

UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE Science – Technologie – Santé

FACULTE de MEDECINE



Année 2008

Thèse N° [13130/1]

Thèse
pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges



Discipline / Spécialité : Médecine

Présentée et soutenue le 29 septembre 2008

Par

Melle OULD OMAR Alexandra

Née le 09 mai 1978 à Reims (51)

*Intérêt de la biopsie nerveuse dans les neuropathies
périphériques associées aux gammopathies
monoclonales.*

Thèse dirigée par le Pr. Vallat

JURY :

Examineurs

Monsieur le Professeur Vallat

Monsieur le Professeur Bertin

Monsieur le Professeur Magy

Monsieur le Professeur Couratier

Madame le Docteur Dumoitier

**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 PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe FF (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESPOIT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Sur 31/08/2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel
 MAUBON Antoine (C.S)
 MELLONI Boris
 MERLE Louis (C.S)
 MONTEIL Jacques
 MOREAU Jean-Jacques (C.S)
 MOULIES Dominique (C.S)
 NATHAN-DENIZOT Nathalie
 PARAF François
 PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
 PIVA Claude (Surnombre 31/08/2008)
 PLOY Marie-Cécile
 PREUX Pierre-Marie
 RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010)
 SALLE Jean-Yves
 SAUTEREAU Denis (C.S)
 SAUVAGE Jean-Pierre
 STURTZ Franck
 TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
 TREVES Richard
 TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
 VALLAT Jean-Michel (C.S)
 VALLEIX Denis
 VANDROUX Jean-Claude (C.S)
 VERGNENEGRE Alain (C.S)
 VIDAL Elisabeth (C.S)
 VIGNON Philippe
 VIROT Patrice (C.S)
 WEINBRECK Pierre (C.S)
 YARDIN Catherine (C.S)

CHIRURGIE DIGESTIVE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 GASTRO ENTEROLOGIE, HEPATHOLOGIE
 MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
 ANTONINI Marie-Thérèse (CS)
 BOUTEILLE Bernard
 CHABLE Hélène
 DAVIET Jean-Christophe
 DRUET-CABANAC Michel
 DURAND-FONTANIER Sylvaine
 ESCLAIRE Françoise
 JULIA Annie
 LE GUYADER Alexandre
 MOUNIER Marcelle
 PETIT Barbara
 PICARD Nicolas
 QUELVEN-BERTIN Isabelle
 RONDELAUD Daniel
 TERRO Faraj
 VERGNE-SALLE Pascale
 VINCENT François

Parasitologie et Mycologie
 Physiologie
 Parasitologie - Mycologie
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Médecine physique et réadaptation
 Médecine et Santé au Travail
 Anatomie – Chirurgie Digestive
 Biologie Cellulaire
 Hématologie
 Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Pharmacologie Fondamentale
 Biophysique et Médecine Nucléaire
 Cytologie et Histologie
 Biologie Cellulaire
 Thérapeutique
 Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie Anglais

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel Médecine générale
 BUISSON Jean-Gabriel Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie Médecine Générale
 PREVOST Martine Médecine Générale

Dédicaces

A Mathieu, Romane et Paul,

A Mamou, Rébecca, Emmanuel-Thomas, Léo et Sarah,

A Janine et Pierre,

A ma famille et belle-famille,

A mes amis :

Tom, Céline R, Labby, Flo, Valou, Nico R, Nico P, Jim, Till, Karine, Oliv,
Cécile, Julien, Kat, Sam, Frans, Séba, Jojo, David, Jean Po, Anthony,
« le Vignaud », Eddy, Belette, Marion, Marie, Auré, Vinc, les « Quo Fai »,
les Ligouriens (jennes), Delphine, Pilou, Drine, Nico, Fab, Béa, Aurélien
P, Céline D, Marion C, Delphine M et leurs enfants...

A notre Maître et Président de thèse.

Monsieur le Professeur Vallat,

Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Qui nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de ce modeste travail. Qu'il daigne trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration et de notre profonde gratitude pour l'accueil si amical qu'il nous a toujours réservé.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Magy

Docteur en médecine

Docteur en science

Médecin des hôpitaux

Neurologie

Merci pour vos conseils éclairés et votre disponibilité

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect

Monsieur le Professeur Bertin,

Docteur en médecine

Docteur en science

Rhumatologue des hôpitaux

Thérapeutique

Monsieur le Professeur Couratier

Neurologie

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Madame le Docteur Dumoitier

Maître de conférences associé a mi-temps

Médecine générale

En remerciement pour l'honneur qu'ils nous font de siéger à notre jury.

PLAN

INTRODUCTION

NEUROPATHIES ET GAMMAPATHIES.

- I. RAPPELS SUR LES NEUROPATHIES
 - A. Les grands cadres pathogéniques
 - 1) Selon la topographie
 - 2) Selon la structure atteinte
 - B. La démarche diagnostique
 - 1) Principes généraux
 - 2) Approche clinique
 - 3) Examen électrophysiologique
 - 4) La biopsie nerveuse ou neuro-musculaire
 - 5) La biologie
- II. RAPPELS SUR LES DYSGLOBULINEMIES
 - A. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)
 - 1) Définition
 - 2) MGUS IgM
 - 3) MGUS IgG
 - 4) MGUS IgA
 - B. Le Myélome multiple ou maladie de Kahler
 - 1) Myélome ostéolytique
 - 2) Myélome ostéocondensant
 - C. Plasmocytome solitaire
 - D. Maladies lymphoprolifératives
 - E. Amylose
- III. RAPPELS SUR LES MECANISMES LESIONNELS DES NEUROPATHIES ASSOCIEES A DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES
 - A. Neuropathies de mécanisme dysimmunitaire
 - 1) Neuropathies associées à une IgM avec activité anti-MAG
 - 2) Neuropathies associées à une IgM sans activité anti-MAG : CANOMAD
 - 3) Neuropathie associée à une IgM avec une activité anti-sulfatide
 - 4) Neuropathie associée à une IgM avec une activité antichondroïtine sulfate
 - 5) Neuropathie associée à une IgM avec une activité antiprotéines du cytosquelette
 - 6) Neuropathie associée à une IgM ne réagissant pas aux antigènes neurax
 - 7) Neuropathie des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques associées à une dysglobulinémie monoclonale
 - 8) Neuropathies paranéoplasiques
 - B. Neuropathie par prolifération de cellules lymphomateuses intranerveuses
 - C. Neuropathie par cryoglobulinémie

- D. Neuropathie par dépôts endoneuraux d'amylose
- E. Neuropathie par dépôts endoneuraux d'immunoglobuline

ETUDE

I. CAS CLINIQUES

- A. Cas n°1
- B. Cas n°2
- C. Cas n°3
- D. Cas n°4
- E. Cas n°5
- F. Cas n°6
- G. Cas n°7

II. METHODES

- A. Type d'étude
- B. Type d'hémopathie
- C. Cadre de l'étude
- D. Diagnostic paraclinique
- E. Histopathologie

III. RESULTATS

- A. Age et sexe
- B. Antécédents
- C. Délai d'apparition de la neuropathie
- D. Répartition selon le type d'hémopathie, la dysglobulinémie, les signes ENMG et la biopsie nerveuse
- E. Biologie
- F. ENMG
- G. Biopsie
- H. Réponse au traitement

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Il existe une association significative entre neuropathie périphérique et dysglobulinémie monoclonale circulante. Il est admis que dans des grandes séries de neuropathies apparemment idiopathiques, 5 à 10% des cas sont associés à une para protéinémie[1] et qu'une neuropathie peut survenir chez 10 à 58% de patients ayant une dysglobulinémie monoclonale[2]. Différentes hémopathies peuvent être responsables de dysglobulinémie notamment les :

- ❖ Gammopathies monoclonales de signification indéterminée ou « Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance » (MGUS) anciennement dite bénignes
- ❖ Gammopathies monoclonales malignes telles que :
 - myélome (multiple ou lytique, condensant),
 - plasmocytome solitaire,
 - maladies lymphoprolifératives comme la macroglobulinémie de Waldenström, le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) et la leucémie lymphoïde chronique.

Les mécanismes lésionnels, en dehors de toute chimiothérapie neurotoxique, sont divers :

- ❖ dysimmunitaire
 - associées à une dysglobulinémie monoclonale Ig M ayant une activité anti-MAG ou antisulfatide, antichondroïtine sulfate, antiprotéine du cytosquelette, CANOMAD (« Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, Agglutination and Disialosyl anti-bodies ») ou à une IgM ne réagissant pas aux antigène neuraux

- syndrome de Guillain-Barré et polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
- syndrome paranéoplasique,
- ❖ infiltrats de cellules malignes,
- ❖ neuropathies associées aux cryoglobulinémies,
- ❖ amylose.
- ❖ dépôts endoneuraux d'Ig

Les dépôts endoneuraux d'immunoglobulines peuvent être de type IgG, IgA ou IgM ; il peut s'agir ou non de cryoglobulines.

Nous rapportons ici les cas de 7 patients présentant une dysglobulinémie associée à une neuropathie périphérique par dépôts endoneuraux d'Ig. Nous nous efforcerons de montrer que la précision du mécanisme lésionnel est déterminante pour la prise en charge thérapeutique et que la mise en évidence de ces dépôts ne peut se faire que par la biopsie nerveuse.

NEUROPATHIES ET GAMMAPATHIES

I. RAPPELS SUR LES NEUROPATHIES

On dénombre plus d'une centaine de causes connues de neuropathies périphériques. Diagnostiquer une neuropathie nécessite donc une démarche rigoureuse, pour limiter le nombre d'examens complémentaires utiles à la recherche étiologique, en fonction du type de neuropathie rencontrée et du contexte clinique. Cette démarche s'appuie principalement sur les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, de l'étude électrophysiologique et éventuellement de la biopsie nerveuse préalable indispensable à la recherche étiologique ciblée.

A. Les grands cadres pathogéniques

1) Selon la topographie

(a) Polyneuropathie

Les symptômes et signes sont grossièrement bilatéraux et symétriques, et à prédominance distale, touchant d'abord les membres inférieurs, puis les membres supérieurs. Selon les cas l'atteinte est à prédominance motrice ou sensitive. Les mécanismes sont habituellement d'ordre métabolique ou toxique.

(b) Mononeuropathie et mononeuropathie multiple (multinévrite)

L'atteinte est focale, touchant un ou plusieurs troncs nerveux, et survient le plus souvent de façon aiguë. Les mécanismes sont surtout compressifs ou ischémiques (vascularites).

(c) Polyradiculonévrite

L'atteinte est d'origine inflammatoire par définition. Il s'agit le plus souvent d'une myélinopathie, pouvant toucher les troncs nerveux sur toute leur longueur (y compris les racines). La distribution des déficits est grossièrement symétrique ou multifocale. Au plan électrophysiologique, les vitesses de conduction nerveuse sont ralenties et la présence de blocs de conduction est quasi-pathognomonique de l'affection. Lorsque les symptômes apparaissent de façon aiguë (par convention moins d'un mois entre le début et le déficit maximal) on parle de syndrome de Guillain-Barré. En cas d'installation plus lente, on parle de polyradiculonévrite chronique.

(d) Neuronopathie sensitive et neuronopathie motrice

La cible du processus pathologique est le corps cellulaire des neurones sensitifs ou moteurs dont les axones dégénèrent secondairement.

2) Selon la structure atteinte

Telle ou telle étiologie entraîne plus volontiers un type lésionnel précis : axonal, démyélinisant. Par exemple, une chimiothérapie occasionne une polyneuropathie de mécanisme surtout axonal. Le caractère démyélinisant avec blocs de conduction multiples d'une neuropathie apparemment primitive doit faire rechercher d'autres éléments évocateurs d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. Des vitesses de conduction ralenties de façon homogène, mais sans blocs de conduction orienteront plutôt vers une neuropathie héréditaire. Cependant, une atteinte initialement myélinique a toujours un retentissement axonal dont

l'évolutivité et l'intensité sont d'autant plus importantes à apprécier que ces lésions axonales conditionnent le pronostic fonctionnel. La classification des neuropathies périphériques est fonction de la structure du système nerveux périphérique initialement lésé et du type histologique lésionnel que nous allons détailler.

(a) Neuronopathies

Selon le type de neurone atteint, elles peuvent être sensibles ou motrices. La cible du processus pathologique n'est ni l'axone ni sa gaine de myéline mais le corps cellulaire du neurone.

- Sensitives

Il semble exister une sensibilité particulière des neurones des ganglions rachidiens postérieurs dont le mécanisme est mal connu : caractères biochimiques particuliers de leurs membranes et de leurs cytoplasmes ? Barrière hémato-nerveuse incomplète ? Les déficits cutanés sont volontiers asymétriques, concernant aussi bien les nerfs longs que courts ; la dysfonction n'est pas longueur-dépendante (au contraire des axonopathies distales). Du fait des fonctions de ces neurones, des syndromes hyperalgiques et des atteintes du système nerveux autonome ne sont pas rares. Une ataxie est souvent précoce compte tenu de la dégénérescence des grosses fibres qui arrivent des troncs nerveux, altérant particulièrement la sensibilité profonde, et de l'atteinte des axones qui vont constituer les cordons postérieurs de la moelle. La destruction des corps cytoplasmiques explique l'évolution non régressive des symptômes.

- Motrices

Les neuronopathies motrices pures sont rares et en fait correspondent à des atteintes des neurones des cornes antérieures de la moelle épinière, donc purement médullaires. (Exemples : poliomyélite antérieure aiguë, Sclérose Latérale Amyotrophique (avec en plus une atteinte du faisceau pyramidal), amyotrophies spinales etc....).

(b) Myélinopathies

La démyélinisation débute habituellement au niveau du nœud de Ranvier qui s'élargit anormalement par rétraction des boucles de la gaine de myéline. Peu à peu, se trouve ainsi réalisée une démyélinisation segmentaire internodale par mise à nu plus ou moins complète et extensive de l'axone entre 2 nœuds de Ranvier successifs. Il peut exister de multiples zones de démyélinisation segmentaire distribuées au hasard. Un tel processus, de type inflammatoire en particulier, stimule la division des cellules de Schwann qui peuvent alors induire une remyélinisation. C'est alors que l'on observe une diminution des distances internodales qui deviennent très variables par rapport aux distances relativement constantes entre les nœuds de Ranvier d'origine. La démyélinisation s'apprécie particulièrement en microscopie électronique. Sur coupes transversales, la gaine de myéline est anormalement fine par rapport au diamètre axonal, du fait d'un nombre trop petit de lamelles myéliniques qui peuvent être incomplètement compactées. Lorsque les phénomènes de démyélinisation-remyélinisation se succèdent de façon chronique ou même rechutent après des phases d'interruption de durée variable, il apparaît une prolifération concentrique en "bulbes d'oignon" de fragments cytoplasmiques nucléés ou non de cellules de Schwann autour des axones.

(c) Axonopathies

- Dégénérescence wallérienne

Ce type lésionnel est induit par une section des fibres nerveuses qui conduit à une dégénérescence de leur partie distale. Du fait de l'interruption du transport axonal, les axones distaux se rétractent et se désintègrent. Au 3ème jour environ, les débris myéline-axonaux sont réduits à l'état de globules ou d'ovoïdes et phagocytés, alors que, parallèlement, se multiplient les cellules de Schwann qui s'assemblent en bandes cytoplasmiques aplaties (bandes de Büngner). En cas de déplacement et éloignement importants des bouts distaux et proximaux de la section nerveuse, il ne pourra y avoir de réparation spontanée du ou des troncs nerveux.

- Axonopathie distale

Elle se caractérise par une atteinte sensitivo-motrice symétrique à début distal, de progression proximale ("dying back"); il s'agit donc d'une dégénérescence rétrograde de l'axone. L'atteinte débute habituellement au niveau des axones les plus longs, donc cliniquement au niveau des membres inférieurs : la dysfonction est dite "longueur-dépendante". L'évolution est habituellement régressive lorsque la cause disparaît (c'est notamment le cas des neuropathies toxiques et carencielles).

(d) Types de fibres atteintes

- Lésions des petites fibres

Parfois, des neuropathies peuvent se présenter sous la forme d'un déficit sensitif limité aux sensibilités thermiques et douloureuses avec atteinte modérée de la sensibilité tactile ; la sensibilité épicrotique et proprioceptive est normale. Il existe donc une dissociation de la perception des sensibilités, de type syringomyélique. Ces anomalies évoquent plus particulièrement le diabète, l'amylose, la lèpre ou certaines neuropathies sensitives héréditaires.

- Lésions des grosses fibres myélinisées

Les patients atteints de ce type de neuropathie présentent une aréflexie généralisée, des troubles de la statique avec signe de Romberg, une main instable ataxique, des troubles sensitifs proprioceptifs et, assez fréquemment, un tremblement des extrémités.

- Atteinte concomitante du système nerveux végétatif

Ces neuropathies sont souvent associées à une atteinte des petites fibres myélinisées comme c'est le cas au cours de l'amylose et du diabète ainsi que, parfois, des porphyries.

- Neuropathies motrices

Les neuropathies motrices sont rares et d'explication difficile. On peut les observer dans le cadre d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth, d'un syndrome de Guillain et Barré et de formes de neuropathies dysimmunes, asymétriques, prédominant aux membres supérieurs, associées à des blocs de conduction multifocaux concernant presque exclusivement les fibres motrices.

(e) Lésions du tissu interstitiel

Des lésions variées du tissu interstitiel sont possibles au niveau de l'endonèvre, de l'épinèvre et du périnèvre. Il peut s'agir d'anomalies concernant les vaisseaux (infiltrats cellulaires périvasculaires, vascularites), d'une prolifération exagérée du tissu collagène interstitiel, de l'apparition de macrophages plus ou moins chargés de débris lipidiques, de cellules inflammatoires, de granulomes, de cellules anormales parfois malignes ou de dépôts divers (amylose, immunoglobulines...) dans l'endonèvre.

B. La démarche diagnostique

1) Principes généraux

La conduite du diagnostic d'une neuropathie périphérique se déroule schématiquement en trois étapes :

La première étape consiste à évoquer puis confirmer le diagnostic de neuropathie périphérique : c'est le rôle de l'interrogatoire, puis de l'examen clinique.

La deuxième étape consiste à tenter de classer la neuropathie dans un grand cadre topographique (polyneuropathie, mononeuropathie multiple, polyradiculonévrite, etc...) et pathogénique (axonopathie, myélinopathie...) : c'est le rôle de l'examen clinique puis de l'examen électrophysiologique.

La dernière étape consiste à établir le diagnostic étiologique de la neuropathie. Cette étape est plus ou moins longue et difficile en fonction des cas. Il est parfois nécessaire de réaliser une biopsie neuro-musculaire permettant de confirmer le ou les mécanisme(s) lésionnel(s) comme les prolifération de cellules malignes intranerveuses, les dépôts endoneuraux d'immunoglobulines ou les dépôts amyloïde.

Elle s'appuie donc sur une analyse électro-clinique rigoureuse, sur une bonne connaissance des grands cadres étiologiques relevant de spécialités aussi variées que l'endocrinologie, l'infectiologie, l'hématologie et la médecine interne au sens large et sur la biopsie neuro-musculaire.

2) Approche clinique

L'interrogatoire permet de préciser les antécédents personnels et familiaux, la prise de médicaments et l'exposition éventuelle à des toxiques environnementaux. Il recueille les doléances du patient : gêne motrice, troubles sensitifs subjectifs (intensité, type et facteurs déclenchants éventuels), troubles de l'équilibre, crampes, tremblement, manifestations suggestives d'une dysautonomie (troubles génito-urinaires, accélération du transit, malaises évocateurs d'hypotension orthostatique, troubles vasomoteurs, hypo ou hypersudation) ; et il précise les modalités évolutives (installation aiguë/subaiguë/chronique, évolution progressive/à rechutes). L'examen clinique recherche des arguments objectifs en faveur d'une neuropathie périphérique: troubles sensitifs objectifs, aréflexie tendineuse, déficits moteurs, amyotrophie. Il peut mettre en évidence des signes orientant vers une neuropathie héréditaire : pieds creux, amyotrophie péronière ("mollets de coq"), cyphoscoliose. Il précise la distribution spatiale des troubles : symétrie ou asymétrie, atteinte d'un ou plusieurs troncs nerveux, atteinte distale exclusive ou distale et proximale. Il détermine en outre les modalités de l'atteinte sensitive : troubles sensitifs profonds (atteinte des grosses fibres myélinisées), déficit thermoalgique isolé (atteinte des petites fibres myélinisées et des fibres amyéliniques). L'examen d'un patient suspect de neuropathie périphérique doit enfin être complété par un examen général qui peut parfois utilement orienter vers une étiologie précise.

