



**Neuropathies périphériques
associées à une immunoglobuline
monoclonale de signification
indéterminée**

**Peripheral neuropathies with
monoclonal gammopathy of
undetermined significance**

**مرض الأعصاب الثانوية الناتجة عن مرض
الكاماباتيا الذاتية العضوية**

S. Rabhi; H. Harmouche ; Z. Tazi Mezalek ; M. Adnaoui ; A. Maaoui

الملخص : مقدمة : بنيت تقارير الأبحاث أن الشراكة بين مرض الكاماباتيا الذاتية العضوية ومرض الأعصاب الثانوية تصادف بين 8 و 36 في المائة من المرضى وأن الكاماباتيا من نوع ميم تعد أكثر انتشارا من النوع جيم. عرض : نقدم حالتين تشخصان هذه الشراكة بوجود كاماباتيا نوع جيم عند المريض الأول و من نوع ميم عند الثاني، الأعراض السريرية في كلتا الحالتين تتلخص في ألم في الرجلين و عدم التوازن أثناء المشي، الدواء المقترح على المريضين يتجلى في التبادلات البلازمية، الكورتيكوييد و تاسيكلو فوسفاميد. خاتمة : الكاماباتيا من نوع ميم أكثر مقاومة للدواء بخلاف النوع الآخر.

الكلمات الأساسية : الكاماباتيا الذاتية العضوية، مرض الأعصاب الثانوية

Résumé : Introduction : L'association neuropathie périphérique et immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (MGUS) a été rapportée dans 8 à 36 % des cas. Les neuropathies associées aux MGUS de type IgM sont les plus fréquentes et les mieux étudiées par la découverte d'une réactivité de la protéine monoclonale contre des antigènes neuronaux. Les relations entre neuropathies et les MGUS à IgG ou IgA sont moins claires.

Observations : Deux observations de polyneuropathie chronique sensitivomotrice et ataxiante de présentation similaire faite d'une hypotonie, une aréflexie ostéotendineuse, une amyotrophie, une anesthésie vibratoire et arthrokinétique ainsi qu'une anesthésie en gants et en chaussettes sans atteinte des paires crâniennes. Dans les deux cas, l'électromyogramme a montré une polyradiculonévrite chronique, sensitivomotrice et démyélinisante. L'immunofixation sanguine et l'étude du liquide céphalorachidien ont mis en évidence une immunoglobuline monoclonale à IgG avec l'absence de clone plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse. Le reste du bilan étiologique de la polyneuropathie est négatif. Le traitement était fonction de l'handicap des patients associant échanges plasmatiques, méthylprednisolone en bolus, corticothérapie orale et cyclophosphamide.

Conclusion : Les neuropathies associées à l'IgG MGUS ont une meilleure réponse aux traitements immunomodulateurs, comparativement à l'IgM MGUS.

Mots clés : gammopathie monoclonale, neuropathies périphériques

Abstract : Introduction : The association of peripheral neuropathy and the monoclonal gammopathy of undetermined significance CMGUSD has been frequently reported in 8 to 36 % of cases. While the neuropathy associated with IgM-MGUS is well characterized and is often associated with a reactivity of the monoclonal protein with neural antigens, the relationship between the neuropathy and IgG and IgA MGUS is less clear.

Cases : We report two cases of sensitive-motor chronic polyneuropathies associated with IgG MGUS in the first, and IgM MGUS in the second. Their clinical symptoms are foot numbness, paresthesias, imbalance, and gait ataxia, progress about months. Treatment associate plasma exchange, corticosteroids in combination with immunosuppressant.

Conclusion : neuropathies with IgM MGUS tend to be most refractory than IgG MGUS.

Key Words : monoclonal gammopathy, peripheral neuropathies

Tiré à part : S. Rabhi : Service de Médecine interne CHU Ibn Sina Rabat- Maroc-

Introduction

L'association neuropathie périphérique et dysglobulinémie monoclonale a été reconnue depuis longtemps mais la signification de cette association et ses implications thérapeutiques sont discutées [1, 2]. La gammopathie monoclonale est le plus souvent de type MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), donc asymptomatique et n'exigeant pas de traitement, retrouvée dans 10% des neuropathies périphériques idiopathiques avec une prévalence de six à dix fois par rapport à la population [3, 4]. Alors que les neuropathies associées aux MGUS de type IgM sont bien caractérisées, souvent associées à une réactivité de la protéine monoclonale contre des antigènes neuronaux, les relations entre les neuropathies et les MGUS à IgG ou IgA sont moins claires [5].

