

# Contribution des auto-anticorps au diagnostic d'une neuropathie périphérique

J.C. ANTOINE (\*)

**RÉSUMÉ :** L'identification d'auto-anticorps associés aux neuropathies dysimmunes a constitué une importante contribution à la caractérisation de nouveaux cadres nosologiques, la compréhension de leur physiopathologie et au diagnostic des neuropathies. Cette revue analyse essentiellement l'apport des anticorps en pratique clinique. Leur recherche doit prendre en compte les méthodes utilisées pour leur détection, leur sensibilité et leur spécificité. Elle doit aussi déterminer si cette recherche s'inscrit dans une étude physiopathologique ou une démarche diagnostique. Enfin, elle doit s'adapter aux caractéristiques cliniques de la neuropathie. Les anticorps anti-gangliosides GM1, GQ1b et disyalilés ainsi que les anticorps anti-MAG sont utiles au diagnostic de certaines formes de neuropathies aiguës ou chroniques, motrices ou sensitivomotrices, avec ou sans IgM monoclonale. Les anticorps onconeuraux anti-Hu et anti-CV2/CRMP5 permettent, lorsqu'ils sont détectés, l'identification des neuropathies paranéoplasiques. Des neuropathies peuvent survenir dans le cadre des maladies de système. La recherche des anticorps propres à ces maladies tels que ANCA, antigènes nucléaires solubles, gliadine, mitochondrie peut être utile au diagnostic des neuropathies.

## CONTRIBUTION OF AUTOANTIBODIES TO THE DIAGNOSIS OF PERIPHERAL NEUROPATHIES

**SUMMARY :** The identification of autoantibodies associated with dysimmune neuropathies was a major contribution to the characterisation of peripheral nerve disorders, the understanding of their pathophysiology, and the clinical diagnosis of neuropathies. This review focuses essentially on the interest of these antibodies in clinical practice. The methods used for their detection, their specificity and sensitivity is the first point to take into account. The second is the aim of the antibody detection, pathophysiological or diagnostic. The last is to adapt the search for antibodies to the clinical characteristics of the neuropathy. Antibodies directed to GM1, GQ1b and disyalilated gangliosides, and anti-MAG antibodies are very useful in the diagnosis of acute or chronic motor or sensory-motor neuropathies with or without monoclonal IgM. Anti-onconeural anti-Hu and anti-CV2/CRMP antibodies allow when they are detected the diagnosis of paraneoplastic neuropathies. Neuropathies also occur in the setting of systemic diseases. Detection of antibodies associated with these diseases such as ANCA, soluble nuclear antigens, gliadin, or mitochondria may be helpful in the diagnosis of neuropathies.

**KEY WORDS :** *peripheral neuropathy - autoantibodies - anti-gangliosides antibodies - MAG -paraneoplastic neuropathies*

L'une des avancées les plus significatives de ces dernières décennies en matière de pathologie du système nerveux périphérique fut la mise en évidence dans le sérum de certains patients d'auto-anticorps réagissant avec des antigènes du système nerveux périphérique. Ces auto-anticorps contribuèrent à une triple avancée : l'identification de nouveaux cadres nosologiques, une meilleure compréhension de la physiopathologie de certaines formes de neuropathie et enfin une aide au diagnostic (revues dans 1, 2).

Ces anticorps peuvent être soit spécifiques d'une pathologie neurologique, soit s'associer à des maladies systémiques dont la neuropathie périphérique n'est qu'une modalité d'expression. Les antigènes reconnus par ces anticorps sont extrêmement divers. Ceux présents dans le système nerveux périphérique sont rassemblés dans le tableau I. Ils sont distribués tout au long

TABLEAU I : TOPOGRAPHIE SUBCELLULAIRE DES ANTIGÈNES RECONNUS PAR LES ANTICORPS ASSOCIÉS AUX NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES DYSIMMUNES

Topographie	Antigène	Remarques
<b>Corps cellulaire</b>		
Noyau	<i>HuD</i>	Neurones moteurs et sensitifs
Cytoplasme	<i>HuD, CRMP</i>	<i>CRMP5</i> : neurones sensitifs
Cytoplasme + membrane plasmique	Gangliosides GM1, GD1b, GT1b, GQ1b, GD3, GD2	Neurones moteurs et sensitifs
Membrane plasmique	GM1	Motoneurones
<b>Axone</b>		
Régions paranodales	GM1, GD1b	Surtout les axones moteurs
Cytoplasme axonal	GQ1b <i>CRMP</i>	Nerfs oculomoteurs Au cours du développement
<b>Myéline et cellule de Schwann</b>		
Région périaxonale	MAG	
Myéline compacte	P0, PMP22	
Cytoplasme schwannien	<i>CRMP</i>	
<b>Jonction Neuromusculaire</b> (présynaptique)	<i>CRMP</i> GQ1b, GM1, GD1a, GT1b, GQ1b	

Lorsque l'épitope reconnu par l'anticorps n'est pas glycosilé, le nom de l'antigène est écrit en italique. Dans les autres cas, l'anticorps reconnaît un résidu glycosilé porté par une protéine (MAG, P0, PMP22) ou un glycolipide (ganglioside)

(\*) Service de Neurologie, Hôpital de Bellevue, CHU de Saint-Etienne. Saint-Etienne (F). Tél. : +33 4 77127805, fax : +33 4 77120543.

de l'ensemble formé par le neurone, son prolongement axonal et la gaine de myéline.