3) Examen électrophysiologique

Il est essentiel d'en connaître les grands principes et les limites, la limite principale étant que l'étude des vitesses de conceptions nerveuses ne renseigne que sur le fonctionnement des fibres les plus rapides, c'est à dire les fibres myélinisées de gros calibre. Ainsi, les vitesses de conduction et les amplitudes motrices ou sensitives peuvent être normales en cas d'atteinte élective des petites fibres myélinisées et/ou des fibres amyéliniques. L'étude des vitesses de conduction motrice (stimulo-détection) s'effectue en stimulant électriquement les troncs nerveux en différents points de leur trajet, et en recueillant un potentiel moteur en surface, sur les muscles

innervés par les nerfs stimulés. Les paramètres enregistrés sont : l'amplitude du potentiel moteur (exprimée en millivolts), la latence distale (c'est la latence exprimée en millisecondes entre la stimulation la plus distale et le début de l'apparition du potentiel musculaire), la vitesse de conduction motrice (obtenue en divisant la distance entre deux points de stimulation par la différence des latences obtenues: $d / \Delta t$; unité : le mètre / seconde), la latence des ondes F : ce sont des ondes tardives, qui donnent des indications sur la conduction proximale. L'étude des vitesses sensitives s'effectue par stimulation des fibres sensitives d'un tronc nerveux en un point de son trajet, et enregistrement d'un potentiel sensitif en un autre point, sur le même tronc nerveux. Les paramètres enregistrés sont : l'amplitude du potentiel sensitif (en microvolts), la vitesse de conduction sensitive (en mètres / seconde) obtenue en divisant la distance entre stimulation et recueil par la latence d'obtention du potentiel.

L'examen de stimulo-détection, en plus de confirmer et topographier l'atteinte du système nerveux périphérique, permet d'en apprécier de façon non invasive le processus physiopathologique. La myéline engainant de façon discontinue les fibres nerveuses assure une conduction saltatoire rapide de l'influx nerveux en agissant comme un "isolant". C'est pourquoi, schématiquement, une neuropathie démyélinisante se traduira par une réduction des vitesses de conduction, et un relatif respect de l'amplitude des potentiels moteurs (sauf lorsque de nombreuses fibres ont dégénéré). La présence de blocs de conduction ou d'aspects de dispersion temporelle des potentiels est très évocatrice de démyélinisations segmentaires. Au contraire, une neuropathie axonale se traduit généralement par une diminution d'amplitude des potentiels moteurs, avec un relatif respect des vitesses de conduction (sauf si la perte en fibres myélinisées de gros calibre, fibres les plus rapides, est très importante).

L'électromyogramme (ou examen de détection à l'aiguille) se déroule en introduisant dans les muscles à étudier une aiguille de petit calibre et à enregistrer les activités musculaires spontanées (de repos) et lors d'efforts de contraction volontaire. La présence d'activités musculaires au repos (fibrillation) traduit habituellement une dénervation active, c'est à dire la présence de fibres musculaires qui ont perdu récemment ou sont en train de perdre leur innervation. Les aspects observés sur les tracés d'effort renseignent sur l'étendue de la perte en fibres nerveuses (la réduction des unités motrices enregistrables étant directement liée à la perte en fibres

nerveuses motrices), c'est pourquoi cette partie de l'examen a une valeur pronostique.

Au terme du premier bilan que constituent l'examen clinique et l'exploration électrophysiologique, le clinicien doit, dans le meilleur des cas être en mesure de porter un diagnostic électro-clinique, précisant le mode d'installation et l'évolution des symptômes et signes, le type de fibres nerveuses atteintes, la distribution des lésions, le processus pathologique supposé et la sévérité de l'atteinte.

4) La biopsie nerveuse ou neuro-musculaire

L'examen histopathologique du nerf périphérique a perdu de son intérêt pour le diagnostic de la plupart des neuropathies héréditaires, où il est supplanté par la génétique moléculaire, et dans les PIDC, où l'analyse électro-clinique combinée à celle du LCR peut le plus souvent suffire pour le diagnostic. Dans ces neuropathies, la biopsie garde cependant un grand intérêt pour les cas atypiques. Parmi les principales indications actuelles de la biopsie nerveuse, on peut citer :

- recherche de vascularite, généralement devant une mononeuropathie multiple ou une polyneuropathie axonale d'évolution rapide et sévère accompagnée d'un syndrome inflammatoire biologique (on prélèvera alors souvent un fragment de muscle en même temps que de nerf pour augmenter le rendement de l'examen).
- recherche d'amylose devant un contexte évocateur : neuropathie axonale d'étiologie indéterminée avec atteinte préférentielle des petites fibres et signes de dysautonomie.
- affirmer une infiltration lymphomateuse, surtout si altération de l'état général et neuropathie douloureuse.
- confirmation d'une lèpre ou d'une sarcoïdose.
- dépôts endoneuraux d'immunoglobuline

5) La biologie

(a) Examens de base

Un certain nombre d'examens simples peuvent permettre de mettre en évidence une étiologie ou au moins d'orienter vers certaines causes. Ce bilan peut comprendre :

NFS plaquettes, VS, ionogramme sanguin, urée, créatinine, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gammaGT, glycémie a jeun et post prandiale, électrophorèse des protéines sériques ou des urines avec immunofixation, folates, B12, T4, TSH us, sérologie VIH, radiographie de thorax.

(b) Bilan approfondi

Il sera réalisé selon le contexte général et le type de la neuropathie

- Sérologies

VIH, Borrélia: si contexte évocateur de méningoradiculonévrite après morsure de tique. Hépatite B: surtout utile dans un contexte de mononeuropathie multiple si panartérite noueuse suspectée. Hépatite C: si mononeuropathie multiple ou neuropathie axonale sensitive, surtout en cas de cryoglobulinémie. Campylobacter jejuni: en cas de suspicion de syndrome de Guillain-Barré.

- Examens immunologiques

Anticorps antinucléaires, anticorps anti-DNA, anticorps anti-SSA, anti-SSB, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA), enzyme de conversion de l'angiotensine: ces examens sont intéressants pour rechercher une maladie de système ou une vascularite associée à la neuropathie.

- Ponction lombaire

Elle présente trois intérêts principaux:

- étayer un diagnostic de polyradiculonévrite aiguë ou chronique dysimmune en montrant une hyperprotéinorachie isolée (dissociation albumino-cytologique).
- rechercher une méningite lymphocytaire associée à la neuropathie (dans le cadre d'une méningoradiculonévrite), et la présence éventuelle de microorganismes par sérologie ou PCR (borréliose)
- mettre en évidence des cellules anormales, notamment si suspicion de lymphome malin avec infiltration radiculaire et aussi des dépôts anormaux

(c) Autres

Selon le contexte, on peut être amené à pratiquer divers examens tels que scanner thoraco-abdomino-pelvien, radiographies du squelette, biopsie ostéo-médullaire à la recherche d'un cancer solide ou d'un lymphome malin ; biopsie des glandes salivaires accessoires (pour confirmer un diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren ou d'amylose) ; recherche d'anticorps anti-HU (si neuropathie sensitive subaiguë supposée paranéoplasique).

Une étude génétique sera également réalisée en fonction du contexte : histoire familiale, pieds creux, cyphoscoliose, amyotrophie péronière sévère chez un adulte jeune...

II. RAPPELS SUR LES DYSGLOBULINEMIES

A. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

1) Définition

Une gammapathie monoclonale est définie par la sécrétion d'une immunoglobuline de structure normale par un clone de cellules lymphoïdes. Elle est dite de signification indéterminée lorsque toute hémopathie maligne (myélome multiple, maladie de Waldenström, amylose, lymphome, leucémie lymphoïde chronique) a été éliminée par les examens habituels tels que la ponction sternale ou la biopsie ostéo-médullaire. Elle touche 1% de la population entre 60 et 70 ans et plus de 10% de la population après 80 ans. La surveillance régulière est recommandée car elle évolue dans 10% des cas vers un myélome multiple (1% par an). Elle se définit par une protéine monoclonale de taux sérique inférieur à 30 g/l, une plasmocytose inférieure à 10 % dans la moelle, l'absence de lésions osseuses lytiques, d'anémie, d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale. Ce type de dysglobulinémie est celui qui est le plus fréquemment associé à une neuropathie périphérique, l'immunoglobuline peut être une IgM, une IgG ou une IgA

2) MGUS IgM

Lorsqu'une gammapathie monoclonale bénigne est associée à une neuropathie périphérique, la gammapathie est le plus souvent de type IgM, et on estime qu'environ 50 à 90% des dysglobulinémies monoclonales IgM associées à une neuropathie périphérique ont une spécificité pour la glycoprotéine associée à la myéline (MAG).

(a) Signes cliniques

Les neuropathies sont révélées dans trois quarts des cas par des paresthésies des extrémités, affectant volontiers au début les membres inférieurs, bien qu'une atteinte inaugurale des membres supérieurs soit possible [3]. On retrouve fréquemment une ataxie à la marche souvent sévère et un tremblement postural intentionnel prédominant aux membres supérieurs dans 33 à 90 % des cas [4 ;5]. Les crampes et les douleurs sont plus rares [6].

L'examen clinique met en évidence une aréflexie avec des troubles discrets de la sensibilité superficielle en gants et chaussettes de même qu'une atteinte de la sensibilité profonde proprioceptive et vibratoire. En général les signes moteurs n'apparaissent que secondairement et s'aggravent lentement ; ils ne prédominent au début qu'exceptionnellement [7]. Le déficit moteur est distal, intéressant surtout les loges antéro-externes des jambes, symétrique avec parfois une amyotrophie (30% des cas).

(b) Electrophysiologie

La neuropathie démyélinisante associée à une dysglobulinémie IgM avec activité anti-MAG présente le plus souvent des caractéristiques électrophysiologiques très particulières [8] : ralentissement des vitesses de conduction motrice, allongement des latences distales motrices et des ondes F. Ces anomalies contrastent avec la discrétion ou l'absence de déficit moteur clinique. L'amplitude des potentiels moteurs est réduite au niveau des membres inférieurs, mais le plus souvent normale aux niveaux des membres supérieurs. Il n'existe habituellement pas de blocs de conduction, ni de phénomènes de dispersion [9]. La caractéristique électrophysiologique est la prédominance distale des ralentissements de la conduction nerveuse qui se traduit par l'abaissement significatif (inférieur à 0,25) de l'Index de Latence Terminale (distance distale/ vitesse de conduction motrice / latence motrice distale), ce qui permet de les différencier des neuropathies démyélinisantes héréditaires (CMT 1A), où le ralentissement est uniforme et des PIDC où le ralentissement est à prédominance proximale [10 ;11].

(c) Examens de laboratoire

- Biologie

Dans plus de 80% des cas est constaté à l'immunoélectrophorèse un pic monoclonal à chaîne légère IgM kappa. Ce sont surtout ces cas dont l'IgM a une activité anti-MAG. Une gammopathie biclonale de type IgM et IgG peut être observée. De façon systématique on recherche dans le sérum, chez les patients présentant une dysglobulinémie monoclonale et une neuropathie, des anti-corps anti-MAG et antiglycolipides.

- LCR

La protéinorachie est élevée dans la majorité des cas, en moyenne 1g/ l sans dépasser 2g /l. On ne retrouve pas de réaction cellulaire [12], mais une augmentation des gammaglobulines et la présence de la protéine monoclonale est fréquente. Une pléïocytose du LCR est exceptionnelle [6].

- Immunofluorescence indirecte

Il s'agit d'une technique qui peut être réalisée sur du nerf périphérique humain normal congelé. Dans le cas où il existerait une réactivité de l'IgM avec la myéline, correspondant le plus souvent à une réactivité anti-MAG, on constate à l'examen microscopique un marquage annulaire de toutes les gaines de myéline qui est plus accentué dans les régions périaxonales et de la périphérie myélinique [13 ;14].

- Biopsie nerveuse

Lorsqu'il existe les critères cliniques et/ou électrophysiologiques et/ou que la recherche d'anticorps anti-mag, d'anti-SGPG ou SGLPG a été positive, la biopsie nerveuse n'est pas nécessaire au diagnostic.

- ◊ Etude en paraffine

Habituellement il n'y a pas d'anomalie significative visible.

◇ Immunofluorescence directe

Cette technique doit être utilisée sur du matériel congelé et non pas du nerf inclus en paraffine, compte tenu de la très grande autofluorescence du nerf. On observe, le plus souvent une fixation de l'immunoglobuline monoclonale au niveau de la périphérie de la gaine et dans la région périaxonale.

◇ Etude en coupes semi-fines et en microscopie optique

On constate une diminution significative des fibres myélinisées qui concerne plus volontiers celle de grand diamètre. En effet, associée aux lésions de démyélinisation remyélinisation avec présence de gaines de myéline anormalement fines par rapport au diamètre axonal, est constatée une atteinte axonale d'intensité variable. Il existe assez souvent des aspects attestant d'une hypermyélinisation focale de type tomaculaire [15]. De plus en fonction de l'ancienneté de l'évolution peuvent s'observer d'assez nombreuses formations schwanniennes en bulbes d'oignons autour des fibres en voie de remyélinisation.

◇ En microscopie électronique

Les élargissements des lamelles myéliniques, souvent les plus périphériques, sont les lésions les plus caractéristiques, presque constamment retrouvées ; il faut parfois les rechercher patiemment, car elles peuvent être discrètes, concernant simplement une ou deux lamelles myéliniques. Les lignes denses majeures sont anormalement espacées du fait de la dilatation régulière de leurs intervalles, qui contiennent alors un matériel finement granuleux. La ligne dense mineure disparaît ou paraît dédoublée, ces deux demi-feuillets conservant alors un rapport normal avec la ligne dense majeure. Ces aspects correspondent aux fibres myélinisées marquées positivement lors de l'immunofluorescence directe. Dans quelques rares cas, les élargissements ont pu être détectés plusieurs années avant l'apparition de la gammopathie monoclonale. [16]. Les anticorps anti-MAG pourraient bloquer la compaction myélinique par l'intermédiaire des molécules d'adhésion cellulaire ; cette polyneuropathie démyélinisante serait déclenchée par un dysfonctionnement des interactions cellules de Schwann-axones, longueur-dépendant, atteignant donc initialement les fibres les plus longues, ce qui explique que les premiers symptômes

apparaissent au niveau des membres inférieurs. De tels élargissements des lamelles myéliniques, s'ils sont très caractéristiques de ce type de neuropathie IgM associée à une activité anti-MAG, ne sont pas spécifiques. Ils sont habituellement rencontrés au cours des neuropathies associées à une IgM de type MGUS ou une maladie de Waldenström [17] ; ils ont pu aussi être décrits au cours du syndrome de Guillain-Barré [18], ce qui atteste de leur non-spécificité absolue.

(d) Evolution

Les neuropathies démyélinisante évoluent le plus souvent de façon progressive, sur plusieurs années, avec majoration lente du déficit moteur, sans qu'il y ait de différence nette entre dysglobulinémie bénigne et maligne.

(e) Traitement

Il n'est pas certain que tous les patients présentant une neuropathie de ce type associée à une dysglobulinémie non maligne doivent être traités. En effet les troubles sont essentiellement sensitifs, modérés et d'évolution lente ; les thérapeutiques proposées (échanges plasmatiques, chimiothérapie immunosuppressive, corticothérapie, immunoglobulines intraveineuses, interféron alfa, anticorps anti CD 20, etc...) peuvent être responsables d'effets secondaires et n'ont pas réellement prouvé leur efficacité. C'est au cas par cas que sera décidé qui, quand et comment traiter.

3) MGUS IgG

Les neuropathies associées aux MGUS à IgG ont des caractères hétérogènes tant sur le plan clinique, biologique, électrophysiologique qu'histopathologique. [19 ;20 ;21 ;22 ;23 ;24 ;25]. Certains auteurs émettent l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique commun entre PIDC idiopathique et PIDC associées à une MGUS IgG, au cours de laquelle l'immunoglobuline monoclonale n'aurait pas de rôle délétère, mais pourrait n'être qu'un marqueur plus ou moins précoce d'un mécanisme dysimmun possible, d'autant plus que la neuropathie précède fréquemment l'apparition de la gammopathie.

(a) Signes cliniques

Les neuropathies peuvent être classées en deux groupes distincts : d'une part les neuropathies démyélinisantes progressives ou à rechutes, survenant volontiers chez les plus jeunes sujets, assimilables à des PIDC et d'autre part, les neuropathies axonales chroniques essentiellement sensibles, survenant chez les sujets plus âgés et pour lesquelles le lien entre neuropathie et gammopathie n'est pas clairement établi. Dans 60% des cas il s'agit d'une forme démyélinisante [22;25;26], l'installation des symptômes est subaiguë ou chronique, débutant généralement par des paresthésies des extrémités, s'étendant de façon ascendante chez un sujet plutôt masculin de 50-55 ans. La neuropathie évolue vers un tableau d'atteinte sensitivomotrice ou plus rarement sensitive pure généralisée et grossièrement symétrique avec aréflexie. L'ataxie si elle est présente est beaucoup moins marquée que dans les MGUS à IgM [22;27]. La neuropathie peut occasionnellement prendre un caractère multifocal [22 ;28] et les nerfs crâniens sont rarement touchés [20 ; 28]. L'évolution ultérieure se fait sur un mode chronique ou à rechutes (30 à 70% des cas selon les séries), et le degré d'incapacité atteint par les patients au bout de quelques années est jugé modéré à sévère [22 ;25 ;28 ;29]. Les formes axonales concernent environ 40% des patients et semblent toucher des sujets plus âgés, 70 ans en moyenne [22 ;25]. La neuropathie est alors chronique, d'installation insidieuse et à très nette prédominance sensitive [30 ;31] les symptômes les plus fréquents sont des engourdissements ou des paresthésies, associés ou non à des troubles de l'équilibre [22 ; 31]. L'examen clinique est souvent pauvre, en dehors des troubles sensitifs distaux à tous les modes, grossièrement symétriques et d'une aréflexie achilléenne. L'atteinte des membres supérieurs est plus fréquente que dans les neuropathies axonales chroniques dites idiopathiques [32].

(b) Electrophysiologie

Les formes démyélinisante des neuropathies associées aux MGUS IgG semblent ne pas différer au plan électrophysiologique des PIDC idiopathiques [33]. Les vitesses de conduction sont généralement ralenties de façon significative aux quatre membres et les latences des ondes F sont le plus souvent allongées ou absentes. Les latences distales sont allongées mais de façon moindre qu'au cours des

neuropathies associées au MGUS avec activité anti-MAG. On retrouve relativement fréquemment des blocs de conduction. Le degré d'atteinte axonale associée est variable comme lors des PIDC idiopathiques et l'examen de détection à l'aiguille montre que rarement la présence de signes de dénervation active, sous la forme de potentiels de fibrillation.

Les formes axonales des neuropathies associées aux MGUS IgG se caractérisent essentiellement par une diminution d'amplitude des potentiels sensitifs prédominant aux membres inférieurs, avec une atteinte motrice minime, voire nulle dans la majorité des cas [21 ;22 ;31] On retrouve plus fréquemment des signes de dénervation active (fibrillation et potentiels lents de dénervation) [32]

(c) Etude du LCR

L'étude du LCR montre fréquemment une hyperprotéïnorachie avec parfois la mise en évidence de l'immunoglobuline G, correspondant au transudat de l'IgG.

(d) Biopsie

Les PIDC associées aux MGUS IgG ne semblent pas notablement différer au plan morphologique des PIDC idiopathiques comme l'ont montré Vital et coll. dans une série comprenant des PIDC associées ou non à des MGUS[34]. L'étude morphologique montre de façon constante des aspects de démyélinisation segmentaire et de prolifération schwannienne en bulbes d'oignons, et la présence fréquente de macrophages envahissant et détruisant les gaines de myéline. Les mêmes auteurs ont également montré des différences significatives entre ces patients et des malades présentant une MGUS IgM avec activité anti-MAG, ces derniers présentant de façon quasi-constante les classiques aspects d'élargissement des lamelles myéliniques[35]. Par ailleurs, Eurelings et coll. trouvent un nombre plus élevé de cellules T dans le nerf de patients avec neuropathie démyélinisante et dysglobulinémie IgG, que chez des témoins ou des patients avec MGUS-IgM, soulignant, là encore, le caractère inflammatoire de la neuropathie [36 ;37]. De façon intéressante, les mêmes auteurs montrent une corrélation entre l'augmentation du nombre de cellules T dans le nerf de patients avec neuropathie axonale et gammopathie (isotype IgM ou IgG), et la réponse à un traitement corticoïde[37 ;38]

En dehors de ces séries très bien documentées sur le plan morphologique, les séries anciennes, beaucoup plus hétérogènes et comprenant rarement une étude histopathologique complète ont montré en proportions variables des neuropathies démyélinisantes inflammatoires ou des neuropathies considérées comme primitivement axonales avec des aspects non spécifiques de perte en fibres myélinisées [39 ;40]. Il faut noter que les apports de l'immunofluorescence directe ou indirecte pour montrer un lien entre la gammopathie et la neuropathie restent modestes.