Cependant, les observations rapportant cette association sont rares. Nous présentons deux cas cliniques de neuropathie périphérique associée à une IgG MGUS dans la première observation, et à une IgM MGUS dans la deuxième, avec une revue de la littérature.

Observation numéro 1

Un homme âgé de 58 ans, droitier, ayant des antécédents de tabagisme chronique sévère, présente depuis décembre 2001 une tétraparésie atteignant respectivement les membres inférieurs puis les membres supérieurs associée à des paresthésies. La marche se fait à petits pas à l'aide d'une canne avec tremblement d'attitude et un signe de Romberg positif. Le patient ne tient pas le Mingazini avec un signe de tabouret positif et une hypotonie des membres inférieurs. Il existe une amyotrophie des membres inférieurs, une abolition des réflexes ostéotendineux aux quatre membres, une anesthésie en gant et en chaussette avec une anesthésie vibratoire et arthrokinétique des deux membres inférieurs. L'électromyogramme, a montré une polyneuropathie chronique démyélinisante sensitivomotrice. L'étude du LCR a révélé une protéinorrachie 1,40 g/l,

sérologie syphilitique négative et une cellularité normale. L'électrophorèse sanguine et du LCR a mis en évidence une immunoglobuline monoclonale à IgG kappa à faible taux. Il n'existe pas de clone plasmocytaire à l'exploration de la moelle osseuse. La protéinurie de 24 heures est négative. Les radiographies standard du poumon, du crâne et du bassin sont normales. Par ailleurs, le bilan immunologique est négatif et la biopsie des glandes salivaires accessoires est normale. La calcémie corrigée est normale, la sérologie de l'hépatite virale C est négative ainsi que la cryoglobulinémie. La VS à 15 mm, la CRP 6 mg/l, NFS, fonction rénale et hépatique sont normales. Le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée à IgM associé à une neuropathie périphérique est retenu. Le patient est mis sous prednisone par voie orale 1mg/Kg/j pendant 8 semaines puis dégression progressive. L'évolution est marquée par la reprise de la marche sans canne, la régression des paresthésies et du tremblement au bout de 3 mois.

Observation numéro 2

Un homme âgé de 48 ans, droitier, ayant des antécédents de tabagisme chronique sévère, présente depuis juin 2003 une paraparésie d'installation progressive sur 5 mois, avec une démarche en steppage en double aide, suivie de l'apparition d'une monoparésie du membre supérieur droit. L'examen neurologique retrouve une abolition des réflexes ostéotendineux aux quatre membres, une hypoesthésie en chaussettes avec anesthésie vibratoire des membres inférieurs et une amyotrophie des deux jambiers antérieurs et des interosseux des deux mains. Nous notons l'absence de troubles sphinctériens. L'amaigrissement est important mais non chiffré. L'électromyogramme est en faveur d'une polyneuropathie sensitivomotrice démyélinisante. L'étude du liquide céphalo-rachidien révèle une hyperprotéinorrachie à 2,21g/l, un globule blanc/mm³, l'électrophorèse et l'immunofixation mettent en évidence une immunoglobuline monoclonale à IgG lambda aussi bien au niveau sanguine que du LCR. Les anticorps anti-MAG étaient négatifs. Le myélogramme et la biopsie ostéoméduleaire

sont normaux, l'immunofixation urinaire est normale. La calcémie corrigée à 95 mg/l et la cryoglobulinémie était négative. Les radiographies standards du crâne face et profil, du bassin face et des os longs étaient normales. La VS à 5 mm la première heure, la CRP < 6 mg/l, les sérologies des hépatites virales B et C sont négatives, ainsi que les sérologies VIH et syphilitique. Le diagnostic retenu est une neuropathie périphérique associée à une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée à Ig G. Le patient a bénéficié de 5 séances d'échanges plasmatiques et d'un bolus de méthylprednisolone puis relais per os par la prédnisone 1 mg/kg/j. Six bolus mensuels de cyclophosphamide sont démarrés comme traitement de fond et pour l'épargne cortisonique, suivie d'une discrète récupération motrice distale. Par ailleurs, après le cinquième bolus de cyclophosphamide, apparition d'une gangrène humide inexpliquée des deux pieds nécessitant une amputation. Le bilan étiologique est négatif (cryoglobulinémie, doppler artériel, recherche d'une maladie embolique...)

