, Bianchini D, Mancardi G. Direct immunofluorescence in sural nerve biopsies. *Eur Neurol* 1988;28 :262-9
- Sherman WH, Olarte MR, McKiernan G, Sweeney K, Latov N, Hays AP. Plasma exchange treatment of peripheral neuropathy associated with plasma cell dyscrasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:813-819.
- Shy ME, Vietorisz T, Nobile-Orazio E, Latov N. Specificity of human IgM M-proteins that bind to myelin-associated glycoprotein: peptide mapping, deglycosylation, and competitive binding studies. *J Immunol* 1984;133(5):2509-12
- Shy ME, Gabel CA, Vietorisz T, Latov N. Characterisation of oligosaccharides that bind to human anti-MAG antibodies and to mouse monoclonal antibody HNK-1. *J Immunol* 1986;12:291-298
- Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1993;43:2202-2209.
- Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Longterm followup of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. *Brain* 1995;118:359-368.
- Sluga E. Uber eine entmarkungsneuropathie bei J-G paraproteinemia. *Wien Klin Wschr* 1970;82:667-672
- Smith IS, Kahn SN, Lacey BW, King RHM, Eames RA, Whybrew DJ, Thomas PK. Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinemia. *Brain* 1983;106:169-195
- Smith IS. The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinemia. *Brain* 1994;117:949-957
- Steck AJ, Kuntzer T In : P Bouche, J-M Vallat. Neuropathies périphériques : polyneuropathies et mononeuropathies multiples. DOUIN Ed. 1992 : p504-538

- Steck AJ. Auto-antibody tests in peripheral neuropathies: pros and cons. *J Neurol* 2000;247:423-428
- Steck AJ, Kuntzer T. Dysglobulinémies IgM et complications neurologiques. *Rev Neurol* 2002;158:971-978
- Stefansson K, Marton L, Antel JP, Wollmann RL, Roos RP, Chejfec G, Arnason BG. Neuropathy accompanying IgM lambda monoclonal gammopathy. *Acta Neuropath (Berl)* 1983;59:255-61
- Suarez GA, Kelly JJ. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: further evidence that IgM-MGUS neuropathies are different than IgG-MGUS. *Neurology* 1993;43:1304-1308.
- Swash M, Perrin J, Schwartz MS. Significance of immunoglobulin deposition in peripheral nerve in neuropathies associated with paraproteinemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:179-83
- Takatsu M, Hays AP, Latov N, Abrams GM, Nemni R, Sherman WH, Nobile-Orazio E, Saito T, Freddo L. Immunofluorescence study of patients with neuropathy and IgM M proteins. *Ann Neurol* 1985;18:173-81
- Tatum AH. Experimental paraprotein neuropathy demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein. *Ann Neurol* 1993;33:502-506
- Trapp BD, Quarles RH. Presence of the myelin-associated glycoprotein correlates with alterations in the periodicity of peripheral myelin. *J Cell Biol* 1982;92:877-882
- Trapp BD, Quarles RH. Immunocytochemical localization of the myelin-associated glycoprotein. Fact or artifact? *J Neuroimmunol.* 1984;6(4):231-49.
- Trojaborg W, Hays AP, Van den Berg L, Latov N. Motor conduction parameters in neuropathies associated with anti-MAG and other types of demyelinating and axonal neuropathies. *Muscle Nerve* 1995;18:730-735
- Vallat JM, Leboutet MJ, Jauberteau MO, Tabaraud F, Couratier P, Akani F. Widenings of the myelin lamellae in a typical Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1994;17:378-380
- Vallat JM, Jauberteau MO, Bordessoule D, Yardin C, Preux PM, Couratier P. Link between peripheral neuropathy and monoclonal dysglobulinemia : a study of 66 cases. *J Neurol Sci* 1996;137:124-30.
- Vallat JM, Tabaraud F, Sindou P, Preux PM, Vandenberghe A, Steck A. Myelin widenings and MGUS-IgA: an immunoelectron microscopy study. *Ann Neurol* 2000;47:808-811