(e) Evolution

L'évolution est en générale lente et progressive aussi bien dans les formes démyélinisantes qu' axonale. L'évolution à rechutes caractérise essentiellement les formes démyélinisantes assimilables aux PIDC idiopathiques.

(f) Traitement

Le traitement fréquemment utilisé dans ces neuropathies associées à des MGUS à IgG sont les corticoïdes, les immunoglobulines par voie intraveineuse, les immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide et l'azathioprine comme pour les PIDC idiopathiques [22;41;42;43;44]. Une étude a également montré un effet significatif à court terme des échanges plasmatiques plus marqué chez les patients atteints de neuropathies associées à une MGUS IgG par rapport à ceux atteints d'une MGUS IgM[45]. Dans 60 % des cas on note une réponse favorable à un voire à l'association de ces traitements [46], dont 80 % dans les formes démyélinisantes contre 20 % dans les formes axonales.

4) MGUS IgA

Les cas rapportés de neuropathies associées à une MGUS IgA sont beaucoup plus rares que pour les iso types M et G, il n'est donc pas possible de dégager un profil clinique. La neuropathie peut être à prédominance motrice ou sensitive, de forme axonale ou démyélinisante avec une réponse aux différents traitements extrêmement variable. On préfère classer les neuropathies comme les neuropathies associées à une MGUS IgG en fonction de leur mécanisme pathologique supposé, soit axonal, soit démyélinisant. L'association d'une neuropathie avec une MGUS quel que soit

son type, doit faire renouveler périodiquement les examens hématologiques car l'évolution vers une dysglobulinémie maligne est possible.

B. Le Myélome multiple ou maladie de Kahler

Le myélome multiple est une affection maligne, caractérisée par une prolifération monoclonale d'une lignée plasmocytaire médullaire supérieure à 10% et la sécrétion sérique d'une immunoglobuline unique monomoléculaire ou immunoglobuline monoclonale supérieure à 30 g/l. L'immunoglobuline est le plus fréquemment une IgG mais peut être une IgA et rarement une IgD. Les manifestations cliniques sont diverses (douleurs osseuses, fractures spontanées, tumeurs, géodes à l'emporte pièce, décalcification diffuse ou lésions condensantes sur les iconographies, altération de l'état général, vitesse de sédimentation élevée, hyperprotidémie, protéinurie, hypercalcémie, anémie ...). On classe les myélomes sur des critères radiologiques en ostéocondensants et ostéolytiques. Les myélomes malins peuvent prendre d'autres formes comme le myélome à chaîne légère où l'on retrouve la présence de chaînes légères par électrophorèse dans les urines des 24 heures et le plasmocytome solitaire qui est une prolifération plasmocytaire unique osseuse ou extra osseuse.

1) Myélome ostéolytique

(a) Signes cliniques

L'association neuropathie périphérique et myélome ostéolytique reste assez rare et représente moins de 5% des cas [47], même si l'atteinte infraclinique semble beaucoup plus fréquente [48]. Ces neuropathies forment un groupe relativement hétérogène du fait des mécanismes physiopathologiques différents [47;48 ;49]. On retrouve le plus fréquemment des polyneuropathies sensitivo-motrices à prédominance distale [47;50;51;52] ; on peut constater aussi des neuropathies motrices, sensibles ou des atteintes de la corne antérieure. La neuropathie est généralement diagnostiquée après la découverte de la pathologie hématologique. La survenue d'une neuropathie ascendante subaiguë ou chronique par atteinte des

petites fibres doit d'abord faire évoquer une amylose compliquant le myélome, et un tableau asymétrique, une neuropathie infiltrative, une fois qu'une neurotoxicité iatrogénique due notamment à la Thalidomide a été éliminée. [53 ;54 ;55] L'atteinte des nerfs crâniens a été rapportée et correspond le plus souvent à une ostéolyse de la base du crâne.

(b) Electrophysiologie

L'atteinte est axonale avec diminution des amplitudes des potentiels moteurs et sensitifs, associée parfois à des potentiels de fibrillation [56]. Les vitesses de conduction sont ralenties de façon variable et modérée et les tableaux de type PIDC sont rares [47 ;52 ;56 ;57 ;58 ;59].

(c) Biopsie

Les données sont hétérogènes en dehors des cas où l'amylose s'associe à la pathologie hématologique [47 ;59;60]. L'atteinte axonale peut être isolée, parfois massive ou associée à des signes de démyélinisation. [47 ;57 ;59]

(d) Evolution et traitement

Le traitement du myélome semble n'avoir que peu d'impact sur l'évolution de la neuropathie qui lui est associée. Dans les rares cas où la neuropathie est démyélinisante et évolue pour son propre compte elle réagit aux traitements habituels comme dans les formes idiopathiques. [57]

2) Myélome ostéocondensant

(a) Aspects cliniques

Les myélomes ostéocondensants sont rares, ils ne représentent que 3% des myélomes et sont spécifiques des POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes). Ils sont associés dans 50% des cas à une neuropathie périphérique [51]. La neuropathie est fréquemment révélatrice de la maladie hématologique, elle est le plus souvent symétrique, sensitivo-motrice à prédominance motrice, débutant de façon subaiguë ou chronique par des troubles de

la sensibilité superficielle en gants et en chaussettes, et de la sensibilité proprioceptive. L'atteinte motrice s'installe ensuite ou de façon concomitante, rapidement sévère entraînant une incapacité fonctionnelle marquée dans la majorité des cas [61].

(b) LCR

On retrouve une hyperprotéinorachie de façon constante que la neuropathie soit isolée ou associée aux autres critères du syndrome de POEMS. Dans la majorité des cas la gammopathie monoclonale est de type IgG ou IgA et la chaîne légère est de type lambda, ce qui est en faveur de son implication dans la pathogénie de la neuropathie.

(c) Electrophysiologie

L'examen retrouve le plus souvent des signes de démyélinisation, avec ralentissement des vitesses de conduction motrice et sensitive et un allongement des latences distales et des ondes F [51;58 ;62 ;63 ;64], faisant entrer la neuropathie dans le cadre des PIDC. Les blocs de conduction sont plus rares qu'au cours des PIDC idiopathiques [64].

(d) Biopsie

L'aspect est généralement celui d'une neuropathie mixte axonale et démyélinisante primitivement avec réduction de la densité des fibres myélinisées. Des aspects de décompactions de myéline ont été décrits dans un nombre significatif de cas. Il faut souligner l'absence constante de lésions de démyélinisation secondaire à l'invasion de la fibre nerveuse par un histiocyte macrophagique, ce qui est un bon élément de diagnostic différentiel avec une PIDC.

(e) Evolution et traitement

Le traitement fait appel aux agents cytotoxiques, principalement alkylant, tel que le melphalan, associé à la corticothérapie [65;66], ou à une chimiothérapie à hautes doses associée à une auto greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les

POEMS réfractaires aux thérapeutiques classiques [66]. L'efficacité de certains radio-isotopes a été récemment rapportée [67]. La neuropathie responsable de la grabatisation (60% des POEMS dans une série japonaise) peut s'améliorer de façon spectaculaire ce qui permet l'allongement significatif de la durée de vie des patients [68].

C. Plasmocytome solitaire

Il s'agit d'une prolifération plasmocytaire localisée sur les os longs dans les cas de plasmocytome osseux ou de localisation aérodigestive supérieure dans les cas de plasmocytome extra osseux. La polyneuropathie permet le plus souvent la découverte de la pathologie hématologique.

L'étude du LCR retrouve une hyperprotéinorachie, l'électrophysiologie révèle un aspect de lésions mixtes axonales et démyélinisantes. La neuropathie est en général sévère et évolue en quelque mois ou années sans traitement d'un seul tenant vers une tétraplégie. Le traitement de choix est l'irradiation des lésions osseuses qui permet d'obtenir une rémission clinique et hématologique pouvant être prolongée et supérieure à 10 ans. Les corticoïdes sont particulièrement efficaces et la chimiothérapie seule est sans effet.

D. Maladies lymphoprolifératives

Habituellement dans ce type de processus la dysglobulinémie IgM monoclonale a un taux très supérieur à 5 g/l (taux normal entre 0,52 et 2,3 g/l), secondairement par définition à une prolifération anormale de cellules malignes dans la moelle osseuse, en principe supérieur à 10%. On retrouve le lymphome malin non hodgkinien qui se définit comme une prolifération monoclonale maligne de cellules lymphoïdes de degrés de maturation variable, à point de départ périphérique. Lorsque le lymphome est de type B, il peut être à l'origine de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'envahissement lymphoïde malin sur un fragment biopsique, ganglionnaire le plus souvent. On compte également la maladie de Waldenström qui est une hémopathie lymphoïde B, d'évolution chronique, monoclonale, caractérisée par une infiltration lympho-

plasmocytaire médullaire et une Ig monoclonale de type IgM supérieur à 5 g/l. C'est une maladie monoclonale, d'allure hétérogène du fait d'une différenciation plus ou moins avancée. L'atteinte médullaire est constante contrairement aux tissus hématopoïétiques périphériques. Et enfin, la leucémie lymphoïde chronique qui se présente comme une accumulation d'un clone de lymphocyte murs, issus d'un clone médullaire, dans le tissu lymphoïde. C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte.

Les neuropathies observées dans de tels contextes ne constituent pas un groupe homogène clinique, ce qui est compréhensible puisque la présentation clinique, d'ailleurs parfois révélatrice de la maladie, dépend avant tout du mécanisme lésionnel, qui peut être varié: mécanisme dysimmunitaire notamment activité anti-MAG de l'IgM, prolifération de cellule lymphomateuses au niveau de l'endonevrie, dépôts d'immunoglobulines pathologiques, cryoglobulinémie, exceptionnel amylose, neuropathies de type Guillain-Barré ou polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire chronique dans un contexte de dépression immunitaire, rôle d'une chimiothérapie éventuellement associée. De plus le contexte d'affection maligne peut aussi déterminer, en tant que telles des neuropathies périphériques de mécanismes variés et non spécifiques tels que les carences, les troubles métaboliques, les lésions post-radiation etc. Sur le plan neuropathologique il s'agit le plus souvent d'un processus démyélinisant, avec atteinte axonale modérée se traduisant par une polyneuropathie sensitive ou sensitivo motrice.

E. Amylose

Il ne s'agit pas d'une cause de gammopathie mais d'une complication grave qui la fait ranger par certains auteurs avec les gammopathies monoclonales malignes. L'amylose est constituée de fragments polypeptidiques de chaînes légères d'immunoglobulines se déposant dans les tissus, où ils prennent une configuration filamentaire bêta-plissée insoluble, reconnaissable par la coloration au rouge Congo. Différents tissus peuvent être touchés et les atteintes cardiaques, rénales et nerveuses font toute la gravité de cette affection. Le diagnostic d'amylose systémique repose sur la mise en évidence de dépôts amyloïdes à la biopsie du rectum, du rein, des glandes salivaires accessoires, de graisse péri-ombilicale ou du

nerf périphérique. La neuropathie amyloïde a presque toujours les caractéristiques d'une polyneuropathie axonale ascendante progressive avec atteinte préférentielle des petites fibres se traduisant par des troubles de la sensibilité thermoalgique souvent associés à une dysautonomie.

III. RAPPELS SUR LES MECANISMES LESIONNELS DES NEUROPATHIES ASSOCIEES A DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES

A. Neuropathies de mécanisme dysimmunitaire

1) Neuropathies associées à une IgM avec activité anti-MAG

Nous avons développé ce mécanisme lésionnel au chapitre II dans les dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée à IgM.

2) Neuropathies associées à une IgM sans activité anti-MAG : CANOMAD

CANOMAD signifie "Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, Agglutination and Disialosyl anti-bodies".

(a) Signes cliniques

L'élément clinique dominant est l'atteinte de la sensibilité profonde, associée à une préservation relative de la force musculaire et des sensibilités superficielles. Il existe donc une ataxie gênante, avec parfois des mouvements anormaux de type pseudo-athétosique, des troubles de la sensibilité vibratoire et du sens de position des articulations, associés à une abolition des ROT. Malgré l'absence de troubles

moteurs au niveau des membres, il y a souvent une atteinte motrice bulbaire, associant ophtalmoplégie externe, dysphagie, dysarthrie et plus rarement faiblesse des muscles respiratoires. L'évolution est soit progressive soit à rechutes.

(b) Signes électrophysiologiques

Il s'agit essentiellement d'une diminution nette ou d'une absence des potentiels d'action sensitifs. Les vitesses de conduction nerveuse sont proches de la normale, de même que les latences motrices distales et les ondes F.

(c) Biopsie nerveuse

Les rares études de biopsie nerveuse objectivent une raréfaction des grosses fibres myéliniques secondaire à une atteinte démyélinisante chronique. Un cas autopsique a été rapporté [69], les auteurs ont décrit une diminution du nombre de neurones des ganglions rachidiens postérieurs et une démyélinisation des cordons postérieurs. Ces anticorps antidisialosyl anti-GD2, GD3, GD1b, GT1b, GT1a, GQ1B, GD1a, GM3 pourraient se fixer sur les structures nerveuses périphériques comme les neurones des ganglions rachidiens postérieurs, les axones, les gaines de myéline les nœuds de Ranvier les fuseaux musculaires et les terminaisons motrices nerveuses. Il n'a jamais été mis en évidence de dépôts d'immunoglobulines ou du complément dans le nerf de ces patients.

(d) Biologie

Une dysglobulinémie monoclonale IgM est toujours présente. Il existe chez certains patients une activité agglutinine froide qui peut expliquer l'aggravation des fonctions sensitives et motrices lors des épisodes de froids. En effet les anticorps IgM antigangliosides et antidisialosyl ont une activité qui augmente à basse température.

(e) Traitement

Quelques cas semblent avoir été améliorés par des échanges plasmatiques ou des immunoglobulines intraveineuses, et d'autres n'ont pas répondu à ces traitements ou même se sont détériorés

3) Neuropathie associée à une IgM avec une activité anti-sulfatide.

L'activité anti-sulfatide est retrouvée chez 5% des patients présentant une neuropathie et une dysglobulinémie de type MGUS IgM. Il convient de noter qu'un nombre significatif de patient présentant une neuropathie sans dysglobulinémie ont une activité anti-sulfatide retrouvé dans leur sérum.

(a) Clinique

La plupart des malades ont une neuropathie chronique progressive sensitive ou sensitivomotrice. Dans les cas où la neuropathie est associée à une IgM monoclonale, les examens électrophysiologiques et immunopathologiques retrouvent une atteinte soit de type axonale soit de type démyélinisante.

(b) Biopsie

L'examen en microscopie électronique a pu objectiver des élargissements des lamelles de myélines comparables à ceux que l'on observe dans les cas avec activité anti-MAG [70]. Les examens immunopathologiques retrouvent la présence d'IgM au niveau des gaines de myéline ainsi que du complément C3d. Il faut noter que la myéline pourrait ne pas être la seule cible des anticorps car on les retrouve dans quelques cas fixés au niveau des ganglions rachidiens postérieurs

4) Neuropathie associée à une IgM avec une activité antichondroïtine sulfate

Les neuropathies sont généralement de type axonal et sont exceptionnelles. Il s'agit de neuropathie d'atteinte chronique sensitivo-motrice ou à prédominance sensitive et distale.

5) Neuropathie associée à une IgM avec une activité antiprotéines du cytosquelette

Quelques cas de neuropathie périphérique associée à une IgM monoclonale ont été rapportés. Elles ne présentent pas d'homogénéité clinique ou histologique, ce qui peut faire discuter la réelle pathogénie de ces anticorps

6) Neuropathie associée à une IgM ne réagissant pas aux antigènes neuraux.

Chez près d'un tiers des patients présentant une neuropathie associée à une dysglobulinémie monoclonale IgM aucune activité anti-nerf n'a pu être détectée. Il se peut que soit l'activité anticorps du sérum n'est pu être détecté soit que l'activité soit encore inconnue.

7) Neuropathie des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques associées à une dysglobulinémie monoclonale

Devant toute neuropathie initialement démyélinisante un syndrome de Guillain-Barré ou une PIDC doit être envisagé. Il a été observé plusieurs cas de PIDC associés à une dysglobulinémie monoclonale. Les signes cliniques, électrophysiologiques sont similaires à ceux des PIDC habituelles. Néanmoins il apparaît que les signes sensitifs seraient plus marqués dans les formes associées à une dysglobulinémie à IgM et que la neuropathie ne serait pas précédée d'un épisode infectieux. Du point de vue histologique les lésions sont identiques que la neuropathie soit ou pas associée à une dysglobulinémie monoclonale (démyélinisation des axones sans élargissement des gaines de myéline ou dépôts d'Ig)

Le traitement consiste aux échanges plasmatiques, aux immunoglobulines ou à la corticothérapie.

8) Neuropathies paranéoplasiques

Les neuropathies paranéoplasiques inflammatoires, avec anticorps spécifiques comme celles rencontrées dans le cadre d'une tumeur solide, paraissent exceptionnelles

B. Neuropathie par prolifération de cellules lymphomateuses intranerveuses

Différentes formes cliniques de neuropathies peuvent être observées : au cours des lymphomes non hodgkiniens sécrétant une dysglobulinémie à IgM : polyneuropathie, polyradiculoneuropathie, mononeuropathie multiple, mononeuropathie. La neuropathie est parfois révélatrice du lymphome. La biopsie peut mettre en évidence des cellules malignes sécrétant l'IgM mais elles peuvent être sous estimées car tous les patients ne sont pas biopsiés et que la biopsie peut être réalisée sur du tissu sain (caractère multifocal des infiltrats lymphomateux) [71].

C. Neuropathie par cryoglobulinémie

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines circulantes qui peuvent être des IgM, IgG ou IgA, qui précipitent quand le sérum est refroidi à 4°C et se dissolvent quand le sérum est chauffé à 37°C. Les cryoglobulines associées au MGUS, au lymphome non Hodgkinien ou à la maladie de Waldenström sont de type 1 c'est à dire monoclonal.

Le mécanisme lésionnel de la neuropathie périphérique associée à une cryoglobulinémie, peut être en rapport avec la cryoglobuline elle-même. En effet cette cryoglobuline peut avoir une activité anti-MAG et antiglycolipide (les lésions histologiques électrophysiologiques sont celles des neuropathies IgM avec activité

anti-MAG) ou engendrer des lésions inflammatoires. Il a même été décrit des dépôts endoneuraux d'immunoglobulines IgM de type cryoglobuline. Donc devant toute neuropathie associée à une IgM monoclonale, une cryoglobulinémie doit être systématiquement recherchée ; si elle est constatée, sa responsabilité dans le déterminisme lésionnel n'est pas toujours facile à préciser et n'est pas forcément univoque.

D. Neuropathie par dépôts endoneuraux d'amylose

Les dépôts endoneuraux d'amylose directement liés à une immunoglobuline monoclonale bénigne ou maligne sont rarissimes ; pourtant, il s'agit d'un mécanisme souvent évoqué cliniquement devant une neuropathie axonale associée à une dysglobulinémie monoclonale. De façon exceptionnelle a été rapporté le cas d'un patient dont le nerf présentait des lésions d'une part à type d'élargissements des lamelles myéliniques et , d'autres part, de dépôts d'amylose [72]. Cette double pathologie était directement liée à la présence de deux chaînes légères : la Kappa, responsable de la neuropathie démyélinisante, et la lambda, responsable de l'amylose.