Discussion

Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS des anglo-saxons, monoclonal gammopathy of undetermined significance, par ordre de fréquence, est une IgG (70 p. 100 des cas), puis une IgM (15 p. 100) et ensuite une IgA (12 p. 100), est mise en évidence par l'immunoélectrophorèse des protéines sériques. Elle se définit par un taux de l'immunoglobuline monoclonale inférieur à 30 g/l pour l'IgG, < 10 g/l pour l'IgA et < 5g/l pour l'IgM avec la prédominance de la chaîne légère kappa. S'agissant de MGUS, l'infiltration lymphoplasmo-cytaire est inférieure à 10 p. 100 sur la moelle osseuse, la protéinurie de Bence-Jones est inférieure à 300 mg/24 h et il n'existe pas de lésions osseuses. De plus, la stabilité du pic dans le temps témoigne du caractère « bénin » de la MGUS. Néanmoins, le suivi hématologique régulier est indispensable en raison du potentiel de transformation en hémopathie maligne estimé à 1 p.100 par année. Elle est observée chez 2 p.100 des personnes de plus de 50 ans, 3

p.100 d'une population âgée de plus de 70 ans et chez 8 à 37 p.100 des patients présentant une neuropathie d'allure indéterminée [7,8]. La présence d'une neuropathie périphérique avec MGUS dans une population âgée de plus de 50 ans peut être ainsi estimée à environ 80 personnes pour 100 000 habitants, représentant, après le diabète, l'une des causes principales de neuropathie périphérique chez la personne âgée [9].

Ce type de neuropathie atteint le plus souvent, mais non exclusivement des sujets âgés de plus de 50 ans, ce qui est le cas dans les deux observations rapportées (48 et 58 ans). L'installation des signes neurologiques chez nos deux patients est progressive, sur plusieurs mois atteignant initialement les membres inférieurs avec une amyotrophie. La symptomatologie clinique des neuropathies associées à une MGUS est caractérisée par la prédominance des symptômes au niveau des membres inférieurs, sous forme de paresthésies, d'engourdissement, d'un déséquilibre et d'une ataxie d'installation progressive sur plusieurs mois. L'atteinte neurologique est à prédominance sensitive, aussi bien la sensibilité superficielle que profonde (le tact, sensibilité arthrokinétique et vibratoire). La moitié des patients ont des douleurs lancinantes surtout distales ; l'apparition de l'amyotrophie est tardive [1, 10]. Plus rarement, une atteinte à prédominance motrice a été rapportée similaire à une atteinte du motoneurone [11].

L'EMG réalisée chez nos deux patients a montré une polyneuropathie chronique sensitivomotrice avec une hyperprotéinorrhachie. En effet, il existe une confusion entre la neuropathie périphérique à MGUS, et la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ou CIDP « a Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy », d'une part, du fait de la similitude de présentation clinique et électromyographique. D'autre part, un quart des patients ayant une CIDP ont une immunoglobuline monoclonale, mais l'association des deux pathologies n'est pas claire [10] ; l'hyper protéinorrhachie est présente dans les deux cas.

La corrélation entre le type de l'immunoglobuline monoclonale et la présentation clinique et électromyogra-

phique de la neuropathie est rapportée. Ainsi, en cas de neuropathies à IgM-MGUS, une atteinte sensitive est plus marquée (l'hypoesthésie, tremblement d'attitude ataxie) avec une neuropathie démyélinisante plus sévère à l'EMG avec la présence d'anticorps anti-glycolipides de type anti-sulfatides [12]. Lorsque les anticorps anti-MAG (Myelin-Associated Glycoprotein) sont présents, l'atteinte de la sensibilité profonde est plus importante (ataxie, diminution de la sensibilité arthrokinétique, signe de Romberg positif) compatible avec une atteinte des fibres nerveuses sensitives larges [13]. Par ailleurs, au cours de l'IgG-MGUS, l'atteinte axonale est prédominante. Rarement, des auto anticorps anti-sulfatide ou anti chondroïtine sulfate C qui sont des épitopes au niveau axonal, sont retrouvés. Le rôle probable de dépôts amyloïdes a été rapporté dans ce cas [14].