La diversité de ces antigènes explique que plusieurs méthodes puissent être utilisées pour détecter les anticorps. Il s'agit là d'un point important à prendre en compte, car la sensibilité et la spécificité des méthodes varient en fonction de l'anticorps à rechercher et ce d'autant qu'à côté des techniques utilisées dans les laboratoires de recherche, des méthodes commerciales sont actuellement disponibles et utilisées au quotidien.

En un premier temps, nous passerons en revue les caractéristiques principales de ces anticorps ainsi que celles des neuropathies auxquelles ils sont associés avant d'envisager sur un plan plus pratique leur utilisation comme aide au diagnostic d'une neuropathie périphérique.

### LES ANTICORPS ANTI-GLYCOLIPIDES (3)

Les glycolipides forment une famille complexe et nombreuse de molécules lipidiques (sphingolipides) couplées à des sucres. Ils sont ubiquitaires dans l'organisme, mais certains sont plus particulièrement abondants dans le système nerveux. La structure lipidique, hydrophobe et intra-membranaire, est constituée d'un céramide alors que la chaîne glucidique, hydrophile, est extra-membranaire. Les gangliosides sont caractérisés par la présence d'une ou plusieurs molécules d'acide sialyque. Les anticorps reconnaissent sélectivement les résidus sucrés (épitopes). Comme certains d'entre eux sont communs à plusieurs gangliosides des réactions croisées sont possibles. Ainsi, certains anticorps reconnaissent l'épitope Galb1-3GalNAc porté par le GM1 et le GD1b alors que d'autres réagiront avec l'épitope disialylé (NeuAca2-8NeuAc) porté aussi par le GD1b ainsi que le GT1b et le GQ1b. Comme on le verra, les tableaux cli-

niques diffèrent suivant l'épitope reconnu. Le SGPG (sulfoglucuronyl paragloboside) et son homologue contenant le résidu lactosaminyl, le SGPLG, sont deux glycolipides reconnus par des auto-anticorps. Ils portent l'épitope sulfate-3-acide glucuronique (GlcUA) présent aussi sur les résidus sucrés de la MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*).

Les anticorps anti-gangliosides peuvent être recherchés par une technique de chromatographie en couche mince suivie d'un *immunoblotting*. Cette méthode lourde permet l'identification d'un ganglioside ou d'une famille de gangliosides reconnus par les anticorps quand la réaction est croisée. Elle n'est cependant pas applicable en routine. La technique ELISA (*enzyme-linked immunoadsorbent assay*) est la plus répandue utilisant des gangliosides commerciaux. Elle présente cependant des difficultés techniques qui expliquent la variabilité possible des réponses. Un titre faible d'anticorps anti-ganglioside est fréquemment observé chez les sujets normaux si bien que la détermination du seuil de positivité est un point clef de la fiabilité des résultats. Des études comparatives ont montré que la concordance entre les laboratoires était bonne pour ce qui est des titres clairement positifs ou négatifs, mais faible pour les titres intermédiaires (4, 5).

Ces dernières années des anticorps dirigés contre plus d'une dizaine de glycolipides ont été décrits au cours des neuropathies dysimmunes. Malgré la complexité du sujet, un certain nombre d'associations clinico-électrophysiologiques et sérologiques ont pu être clairement établies (tableau II). Elles concernent des neuropathies aiguës ou chroniques. Les anticorps sont des IgG ou des IgM. Les IgG sont surtout associées aux neuropathies aiguës. Leur production est en général transitoire et résulte probablement

TABLEAU II : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES NEUROPATHIES ASSOCIÉES AUX AUTO-ANTICORPS

Syndrome clinique	Antigène reconnu	Isotype de l'anticorps
<b>Neuropathies chroniques</b>		
Neuropathie sensitive > motrice démyélinisante	MAG, SGPG, SGPLG	IgM monoclonales
Neuropathie sensitive ataxiante	GD1b, GD2, GD3, GT1b, GQ1b	IgM monoclonales
	SSA/SSB (Ro, La, Sm, RNP)	IgG
	mitochondries	IgG
Neuropathie motrice multifocale	GM1, GD1b, asialo-GM1	IgM mono ou polyclonales
<b>Neuropathies subaiguës</b>		
Neuropathie sensitive	HuD	IgG
Neuropathie sensitomotrice	SSA/SSB (Ro, La, Sm, RNP)	IgG
Mononévrite multiple	HuD, CRMP5	IgG
	ANCA (P3 et MPO)	IgG
<b>Neuropathies aiguës</b>		
AMAN (Acute Motor Axonal Neuropathy)	GM1, GM1b, GD1a	IgG
Syndrome de Miller-Fischer	GQ1b, GT1a, GD3	IgG
Neuropathie sensitive ataxiante	GQ1b, GT1a, GD3	IgG
	HuD	IgG

d'un mécanisme d'immunité croisée entre un antigène carbohydraté commun à une bactérie ou un agent infectieux et au système nerveux périphérique. Elle est sans doute dépendante des cellules T. Les IgM, qui peuvent être monoclonales, sont quant à elles associées à des neuropathies chroniques. Les mécanismes aboutissant à leur production demeurent hypothétiques.