E. Neuropathie par dépôts endoneuraux d'immunoglobuline

Ces dépôts sont, selon les cas, de type IgG, IgA ou IgM. Il peut s'agir ou non de cryoglobulines. En microscopie électronique, leurs aspects sont ou non structurés (filaments, aspect digitiforme, structure tubulaire, etc.). Il n'est pas rare que leur présence signifie un mauvais pronostic ; néanmoins, Meier et al. [73] ont pu montrer une diminution quantitative des dépôts sous traitement immunosuppresseur et échanges plasmatiques. Il se pourrait que, parfois, ces dépôts aient été confondus avec de la substance amyloïde. Le mécanisme de destruction du parenchyme nerveux pourrait être identique à celui des lésions induites par les dépôts d'amylose

par contact et altération directe des membranes des cellules de Schwann. Il s'agit presque toujours de neuropathies de type axonal.

En ce qui concerne plus précisément les dépôts d'IgM, ils ont été aussi bien rapportés au cours des macroglobulinémies de Waldenström [12], [74], [75] et des MGUS [76], [77], [78]. Parfois le mécanisme lésionnel nerveux peut-être double, associant aux dépôts endoneuraux une infiltration cellulaire maligne, comme nous avons pu nous-même ainsi que d'autres auteurs l'observer, ou des élargissements des lamelles myéliniques [79].

ETUDE

I. CAS CLINIQUES

A. Cas n°1

M. POU. Bernard

Né le 16 mai 1930

En 1998 M. Pou. était hospitalisé à Tarbes pour neuropathie sensitivomotrice rapidement progressive avec cliniquement des symptômes dysesthésiques en gants et en chaussettes, des troubles dysautonomiques notamment une hypotension orthostatique sévère. Dans le cadre du bilan réalisé pour cette neuropathie périphérique une gammopathie monoclonale à IgM fut mise en évidence sans signe d'infiltration médullaire et sans signes de malignité. La recherche de néoplasie profonde resta négative ainsi que les dosages des anticorps Hu, Yo, Ri. L'altération de l'état général avec perte de 11 kg n'avait pu être expliquée. Le diagnostic évoqué était alors une maladie de Lyme neurologique et M. Pou. fut traité par céphalosporine de troisième génération.

En 1999 (68 ans) il fut hospitalisé à Toulouse pour les mêmes symptômes. L'examen neurologique constatait un steppage à gauche, une baisse de la force musculaire interdigitale au membre supérieur droit, une diminution des réflexes aux quatre membres avec disparition des rotuliens et de l'achilléen à gauche. L'examen des sensibilités ne constatait pas d'atteinte de la sensibilité profonde malgré quelques erreurs du sens de position des orteils à gauche, la sensibilité épicrotique était discrètement diminuée avec une atteinte subjective remontant jusqu'aux genoux aux membres inférieurs et jusqu'aux coudes aux membres supérieurs. Le patient se plaignait essentiellement de dysesthésies et de paresthésies à prédominance

nocturne s'aggravant progressivement : dysesthésies remontant en cuissardes au membre inférieur gauche et au-dessus du genou au membre inférieur droit. L'examen constatait un léger ralentissement psychomoteur, sans trouble phasique ou gnosique. Dans le cadre du bilan étiologique, une ponction lombaire fut réalisée, elle révélait une protéinorachie augmentée à 0,96 g/L sans hypo-glycorachie. L'électrophorèse des protéines du LCR retrouvait un profil oligoclonal. Dans le sérum on retrouvait par contre un pic des gammaglobulines de 23,3 g/L dû à un pic d'IgM à 15,5 g/L de nature IgM Lambda évoquant une macroglobulinémie de Waldenström. Une discrète protéinurie de Bence-Jones était trouvée estimée à 0,03 g/L. La recherche d'une cryoglobulinémie était négative. L'électroneuromyographie mettait en évidence une atteinte axonale sévère, diffuse, des quatre membres, s'aggravant rapidement mais sans atteinte des vitesses de conduction. Devant l'absence d'explication du mécanisme de la neuropathie, une biopsie nerveuse fut réalisée le 25 janvier 1999, elle retrouvait une dégénérescence myéline-axonale, des dépôts endoneuraux et péri vasculaire qui n'avaient pas les affinités tinctoriales habituelles de l'amylose. L'étude immuno-cyto-chimique ne montrait pas de marquage pathologique. Un traitement par chloraminophène (3 gél /j) et plasmaphérèses (4X /sem pendant 2 semaines) fut alors débuté pour traiter sa pathologie hématologique. Il n'eut aucun retentissement clinique d'après le patient. Des immunoglobulines intra-veineuses furent débutées en août 2001 devant l'apparition d'un purpura généralisé et d'une thrombopénie d'origine périphérique permettant la correction rapide de la thrombopénie. La biopsie de peau montrait un purpura «par fragilité capillaire» sans lésion de vascularite et l'immunofluorescence directe un dépôt d'IgM au niveau dermique. M. Pou. fut mis sous DANATROL et bénéficia d'immunoglobulines en fonction du chiffre plaquettaire. En novembre 2001 apparaissait une paralysie faciale périphérique sub-aiguë qui régressa partiellement sous corticothérapie. En février 2002 l'ENMG montrait une abolition des potentiels moteurs et sensitifs, donc une polyneuropathie sévère sensitivo-motrice des 4 membres de type axonal et l'IgM lambda était à 31,5 g/L. En mai 2002 une anémie à 5 g/dl justifiait des transfusions. La polyneuropathie était alors responsable en juin 2002 d'une tétraparésie sensitivomotrice avec abolition des ROT, amyotrophie importante rendant la marche impossible et l'usage des membres supérieurs difficile. Une troisième ligne de chimiothérapie par MABTHERA® fut alors débutée en juin 2002.

Une seconde biopsie fut réalisée et relue au CHU de Limoges ; elles montraient, à l'immunomarquage des blocs inclus dans le LR White et examinés en microscopie électronique, des dépôts d'immunoglobuline de type IgM Lambda (non retrouvée en immunofluorescence indirecte) (Fig. 1). Il existait par ailleurs une atteinte axonale très sévère. La persistance d'un traitement actif sur l'hémopathie fut alors conseillée. Malheureusement le patient décéda le 31 août 2002 d'un sepsis à l'âge de 72 ans.

Tableau n°1

NOM	POU.
SEXE	M
ATCD	
DATE DE NAISSANCE	16-05-1930
DATE DE LA PREMIÈRE PRISE EN CHARGE	1998(Hôpital de Percy)
MOTIF D'HOSPITALISATION	Neuropathie périphérique et troubles dysautonomiques
AGE A LA PRISE EN CHARGE	68 ans
DATE DU DIAGNOSTIC DE GAMMAPATHIE	1998
AGE	68 ans
MALADIE HÉMATOLOGIQUE	Macroglobulinémie de Waldenström.
Ig CHAÎNE LOURDE	IgM
Ig CHAÎNE LÉGÈRE	Lambda
DATE DU DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE	1998
AGE	68 ans
CLINIQUE	Neuropathie sensitivo-motrice des membres inférieurs et supérieurs à prédominance distale symétrique (diminution légère de la force motrice des membres inférieurs et supérieurs) avec abolition des réflexes rotuliens. Dysesthésie en gants et chaussettes. Pas de syndrome pyramidal. Syndrome de Raynaud.
AC ANTI-MAG AC ANTI-GLYCOLIPIDES CRYOGLOBULINE	Négative Négative Négative
TYPE	Polyneuropathie sensitivo-motrice sévère de type axonale
ENMG	15 Février 2002 Polyneuropathie sévère sensitivo-motrice des 4 membres de type axonale avec signes de dégénérescence axonale.
BIOPSIE DATE RÉSULTAT	25 Janvier 1999 et nov. 2002 Dégénérescence myéline-axonale et dépôts endoneuraux et péri vasculaires qui n'ont pas d'affinités tinctoriales habituelles de l'amylose. L'étude immunocytochimique ultrastructurale permet d'affirmer que ces dépôts sont constitués d'IgM lambda.
IFD IFI LCR	Non réalisée Négative Protéïnorachie augmentée à 0,96 g/l. glycorachie et chlorurachie normales. 0,2 élt/s par mm ³
CHIMIOTHÉRAPIE EN COURS	
TRAITEMENT APRÈS LE DIAGNOSTIC	Quelques séances de plasmaphérèses (4 x/sem pendant 2 semaines) sans succès. Mauvaise observance du traitement par CHLORAMINOPHENE (3 gel /j). Août 01 : Mis sous DANATROL 3 cp /j pendant 2 mois et perfusions d'immunoglobulines polyvalentes pour PTAI. Juin 02 traitement par Mabthera® (troisième ligne) 4 cures hebdomadaires
RÉPONSE AU TRAITEMENT	Pas de réelle amélioration de la neuropathie mais recul insuffisant
ÉVOLUTION	Juin 2002 : tétraparésie sensitivomotrice, abolition des ROT, amyotrophie importante rendant la marche impossible et l'usage des membres supérieurs difficile Décèdera le 31 août 2002 d'un sepsis

B. Cas n°2

M. PEY. Maurice

Né le 10/12/1928

M. PEY. fut adressé par les hématologues aux neurologues du CHU de Limoges en décembre 1991 pour une polyneuropathie des membres inférieurs avec mal perforant plantaire évoluant depuis 2 ans. Ce patient initialement pris en charge à Bordeaux présentait une maladie de Waldenström depuis 1989 et avait été traité par une série de plasmaphérèses sans traitement de fond de son IgM monoclonale. Les tests en immunofluorescence indirecte du sérum étaient sans spécificité ; sans activité anti-MAG ou anti-glycolipides. Les résultats de la biopsie nerveuse du 17 décembre 1991 constataient sur les coupes semi-fines des anomalies sévères par atteinte axonale avec de nombreux dépôts endoneuraux positifs en immunofluorescence directe (Fig. 2). Compte tenu de l'intensité de la précipitation des immunoglobulines dans l'endonèvre du patient la recherche de cryoglobuline fut réalisée 2 fois à 2 mois d'intervalle mais resta négative. Le patient fut traité par ENDOXAN® 2 cps en alternance avec 3 cps et bénéficia d'une deuxième série de plasmaphérèses en janvier 1992 (7 séances à 2 jours d'intervalle) permettant la chute de l'IgM de 11,9 g/l à 2,5 g/l. Sur le plan neurologique le patient semblait amélioré, il marchait avec l'aide de 2 béquilles mais gardait un steppage des membres inférieurs plus important à gauche qu'à droite.

En novembre 1992, sur le plan fonctionnel, on notait une très franche amélioration de la marche, parfois possible sans canne, sans douleurs importantes. L'état général était excellent il n'y avait pas de syndrome d'hyperviscosité sanguine, pas de syndrome tumoral hématopoïétique. Le traitement par ENDOXAN® fut poursuivi avec une posologie diminuée en fonction de la toxicité hématologique.

En février 1993 le patient était en excellent état général, l'amélioration de la marche se maintenait et pour de courtes distances le patient pouvait marcher sans canne. L'ENMG montrait la persistance de la neuropathie mixte sensitivo- motrice myélino-axonale de prédominance démyélinisante touchant les 4 membres surtout les membres inférieurs, avec atteinte axonale probablement secondaire. Il n'existait pas de syndrome tumoral hématopoïétique, hépatique, splénique ou ganglionnaire. Le

taux d'IgM était chiffré à 6,39 g/l. Le traitement par ENDOXAN® fut poursuivi à 1cp par jour.

En décembre 1993, la marche était encore difficile, mais le patient pouvait effectuer environ 200 m, les ROT étaient abolis, il persistait un mal perforant plantaire ouvert sur plus d'un centimètre, relativement creux et profond, surinfecté par un E coli et un Morganella Morganii au niveau du pied droit ; sous le pied gauche était localisée la même ulcération en voie de cicatrisation. Le taux d'IgM était à 4,29 g/l, inférieur au précédent dosage. Le traitement par ENDOXAN® fut poursuivi à 1cp 5 jours sur 7.

En décembre 1994 l'état neurologique continuait à s'améliorer tant sur le plan subjectif qu'objectif. L'examen neurologique se normalisait. Le patient gardait néanmoins une abolition des réflexes achilléens associée à la persistance d'un mal perforant plantaire au niveau du pied gauche et quelques troubles moteurs distaux modérés. Sur le plan hématologique le patient restait stable sous ENDOXAN® 1 cp 5 jours sur 7.

En janvier 1996, l'hémopathie était stable, la neuropathie en voie de régression, mais persistaient des maux perforants plantaires. L'examen clinique resta identique jusqu'en 1998.

En septembre 1999 le patient fut hospitalisé pour des épisodes diarrhéiques associés à une hyponatrémie. Les protides totaux étaient normaux et le pic monoclonal était très faible. Le patient se plaignait alors de douleurs très intenses des genoux, les radiographies étaient normales et le patient fut mis sous DICODIN®.

En décembre 1999 le patient est hospitalisé pour dénutrition, altération de l'état général avec amaigrissement. Il décédera dans le service d'hématologie le 4 février 2000 d'une pneumopathie.

Tableau n°2 :

NOM	PEY.
SEXE	M
ATCD	
DATE DE NAISSANCE	10/12/1928
DATE DE LA PREMIÈRE PRISE EN CHARGE	1989 à Bordeaux
MOTIF D'HOSPITALISATION	Maux perforants plantaires avec troubles sensitivo-moteurs, hyporéflexie et mononeuropathie multiple.
AGE A LA PRISE EN CHARGE	63 ans
DATE DU DIAGNOSTIC DE GAMMAPATHIE	1989
AGE	61 ans
MALADIE HÉMATOLOGIQUE	Waldenström
Ig CHAÎNE LOURDE	IgM
Ig CHAÎNE LÉGÈRE	Kappa
DATE DU DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE	1990
AGE	62
CLINIQUE	Troubles de la sensibilité à tous les modes avec maux perforants plantaires et difficultés à la marche
AC ANTI-MAG AC ANTI-GLYCOLIPIDES CRYOGLOBULINE	Négatif Négatif Négatif
TYPE	POLYNEUROPATHIE SENSITIVO-MOTRICE
ENMG	18 février 93 Neuropathie mixte sensitivo-motrice myéleño-axonale à prédominance démyélinisante touchant les 4 membres surtout les membres inférieurs avec atteinte axonale secondaire.
BIOPSIE DATE RÉSULTAT	17 Décembre 91 anomalies sévères : Raréfaction axonale avec nombreux dépôts endoneuraux caractérisés par l'immunofluorescence comme étant des dépôts d'IgM kappa.
IFD IFI LCR	Positive (volumineux dépôts endoneuraux) Négative
CHIMIOTHÉRAPIE EN COURS	Pas de chimiothérapie. Série de plasmaphèreses à Bordeaux
TRAITEMENT APRÈS LE DIAGNOSTIC	91 : ENDOXAN® 3 ATTEINTE par jour en alternance avec 2 ATTEINTE 92 : 7 cures de plasmaphèreses (toujours sous endoxan®) A partir de 93 ENDOXAN® 1 cp 5 jours / 7
RÉPONSE AU TRAITEMENT	Bonne tolérance au traitement, bonne réponse. Amélioration de la neuropathie dès 94 objectivée par les ENMG successifs et la clinique.
ÉVOLUTION	Persistance des MPP, mais nette diminution de la symptomatologie neurologique : diminution, voire disparition des paresthésies et reprise de la marche. Décédera en 2000 à l'âge de 72 ans d'une pneumopathie au CHU de Limoges

C. Cas n°3

M. ARD. Omer

Né le 1 septembre 1922

M. ARD. fut adressé au service de rhumatologie le 17 novembre 1992 par l'hôpital de la Châtre, pour bilan d'une gammapathie monoclonale découverte devant la résistance au traitement d'une cruralgie droite. Le patient souffrait d'un diabète de type 2 depuis 1970, d'insuffisance coronarienne depuis 1979, avait des antécédents de paludisme contracté dans les années 50 et d'une cure de hernie discale en 1960. A l'admission le patient se plaignait d'une douleur sourde de la face antéro-externe de la jambe et du genou, irradiant parfois à la racine de la cuisse, persistant la nuit. Le réflexe rotulien droit était diminué, il n'existait pas de déficit neurologique. Il ne présentait ni de splénomégalie, ni d'adénopathie, il n'y avait pas de signe d'hyperviscosité. Au bilan biologique on trouva une VS accélérée à 75/106, une thrombocytose à 485 000/mm³, une hyperglycémie à 11 mmol/l. L'électrophorèse des protéines montra une hypergammaglobulinémie à 18,7 g/l pour un taux de protéines sériques à 80 g/l. L'immunoélectrophorèse des protéines montra un arc IgM déformé avec un dosage de l'IgM à 34,2 g/l pour une normale comprise entre 0,6 et 2,8 g/l; les IgA et IgG étaient à la limite inférieure de la normale. Le typage était de type Lambda. La recherche de cryoglobuline était positive. Le myélogramme constatait une plasmocytose à 5,5% et la biopsie ostéo-médullaire confirma la plasmocytose avec monotypie IgM lambda. Le diagnostic de Waldenström fut posé. L'ENMG réalisé le 24 novembre 1992 objectiva une très sévère polyneuropathie sensitivo-motrice proximale et distale concernant les quatre membres, myélinique et axonale avec une nette prédominance démyélinisante. Une IRM lombaire et un scanner abdominal permirent d'éliminer une localisation lymphomateuse. Un traitement par ALKERAN® (melphalan) 3 cps par jours et ENDOXAN® (cyclophosphamide) 3 cps par jour 4 jours par mois fut débuté en décembre 2002. Le patient bénéficia également d'une infiltration intradurale de corticoïdes qui améliora la symptomatologie neurologique. M. ARD. fut ensuite hospitalisé en neurologie au CHU de Limoges du 4 au 15 janvier 1993, l'examen neurologique ne retrouva pas de trouble des fonctions supérieures ni de la conscience. Les paresthésies dont se

plaignait le patient avaient nettement régressé, la marche sur la pointe et les talons était difficile, il existait une diminution de la force des membres inférieurs en particulier au niveau du quadriceps droit. Les ROT étaient faibles aux quatre membres. Les RCP étaient indifférents. Il existait un déficit de la sensibilité épicrotique bilatérale en socquettes ainsi que des troubles de la sensibilité proprioceptive. L'examen au diapason révéla une hypoesthésie des membres inférieurs bilatérale et symétrique à prédominance distale. Il n'y avait pas de trouble de la coordination et l'examen des paires crâniennes était sans anomalie. Le bilan hématologique ne retrouva pas d'anémie ni de thrombopénie, le bilan de coagulation plasmatique était normal. Le myélogramme montra un taux de plasmocytes à 7,5%. Le bilan immunologique révéla un pic de gammaglobulines à 17,8 g/l pour un maximum à 12, le dosage des IgM était nettement diminué à 26,3 g/l. Un nouvel ENMG trouva un ralentissement des vitesses de conduction motrice et sensitive, un allongement des latences motrices distales et des latences F, au niveau des membres inférieurs. Il existait une diminution de l'amplitude des potentiels sensitifs. Ces aspects confirmaient une neuropathie mixte nettement démyélinisante. La biopsie du nerf sural droit révéla une atteinte axonale aiguë sévère. En microscopie électronique, on constata entre les fibres nerveuses de petits dépôts mal structurés, au milieu de fibres de collagène (Fig. 3 et 4). Ils étaient marqués spécifiquement par les anti-IgM et anti-lambda en utilisant une technique d'immunocytochimie ultrastructurale (ultracryomicrotomie) La chimiothérapie étant efficace fut poursuivie à la même dose. En juillet 1993, l'état neurologique de M. ARD. semblait stationnaire il persistait des paresthésies, une hypoesthésie en chaussette, une hypoesthésie au niveau des membres supérieurs, distale, atteignant notamment les deux index. La pallesthésie était diminuée au niveau des deux pieds, les ROT étaient abolis. La marche était spontanément talonnante et difficile sur la pointe comme sur les talons. Le patient fut alors perdu de vue jusqu'à son admission dans le service de cardiologie en 2002 ou il décèdera le 19 octobre des complications de son diabète.