Vallat JM, Magy L. Polyneuropathies et dysglobulinémies IgM monoclonales. Dans : Bouche P, Léger JM, Vallat JM. Neuropathies périphériques : polyneuropathies et mononeuropathies multiples. Vol. 2. Doin, à paraître

Van den Berg LH, Hays AP, Kinsella LJ, Nobile-Orazio E, Manfredini E, Corbo M, Youger DS, Trojaborg W, Latov N. Anti-MAG and anti-SGPG in neuropathy. *Muscle Nerve* 1996 ;19 :637-643

Vital A, Vital C, Julien J, Baquey A, Steck J. P. Polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy, immunological and pathological study in 31 patients. *Acta Neuropath* 1989;79:160-167

Vital A, Latinville D, Aupy M, Dumas P, Vital C. Inflammatory demyelinating lesions in two patients with IgM monoclonal gammopathy and neuropathy. *Neuropath Appl Neurobiol* 1991;17:415-20

Vital A, Lagueny A, Jumien J, Ferrer X, Barat M, Hermosilla E, Henry P, Bredin A, Boisseau C, Guiraud-Chaumeil B, Steck A, Vital C. Chronic inflammatory polyneuropathy associated with dysglobulinemia: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases. *Acta Neuropath* 2000;100:63-68

Vital C, Dumas P, Latinville D, Dib M, Vital A, Brdchenmacher C. Relapsing inflammatory demyelinating polyneuropathy in a diabetic patient. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986;71:94-99

Vital C, Gherardi R, Vital A, Kopp N, Pellissier JF, Clavelou P, Delisle MB, Ruchoux MM. Uncompacted myelin lamellae in polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes syndrome. Ultrastructural study of peripheral nerve biopsy from 22 patients. *Acta Neuropath (Berl)* 1994;87:302-7

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

Willison HJ, Trapp BD, Bacher JD, Dalakas MC, Griffin JW, Quarles RH. Demyelination induced by intraneural injection of human antimyelin-associated glycoprotein antibodies. *Muscle Nerve* 1988;11:1169-1176

Wilson HC, Lunn MPT, Schey S, Hughes RAC. Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:575-580

Yeung KB, Thomas PK, King RHM, Waddy H, Will RG, Hughes RAC, Gregson NA. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinemia. *J Neurol* 1991;238:383-391

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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

Devant la constatation, chez certains patients, de lésions histopathologiques différentes de celles habituellement observées, avec des aspects inflammatoires comparables à ceux retrouvés dans les PIDC, nous avons essayé de savoir si elles correspondaient à des profils clinique, biologique ou électrophysiologique différents.

Nous avons d'abord étudié les caractéristiques cliniques, électromyographiques, histopathologiques et biologiques de 23 patients présentant une neuropathie périphérique associée à une IgM à activité anti-MAG, que nous avons confronté aux données de la littérature.

Nous avons ensuite séparés les patients en sous-groupes en fonction des données histopathologiques et trouvé des liens significatifs qui nous ont amené à définir deux populations au sein des neuropathies à anti-MAG :

- D'une part les neuropathies à anti-MAG « classiques », avec un taux d'anti-MAG élevé, une atteinte essentiellement sensitive et une mauvaise réponse thérapeutique.
- D'autre part, les neuropathies à anti-MAG « inflammatoires », avec un taux d'anti-MAG plus faible, un déficit moteur proximal fréquent et probablement une meilleure réponse thérapeutique.

La constatation d'un déficit moteur proximal, d'un taux bas d'anti-MAG, voire de lésions inflammatoires à la biopsie nerveuse pourrait ainsi nous inciter à instaurer plus facilement une thérapeutique, souvent non dénuée d'effets secondaires, que pour les neuropathies à anti-MAG « classiques », réputées peu sensibles aux traitements.

DISCIPLINE : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

MOTS-CLES :

Neuropathie périphérique - anti-MAG - IgM monoclonale

Faculté de médecine de Limoges – 2 rue du Dr Marcland 87025 LIMOGES CEDEX