#### LES ANTICORPS ANTI-GLYCOLIPIDES ET NEUROPATHIES AIGÜES

Ce groupe rassemble le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et les formes apparentées. Ces dernières années, le SGB a été subdivisé en fonction de critères cliniques (formes motrices, formes sensitivomotrices) et électrophysiologiques (formes axonales et formes démyélinisantes), le tout ayant abouti à la définition d'un certain nombre d'éponymes : AMAN (*Acute Motor Axonal Neuropathy*), ASMAN (*Acute Sensori-Motor Axonal Neuropathy*), AIDP (*Acute Inflammatory Demyelinating Neuropathy*), auxquelles il faut ajouter les variantes plus anciennement identifiées comme le syndrome de Miller-Fisher (revue dans 6). Ces subdivisions ne vont pas sans poser en elles-mêmes des problèmes dans la mesure où par exemple certains patients ayant un tableau de SGB démyélinisant (AIDP) peuvent évoluer secondairement vers une forme axonale. Par ailleurs, il apparaît que des patients ayant un tableau d'AMAN peuvent avoir une récupération clinique et électrophysiologique très rapide, guère compatible avec l'hypothèse d'une dégénérescence axonale étendue. Chez ces patients, l'effondrement des potentiels d'action moteurs pourrait s'expliquer par une dégénérescence axonale très distale, des blocs de conduction distaux ou une inexcitabilité fonctionnelle de l'axone. Parallèlement, il est apparu que des anticorps essentiellement de classe IgG, reconnaissant différentes classes de gangliosides, s'associaient à ces différentes formes de SGB. Dans certains cas, des corrélations syndromiques se dégagent nettement, mais il faut souligner qu'il s'agit le plus souvent de tendances dans la mesure où une proportion variable, d'une étude à l'autre, de patients présentant un syndrome donné ont l'anticorps ou le profil anticorps attendu.

#### Le syndrome de Guillain-Barré et ses frontières

Des études concordantes (3) ont montré que les anticorps anti-GM1 étaient plus volontiers associés aux formes à prédominance motrice du SGB ayant une formule électrophysiologique d'atteinte axonale ou de nerfs inexcitables. Il

sont aussi fortement corrélés à un antécédent d'infection par le *Campylobacter jejuni* (7). La prévalence des anticorps anti-GM1 varie de 0 à 80 % en fonction essentiellement de la forme de neuropathie étudiée et sans doute, de facteurs géographiques résultant de la prévalence variable de l'infection à *Campylobacter*. Dans le SGB classique (AIDP), la présence d'anticorps anti-GM1 est associée à un risque significatif d'une évolution du profil électrophysiologique démyélinisant vers un profil secondairement axonal (8). C'est dans les cas d'AMAN survenant en Asie du Sud-Est que la prévalence de l'anticorps anti-GM1 est la plus élevée. Comme cela a été dit, une récupération rapide tant clinique qu'électrophysiologique peut survenir chez les patients ayant une AMAN, même chez ceux ayant un titre élevé d'anticorps anti-GM1 montrant que les mécanismes lésionnels associés à ces anticorps sont complexes faisant intervenir aussi bien une dégénérescence axonale qu'un blocage fonctionnel de l'excitabilité axonale (9). Les anticorps anti-GM1 peuvent s'associer à des anticorps anti-GD1a, GM1b et GalNAc-GD1a. Dans la majorité des cas rapportés, le tableau est celui d'une AMAN avec antécédent d'infection à *Campylobacter jejuni*.

Les anticorps anti-GM2 seraient associés aux antécédents d'infection à Cytomégalovirus (10) et à des tableaux de SGB comportant une atteinte des nerf crâniens et une prédominance des troubles de la sensibilité. De même, des anticorps réagissant avec le galactocérobroside seraient associés à une infection par *Mycoplasma pneumoniae* (11). Des doutes existent cependant sur le rôle pathogène de ces anticorps dans la mesure où on les retrouve fréquemment en-dehors de toute neuropathie chez des patients ayant présenté une infection par l'un de ces agents (3).