Tableau n°3

NOM	ARD.
SEXE	M
ATCD	Diabète de type 2
DATE DE NAISSANCE	01/09/1922
DATE DE LA PREMIÈRE PRISE EN CHARGE	17 novembre 1992 (hôpital de La Châtre)
MOTIF D'HOSPITALISATION	Cruralgie droite
AGE A LA PRISE EN CHARGE	70 ans
DATE DU DIAGNOSTIC DE GAMMAPATHIE	Novembre 1992
AGE	70 ans
MALADIE HÉMATOLOGIQUE	WALDENSTROM
g CHAÎNE LOURDE	IgM
Ig CHAÎNE LÉGÈRE	Kappa
DATE DU DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE	Novembre 1992
AGE	70 ans
CLINIQUE	TROUBLES SENSITIVO-MOTEURS AVEC HYPORÉFLEXIE ET PARESTHESIES
AC ANTI-MAG	Négatif
AC ANTI-GLYCOLIPIDES	Négatif
CRYOGLOBULINE	Positif
TYPE	POLYNEUROPATHIE SENSITIVO-MOTRICE
ENMG	24 novembre 1992 IMPORTANTE POLYNEUROPATHIE SENSITIVO-MOTRICE PROXIMALE ET DISTALE CONCERNANT LES 4 MEMBRES AVEC ATTEINTE MYÉLINIQUE ET AXONALE. ATTEINTE DEMYELINISANTE PREDOMINANTE
BIOPSIE DATE	12 janvier 1993
RÉSULTAT	NERF SURAL : ATTEINTE AXONALE AIGUË SEVERE. Multiple petits dépôts dans l'endonèvre qui s'avèrent être constitués d'IgM Kappa, par l'étude immunocytochimique ultrastructurale.
IFD	Négative (positive avec dépôts en microscopie électronique)
IFI	Négative
LCR	Glycorachie : 7,7 mmol/L (normale 1,2-2,8) Protéiorachie : 0,6 g/L (normale 0,15-0,5) Chlorurachie : 123 mmol/L (normale 120-130) Cytologie : 15 éléments / mm ³ 60 hématies / mm ³
CHIMIOTHÉRAPIE EN COURS	
TRAITEMENT APRÈS LE DIAGNOSTIC	Décembre 92 mise en route d'un traitement par ALKERAN® + ENDOXAN® par cure de 4 jours tous les mois
RÉPONSE AU TRAITEMENT	Amélioration de la dyscrasie plasmocytaire dès janvier 93 Amélioration de la neuropathie en février 93
ÉVOLUTION	Décèdera le 19 octobre 2002 des complications de son diabète au CHU de Limoges

D. Cas n°4

Mme SCH. Suzanne

Née le 7 juin 1931

Mme SCH. consulta à l'hôpital de Tulle, le 16 mai 1995, pour des douleurs inguinales droites d'apparition brutale et spontanément résolutive en quelques jours. Il existait une asthénie, des douleurs sternales, des adénopathies sus-claviculaires, axillaires droites, parotidiennes et une hépatomégalie. L'EPPS trouva une IgM lambda monoclonale à 8 g /L alors que le myélogramme montrait un infiltrat cellulaire de petits lymphocytes mûrs d'environ 50%. En décembre 1995 le diagnostic de lymphome de bas grade fut évoqué et celui de LLC fut porté sur l'aspect homogène et symétrique des adénopathies périphériques, médiastinales et lombo-aortiques. Cependant au typage le CD 5 était négatif, mais la patiente refusa de compléter le bilan. Elle fut d'abord traitée par ENDOXAN® (cyclophosphamide) 2 cps par jour qui fut diminué à 1 cp par jour devant la mauvaise tolérance hématologique; mais les adénopathies réapparurent. A un an de traitement, en septembre 1996, il apparut des douleurs des membres inférieurs mal systématisées et des dysesthésies plantaires avec une gêne à la racine de la cuisse gauche. Les ROT étaient plutôt vifs sans syndrome pyramidal. En novembre 1996 apparaissait des paresthésies des mains bilatéralement mises sur le compte d'une myélopathie cervicarthrosique et traitées par RIVOTRIL®. La chimiothérapie fut modifiée: ENDOXAN® (cyclophosphamide) IV toutes les 3 semaines et SOLUPRED® (Prédnisolone). La patiente ne bénéficiera que d'une cure car elle présentera un choc septique après la pose d'un port a cath et le matériel sera retiré. En janvier 97 débiteront 6 cures d'ENDOXAN® 450 mg J 1 à J 3, VEPESIDE 16 50 mg X 2 J 1 et J 2 et MEDROL® 16 2 cps à J 1 à J 3. Devant la persistance des paresthésies des extrémités un ENMG fut réalisé confirmant la neuropathie. Etant donné la régression nette du syndrome tumoral tant clinique que biologique (composant monoclonal à 22 g en janvier 97 et à 15 g en juillet 97), contrastant avec la progression des signes fonctionnels neurologiques, le VEPESIDE fut incriminé sachant que les neuropathies sont rarement décrites avec ce médicament mais possibles. Le VEPESIDE fut arrêté durant 2 cures à partir de juillet 97 permettant un amendement très net des

paresthésies au détriment de l'efficacité, en effet les gammaglobulines passèrent de 15 à 20 grammes en deux mois. En octobre 1997 on observait une majoration des signes neurologiques (hypoesthésie de l'index et du majeur de la main gauche, paresthésies des extrémités). La chimiothérapie fut alors reprise et une neuropathie liée à l'IgM fut évoquée. Suite à la survenue de multiples bactériémies à staphylocoque epidermidis le traitement par MEDROL®, ENDOXAN® et VEPESIDE fut arrêté. Dès le mois de juillet 1998 la patiente bénéficia d'un traitement par MINICHOP (ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE, VINCRISTINE, PREDNISONE) qui permit de contrôler le syndrome tumoral, néanmoins la neuropathie progressait, bien que le taux de l'immunoglobuline monoclonale n'ait pas varié. La recherche d'une spécificité anti-MAG revint négative. Au mois d'avril 1999, la consultation neurologique au CHU de Limoges concluait à une polyneuropathie sensitivo-motrice extrêmement invalidante, prédominant aux membres supérieurs, surtout distale, associée à des troubles trophiques aggravant l'invalidité. L'ENMG du 6 mai 99 montrait une neuropathie sensitivo-motrice sévère des quatre membres avec perte axonale, de mécanisme initial indéterminé. L'immunofluorescence indirecte était négative ainsi que la recherche des anticorps antiglycolipides et anti-MAG. La biopsie radiale gauche (patiente obèse avec des troubles trophiques importants d'où l'impossibilité de réaliser la biopsie aux membres inférieurs) retrouvait une dissociation du parenchyme nerveux par un processus diffus, caractérisé par des dépôts amorphes pouvant être de l'immunoglobuline pathologique (Fig. 5 et 6). L'étude en immunocytochimie (immunoperoxydase sur bloc de nerf congelé) et ultrastructurale (ultracryomicrotomie) confirmera la nature des dépôts. Les cellules disposées dans l'épinèvre étaient positives pour les marqueurs L 26 (lymphocytes B), UCHL 1 (lymphocytes T) et pour la chaîne lambda. Mme SCH. présentait en juin 99 un handicap majeur avec marche impossible associée à des paresthésies avec hypoesthésie des 4 membres. Un traitement par MABTHERA® (600 mg IV) (anticorps monoclonaux anti-CD 20) fut débuté afin de traiter ce lymphome diffus à petites cellules, elle bénéficiera de 4 cures. En août 1999 la biologie révélait une augmentation significative de son IgM monoclonale qui atteignait 44 g/l. Une chimiothérapie par FLUDARABINE® 50 mg (3 jours) fut débutée. En septembre la patiente décédera d'un choc septique.

Tableau n°4

NOM	SCH.
SEXE	F
DATE DE NAISSANCE	7 juin 1931
DATE DE LA PREMIÈRE PRISE EN CHARGE	Mai 1995
MOTIF D'HOSPITALISATION	Douleur inguinale droite brutale. Asthénie, polyadénopathie. Perturbation du bilan hépatique avec cytolyse, cholestase. Hyperlymphocytose et thrombopénie
AGE A LA PRISE EN CHARGE	64 ans
DATE DU DIAGNOSTIC DE GAMMAPATHIE	Lymphome de bas grade. LLC ou Waldenström en mai 95 avec refus du bilan d'évaluation. Diagnostic de LMNH posé en 99.
AGE	64 ans
MALADIE HÉMATOLOGIQUE	Lymphome non Hodgkinien
Ig CHAÎNE LOURDE	IgM
Ig CHAÎNE LÉGÈRE	Lambda
DATE DU DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE	Novembre 1996
AGE	68 ans
CLINIQUE	Apparition de paresthésies des mains et des pieds bilatéralement avec ROT vifs (en rapport avec une myélopathie cervicarthrosique) en novembre 1996. Majoration des troubles en 97 entraînent l'arrêt du VP 16 mais permettant la diminution des paresthésies. Aggravation de la neuropathie sous CHOP avec abolition des ROT diminution de la sensibilité des 3ème et 4ème doigt de la main gauche. Polyneuropathie SM, plutôt distale associée à des troubles trophiques
AC ANTI-MAG AC ANTI-GLYCOLIPIDES CRYOGLOBULINE	Négative Positive
TYPE	POLYNEUROPATHIE SENSITIVO-MOTRICE DE TYPE AXONAL.
ENMG	6 mai 99 : Neuropathie sensitivo-motrice sévère des quatre membres avec perte axonale.
BIOPSIE DATE RÉSULTAT	27 mai 99 : Dissociation du parenchyme nerveux par un processus très important, caractérisé par des dépôts amorphes correspondant à de l'Ig pathologique (immunocytochimie ultrastructurale)
IFD IFI LCR	Positive par immunoperoxydase en congélation. Négative Non fait
CHIMIOTHÉRAPIE EN COURS	Juillet 95 : ENDOXAN 1 à 2 cps par jour (50 mg/j) mais thrombopénie et leucopénie. Diminution des doses mais réapparition des adénopathies. Nov. 96 : 1 cure par ENDOXAN IV associé à une corticothérapie. Choc septique et retrait du PAC Janv. 97 : ENDOXAN 450 mg J 1-3 tous les mois + VP 16 50 mg X 2 J 1, J 2 + MEDROL® 16 J 1-3. Aggravation de la neuropathie ; arrêt VP 16 sur 2 mois. Persistance de l'aggravation de la neuropathie. Bactériémies itératives entraînent l'arrêt de la chimiothérapie. Juin 98 mini-CHOP Pas d'amélioration de la neuropathie ;
TRAITEMENT APRÈS LE DIAGNOSTIC	Juin 99 : MABTHERA® 600 mg IV une fois par semaine Août 99 : FLUDARABINE 50 mg J1-J3
ÉVOLUTION	Décèdera en septembre 99 d'un choc septique

E. Cas n°5

Mme LER. Hélène

Née le 30 /09/1905

Mme LER. 72 ans fut adressée le 19/09/77, au service de rhumatologie du CHU de Limoges, par son médecin traitant, pour lombalgies évoluant depuis un mois associées à une altération de l'état général. Les radiographies trouvaient une déminéralisation diffuse avec un aspect inhomogène de toutes les pièces osseuses examinées. Cette patiente est traitée par aldactazine® pour HTA, noctran®, longacor® et pexid® pour un épisode de FA. Le diagnostic de maladie de Kahler à IgG kappa est posé (pic à 40% dans les gammaglobulines, 12% de plasmocytes à la ponction sternale). Un traitement par bélustine®, alkeran® (melphalan) un comprimé et demi 6 jours par mois, endoxan® (cyclophosphamide) 300 mg par cycle, prednisone 30 mg/ j, et vincristine 1,8 mg IV par cycle, fut débuté. L'examen neurologique était strictement normal. A noter que la patiente se plaignait d'une sensation de froid d'un de ses doigts. La recherche de cryoglobulines s'avéra fortement positive et elles étaient de type lambda et kappa. En février 1978 les ROT étaient abolis sans trouble sensitif. Le traitement par vincristine fut alors incriminé mais poursuivi. En mars 78 la patiente fut adressée pour une atteinte neurologique des deux membres supérieurs. L'état de l'hémopathie était jugé satisfaisant avec diminution de la VS, la ponction sternale était quasi-normale et la gammaglobuline à 25%. L'examen neurologique retrouvait un déficit moteur distal des quatre membres prédominant aux membres supérieurs associé à une hypoesthésie dans le territoire cubital bilatéralement. Les ROT étaient abolis. L'atteinte fut confirmée à l'ENMG. Diverses hypothèses pour expliquer cette neuropathie sont évoquées: la vincristine peut entraîner des polynévrites mais la dose reçue par la patiente était faible, une amylose fut éliminée par une biopsie rectale. Le PEXID® pouvant être responsable de neuropathie fut alors arrêté. La polychimiothérapie fut poursuivie. En mai 78 elle était stable aussi bien sur le plan hématologique que sur le plan de sa neuropathie. La biopsie retrouvait d'une part une atteinte axonale sévère et d'autre part la présence

de très nombreux dépôts endoneuraux d'une substance à structure constante, bien ordonnée, un peu en «empreintes digitales»(Fig. 7 et 8). Ces dépôts étaient de nature inconnue en 1978, mais fortement suspects d'être de l'immunoglobuline type IgG. La biopsie nerveuse permettant d'éliminer d'une part la présence de cellules anormales (plasmocytes) et d'autre part une surcharge de type de celle que l'on peut observer en cas de traitement par PEXID® (maléate de perhexiline). La responsabilité de la gammopathie fut mise en évidence mais le traitement par vincristine fut tout de même interrompu. En juillet 78 on notait une accentuation de la neuropathie, la patiente était quasiment grabataire du a un déficit moteur important aussi bien proximal que distal le tout associé à des paresthésies des mains et des pieds. Par contre sa maladie de Kahler était stable avec une VS à 65 et une gammaglobuline à 18%. Le traitement fut réduit à de l' alkeran® (melphalan) 3 comprimés, 6 jours par mois et decadurabolin® 50 (nandrolone decanoate) par mois. En septembre 1978, il existait une régression très importante de la symptomatologie neurologique avec récupération motrice permettant à nouveau la marche. Il n'y avait plus de paresthésies des extrémités mais les ROT restaient abolis. L'électrophorèse était pratiquement normale et la VS à 47 mm à la première heure. Le traitement par alkeran® (melphalan) 2 comprimés, 6 jours par mois et decadurabolin® (nandrolone decanoate), une ampoule par mois, fut poursuivi.

La patiente bénéficiera d'une chimiothérapie jusqu'en 1983. En 1984 l'examen neurologique ne retrouvait pas de déficit moteur, pas de trouble sensitif, pas d'anomalie des paires crâniennes et les ROT demeuraient abolis. La patiente décèdera d'un trouble du rythme à son domicile la même année. [80]

Tableau n°5

NOM	LER.
SEXE	F
ATCD	Fibrillation auriculaire en septembre 77 mise sous LONGACOR® et PEXID® (100 mg / jour)
DATE DE NAISSANCE	30/09/1905
DATE DE LA PREMIÈRE PRISE EN CHARGE	19-09-77
MOTIF D'HOSPITALISATION	AEG. Lombalgie et déminéralisation diffuses. VS à 143
AGE A LA PRISE EN CHARGE	72 ans
DATE DU DIAGNOSTIC DE GAMMAPATHIE	09-77
AGE	72 ans
MALADIE HÉMATOLOGIQUE	Myélome
Ig CHAÎNE LOURDE	IgG
Ig CHAÎNE LÉGÈRE	Kappa
DATE DU DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE	Mars 78 (6 mois plus tard)
AGE	72 ans
CLINIQUE	Membres supérieurs : Diminution de la sensibilité épicroticienne des deux derniers doigts de chaque main. Déficit moteur distal. Membres inférieurs : Marche difficile avec déficit moteur sans trouble sensitif. Abolition des réflexes ostéo-tendineux
AC ANTI-MAG AC ANTI-GLYCOLIPIDES CRYOGLOBULINE	Négatif Négatif Positif
TYPE	Mononeuropathie multiple sensitivo-motrice
ENMG	20-03-78 CONFIRME UNE ATTEINTE MULTIFOCALE : CERTAINS NERFS INDEMNES ET D'AUTRES PRESENTANT DES ANOMALIES DE VITESSES DE CONDUCTION.
BIOPSIE DATE RÉSULTAT	Mars 1978 Atteinte mixte avec dépôts d'immunoglobuline en « empreintes digitales ».
IFD IFI LCR	Négative Négative
CHIMIOTHÉRAPIE EN COURS	Belustine®, alkeran®, endoxan®, vincristine et prednisone. Apparition de la neuropathie en mars 78 entraînant l'arrêt du pexid puis arrêt de la vincristine. Amélioration passagère avant accentuation de la neuropathie entraînant une grabatisation avec déficit moteur distal et proximal très important associé à des paresthésies.
TRAITEMENT APRÈS LE DIAGNOSTIC	Sept 78 : Passage à l'ALKERAN 3 cps 6 jours / mois et decadurabolin 50 jusqu'en 83
RÉPONSE AU TRAITEMENT	Bonne réponse avec récupération motrice, reprise de la marche et diminution des paresthésies
ÉVOLUTION	Décèdera en 1984 à l'âge de 79 ans d'un trouble du rythme à son domicile.

F. Cas n°6

M. THE. Albert

Né le 9 février 1929

M. THE. fut hospitalisé à l'hôpital Saint- Eloi à Montpellier pour douleurs épigastriques avec amaigrissement de 10 Kg en six mois en juin 1979. L'examen clinique était sans particularité. Les examens biologiques montraient un syndrome inflammatoire majeur avec une VS à 101 et une protidémie à 130 g/l, liée à une gammopathie : 51 % de gammaglobuline constituant un pic monoclonal fait d'une IgG de spécificité Kappa. Au myélogramme on retrouvait 11 % de plasmocytes atypiques. L'hémoglobine était à 9,4 g/dl, les plaquettes à 90000, les globules blancs à 4900, la calcémie était normale. Le diagnostic de myélome à IgG fut posé. En 1979 un traitement avait été proposé mais refusé par le patient. En juillet 1980 le patient fut hospitalisé pour une hémorragie d'origine ORL. Le bilan biologique confirmait les données précédentes et ne constatait pas d'insuffisance rénale. Les radiographies du squelette retrouvaient des localisations diffuses. Un traitement par ALKERAN® (melphalan) fut alors entrepris qui s'avéra inefficace. En février 1981 un traitement par VINDESINE 2 mg IV de J 1 à J 5, ENDOXAN® (cyclophosphamide) 1500 mg IV à J 3 et SOLUPRED® 45 mg IV de J 1 à J 3 fut débuté. Le patient bénéficia de 2 cures mais chacune fut suivie d'une hypoplasie médullaire assez sévère compliquée de septicémie. Malheureusement, on n'observait aucune diminution du taux de protides, ni de la composante monoclonale. Devant la recrudescence des douleurs osseuses une irradiation corporelle totale à dose faible (thrombopénie post-chimiothérapie) fut réalisée permettant la régression des douleurs. Le patient fut alors transféré au CHU de Limoges en hématologie pour rapprochement familial. L'examen neurologique mettait en évidence une neuropathie périphérique responsable d'un déficit moteur avec marche impossible, des troubles de la sensibilité profonde et l'abolition des ROT aux quatre membres, mise sur le compte du traitement par VINDESINE. L'électroneuromyogramme du 27 juin 81 montrait des vitesses de conduction très diminuées avec une atteinte préférentielle de la loge antérieure de la jambe droite; la biopsie nerveuse montrait une raréfaction des fibres myéliniques avec de nombreux aspect en faveur d'une atteinte axonale évoquant

une dégénérescence Wallérienne. Il existait également des dépôts d'Ig dans le péricône confirmés par l'immunofluorescence directe ; en microscopie électronique ces dépôts étaient constitués d'une substance plus ou moins granuleuse. Un nouveau protocole de chimiothérapie était alors mis en route en septembre 1981 : ENDOXAN® (cyclophosphamide) 3 cps de J 1 à J 3, ALKERAN® (melphalan) 4 cps de J 1 à J 5 et SOLUPRED® 12 cps par jour de J 1 à J 5. Une amélioration nette était observée avec sur le plan neurologique une reprise de la marche et la réapparition des ROT aux membres supérieurs, mais persistance des troubles de l'équilibre et de l'abolition des ROT aux membres inférieurs; sur le plan hématologique, chute de la protidémie de 130 g/l à 117 g/l. Le patient bénéficiera de 11 cures de chimiothérapie à dose moindre dont 6 furent suivies de septicémie à E. Coli entraînant une cholécystectomie. A la 20^{ème} cure le patient avait repris 17 Kg, la marche était toujours difficile et ataxique, il n'y avait pas de syndrome tumoral hématopoïétique, la numération formule sanguine était normale, les protides à 81 g/l avec un pic à 29,7%. Les cures de chimiothérapie furent poursuivies ENDOXAN® (cyclophosphamide) 2 cps de J 1 à J 3, ALKERAN® (melphalan) 3 cps de J 1 à J 5 et SOLUPRED® 120 mg de J 1 à J 5. A la 24^{ème} cure les protides totaux étaient à 65 g/l, le myélogramme constatait une plasmocytose à 6,5 % au sein d'une moelle de richesse modérée, la neuropathie était stable et l'état général correct. Le patient est ensuite perdu de vue.