Le traitement optimal des neuropathies périphériques à MGUS n'est pas établi le choix de la thérapeutique initiale est arbitraire et dépend du degré de l'handicap du patient. Les neuropathies à IgG-MGUS ou à IgA-MGUS, répondent mieux aux traitements par immunoglobulines intraveineuses (0.4g/kg/j pendant cinq jours), échanges plasmatiques, ou corticoïdes associés aux immunosuppresseurs. La corticothérapie a permis la régression des symptômes en trois mois dans la première observation. Ces traitements, permettent généralement d'obtenir une amélioration transitoire, nécessitant ainsi de les maintenir pendant plusieurs mois [15, 16].

La neuropathie à IgM-MGUS semble plus réfractaire. Une réponse partielle a été rapportée sous cyclophosphamide ou chlorambucil par la réduction du taux de l'immunoglobuline monoclonale. Si les anticorps anti-MAG sont positifs, le traitement devrait être prolongé en associant les échanges plasmatiques au cyclophosphamide en bolus ou par voie orale [8].

Niermejer et al [17], a montré l'efficacité de la fludarabine, lors d'une étude prospective de 16 patients, suivis pour une polyneuropathie démyélinisante à IgM-MGUS. L'amélioration de la conduction nerveuse était obtenue chez 10% des malades, ainsi que la diminution du taux de l'immunoglobuline monoclonale et la réduction de l'infiltration de la moelle osseuse, ouvrant ainsi des perspectives thérapeutiques dans l'avenir.

La deuxième observation confirme ce qui a été rapporté dans la littérature, l'amélioration était passagère malgré l'association de plusieurs thérapeutiques, qui s'est compliquée d'une gangrène dans l'étiologie est inexpliquée.

Conclusion

Les neuropathies associées à l'IgG MGU ont une meilleure réponse aux traitements immuno-modulateurs comparativement à l'IgG MGU.

Références

1. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1601-7.
2. Simmons Z. Paraproteinemia and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999 ; 12:589-95
3. 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.
4. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathology* 2001; 11: 399-407.
5. Nobile-Orazio E, Casellato C, Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. *Rev Neurol* 2002 ; 158 : 10, 979-87.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar S, Larson DR, Plevak MF, Offord JC et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2006; 354:1362-9.
7. Bladé J, Rosiñol L. Smoldering Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Current Treatment Options in Oncology* 2006; 7:237-45.
8. Jeannine Silberman and Sagar Lonia. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol* 2008; 26: 55–65.
9. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, Farchi G, Scafato E, Inzitari D. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the italian elderly. *Neurology* 2007; 68: 1460–7.
10. T. Stojkovic. Neuropathies dysimmunitaires : démarche diagnostique. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163 : HS1, 3S45-3S53.
11. 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* 1997; 48:321-8.
12. Capro M, Meucci N, Allaria S. Anti-sulfatide IgM antibodies in peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 2000 ; 176: 144-50.
13. Drouet A , Caudie C, Vallat JM, Ruel JH , Felten D, Guilloton L et al. Une polyneuropathie avec atteinte des nerfs crâniens associée à une IgM monoclonale à activité anti-MAG/SGPG/SGPLG/sulfatides. *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162 : 6-7, 760-6.
14. Notermans NC, Wokke JHJ, van den Berg LH. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. *Brain* 1996; 119:421-7.
15. Mehndiratta M M, Sen K, Tatkeb M, Bajaj BK. IgA monoclonal gammopathy of undetermined significance with peripheral neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences* 2004; 221: 99– 104.
16. Gold R, Kieseier B C. Therapy of immune neuropathies with intravenous immunoglobulins. *J Neurol* 2006; 253 [Suppl 5]: V/59–V/63.
17. Niermeijer JMF, Eurelings M, Okhorst H, Franssen H, Fijnheer R, Wokke J et al. Neurologic and hematologic response to fludarabine treatment in IgM MGUS polyneuropathy. *Neurology* 2006; 67: 2076–9.