#### Le syndrome de Miller-Fisher et ses frontières

Ce syndrome représente environ 5 % des cas de SGB. Il associe une ophtalmoplégie, une ataxie et une aréflexie. L'électrophysiologie montre soit peu d'anomalies, soit une diminution des potentiels d'action sensitifs avec ou sans ralentissement de la conduction motrice. C'est dans le syndrome de Miller-Fisher qu'existe la plus forte corrélation entre un profil d'anticorps anti-glycolipide et un tableau clinique. Des anticorps anti-GQ1b y sont observés dans près de 90 % des cas durant la phase aiguë (12). Les anticorps croisent avec le GT1a et, plus rarement, avec le GD3 ou le GD1b. Les anticorps anti-GQ1b semblent plus particulièrement, mais

non exclusivement, associés à une ophtalmoplégie (12) puisqu'on les observe aussi chez des patients ayant un SGB avec paralysie oculomotrice et dans des formes d'ophtalmoplégie sans ataxie qui pourraient être des formes frustes de syndrome de Miller-Fisher (13). Dans ces derniers cas, une hyporéflexie ou une extension de l'atteinte aux nerfs crâniens facio-laryngés est possible. Il est intéressant de noter que les axones des nerfs oculomoteurs sont particulièrement riches en GQ1b dans leur région paranodale.

Des anticorps monospécifiques pour le GT1a ou pouvant croiser avec le GQ1b sont plus particulièrement associés aux formes de SGB touchant les nerfs crâniens et les membres supérieurs (3).

#### LES ANTICORPS ANTI-GLYCOLIPIDES ET NEUROPATHIES CHRONIQUES

##### *Anticorps anti-GM1*

Ils sont clairement associés à des neuropathies motrices. Ils ont d'abord été rapportés chez des patients ayant une IgM monoclonale et un tableau de neuropathie motrice ou de maladie du motoneurone périphérique (14). Ces observations demeurent rares. Suivant les méthodes utilisées, 30 à 60 % des patients ayant une neuropathie motrice multifocale (NMM) ont des anticorps IgM habituellement polyclonaux dirigés contre le GM1 et croisant avec le GD1b et l'asialo-GM1. La majorité de ces patients a des blocs de conduction moteurs persistants. Le tableau clinique est actuellement bien établi. L'atteinte est progressive, touche surtout des hommes jeunes et débute de façon asymétrique dans la partie distale des membres supérieurs. Avec le temps, une atteinte axonale s'installe responsable d'une amyotrophie, voire parfois de fasciculations (15). Dans un second groupe de patients, les anticorps anti-GM1 croisent avec le GM2. Le tableau clinique est celui d'une neuropathie motrice ou à prédominance motrice. Certains cas comportent aussi des blocs de conduction. Il est probable dans ces neuropathies motrices chroniques que le GM1 lui-même est l'épitope principal d'autant que certains anticorps réagissent de façon monospécifique avec lui. Les neuropathies multifocales sensitivo-motrices avec blocs de conduction de type Lewis et Sumner ne comportent habituellement pas d'anticorps associés.

##### *Anticorps anti-gangliosides disialosylés*

Ces anticorps réagissent avec le groupement NeuAca2-8NeuAc porté par le GD1b, le GT1b, le GD3 et le GQ1b. Il s'agit dans tous les cas

d'IgM en grande majorité monoclonale. Le tableau clinique est celui d'une neuropathie chronique, sensitive, ataxiante avec atteinte prédominante de la sensibilité profonde (16). L'électrophysiologie montre une atteinte sévère des potentiels sensitifs avec une préservation ou une relative normalité des vitesses de conduction motrice. Une atteinte des nerfs crâniens bulbares ou oculomoteurs est fréquente qui peut être chronique ou évoluer par poussées. Un taux d'agglutinine froide élevé peut être observé. L'éponyme CANOMAD (*Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M protein, Agglutination and Disialosyl antibodies*) a été proposé dans les formes complètes.

#### LES ANTICORPS ANTI-MAG

Il s'agit dans la majorité des cas d'IgM monoclonales de signification indéterminée. Ils réagissent avec l'épitope sulfate-3 acide glucuronique porté par la structure protéique de la molécule HNK-1 et de la MAG, mais aussi d'autres glycoprotéines myéliniques (P0 ou PMP22) et des glycolipides SGPG et SGPLG (17-19). Les anticorps anti-MAG sont recherchés par une technique de western-blot ou par ELISA en utilisant la MAG ou le SGPG. Il existe dans l'ensemble une bonne corrélation dans la détection des anticorps selon que l'on utilise l'un ou l'autre des deux antigènes. Certains sérums peuvent cependant ne réagir qu'avec l'un ou l'autre (18). Certaines IgM anti-MAG peuvent aussi réagir avec le sulfatide (20).

Le tableau clinique le plus fréquent est actuellement bien établi (21-23). Il existe une prépondérance masculine et la neuropathie débute le plus souvent après cinquante ans. Il s'agit d'une neuropathie à prédominance sensitive, de distribution distale et très lentement évolutive. Un tremblement d'attitude est fréquent. L'ENMG montre une atteinte myélinique prédominant en distalité. La biopsie de nerf lorsqu'elle est réalisée, met en évidence, en microscopie électronique, un élargissement des lamelles de myéline et des dépôts d'IgM peuvent être mis en évidence dans les régions paranodales et les incisions de Schmidt-Lanterman suggérant que la gammopathie est responsable de la neuropathie. Il existe néanmoins des formes s'écartant de ce tableau. La variabilité clinique pourrait être liée aux différences d'affinité des anticorps pour les différents antigènes (24).