Tableau n°6

NOM	THE.
SEXE	M
ATCD	
DATE DE NAISSANCE	9 février 1929
DATE DE LA PREMIÈRE PRISE EN CHARGE	Juin 1979
MOTIF D'HOSPITALISATION	Douleurs épigastriques et amaigrissement de 10 kg à l'Hôpital de St Eloi à Montpellier. VS à 101 et protidémie à 130 g/l
AGE A LA PRISE EN CHARGE	50 ans
DATE DU DIAGNOSTIC DE GAMMAPATHIE	Juin 1979
AGE	50 ans
MALADIE HÉMATOLOGIQUE	Maladie de Kahler
Ig CHAÎNE LOURDE	IgG
Ig CHAÎNE LÉGÈRE	Kappa
DATE DU DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE	Juin 1981
AGE	52 ans
CLINIQUE	Déficit moteur avec marche impossible, trouble de la sensibilité profonde, abolition des ROT aux quatre membres
AC ANTI-MAG AC ANTI-GLYCOLIPIDES CRYOGLOBULINE	Négative
TYPE	
ENMG	27 juin 81 neuropathie AXONALE périphérique touchant les quatre membres
BIOPSIE DATE RÉSULTAT	27 Juillet 81 : atteinte sévère essentiellement par dégénérescence wallérienne
IFD IFI LCR	Positive (dépôts endoneuraux) Négative Protéïnorachie à 1,65 g/L
CHIMIOTHÉRAPIE EN COURS	1) juillet 80 : ALKERAN. Protidémie à 138 g/l 2) février 81 : 2 cures de VINDESINE 2 mg IV de J 1 0 J 5, ENDOXAN 1500 mg IV à J 3 et SOLUPRED® de J 1 à J 6. Protidémie à 126 g/l. Donc pas d'amélioration sur la protidémie, mais aplasie avec sepsis. 3) Irradiation corporelle totale de 100 rads
TRAITEMENT APRÈS LE DIAGNOSTIC	4) juin 81 : ENDOXAN 3 cps de J 1 à J 5, ALKERAN® 4 cps de J 1 à J 5, SOLUPRED® 12 cps à J 1 puis décroissance.
RÉPONSE AU TRAITEMENT	Nette amélioration de la neuropathie concomitante à la baisse de la protidémie de 130 à 117 g/l à la première cure puis stabilisation. 8ème cure, protidémie à 87 g/L.
ÉVOLUTION	Sept 81 : 11 cures à doses diminuées : ALKERAN® 3/j, ENDOXAN 2/j et solupred®. A la 24 ème cure : protides totaux à 65 g/l, neuropathie stable, état général correct. Ensuite le patient est perdu de vue

G. Cas n°7

Mme LAU.

Née le 20/07/1948

Depuis 1993 Mme LAU. se plaignait de paresthésies des extrémités d'apparition progressive. La marche et la station debout étaient normales ; il existait un très léger déficit moteur des extrémités et une aréflexie. Elle conservait un bon état général. Mme LAUVE fut d'abord prise en charge par l'équipe du Dr CROS neurologue à BOSTON. La patiente avait alors 47 ans, présentait une neuropathie démyélinisante sensitivomotrice progressive associée à une paraprotéine IgG kappa à une concentration élevée avec un déficit sévère des autres IgG. Elle n'avait pas de critère clinique d'un myélome multiple, d'un plasmocytome solitaire ou d'un syndrome de POEMS. La biopsie de moelle osseuse montrait que 10% des cellules étaient plasmocytaires et appartenaient au même clone. Les échanges plasmatiques permirent une chute marquée de la concentration de l'IgG qui recouvra son niveau initial en quelques jours. Malheureusement deux mois d'échanges plasmatiques n'eurent aucun effet sur les symptômes de la neuropathie. Un traitement par immunoglobulines IV fut alors essayé mais n'apporta pas d'amélioration notable. Une collaboration est alors débuté avec le service de neurologie de Limoges en janvier 1996.

Dans le sérum, adressé de Boston, fut mis en évidence une très importante cryoglobulinémie ayant une structure plus ou moins fibrillaire à l'examen en microscopie électronique. L'immunomarquage ultrastructural confirma qu'il s'agissait bien de l'IgG monoclonale kappa. Cette IgG n'avait pas la moindre affinité pour un constituant du nerf périphérique à l'immunofluorescence indirecte. Sur le plan immunologique il ne fut pas trouvé d'activité anti-MAG, ni anti-neurofilament, ni d'anti-GM1, GD1a, GD1b, GT1b. Il n'y avait aucun argument immunocytochimique ou immunologique pour établir un lien entre la cryoglobuline et l'atteinte nerveuse périphérique jusqu'à l'examen de la biopsie nerveuse qui retrouva sur les coupes semi-fines et en microscope électronique de multiples dépôts dans l'endonèvre qui pouvait correspondre à la cryoglobuline pure, isolée et examinée en microscopie électronique quelques semaines auparavant (Fig. 9). On notait par ailleurs une

raréfaction très sévère des fibres myéliniques. Au niveau des quelques fibres myéliniques restantes on constatait par ailleurs de très notables élargissements des lamelles myéliniques, comparables à ceux vus dans les neuropathies habituellement à IgM ayant une activité anti-MAG ou anti SGPG. Le mécanisme lésionnel pouvait donc être double. Une seconde biopsie au niveau du nerf radial cette fois fut réalisée, avec les prélèvements habituels : routine, microscopie électronique, ultracryomicrotomie, immunofluorescence directe avec anti corps spécifiques (anti-IgG, anti- chaîne Kappa et anti-complément). Elle confirma l'étude précédemment faite et n'apporta aucun élément nouveau. Une greffe de moelle allogénique après irradiation corps entier et chimiothérapie par endoxan fut réalisée. Le traitement permit la régression des symptômes. Cinq ans plus tard la patiente n'avait plus de signe clinique de neuropathie, il persistait quelques douleurs plantaires. La biologie ne révélait aucun signe de gammopathie.

Tableau n°7

NOM	LAU.
SEXE	F
ATCD	
DATE DE NAISSANCE	
DATE DE LA PREMIERE PRISE EN CHARGE	
MOTIF D'HOSPITALISATION	Paresthésies des extrémités évoluant depuis 2 ans
AGE A LA PRISE EN CHARGE	47 ans
DATE DU DIAGNOSTIC DE GAMMAPATHIE	concomitant de la prise en charge.
AGE	47 ans
MALADIE HÉMATOLOGIQUE	Myélome multiple
Ig CHAÎNE LOURDE	IgG
Ig CHAÎNE LÉGÈRE	Kappa
DATE DU DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE	
AGE	
CLINIQUE	
AC ANTI-MAG	Négative
AC ANTI-GLYCOLIPIDES	Négative
CRYOGLOBULINE	Positive
TYPE	POLYNEUROPATHIE
EMG	NEUROPATHIE DEMYELINISANTE
BIOPSIE DATE	
RÉSULTAT	Dépôts d'IgG Kappa Elargissement des lamelles myéliniques
IFD	non réalisée
IFI	négative
LCR	
CHIMIOTHÉRAPIE EN COURS	Aucune
TRAITEMENT APRÈS LE DIAGNOSTIC	immunoglobulines IV, corticoïdes, plasmaphérèses sans nette amélioration. Deux ans plus tard du fait des résultats de la biopsie nerveuse une greffe de moelle allogénique après irradiation corps entier et ENDOXAN®
RÉPONSE AU TRAITEMENT	Cinq ans plus tard sa neuropathie était totalement guérie ; il persiste quelques douleurs au niveau des pieds.
ÉVOLUTION	Aucune gammapathie n'a été mise en évidence

II. METHODES

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des biopsies nerveuses pratiquées chez 7 patients ayant développé une neuropathie périphérique et porteurs d'une dysglobulinémie monoclonale associée à une hémopathie maligne.

B. Type d'hémopathie

L'hémopathie était un myélome multiple dans 3 cas, une maladie de Waldenström dans 3 cas et un lymphome malin non Hodgkinien dans 1 cas.

C. Cadre de l'étude

Cinq patients étaient suivis au CHU de Limoges, 3 dans le service d'Hématologie, 2 en Rhumatologie, et 2 patients provenaient d'Hôpitaux extérieurs. Ils avaient tous été vus en consultation par un neurologue pour leur neuropathie.

D. Diagnostic paraclinique

La dysglobulinémie fut confirmée par l'immunoélectrophorèse sérique. La neuropathie fut diagnostiquée cliniquement et confirmée par l'étude électrophysiologique. Chaque patient a bénéficié d'une biopsie nerveuse et certains d'une analyse de LCR.

E. Histopathologie

Une biopsie soit nerveuse, soit neuro-musculaire a été pratiquée chez tous les patients et les prélèvements examinés dans le service de neurologie du CHU de Limoges par le Pr. Vallat.

Pour chaque biopsie, un fragment du prélèvement a été inclus dans la paraffine ; un second a été congelé pour pratiquer une immunofluorescence directe ; des coupes au cryostat ont été réalisées et un immunomarquage effectué en utilisant les antiséras IgA, IgG, IgM, ainsi que les anti-Lambda et anti-Kappa. Un autre fragment, pour l'étude en microscopie électronique, a été fixé dans 2,5% de glutéraldéhyde pendant 1 heure, puis lavé dans un tampon phosphate pendant 12 heures. La post-fixation a été réalisée dans 1% de tétraxide d'osmium pendant une heure. Après déshydratation dans l'éthanol, les blocs ont été imbibés dans l'epon. Les sections ont été colorées au citrate de plomb et à l'acétate d'uranyle et examinées en microscopie optique (coupes semi-fines) et au microscope électronique Philips CM-10. Une étude immunopathologique en microscopie électronique a été réalisée pour certaines biopsies : « post embedding » en utilisant soit l'ultracryomicrotomie, soit une inclusion dans la résine LR White.

III. RESULTATS

A. Age et sexe

L'age des patients variait entre 47 et 72 ans avec un age moyen de 62 ans. Il y avait 4 hommes pour 3 femmes

B. Antécédents

Certains patients avaient des antécédents ou des traitements pouvant entraîner des neuropathies : un patient avait pour antécédent un diabète de type II (ARD.), un autre était sous Pexid® pour une FA et était traité par Belustine®, alkéran®, endoxan® et vincristine (LER.), un autre par endoxan® et VP 16 (SCH.) et un autre par alkeran®, vindesine et endoxan® (THE.)

C. Délai d'apparition de la neuropathie

La neuropathie était révélatrice de l'hémopathie dans 5 cas (POU., ARD., SCH., LER., LAU), elle s'est installée au cours du suivi de l'hémopathie dans les autres cas. Le tableau n° 8 donne les délais entre les diagnostics de neuropathie, de gammopathie, et les examens complémentaires.

Le délai moyen entre le diagnostic de gammopathie et biopsie est d'environ 1 an 3 mois et 21 jours. Celui entre diagnostic de gammopathie et L' ENMG est d'environ 1 an 4 mois et 28 jours. Le délai moyen entre diagnostic de neuropathie et la biopsie nerveuse est d'environ 9 mois et 28 jours. Celui entre ENMG et biopsie est de 2 ans 6 mois et 14 jours.

Tableau n°8 : Délais entre diagnostics de neuropathie et gammopathie et les examens complémentaires

CAS	Date de la prise en charge	Date du diagnostic de gammopathie	Date du diagnostic de neuropathie	Date de la biopsie	Date de l'emmig	Délai entre diagnostic de gammopathie et biopsie	Délai entre diagnostic de gammopathie et ENMG	Neuropathie et biopsie	Délai entre ENMG et biopsie
M. POU	1998	01/1999	98(Lyme)	25/01/1999	En 1999	1 mois	1 mois	Plus d'un an	Quelques jours
M. PEY	1991	1989	1990	17/12/1991	18/02/1993	2 ans	4 ans	1 ans	14 mois
M. ARD	17/11/92	11/1992	11/1992	12/01/1993	24/11/1992	2 mois	Quelques jours	2 mois	2 mois
Mme SCH	16/05/1995	05/1995	11/1996	27/05/1999	01/1997	4 ans	4 ans	30 mois	1 mois
Mme LER	19/09/1977	09/1977	02/1978	23/03/1978	20/03/1978	6 mois	6 mois	1 mois	3 jours
M. THE	06/1979	06/1979	06/1981	27/07/1981	27/06/1981	17 mois	16 mois	1 mois	1 mois
Mme LAU	1993	1993	1993	1994	1993	1 an	Quelques jours	1 an	1 an

D. Répartition selon le type d'hémopathie, la dysglobulinémie, les signes ENMG et la biopsie nerveuse.

Dans notre étude tous les patients étaient atteints d'une hémopathie maligne. Trois patients étaient atteints d'un myélome multiple trois à IgG kappa, 3 d'une maladie de Waldenström, deux à IgM kappa ,un à IgM lambda et un d'un lymphome non hodgkinien à IgM lambda.

Tableau n°9 :

CAS/SEXE	AGE	HÉMOPATHIE	DYSGLOBULINEMIE	NEUROPATHIE ENMG	BIOPSIE
Mr POU	68	Waldenström	IgM lambda	Polynéuropathie SM axonale avec persistance de signes de dégénérescence axonale	Dégénérescence myéline-axonale et dépôts endo-neuraux et péri vasculaires qui n'ont pas d'affinités tinctoriales habituelles de l'amylose. L'étude immuno-cyto-chimique ultrastructurale montre un marquage spécifique de dépôts d'IgM Lambda
Mr PEY	63	Waldenström	IgM kappa	Polynéuropathie SM primitivement démyélinisante avec atteinte axonale secondaire.	Atteinte axonale sévère avec dépôts endoneuraux spécifiques IgM en immunofluorescence directe.
Mr ARD	70	Waldenström	IgM kappa	Polynéuropathie SM mixte à prédominance axonale	Atteinte axonale sévère. Petits dépôts d'IgM marqués spécifiquement, uniquement visibles en microscopie électronique.
Mme SCH	64	Lymphome non Hodgkinien	IgM lambda	Neuropathie SM sévère avec perte axonale.	Dissociation du parenchyme nerveux par des dépôts de substance amorphe marqués spécifiquement par anti-IgM (immunoperoxydase en microscopie optique)
Mme LER	72	Myélome	IgG kappa	Mononeuropathie multiple SM	Atteinte mixte avec dépôts d'Ig en « empreintes digitales ». Leur aspect ultrastructural est identique à celui observé en microscopie électronique de la cryoglobulinémie.
Mr THE	50	Myélome	IgG kappa	Polynéuropathie axonale périphérique	Dégénérescence Wallérienne. En immunofluorescence marquage dans l'endoneuve de volumineux dépôts amorphes par anti IgG.
Mme LAU	47	Myélome	IgG kappa	Polynéuropathie démyélinisante	Dépôts d'IgG kappa dans l'endoneuve et élargissements des lamelles de myéline.

E. Biologie

L'immunoglobuline circulante est une cryoglobuline dans 4 cas sur 7. La recherche d'anticorps anti-MAG ou antiglycolipides est négative dans tous les cas.

F. ENMG

Les tableaux n° 10 et n°11 résument les études des conceptions sensibles et motrices

Tableau n°10. Résumé de l'étude des conceptions sensibles.

NERF SENSITIF						
cas	date	MEDIAN DROIT		SURAL DROIT		DETECTION
		Amp (µV)	VC (m/s)	Amp (mV)	VC (m/s)	
Mr POU.	99	NF	NF	NF	NF	
	18/02/93	1 (diminuée)	30 (diminuée)	NF	NF	Dénervation. fibrillation. Tracé neurogène
	28 /09/94	NF	NF	9,4 (normale)	21,3 (très ralentie)	Fibrillation. Sommaton temporelle
Mr PEY.	23/01/96	9,7 (normale)	47 (normale)	NO	NO	Fibrillation. Tracé neurogène
	17/01/97	1,5 (effondrée)	46,2 (normale)	NO	NO	Tracé neurogène
	14/01/00	NO	NO	NF	NF	Pas d'activité de dénévation au repos
Mr ARD.	08/01/93	2,4 (diminuée)	31,8 (diminuée)	NF (biopsie)	NF (biopsie)	Pas d'activité de repos
	06/05/99	NO	NO	NO	NO	Quelques de potentiels de fibrillations. Tracé d'effort très pauvre avec quelques potentiels d'unité motrice avec ébauche de recrutement temporel
Mme SCH.	13/08/99	NF	NF	NF	NF	Activité de dénévation avec fibrillation et fasciculation Tracé d'effort très pauvre neurogène
Mme LER.	20/03/78	NF	NF	NF	NF	
Mr DUC.	02/07/81	NF	NF	NF	NF	
Mr THE.	27 /06/81	NF	NF	NF	NF	
Mme LAU.		NO	NO	NO	NO	Tracé d'effort normal

Tableau n°11. Résumé de l'étude des conductions motrices.

		NERF MOTEUR					PÉRONIER PROFOND DROIT (SPE)				
cas	date	MÉDIAN DROIT					PÉRONIER PROFOND DROIT (SPE)				
		LD (ms)	Amp (mV)	VC (m/s)	F (ms)		LD (ms)	Amp (mV)	VC (m/s)	F (ms)	
Mr POU.	99	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	18/02/93	3,8 (normale)	NF	48 (normale)	31,7 (normale)	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	28/09/94	3,5 (normale)	5,3 (normale)	51 (normale)	29,69 (normale)	25 (allongée)	NO	NO	NO	NO	NO
Mr PEY.	23/01/96	3,6 (normale)	7,2 (normale)	59 (normale)	28 (normale)	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	17/01/97	3,8 (normale)	4,6 (Abaissée)	54,7 (normale)	29,3 (normale)	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	14/01/00	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Mr ARD.	08/01/93	4,2 (normale)	NF	45,4 (normale)	33,6 (allongée)	6,9 (allongée)	NF	32,9 (diminuée)	65,6 (allongée)		
	06/05/99	NO	NO	NO	NO	5 (allongée)	3,5 (diminuée)	NF	NF	NO	NO
Mme SCH.	13/08/99	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	20/03/78	NF	NF	46 (limite)	NF	NF	NF	NF	NF	NO	NO
Mr DUC.	02/07/81	4,21 (limite)	NF	45 (limite)	NF	11 (très pathologique)	NF	66 (normale)	NF	NO	NO
	27/06/81	7,72 (pathologique)	NF	55 (normale)	NF	5,29 (normale)	NF	38 (pathologique)	NF	NO	NO
Mme LAU.		12,3	0,26	18	76,7	NO	NO	NO	NO	NO	NO

LD: Latence Distale Amp: Amplitude VC: Vitesse de conduction F: onde F NO: Non Obtenue NF: Non Fait

L'ENMG est en faveur d'une atteinte axonale dans 3 cas, démyélinisante dans 1 cas et mixte dans 3 cas. .

G. Biopsie

L'immunofluorescence directe n'a pas été réalisé dans 2 cas, dans 4 cas elle était positive et négative dans 1 cas. L'immunofluorescence indirecte était négative dans tous les cas. La biopsie n'a pas retrouvé de cellule anormale dans le nerf, il n'y avait pas de signe en faveur d'une vascularite. On notait une perte importante de fibres myéliniques.

Dans tous les cas il a été retrouvé des dépôts anormaux dans l'endonèvre.

H. Réponse au traitement

CAS	RESULTATS	DISCUSSION	EFFICACITE DU TRAITEMENT
M. POU	Décès 4 ans après la biopsie nerveuse d'un sepsis	Plasmaphérèses et chloraminophène (2 sem) puis mabthéra® (2 mois). Recul insuffisant.	?
M.PEY	Décès 9 ans après la biopsie nerveuse d'une pneumopathie	Plasmaphérèses puis cyclophosphamide pendant 9 ans	+
M.ARD	Décès 9 ans après la biopsie nerveuse des complications de son diabète	Traitement au long cours par cyclophosphamide et alkeran®.	+
Mme SCH	Décès 3 mois après la biopsie nerveuse d'un choc septique	Réactions discordantes aux différents traitements. Manque de preuve	?
Mme LER	Décès 6 ans après la biopsie d'un trouble du rythme a son domicile	Amélioration spectaculaire à la modification de traitement suite aux conclusions de la biopsie nerveuse	+
M. THE	Perdu de vue 1 an et demi après la biopsie	Traitement au long cours séquentiel par alkeran +cyclophosphamide+corticoïdes	+
Mme LAU	5 ans après une greffe de moelle allogénique et cyclophosphamide neuropathie totalement guérie et gammopathie non mise en évidence.	La biopsie nerveuse a été décisive dans le choix du traitement. Les échanges plasmatiques, les Immunoglobulines intraveineuses et les corticoïdes avaient été inefficaces.	+

DISCUSSION

Parmi les différents mécanismes possibles de lésions des nerfs périphériques induites par une dysglobulinémie monoclonale, certains peuvent être suspectés, puis affirmés à partir de constatations cliniques, électrophysiologiques et biologiques évocatrices. C'est ainsi le cas pour les polyneuropathies associés à des anticorps anti-MAG et les PIDC. Par contre, affirmer des lésions histologiques comme des proliférations de cellules malignes intranerveuses, des dépôts d'amylose, des dépôts endoneuraux d'immunoglobuline ne peut l'être que par l'étude d'une biopsie nerveuse. Cet examen histologique est parfois d'autant plus nécessaire que certains de ces patients sont sous chimiothérapie dont on connaît le potentiel neurotoxique ; il est alors habituel que les données cliniques et neurophysiologiques soient insuffisantes pour préciser s'il s'agit d'une polyneuropathie induite par la chimiothérapie ou par un autre mécanisme. Dans notre série les patients SCH., LER., THE. étaient effectivement en cours de chimiothérapie lorsqu'ils développèrent leur polyneuropathie. Il est probable que l'attribution de la responsabilité de la polyneuropathie à la chimiothérapie pendant un temps a retardé le moment de la biopsie ; pour le cas SCH. l'examen histologique n'a eu lieu que 3 mois avant le décès. Poser l'indication d'une biopsie nerveuse chez de tels patients souvent fragilisés à tous égards est difficile, car il s'agit d'un geste invasif. On peut donc comprendre que la fréquence des polyneuropathies induites par des dépôts d'immunoglobuline soit en fait sous-estimée puisqu'il n'y a dans la littérature que quelques cas isolés rapportés. De plus pour nos cas POU., SCH., PEY. et LAU. la biopsie a été réalisée tardivement de 1 à 2 ans et demi après le début de la polyneuropathie. La symptomatologie clinique est peu évocatrice ; les patients développent de façon plus ou moins rapide, parfois subaiguë une mononeuropathie sensitivomotrice multiple ou une polyneuropathie qui apparaît avec des délais très variables par rapport à la découverte de la dysglobulinémie qui dans nos cas est toujours maligne, ce qui est habituellement aussi constaté dans les observations de la littérature. Très rarement, il peut s'agir d'une MGUS [81]. De même, les

constatations électrophysiologiques sont peu spécifiques et ne peuvent orienter particulièrement vers la découverte de dépôts endoneuraux. Pour nos cas il s'agissait presque toujours d'anomalies sévères de type axonal. Parfois, les nerfs étaient instimulables du fait de l'intensité des lésions nerveuses comme l'a confirmé l'étude de la biopsie (cas POU., LAU., SCH., PEY.). Un cas était particulier du fait de la sévérité des anomalies électriques en faveur d'un processus démyélinisant (cas LAU.) probablement induit par l'infiltration entre les lamelles de myélines d'une IgG monoclonale [82]. Dans aucun cas n'a été détecté d'anticorps anti-MAG ou anti-glycolipides. Donc la biopsie nerveuse est le seul examen qui permet d'affirmer la présence de dépôts d'immunoglobuline. Il est en principe très difficile de les identifier sur les coupes réalisées à partir du fragment de biopsie inclus en paraffine. Néanmoins, lorsqu'ils sont de très grande taille et diffus ils peuvent se présenter sous forme de dépôts amorphes dans l'endonèvre [74]. La réalisation de colorations spécifiques permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'amylose. Seule l'immunofluorescence directe sur coupe congelée peut montrer de multiples dépôts dans l'endonèvre par immunomarquage effectué en utilisant des anti-séras de chaînes lourdes et de chaînes légères de la dysglobulinémie du patient. En fait cette positivité dépend de la taille des dépôts ; comme nous le préciserons ultérieurement cette technique spécifique qui utilise la microscopie optique ne permet de détecter que les dépôts de grande taille (cas THE. ; SCH.). De plus l'immunofluorescence ne peut être réalisée que sur des fragments congelés ; nos cas LAU. et POU. ont été biopsiés loin de notre laboratoire et l'envoi de fragments congelés n'est pas pratique et cher, si bien que pour ces cas nous n'avons pu pratiquer d'immunofluorescence du nerf. Qu'il existe ou non des lésions en faveur de la présence de tels dépôts endoneuraux, dans ce contexte de polyneuropathie associée à une dysglobulinémie monoclonale, l'examen en microscopie électronique est indispensable ; la réalisation d'une étude immunocytochimique ultrastructurale doit être envisagée avant la biopsie, pour être techniquement possible. Il sera ainsi possible de confirmer les données de l'éventuelle immunofluorescence directe et surtout de visualiser les dépôts de trop petite taille non détectables en microscopie optique, même par l'immunofluorescence directe. Il semble que très rarement ces dépôts peuvent avoir une structure particulière et caractéristique, par exemple en empreintes digitales (cas LER.) ; de plus si la dysglobulinémie monoclonale a les propriétés d'une cryoglobuline, l'étude ultrastructurale peut montrer que les dépôts et la cryoglobuline

circulante ont une structure identique. D'autres aspects morphologiques en microscopie électronique ont été décrits : fibrillaire (cas SCH.) sans présenter néanmoins les caractères spécifiques des fibrilles d'amylose, granulaire ou microtubulaire. Il peut être parfois difficile d'identifier avec certitude des dépôts de petite taille, sans structure particulière en microscopie électronique ; dans de tels cas l'immunomarquage positif permet d'affirmer la spécificité et le type de dépôt comme pour le cas ARD. Grâce à cette technique d'immunomarquage, nous avons pu identifier sur la biopsie nerveuse d'un patient à la fois des dépôts endoneuraux et une dissociation des lamelles de myéline par l'immunoglobuline pathologique, dont les aspects morphologiques particuliers ont été rapportés (cas LAU.)[82]. Les mécanismes de destruction des fibres nerveuses par ces dépôts endoneuraux ne sont pas encore très bien identifiés. Yee WC suppose que la compression des vaisseaux endoneuraux par une grande quantité de protéine pourrait entraîner des lésions de mécanisme ischémiques. Une telle explication n'est possible que pour les cas où les dépôts sont volumineux et diffus dans l'endonèvre. Il est probable qu'une interférence avec la microcirculation locale puisse induire des lésions ischémiques sur les nerfs périphériques ; en effet nous avons pu observer des dépôts de cryoglobuline IgG dans presque toutes les parois des capillaires endoneuraux de notre cas LER. et constater à plusieurs reprises une lumière capillaire occluse par les dépôts de cryoglobuline. Un autre mécanisme destructif initialement décrit dans l'altération du parenchyme nerveux par des dépôts d'amylose, est celui d'un contact et d'une altération directe des membranes des cellules de Schwann par les dépôts d'immunoglobulines proches de la membrane basale. La présence de dépôts en nombre significatif dans la partie distale des nerfs sensitifs puisque détectables sur la biopsie nerveuse, suggère de toute façon une diffusion large du processus hématologique. Il s'agit donc en principe d'un élément de mauvais pronostic. Dans les cas rapportés de la littérature, il est rarement fait mention du traitement et du pronostic après mise en évidence de ces lésions. Néanmoins après un traitement associant chlorambucil et plasmaphérèses, Meier et al. ont signalé une évolution très favorable de la neuropathie à 2 mois, de même pour un cas de Vital et al. après 30 mois de traitement par cyclophosphamide. Par contre les cas de Yee et al. ont été traités pendant 6 mois par du melphalan associé à de la prednisone sans amélioration sur la symptomatologie clinique ou sur le taux d'IgM. Pour nos cas SCH. et POU., la biopsie fut réalisée très tardivement alors que leur hémopathie échappait

au traitement ; il n'est donc pas étonnant que ces deux patients soient décédés quelques semaines après la biopsie. Par contre pour certains autres patients de notre série, la mise en évidence de ces lésions spécifiques a conduit à modifier le traitement qui a permis d'obtenir une amélioration sensible de la neuropathie et parfois même de l'hémopathie. Ainsi notre cas LAU. fut traité initialement par des échanges plasmatiques, des immunoglobulines intraveineuses et des corticoïdes. En effet, le caractère très démyélinisant des données électrophysiologiques avait fait envisager initialement le diagnostic de PIDC. Par ailleurs, le myélome de cette patiente était considéré comme très peu évolutif. Du fait de la non régression des signes cliniques de neuropathie avec ces traitements, une biopsie nerveuse fut pratiquée. Du fait du peu de gravité des signes cliniques et biologiques de l'hémopathie, les hématologues n'avaient pas retenu l'indication d'une thérapeutique spécifique de l'hémopathie. Par contre, une fois la mise en évidence des dépôts endoneuraux d'immunoglobuline réalisée, l'indication d'un traitement adapté fut posée. Une allogreffe de moelle osseuse (sœur de la patiente) fut réalisée après immunosuppression par de fortes doses d' endoxan® et irradiation corporel total. Ce traitement a permis l'amélioration de la polyneuropathie. Cinq ans plus tard, sa neuropathie était complètement guérie et il n'y avait plus de signe de gammopathie monoclonale. Notre cas PEY. bénéficia d'un traitement continu par Endoxan® pendant un peu plus de 9 ans après la biopsie nerveuse. Il succombera finalement d'une pneumopathie. Pour notre cas ARD., le patient fut traité par cure d'endoxan® pendant une dizaine d'année, améliorant parallèlement gammopathie et neuropathie. Il décédera des complications de son diabète.

CONCLUSION

Lorsqu'une neuropathie est associée à une gammopathie monoclonale seule la biopsie nerveuse peut montrer des proliférations de cellules lymphomateuses intranerveuses [71], des dépôts endoneuraux d'amylose [72] ou comme c'est le cas ici de dépôts d'immunoglobuline. Il est probable que la véritable incidence de ce type de lésions soit sous-estimée. En effet la biopsie n'est réalisée que dans certains centres hospitaliers et reste occasionnelle. Pour visualiser et caractériser ces dépôts, l'analyse ultrastructurale par immunocytochimie, comprenant l'étude en microscopie optique et en microscopie électronique, est indispensable.

L'indication d'une biopsie nerveuse dans les cas de polyneuropathie associés à une dysglobulinémie monoclonale n'est pas une décision aisée. Ni l'examen clinique, ni l'examen électrophysiologique ne peut montrer la présence de dépôts ou de cellules dans l'endonèvre. La réalisation d'une biopsie chez ce type de patient doit se décider au cas par cas. La mise en évidence de dépôts endoneuraux doit se faire le plus tôt possible après le diagnostic de polyneuropathie car détermine la conduite à tenir. En effet il faut évaluer l'incidence des thérapeutiques sur la polyneuropathie et ne pas se contenter d'une réponse essentiellement hématologique. La stratégie et le traitement pourront alors être modifiés en fonction des résultats et notamment peuvent conduire à une chimiothérapie spécifique et intensive, qui peut parfois s'avérer très efficace, si elle est instituée à temps.

ANNEXE : Photos

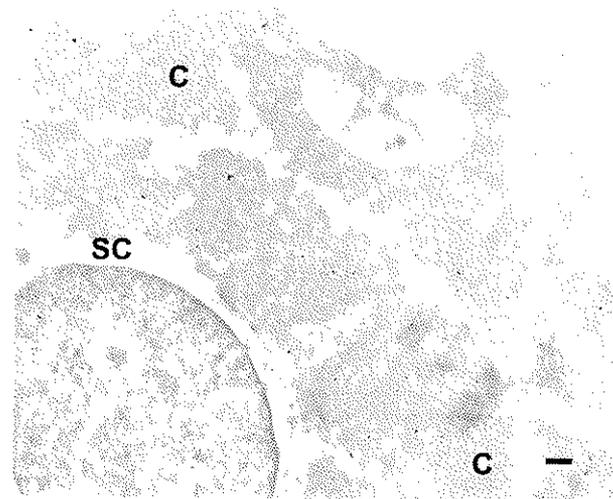


Fig. 1 : Immunomicroscopie électronique. Coupe transversale. Cas Pou. Dépôts gris diffus infiltrés dans le tissu interstitiel et autour des cellules de Schwann (SC). On note que les dépôts sont marqués par les particules d'or contrairement aux fibres de collagènes. (L'immunofluorescence direct était techniquement irréalisable dans ce cas.) Voir aussi fig. 4. Barre = 0.5 μ

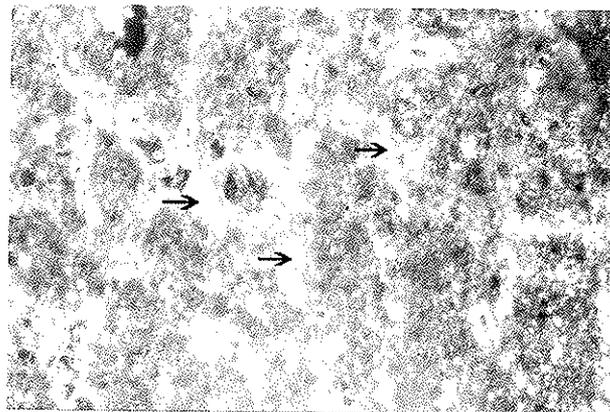


Fig. 2 .Immunofluorescence directe. Coupe transversale. Les dépôts diffus endoneuraux sont révélés en utilisant des anticorps anti-IgM (flèches) Cas PEY. . Grossissement x 300.

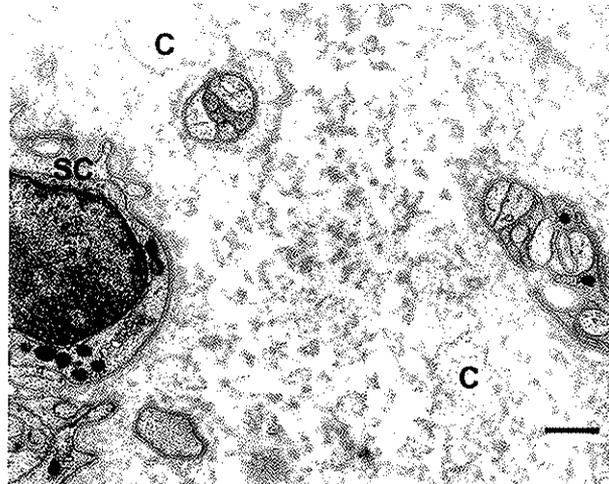


Fig. 3 : Microscopie électronique. Coupe transversale. Cas ARD. A faible grossissement on remarque des dépôts denses anormaux au niveau de l'endonèvre. Barre = 1 μ .

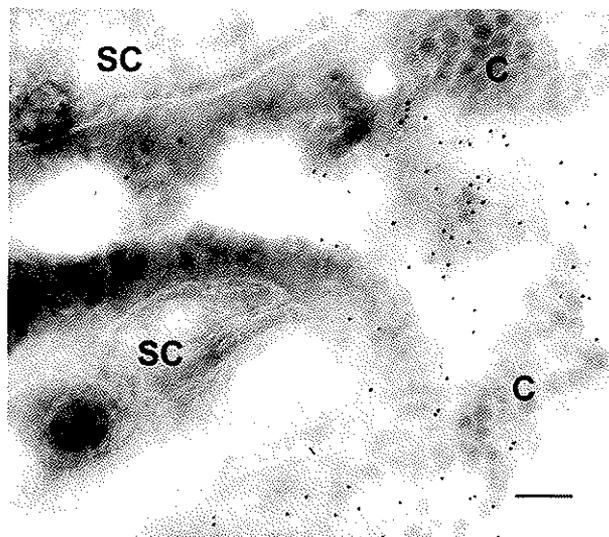


Fig. 4 : Immunomicroscopie électronique. Coupe transversale. Cas ARD. Les petits dépôts denses présent dans l'endonèvre sont marqués aux anticorps anti-IgM. C=Collagène, SC=Cellule de schwann. Barre 1 μ .

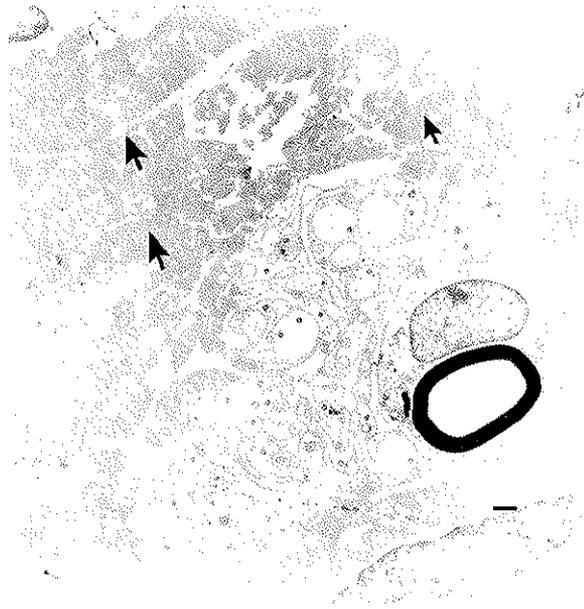


Fig. 5: Microscopie électronique. Coupe transversale. Cas SCH. On remarque de nombreux dépôts anormaux situés dans l'endonèvre. (Flèches). Barre=1 μ .

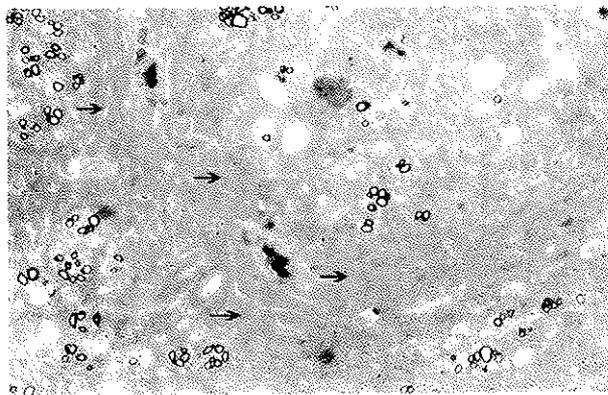


Fig. 6 : Coupe transversale semi fine. Cas SCH. Substance amorphe diffuse dans l'endonèvre correspondant à des dépôts d'IgM (flèches) Grossissement x 200.

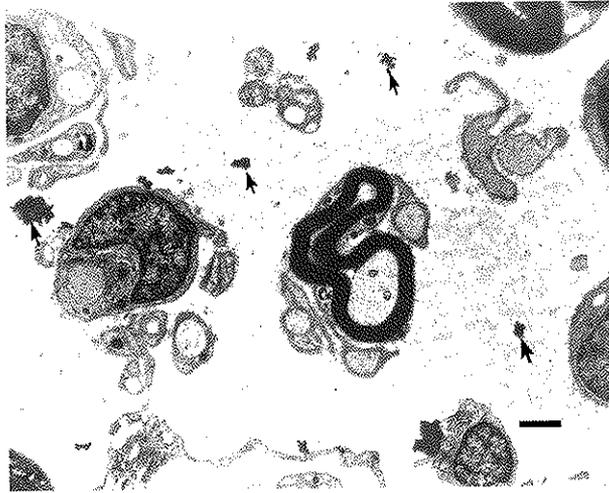


Fig. 7 : Microscopie électronique. Coupe transversale. Cas LER. A faible grossissement on voit des nombreux dépôts anormaux endoneuraux. (Flèches). Barre 3 μ .

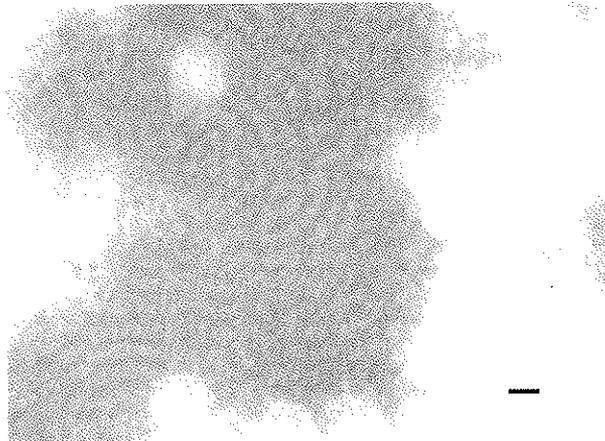


Fig. 8: Microscopie électronique. Coupe transversale. Cas LER. A fort grossissement, les dépôts endoneuraux ont une structure en empreinte digitale. Barre : 0.1 μ .