Environ 10 % des IgM monoclonales réagissent fortement avec la MAG. La présence d'un titre élevé d'anticorps anti-MAG chez un sujet asymptomatique sur le plan neurologique et

ayant une IgM monoclonale a une forte valeur prédictive de la survenue d'une neuropathie périphérique dans le futur (25). A l'inverse, chez un patient symptomatique, la détection d'anticorps anti-MAG n'aurait pas de valeur prédictive de l'évolution du handicap (26). Dans certains cas, la détection d'un titre élevé d'anticorps anti-MAG peut précéder la mise en évidence de l'IgM monoclonale.

#### LES ANTICORPS ANTI-SULFATIDE

Le sulfatide est un constituant lipidique majeur de la myéline périphérique. Il est aussi un constituant membranaire des neurones sensitifs. Les anticorps anti-sulfatides sont recherchés par ELISA. Certains réagissent aussi avec la MAG, P0 ou le chondroïtine sulfate A et C. Ils sont de classe IgM mono- ou plus souvent polyclonaux et associés à des neuropathies chroniques. Le tableau clinique n'est pas univoque. Le plus souvent, ils s'agit d'une neuropathie sensitive ou à prédominance sensitive avec un profil électrophysiologique axonal ou myélinique (20, 27, 28). Les anticorps polyclonaux seraient associés à des neuropathies touchant surtout les petites fibres.

#### ANTICORPS ONCONEURAUUX (ANTICORPS ANTI-HU ET ANTICORPS ANTI-CV2/CRMP5)

Ces anticorps sont associés aux neuropathies périphériques paranéoplasiques. Ils reconnaissent des protéines communes au système nerveux et à certaines tumeurs neuroendocrines indifférenciées (cancer à petites cellules du poumon pour l'essentiel). Leur détection se fait par immunohistochimie obligatoirement couplée au western blot utilisant les protéines recombinantes HuD et CRMP5. Une neuropathie périphérique est la manifestation clinique la plus fréquente des syndromes associés à ces anticorps, (29, 30). Elle est souvent inaugurale, mais s'intègre souvent à une neuropathie dysautonomique ou à une atteinte du système nerveux central, même si cette dernière peut être au second plan. La neuropathie associée à l'anticorps anti-Hu correspond le plus souvent à une neuropathie sensitive subaiguë (NSS) (29). Néanmoins lorsque l'atteinte des motoneurons est importante, le tableau peut être sensitivomoteur avec amyotrophie sévère. La neuropathie associée à l'anticorps anti-CV2 prédomine aux membres inférieurs, elle est sensitive ou sensitivomotrice avec une formule ENMG axonale ou axonomyélinique (30).

Un cancer est habituellement retrouvé si le suivi est supérieur à 3 ans. Mais malgré une surveillance prolongée de plusieurs années, 2 à 4 % des patients ne développent pas de cancer (29). Seize pour cent des patients ayant un cancer à petites cellules du poumon sans syndrome paranéoplasique ont un anticorps anti-Hu (31). Cette proportion est de 9 % pour l'anticorps anti-CV2. Le titre de l'anticorps est habituellement plus faible qu'en cas de syndrome paranéoplasique.

Dans le cadre du diagnostic d'une neuropathie sensitive faisant évoquer une NSS, la spécificité de l'anticorps anti-Hu est de 99 % pour le cancer à petites cellules (32). Sa sensibilité n'est par contre que de 82 %, ce qui signifie que l'absence d'anticorps anti-Hu n'exclut pas une origine paranéoplasique si le tableau clinique est compatible.

#### LES ANTICORPS ASSOCIÉS À DES MALADIES SYSTÉMIQUES

Un grand nombre de neuropathies s'inscrit dans le cadre de maladies systémiques autoimmunes où elles ne sont que l'un des composants du tableau clinique. Parfois la neuropathie est inaugurale et les patients sont alors référés au neurologue. Nombre de maladies systémiques sont associées à des auto-anticorps dont la détection peut alors s'avérer utile au diagnostic. Néanmoins, ces anticorps ont en commun de ne pas être constants au cours d'une affection donnée et surtout de ne pas être toujours spécifiques du fait de l'existence de recouvrements syndromiques entre ces pathologies.