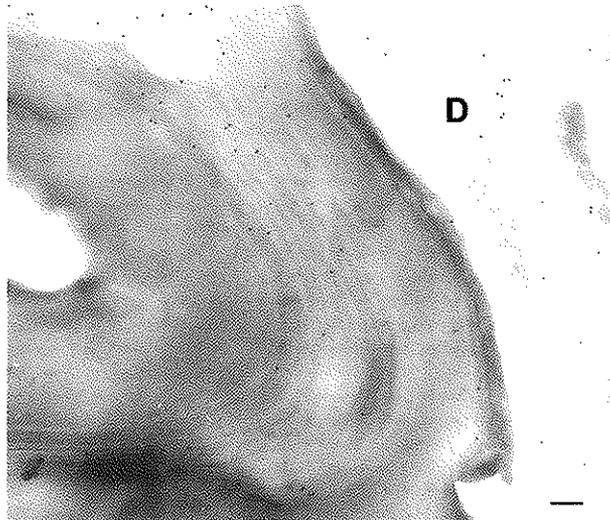


Fig. 9: Immuno-microscopie électronique. Coupe transversale. Cas LAU. Présence de l'IgG entre les lamelles de myéline en périphérie ainsi que dans l'endonèvre de l'autre côté de la cellule de Schwann (D). L'immunofluorescence directe était techniquement impossible dans ce cas. Barre 2 μ .

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981 ; 31 : 1480-3
- 2 Midroni G, Bilbao JM . Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy. Washington: Butterworth-Heinemann, 1995: 477 p.
- 3 Melmed C, Frail D, Duncan I *et al.* Peripheral neuropathy with IgM kappa monoclonal immunoglobulin directed against myelin associated glycoprotein. *Neurology* 1983; 33: 1397-405.
- 4 Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, Neucci N, Monaco S, Ferrari S *et al.* Frequency and clinical correlates of antineural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 416-24
- 5 Yeung KB, Thomas PK, King RH *et al.* The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 1991; 238: 383-91
- 6 Steck AJ, Meier C, Vandeveld M, Regli F. Polyneuropathies et gammopathies : une forme avec anti-glycoprotéine MAG. *Rev Neurol* 1984 ; 140 :28-36.
- 7 Antoine JC, Steck AJ, Michel D. Neuropathie périphérique à prédominance motrice associée à une IgM monoclonale anti-Mag. *Rev. Neurol.* 1993; 149:496-9.
- 8 Kelly JJ. The electrodiagnostic findings in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathies. *Muscle Nerve* 1990; 13: 1113-7.
- 9 Kaku DA, England JD, Summer AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994; 117: 941-7
- 10 Atarian S, Azulay JP, Boucraut J, Escande N, Pouget J. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies. *Vlin Neurophysiol* 2001; 112: 457-63
- 11 Trojaborg W, Hays AP, Vanderberg L, Younger DS, Latov N. Motor conduction parameters in neuropathies associated with anti-MAG antibodies and other types of demyelinating and axonal neuropathies. *Muscle nerve* 1995 ; 18 : 730-5
- 12 Meier C. Polyneuropathy in paraproteinemia. *J Neurol.* 1985 ; 232 : 204-14.
- 13 Dellagi K, Dupouey P, Brouet JC *et al.* Waldenström's macroglobulinemia and peripheral neuropathy: a clinical and immunologic study of 25 patients. *Blood* 1983; 62: 280-1.
- 14 Smith IS, Kahn SN, Lacey BW *et al.* Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. *Brain* 1983 ; 106 : 169-95.
- 15 Vital C, Pautrizel B, Lagueny A *et al.* Hypermyélinisation dans les cas de neuropathie périphérique avec gammopathie monoclonale bénigne à IgM. *Rev Neurol.* 1985 ; 141 : 729-34.
- 16 Julien J, Vital C, Vallat JM *et al.* Chronic demyelinating neuropathy with IgM producing lymphocytes in peripheral nerve and delayed appearance of benign monoclonal gammopathy. *Neurology* 1984; 34: 1387-9.
- 17 Vital C, Vital A, Deminière C, Julien J, Lagueny A, Steck AJ. Myelin modification in 8 cases of peripheral neuropathy with Waldenström's macroglobulinemia and anti-MAG activity. *Ultrastruct Pathol* 1997; 21: 509-16.
- 18 Vallat JM, Leboutet MJ, Jauberteau MO, Tabaraud F, Couratier P, Akani F. Widening of the myelin lamellae in a typical Guillain- Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1994; 17: 378-80.

-
- 19 Yeung KB, Thomas PK, King RH, Waddy H, Will RG, Hughes RA *et al.* The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG, and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 1991 238: 383-91.
- 20 Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Neurol* 1991; 30: 54-61.
- 21 Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, Marmioli P, Carpo M, Premoselli S *et al.* Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance : prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol. Scand* 1992; 85: 383-90.
- 22 Magy L, Chassande B, Maisonobe T, Bouche P, Vallat JM, Léger JM. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy. : a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur J Neurol* 2003; 10: 677-85.
- 23 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; 43:1304-8.
- 24 Gorson KC. Clinical features, evaluation, and treatment of patients with polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *J Clin Aphaeresis* 1999; 14: 149-53.
- 25 Di Troia A, Carpo M, Meucci N, Pellegrino C, Allaria S, Gemignani F *et al.* Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Sci* 1999; 164: 64-71
- 26 Hermosillia E, Lagueny A, Vital C, Vital A , Ferrer X, Steck A *et al.* Peripheral neuropathy associated with monoclonal IgG of undetermined significance: clinical, electrophysiologic, pathologic and therapeutic study of 14 cases. *J Peripher Nerv Syst* 1996; 1: 139-48.
- 27 Chassande B, Leger JM, Younes-Chenoufi AB, Bengoufa D, Maisonobe T, Bouche P *et al.* 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.
- 28 Bleasel AF, Hawke SH, Pollard JD, McLeod JG. IgG monoclonal paraproteinaemia and peripheral neuropathy. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 52-7.
- 29 Contamin F, Singer B, Mignot B, Ecoffet M, Kazatchkine M. Polyneuropathie à rechutes évoluant depuis 19 ans, associée à une gammopathie monoclonale IgG bénigne. Effet favorable de la corticothérapie. *Rev Neurol.* 1976 ; 132 : 741-62.
- 30 Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem* 1982; 39:1261-5.
- 31 Gorson KC, 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* 1997a; 48: 321-8.
- 32 Notermans NC, Wokke JH, Van den Berg LH, Van der Graaf Y, Franssen H, Teunissen LL *et al.* Chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. *Brain* 1996; 119:421-7.
- 33 Maisonobe T, Chassande B, Verin 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
- 34 Vital A, Lagueny A, Julien J, Ferrer X, Barrat M, Hermosilia E *et al.* Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with dysglobulinemie: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases. *Acta Neuropathol* 2000; 100: 63-8.

-
- 35 Vital C, Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Fontan D, Barat M et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. *Ultrastruct Pathol.* 2000 ; 24 : 363-9.
- 36 Eurelings M, Notermans NC, Wokke JH, Bosboom WM, Van den Berg LH. Sural nerve T cells in demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Acta neuropathol (Berl)* 2002; 103: 107-14.
- 37 Ponsford S, Willison H, Veitch J, Morris R, Thomas PK. Long-term clinical and neurophysiological follow-up of patients with peripheral neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy. *Muscle nerve* 2000; 23: 164-74.
- 38 Eurelings M ; Van den Berg LH, Wokke JH, Franssen H, Vrancken AF, Notermans NC. Increase of sural nerve T cells in progressive axonal polyneuropathy and monoclonal gammopathy. *Neurology* 2003; 61:707-9.
- 39 Contamin F, Singer B, Mignot B, Ecoffet M, Kazatchine M. Polyneuropathie à rechutes évoluant depuis 19 ans, associée à une gammopathie monoclonale IgG bénigne. Effet favorable de la corticothérapie. *Rev Neurol* 1976 ; 132 : 741-62.
- 40 Dalakas MC, Engel WK. Polyneuropathy with monoclonal gammopathy: studies of 11 patients. *Ann Neurol* 1981; 10: 45-52.
- 41 Bosh EP, Ansbacher LE, Goeken JA, Cancilla PA. Peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. Studies of intraneural injections of monoclonal immunoglobulin sera. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982; 41: 446-59.
- 42 Read DJ, Vanhegan RI, Matthews WB. Peripheral neuropath and benign IgG paraproteinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 215-9.
- 43 Waterson JA, Brown MM, Ingram DA, Swash M. Cyclosporin A therapy in paraprotein-associated neuropathy. *Muscle Nerve* 1992 ; 15 : 445-8.
- 44 Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H, Van des Graaf Y, Teunissen LL, Jennekens FG et al. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology* 1996; 47: 1227-33.
- 45 Dyck PJ, Low PA, Windenbank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy undetermined of significance. *N Engl Med* 1991; 325: 1482-6.
- 46 Nobile-Orazio E, Casellato C, Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 979-87.
- 47 Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, O'Brien PC, Dyck PJ. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981; 31: 24-31.
- 48 Walsh JC. The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. *Arch Neurol* 1971; 25: 404-14.
- 49 Vital C, Vallat JM, Deminière C, Loubet A, Leboutet MJ. Peripheral nerve damage during multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia: an ultrastructural and immunopathologic study. *Cancer* 1982; 50: 1491-7.
- 50 Delauche MC, Clauvel JP, Seligman M. Peripheral neuropathy and plasma cell neoplasias: a report of 10 cases. *Br J Haematol* 1981; 48: 383-92.
- 51 Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983; 33: 202-10.
- 52 Smith T, Sherman W, Olarte MR, Lovelace RE. Peripheral neuropathy associated with plasma cell dyscrasia: a clinical and electrophysiological follow-up study. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 244-8.
- 53 Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-5.

-
- 54 Giannini F, Volpi N, Rossi S, Passero S, Fimiani M, Cerase A. Thalidomide induced neuropathy : a ganglionopathy. *Neurology*. 2003; 60: 877-8.
- 55 Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003 ; 60 : 337-40.
- 56 Bouche P, Bouchacourt E, Léger JM, Travers MA, Cathala HP. Les neuropathies associées aux gammopathies monoclonales. Intérêt des études électrophysiologiques. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1985 ; 15 : 255-65.
- 57 Kelly JJ Jr. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins : a clinical review. *Muscle Nerve* 1985; 8: 138-50.
- 58 Kelly JJ Jr. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 1983; 6: 504-9.
- 59 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.
- 60 Vallat JM, Vital C. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981; 31: 1372-3.
- 61 Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994; 97: 543-53.
- 62 Kissel JT, Mendell JR. Neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neuromuscul discord* 1996; 6: 3-18.
- 63 Latov N. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Ann Neurol* 1992; 31: 690-1.
- 64 Sung JY, Kuwubara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 2002; 26: 189-93.
- 65 Donofrio PD, Albers JW, Greenberg HS, Mitchell BS. Peripheral neuropathy in osteosclerotic myeloma: clinical and electrodiagnostic improvement with chemotherapy. *Muscle Nerve* 1984; 7: 137-41.
- 66 Reitan JB, Pape E, Fossa SD, Julsrud OJ, Slettnes ON, Solheim OP. Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 1980; 208: 137-44.
- 67 Sternberg AJ, Davies P, Macmillan C, Abdul-Cader A, Swart S. Strontium-89: a novel treatment for a case of osteosclerotic myeloma associated with life threatening neuropathy. *Br J Haematol* 2002; 118: 821-4.
- 68 Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson Dr *et al.* POEMS syndrome : definitions and longterm outcome. *Blood* 2003; 101: 2496-506.
- 69 Obi T, Kusunoki, Takatsu M, Kusunoki S, Serizawa M, Mizoguchi K *et al.* Clinicopathological study of an autopsy case with sensory-dominant polyradiculoneuropathy with antiganglioside antibodies. *Muscle Nerve* 1999 ; 10 : 1426-31
- 70 Ferrari S, Morbin M, Nobile-Ozario E, Musso A, Tomelleri G, Bertolasi L *et al.* Antisulfatide polyneuropathy: antibody- mediated complement attack on peripheral myelin. *Acta neuropathol* 1998 ; 96 : 569-574
- 71 Vallat J.M DeMascarel H.A, Bordessoule D, Jauberteau M. O., Tabaraud F., Grelot A and Vallat A. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies. 13 cas. *Brain* (1995), 118,1233-1245.
- 72 Julien J, Vital C, Vallat JM *et al.* IgM demyelinating neuropathy with amyloidosis and biclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1984; 15: 395-9.
- 73 Meier C, Roberts K, Steck A, Hess C, Miloni E, Tschopp L. Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia: reduction of endoneurial IgM deposits after treatment with chlorambucil and plasmapheresis. *Acta Neuropathol* 1984; 64: 297-307.
- 74 Iwashita H, Argyrakis A, Lowitzsch K, Spaar FW. Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinaemia. *J Neurol Sci* 1974; 21: 341-54.

-
- 75 Vital C, Deminière C, Bourgouin B, Lagueny A, David B, Loiseau P. Waldenström's macroglobulinemia and peripheral neuropathy: deposition of M-component and Kappa light chain in the endoneurium. *Neurology* 1985; 35: 603-6
- 76 Takatsu M, Hays AP, Latov N *et al.* Immunofluorescence study of patients with neuropathy and IgM-M proteins. *Ann Neurol* 1985; 18 : 173-81.
- 77 Dubas F, Pouplard-Barthelaix A, Delestre F, Emile J. Polyneuropathies avec gammopathie monoclonale IgM: 12 cas. *Rev Neurol* 1987; 143: 670-83.
- 78 Yee WC, Hahn AF, Hearn SA, Rupa AR. Neuropathy in IgM lambda paraproteinemia. Immunoreactivity to neural proteins and chondroitin sulfate. *Acta Neuropathol* 1989; 78: 57-64.
- 79 Vital A, Favereaux A, Martin-Dupont P, Taupin JL, Petry K, Lagueny A *et al.* Anti-myelin-associated glycoprotein anti-bodies and endoneurial cryoglobulin deposits responsible for a severe neuropathy. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 409-12.
- 80 Vallat J. M., Desproges-Gotteron R., Leboutet M. J., Loubet A, Gualde N., and Treve R. . Cryoglobulinemic Neuropathy: A pathological study. *Ann Neurol* 8: 179-185, 1980
- 81 Moorhouse DF, Fox RI, Powel HC. Immunotactoid-like endoneurial deposits in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance and neuropathy. *Acta neuropathol* 1992 ; 84 :484-94.
- 82 JM Vallat, L Magy, P Sindou, C Magdelaine, D Cros. IgG Neuropathy: an immunoelectron Microscopic Study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005, 64: 386-390.

Table des matières

INTRODUCTION	11
NEUROPATHIES ET GAMMAPATHIES	13
I. RAPPELS SUR LES NEUROPATHIES	13
A. <i>Les grands cadres pathogéniques</i>	13
1) Selon la topographie	13
2) Selon la structure atteinte	14
B. <i>La démarche diagnostique</i>	18
1) Principes généraux	18
2) Approche clinique	19
3) Examen électrophysiologique	19
4) La biopsie nerveuse ou neuro-musculaire	21
5) La biologie	21
II. RAPPELS SUR LES DYSGLOBULINEMIES	24
A. <i>Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)</i>	24
1) Définition	24
2) MGUS IgM	24
3) MGUS IgG	28
4) MGUS IgA	31
B. <i>Le Myélome multiple ou maladie de Kahler</i>	32
1) Myélome ostéolytique	32
2) Myélome ostéocondensant	33
C. <i>Plasmocytome solitaire</i>	35
D. <i>Maladies lymphoprolifératives</i>	35
E. <i>Amylose</i>	36
III. RAPPELS SUR LES MECANISMES LESIONNELS DES NEUROPATHIES ASSOCIEES A DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES	38
A. <i>Neuropathies de mécanisme dysimmunitaire</i>	38
1) Neuropathies associées à une IgM avec activité anti-MAG	38
2) Neuropathies associées à une IgM sans activité anti-MAG : CANOMAD	38
3) Neuropathie associée à une IgM avec une activité anti-sulfatide	40
4) Neuropathie associée à une IgM avec une activité antichondroïtine sulfate	40
5) Neuropathie associée à une IgM avec une activité antiprotéines du cytosquelette	41
6) Neuropathie associée à une IgM ne réagissant pas aux antigènes neuraux	41
7) Neuropathie des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques associées à une dysglobulinémie monoclonale	41
8) Neuropathies paranéoplasiques	42
B. <i>Neuropathie par prolifération de cellules lymphomateuses intranerveuses</i>	42
C. <i>Neuropathie par cryoglobulinémie</i>	42
D. <i>Neuropathie par dépôts endoneuraux d'amylose</i>	43
E. <i>Neuropathie par dépôts endoneuraux d'immunoglobuline</i>	43
ETUDE	45
I. CAS CLINIQUES	45
A. <i>Cas n°1</i>	45
B. <i>Cas n°2</i>	49

C.	<i>Cas n°3</i>	52
D.	<i>Cas n°4</i>	55
E.	<i>Cas n°5</i>	58
F.	<i>Cas n°6</i>	61
G.	<i>Cas n°7</i>	64
II.	METHODES	67
A.	<i>Type d'étude</i>	67
B.	<i>Type d'hémopathie</i>	67
C.	<i>Cadre de l'étude</i>	67
D.	<i>Diagnostic paraclinique</i>	67
E.	<i>Histopathologie</i>	67
III.	RESULTATS	69
A.	<i>Age et sexe</i>	69
B.	<i>Antécédents</i>	69
C.	<i>Délai d'apparition de la neuropathie</i>	69
D.	<i>Répartition selon le type d'hémopathie, la dysglobulinémie, les signes ENMG et la biopsie nerveuse.</i>	71
E.	<i>Biologie</i>	73
F.	<i>ENMG</i>	73
G.	<i>Biopsie</i>	76
H.	<i>Réponse au traitement</i>	76
	DISCUSSION	77
	CONCLUSION	81
	BIBLIOGRAPHIE	87

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.

BON A IMPRIMER N° 3130

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

TITRE :

Intérêt de la biopsie nerveuse dans les neuropathies périphériques associées aux gammopathies monoclonales.

RESUME:

Il existe de nombreux mécanismes lésionnels des nerfs périphériques chez les patients atteints d'une gammopathie monoclonale. Les proliférations de cellules malignes, les dépôts d'amylose ou d'immunoglobulines dans l'endonèvre ne peuvent être mis en évidence seulement par une biopsie nerveuse. Nous rapportons les données cliniques, électrophysiologiques et histologiques de sept patients dont la neuropathie est induite par des dépôts endoneuraux d'immunoglobulines. Ni l'examen clinique, ni l'examen électrophysiologique ne peut montrer la présence de dépôts ou de cellules dans l'endonèvre ; l'indication de la biopsie nerveuse découle d'une analyse soigneuse de chaque patient présentant une polyneuropathie associée à une dysglobulinémie monoclonale. Pour visualiser et caractériser ces dépôts, l'analyse ultrastructurale par immunocytochimie, comprenant l'étude en microscopie optique et électronique, est indispensable.

La mise en évidence de dépôts endoneuraux a conduit à une modification thérapeutique qui a été bénéfique pour 5 patients sur sept.

SUMMARY:

There are several pathogenic mechanisms of peripheral nerve involvement in patients with monoclonal dysglobulinemia. Intranervous proliferation of malignant cells, immunoglobulin or amyloid deposits in the endoneurial space can only be evidenced by examination of nerve biopsies. We present here clinical, electrophysiological and histological data from seven patients whose polyneuropathy was induced by immunoglobulin deposits in the endoneurial space. These lesions cannot be demonstrated on clinical and electrophysiological grounds; the indication for nerve biopsy derives from careful analysis of each particular patient presenting with polyneuropathy and a monoclonal dysglobulinemia. To visualize and clearly characterize these deposits, electron microscopic examination is indispensable. Immunocytochemical methods using both light and electron microscopy for ultrastructural analysis are of great value.

The demonstration of endoneurial immunoglobulin deposits have induced aggressive specific treatment which was quite efficient in 5 out of our 7 personal cases.

MOTS CLEFS:

1. Dépôts endoneuraux
2. Immunoglobuline
3. Dysglobulinémie monoclonale
4. Biopsie nerveuse
5. Neuropathie périphérique