#### LES ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLÉAIRES (ANCA) ET VASCULARITES SYSTÉMIQUES

Ils sont associés aux vascularites touchant les petits vaisseaux (revue dans 33) et plus particulièrement à la granulomatose de Wegener, la polyangéite microscopique (périartérite noueuse microvasculaire) et au syndrome de Churg et Strauss. Une atteinte périphérique est très fréquente dans ces syndromes sous forme d'une mononévrite multiple ou parfois d'une polyneuropathie. Les ANCA sont détectés par une méthode d'immunofluorescence sur neutrophiles fixés à l'alcool complétée par des techniques immunochimiques. Il existe en effet plusieurs spécificités. Les anticorps anti-cytoplasme réagissant avec la protéine PR3 (antiprotéinase-3) sont surtout associés au syndrome de Wegener (cANCA) tandis que les anticorps anti-MPO (anti-myéloperoxydase) donnent un marquage périnucléaires et se rencontrent surtout en cas de polyangéite microscopique ou de syn-

drome de Churg et Strauss (pANCA). Dans certaines études, on estime à environ 10 à 20 % la proportion de faux négatifs aux cours des affections citées ci-dessus, mais des faux positifs peuvent aussi se rencontrer surtout si la spécificité de l'anticorps n'est pas recherchée par un *immunoassay*. Une étude de Chalk *et al.* (34) portant sur une population de neuropathies périphériques estimait que leur spécificité en faveur d'une vascularite histologiquement prouvée était faible.

#### LES ANTICORPS ANTI-ANTIGÈNES NUCLÉAIRES SOLUBLES ET SYNDROME SEC

Ces anticorps sont principalement associés au syndrome sec (syndrome de Gougerot-Sjögren). Ils sont étudiés par une technique d'immunofluorescence sur coupe tissulaire complétée par une technique ELISA utilisant des antigènes spécifiques (SSA et SSB). Les neuropathies périphériques associées au syndrome sec sont variées incluant des polyneuropathies sensitives ou sensitivomotrices, des polyradiculoneuropathie ou des neuronopathies sensitives. Elles peuvent précéder de nombreuses années les manifestations cliniques du syndrome sec. Le diagnostic de ce dernier est souvent difficile bien que des critères diagnostiques aient été établis (35), en particulier du fait de la coexistence fréquente de nombreuses autres maladies autoimmunes. Ces critères incluent la mise en évidence du syndrome sec (xérostomie, xérophtalmie), des lésions histologiques des glandes salivaires accessoires et des anomalies immunologiques (facteur rhumatoïde  $\geq 1:160$ , ou anticorps antinucléaires  $\geq 1:160$ , ou positivité des anticorps anti-SSA/SSB) (36).

#### LES ANTICORPS ANTI-GLIADINES ET MALADIE CŒLIAQUE

La maladie cœliaque a été associée à de nombreuses manifestations neurologiques dont les neuropathies périphériques sont les secondes par ordre de fréquence (revue dans 37). Celles-ci sont variées : polyneuropathies sensitives ou sensitivomotrices de formule axonale ou myélinique, ou mononévrite multiple. Les anticorps anti-gliadines sont considérés comme étant les marqueurs de cette affection, mais nombre de patients ayant cet anticorps n'ont pas d'atrophie villositaire. Les anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase seraient plus spécifiques mais de moindre sensibilité. La signification des anticorps anti-gliadines dans une population de neuropathies périphériques d'étiologie indéterminée demeure discutée. Dans certaines études, leur prévalence serait de 40 % contre 12 % dans une population de sujets normaux. Notre expé-

rience ne va pas dans ce sens, puisque sur 44 sujets ayant une neuropathie d'étiologie indéterminée, nous n'avons pas trouvé de différence par rapport à une population contrôle appariée (données non publiées).

#### AUTRES ANTICORPS

Des neuropathies peuvent plus rarement survenir avec d'autres maladies de système telles que le lupus érythémateux disséminé, la sclérodémie ou la cirrhose biliaire primitive (38-40). La recherche d'anticorps propres à ces affections peut s'avérer utile : anticorps anti-ADN natif, anti-centromère et anti-Scl-70, et anti-mitochondrie respectivement.

#### EN PRATIQUE : PLACE DE LA RECHERCHE DES AUTO-ANTICORPS DANS LE DIAGNOSTIC D'UNE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

Il est clairement démontré que le dosage systématique d'une batterie d'anticorps n'est d'aucune utilité dans le diagnostic étiologique d'une neuropathie périphérique (41). Bien qu'il n'existe aucune recommandation, ni aucune conférence de consensus sur le sujet, il est logique de considérer que la recherche d'auto-anticorps doit être raisonnée en fonction du type de la neuropathie, de ses caractéristiques cliniques et électrophysiologiques ainsi que du contexte dans lequel elle survient. Une demande de dosage doit aussi tenir compte de ce que l'on attend du résultat et de la démarche dans laquelle cette recherche s'inscrit : obtention d'un diagnostic le plus précis possible en pratique clinique ou étude physiopathologique. Dans ce dernier cas, il est préférable d'inclure cette demande dans une étude de cohorte de patients. Il faut aussi tenir compte des possibilités des laboratoires auxquels on s'adresse et des méthodes utilisées pour la recherche de ces anticorps. Ainsi, en routine, seuls quelques anticorps anti-gangliosides (GM1 et GQ1b), les anticorps anti-MAG/SGPG et les anticorps anti-Hu sont recherchés dans la plupart des laboratoires alors que le dosage des anticorps associés aux maladies systémiques est largement répandu.

Dans le contexte du SGB et de ses variantes, la recherche d'anticorps anti-gangliosides est la plupart du temps de faible utilité diagnostique puisque les critères utilisés pour le diagnostic des différentes formes de SGB reposent uniquement sur des données cliniques et électrophysiologiques. Toutefois, la recherche des anticorps anti-GQ1b peut s'avérer utile pour le diagnostic des formes frontières ou frustes du syndrome de Miller-Fisher.

Face à une neuropathie chronique sensitive ataxiante, la recherche d'auto-anticorps tient par contre une place importante. Si la formule est myélinique et qu'il existe une IgM monoclonale, la demande portera sur la recherche d'anticorps anti-MAG et anti-disyalosyl en rappelant que le tableau clinique de ces neuropathies n'est pas superposable. Environ 50 % des patients ayant une neuropathie associée à une IgM monoclonale ont un anticorps anti-MAG, 15 % ont un anticorps anti-disyalosyl et moins de 5 % réagissent avec le sulfatide (2). Si la présentation est celle d'une neuronopathie, il est impératif de doser les anticorps anti-Hu et, en cas de négativité, de rechercher un syndrome de Gougerot-Sjögren en dosant les anticorps antinucléaires et anti-SSA et SSB ou une cirrhose biliaire primitive en dosant les anticorps anti-mitochondries.

Les tableaux de polyradiculonévrite chronique démyélinisante sans gammopathie monoclonale ou les neuropathies associées à des IgG ou des IgA monoclonales ne comportent en général pas d'anticorps anti-glycolipides. Lorsqu'il s'agit d'une IgM, il convient de tester l'activité de l'IgM vis-à-vis des glycolipides même si le tableau s'écarte de la formule typique propre à tel ou tel anticorps compte tenu de la possibilité d'importantes variations cliniques. En cas de négativité, une recherche de l'activité cryoglobulinique de l'IgM est recommandée (2). Rappelons que dans quelques cas, l'IgM monoclonale peut ne devenir détectable que quelques années après le début de la neuropathie si bien que la recherche d'anticorps anti-glycolipides peut se justifier si le tableau est très évocateur de la présence d'anticorps anti-MAG ou disyalosyl.

La recherche d'anticorps anti-GM1 est utile au diagnostic des neuropathies motrices. Elle peut contribuer au diagnostic de NMM avec bloc de conduction et, en cas d'atteinte isolée du motoneurone périphérique, permettre d'identifier les patients qui ont une neuropathie dysimmune. Cependant, et surtout dans ce dernier cas, seuls les titres élevés d'anticorps doivent être pris en considération. Les titres faibles ou intermédiaires n'ont que peu de valeur. Il est inutile de rechercher des anticorps anti-GM1 lorsque l'atteinte du premier neurone est présente (tableau de sclérose latérale amyotrophique). Il est, par contre, utile de rechercher des anticorps anti-Hu dans des tableaux de pseudo-sclérose latérale amyotrophique lorsque l'atteinte motrice est associée à une note sensitive et que l'évolution est subaiguë.

Lorsqu'il s'agit d'un tableau de mononévrite multiple ou d'une neuropathie d'évolution subaiguë, on recherchera un contexte de vascularite

systemique et le dosage des ANCA fait partie de la batterie des tests pratiqués. Rappelons que certaines neuropathies paranéoplasiques peuvent prendre le masque d'une multinévrite et qu'il convient éventuellement de rechercher les anticorps anti-Hu ou CV2, *a fortiori* s'il existe des signes d'atteinte du système nerveux central associés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Quarles RH, Weiss MD. — Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*, 1999, **22**, 800-822.
2. Steck A. — Auto-antibody test in peripheral neuropathies : pros and cons. *J Neurol*, 2000, **247**, 423-428.
3. Willison HJ, Yuki N. — Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, 2002, **125**, 2591-2625.
4. Marcus DM, Latov N, Hsi BP, Gillard BK. — Measurement and significance of antibodies against GM1 ganglioside : report of a workshop, 18 April 1989, Chicago, IL, USA. *J Neuroimmunol*, 1989, **25**, 255-259.
5. Zielasek J, Ritter G, Magi S, et al. — A comparative trial of anti-glycoconjugate antibody assays : IgM antibodies to GM1. *J Neurol*, 1994, **241**, 475-480.
6. Azulay JP, Verschueren A, Attarian S, et al. — Le syndrome de Guillain-Barré et ses frontières. *Rev Neurol*, 2002, **158** (12 Pt 2), S21-S26.
7. Hadden RDM, Karch H, Hartung HP, et al. — Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 2001, **56**, 758-765.
8. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. — Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome : clinical associations and outcome. *Ann Neurol*, 1998, **44**, 780-788.
9. Kuwabara S, Yuki N, Koga M, et al. — IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*, 1998, **4**, 202-208.
10. Ang CW, Jacobs BC, Brandenburg AH, et al. — Cross-reactive antibodies against GM2 and CMV-infected fibroblasts in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 2000, **54**, 1453-1458.
11. Kusunoki S, Chiba A, Hitoshi S, et al. — Anti-Gal-C antibody in autoimmune neuropathies subsequent to mycoplasma infection. *Muscle Nerve*, 1995, **18**, 409-413.
12. Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. — Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve*, 1999, **22**, 1071-1074.
13. Yuki N, Odaka M, Hirata K. — Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody : clinical features. *Ophthalmology*, 2001, **108**, 196-200.
14. Latov N. — Pathogenesis and Therapy of Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol*, 1995, **37**, S32-S42.

15. Leger JM, Chassande B, Musset L, et al. — Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy : a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*, 2001, **124**, 145-153.
16. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. — The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*, 2001, **124**, 1968-1977.
17. Bollensen E, Steck A, Schachner M. — Reactivity with the peripheral myelin glycoprotein P0 in serum from patients with monoclonal IgM gammopathy and polyneuropathy. *Neurology*, 1988, **38**, 1266-1270.
18. Van den Berg L, Hays AP, Nobile-Orazio E, et al. — Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle Nerve*, 1996, **19**, 637-643.
19. Burger D, Simon M, Perruisseau G, et al. — The epitope(s) recognized by HNK-1 antibody and IgM paraprotein in neuropathy is present on several N-linked oligosaccharide structures on human P0 and myelin-associated glycoprotein. *J Neurochem*, 1990, **54**, 1569-1575.
20. Dabby R, Weimer LH, Hays AP, et al. — Antisulfatide antibodies in neuropathy : clinical and electrophysiological correlates. *Neurology*, 2000, **54**, 1448-1452.
21. Steck AJ, Murray N, Meier C, et al. — Demyelinating neuropathy and monoclonal IgM antibody to myelin-associated glycoprotein. *Neurology*, 1983, **33**, 19-23.
22. Hafner DA, Johnson D, Kelly JJ, et al. — Monoclonal gammopathy and neuropathy : myelin-associated glycoprotein reactivity and clinical characteristics. *Neurology*, 1986, **36**, 75-78.
23. Chassande B, Léger JM, Younes-Chennoufi AB, 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.
24. Weiss MD, Dalakas MC, Lauter CJ, et al. — Variability in the binding of anti-MAG and anti-SGPG antibodies to target antigens in demyelinating neuropathy and IgM paraproteinemia. *J Neuroimmunol*, 1999, **95**, 174-184.
25. Meucci N, Baldini L, Cappellari A, et al. — Anti-myelin associated glycoprotein antibodies predict the development of neuropathy in asymptomatic patients with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol*, 1999, **46**, 119-122.
26. Eurelings M, Moons KG, Notermans N, et al. — Neuropathy and IgM M-proteins : prognostic value of antibodies to MAG, SGPG, and sulfatide. *Neurology*, 2001, **56**, 228-233.
27. van den Berg LH, Lankamp CL, de Jager AE, et al. — Anti-sulfatide antibodies in peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993, **56**, 1164-1168.
28. Erb S, Ferracin F, Fuhr P, et al. — Polyneuropathy attributes : a comparison between patients with anti-MAG and anti-sulfatide antibodies. *J Neurol*, 2000, **247**, 767-772.
29. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. — Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis : analysis of 200 patients. *Brain*, 2001, **124**, 1138-1148.
30. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. — Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*, 2001, **49**, 214-221.
31. Dalmau J, Furneaux M, Gralla J, et al. — Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer—a quantitative western blot analysis. *Ann Neurol*, 1990, **27** : 544-552.
32. Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, et al. — Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol*, 1998, **4**, 976-980.
33. Jennette JC, Falk RJ. — Small-vessel vasculitis. *New Engl J Med*, 1997, **337**, 1512-1523.
34. Chalk CH, Homburger HA, Dyck PJ. — Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitic peripheral neuropathy. *Neurology*, 1997, **43**, 1826-1827.
35. Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, et al. — Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology*, 1997, **48**, 855-862.
36. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, et al. — Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*, 1998, **25**, 247-253.
37. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB. — Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, **72**, 560-563.
38. McCombe PA, McLeod JG, Pollard JD, et al. — Peripheral sensorimotor and autonomic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus. Clinical, pathological and immunological features. *Brain*, 1987, **110**, 533-549.
39. Dyck PJB, Hunder GG, Dyck PJ. — A case-control and nerve biopsy study of CREST multiple mononeuropathy. *Neurology*, 1997, **49**, 1641-1645.
40. Charron L, Peyronnard JM, Marchand L. — Sensory neuropathy associated with primary biliary cirrhosis. Histologic and morphometric studies. *Arch Neurol*, 1980, **37**, 84-87.
41. Wolfe GI, El-Feky W, Katz J. — Antibody panels in idiopathic polyneuropathy and motor neuron disease. *Muscle Nerve*, 1997, **20**, 1275-1283.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur Jean-Christophe Antoine, service de Neurologie, Hôpital de Bellevue, CHU de Saint-Etienne, F-42055 Saint-Etienne Cedex 2. E-mail : j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr