

Neuropathies périphériques et gammopathies monoclonales

Khalid Serraj¹, Yassine Mebrouk², Siham Hamaz¹, Houda Bachir¹, Habiba Alaoui¹, Emmanuel Andrès³

¹ Service de médecine interne, hématologie clinique, CHU mohammed VI, Oujda, Maroc <serrajkhalid@yahoo.fr>

² Service de neurologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc

³ Service de médecine interne, diabète et maladies métaboliques, hôpitaux universitaires de Strasbourg

La neuropathie périphérique est une complication fréquente des gammopathies monoclonales. Sur le plan diagnostique, il faut se garder de méconnaître une association pathologique qui peut être impliquée, voire seule responsable de l'atteinte neurologique, souvent multifactorielle. Le traitement passe tout d'abord par une bonne conduite étiologique, permettant de distinguer les gammopathies relatives à d'authentiques hémopathies malignes de celles en lien avec une gammopathie à signification indéterminée. La nature de la paraprotéine – immunoglobuline M ou non – est également importante à prendre en considération dans la discussion diagnostique et thérapeutique.

Mots clés : neuropathie, immunoglobuline monoclonale, immunoglobuline M, myélome, Waldenström, gammopathies de signification indéterminée (MGUS)

L'association d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale et d'une neuropathie périphérique est une situation classique et très fréquente. On estime en effet entre 15 et 30 % la prévalence de la neuropathie périphérique au cours des gammopathies monoclonales – et vice versa –, une fréquence retrouvée aussi bien dans les gammopathies franchement pathologiques que celles à signification indéterminée (MGUS) [1-3]. Dans un travail récent de Steiner *et al.*, sur 223 cas de MGUS, trente-six patients (16 %) présentaient déjà, au moment du diagnostic, une neuropathie périphérique associée [3]. Sur le plan pronostique, l'enjeu est triple, en rapport avec le handicap potentiel lié à la neuropathie, les autres tropismes viscéraux de la gammopathie monoclonale et enfin la gravité étiologique des causes sous-jacentes, notamment lymphoprolifératives, de l'immunoglobuline monoclonale [4]. Dans cet article, nous aborderons

les principaux aspects et difficultés diagnostiques, ainsi que les grandes particularités thérapeutiques en fonction de l'étiologie retenue de l'immunoglobuline monoclonale chez le patient neuropathique.

Aspects diagnostiques : causalité ou concomitance ?

Chez les patients « neurogammopathiques », des comorbidités à type de diabète, d'insuffisance rénale, de connectivites, de néoplasies solides ou encore de prises médicamenteuses multiples sont rapportées dans 25 % des cas de myélome, 30 % des lymphomes non hodgkiniens et 19 % des MGUS. Ces associations pathologiques sont évidemment graves et connues pour être de grandes pourvoyeuses de neuropathie périphérique. Dans l'étude de Bida *et al.*, réalisée sur 17 398 patients avec MGUS,



Tirés à part : K. Serraj

l'impact sur la mortalité était linéairement proportionnel au nombre de comorbidités associées [5-7]. De plus, le tropisme neurologique de l'immunoglobuline monoclonale – et donc la causalité – ne sont pas toujours bien établis d'un point de vue physiopathologique, notamment pour les gammopathies non-IgM. En effet, le lien entre neuropathie et immunoglobuline monoclonale IgM est fréquent (50 % des cas), l'affinité des anticorps pour la myéline est évidente et les mécanismes sous-jacents sont assez bien élucidés par les études expérimentales et cliniques où il a été démontré, d'une part, l'effet lésionnel direct des anti-MAG (pour *antimyelin-associated-glycoprotein*), et d'autre part le bénéfice clinique spectaculaire de la réduction de la charge IgM et des anti-MAG sur la neuropathie. Quant aux immunoglobulines monoclonales IgG et IgA, leur association avec la neuropathie est bien moins fréquente (35 et 15 %), leur implication étiopathogénique est très hypothétique, avec une présentation clinique souvent très proche de la neuropathie inflammatoire non spécifique [8-10].

L'impact pratique de ces constats réside dans l'intérêt de rechercher chez tout patient « neurogammopathique », et malgré l'existence de la gammopathie, toutes les autres causes potentielles de neuropathie en suivant l'algorithme diagnostique habituel permettant d'écartier ou de retenir d'éventuelles associations d'ordre toxique, infectieux, métabolique, inflammatoire ou encore paranéoplasique

Tableau 1. Paliers du traitement d'une douleur neuropathique

1^{re} ligne	Antidépresseurs tricycliques Anticonvulsivants
2^e ligne	Inhibiteurs non sélectifs de recapture de la sérotonine Lidocaïne topique
3^e ligne	Opioides Tramadol
4^e ligne	Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine Méthadone Cannabinoïdes

d'une neuropathie périphérique, notamment quand il s'agit d'une immunoglobuline non IgM, d'une IgM à faible charge sérique ou d'une MGUS (*figure 1*).

Grands principes du traitement

Il est toujours important de rappeler l'importance du traitement symptomatique dans l'attente d'une caractérisation précise de la gammopathie et d'une issue étiologique définitive. Le *tableau 1* résume les paliers thérapeutiques à suivre dans la prise en charge d'une douleur neuropathique.

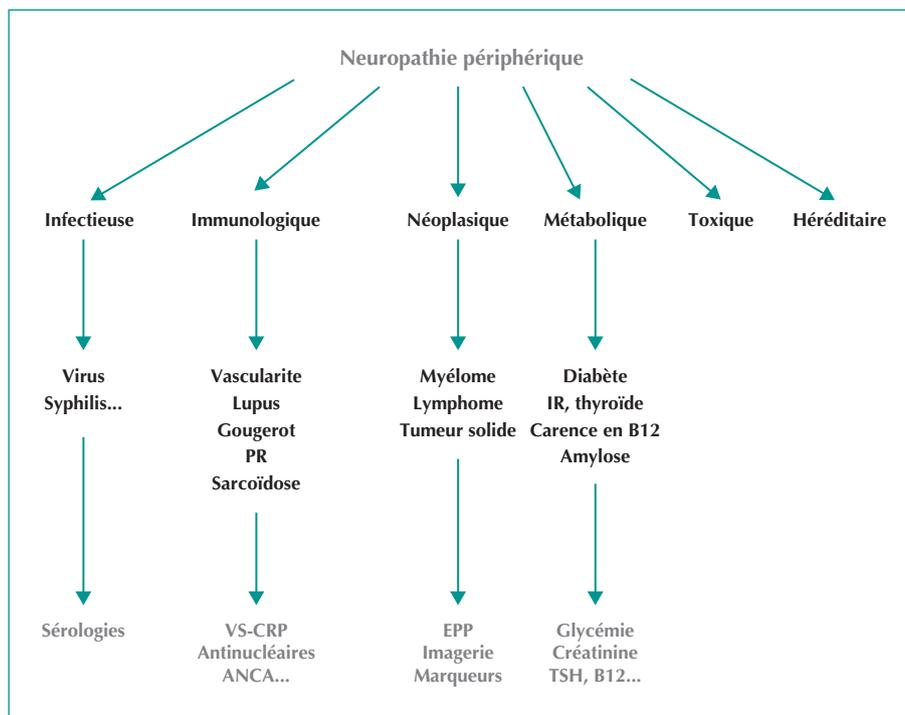


Figure 1. Arbre décisionnel diagnostique devant une neuropathie périphérique.

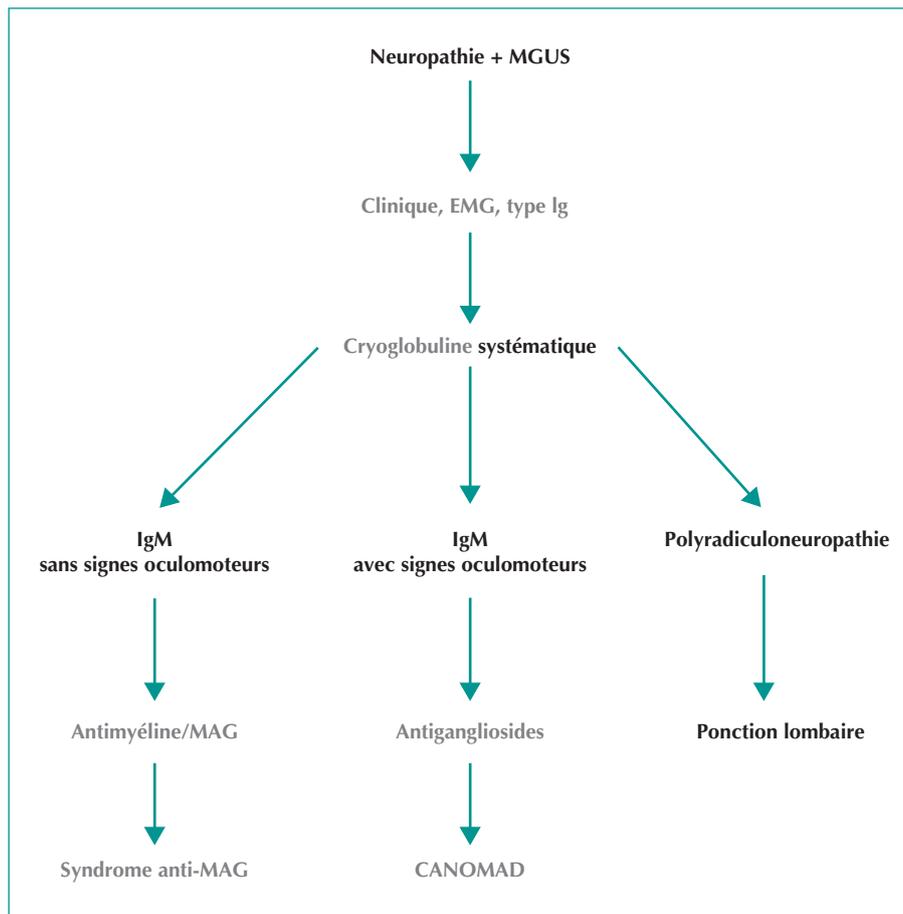


Figure 2. Algorithme diagnostique devant une neuropathie avec MGUS. MAG : *myelin-associated-glycoprotein*, CANOMAD : *chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM, cold agglutinins and disialosyl antibodies*

Neuropathie et lymphoproliférations : que retenir ?

La grande différence entre la neuropathie du myélome et celle de la maladie de Waldenström est que la première n'est pas une indication systématique au traitement alors que la deuxième en est une. Les critères SLiM CRAB¹ pour retenir et traiter un myélome évolutif ne comportent en effet que l'atteinte osseuse, l'insuffisance rénale, l'anémie, l'hypercalcémie, la plasmocytose médullaire supérieure à 60 % et le rapport des chaînes légères sériques supérieur ou égal à 100. Dans la maladie de Waldenström, la neuropathie périphérique représente en revanche, avec l'anémie, la thrombopénie, le syndrome tumoral évolutif et la cryoglobulinémie, une indication systématique à un traitement antitumoral.

¹ SLiM CRAB : plasmocytose médullaire supérieure à 60 % (S pour soixante pour cent), chaînes légères > 100 UI (Li pour *light chain*), une ou plusieurs lésions à l'IRM (M pour MRI), taux plasmatiques élevés de calcium (C), insuffisance rénale (R), anémie (A), ostéopathie (B pour *bone disease*)

La neuropathie du myélome, à la différence de celle des autres lymphoproliférations, soulève aussi le problème de la toxicité potentielle des traitements antimyéломateux notamment les imides et le bortézomib. De manière schématique, mais très proche de la réalité, la neuropathie, du fait qu'elle n'intéresse que 30 % des patients sous bortézomib, qu'elle est souvent réversible et qu'elle ne nécessite le plus souvent qu'une revue à la baisse des doses utilisées, n'est en aucun cas une contre-indication à la mise en place de cette molécule – sous réserve toutefois d'une surveillance clinique étroite. En revanche, beaucoup plus de restrictions existent pour la thalidomide, dont la neuro-iatrogénie est fréquente (70 % des cas), sévère et irréversible, et pousse le plus souvent à un arrêt définitif du traitement [11, 12].

Neuropathies des gammopathies de signification indéterminée : que retenir ?

La MGUS n'est pas une maladie mais un cadre étiologique large répendant à un ensemble d'entités

Tableau 2. Principales neuropathies spécifiques avec MGUS et leurs caractéristiques [adapté de 13]

Syndrome	Clinique - EMG	Anticorps	Traitement
Anti-MAG	Ataxie sensitive Pas d'atteinte oculomotrice Atteinte démyélinisante	IgM Antimyéline/MAG	Rituximab Fludarabine
CANOMAD	Ataxie sensitive Atteinte oculomotrice Participation radiculaire mixte	IgM Antigangliosides	Immunoglobulines Rituximab
POEMS	Ataxie sensitivomotrice Polyneuropathie ± radiculopathie	IgA/IgG/IgM	Autogreffe Corticoïdes, alkylants Bévacizumab

MAG : *myelin-associated-glycoprotein*, CANOMAD : *chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia*, IgM, *cold agglutinins and disialosyl antibodies*. POEMS : neuropathie périphérique (P), organomégalie (O), endocrinopathie (E), dysglobulinémie monoclonale (M) et altérations cutanées (S pour *skin*).

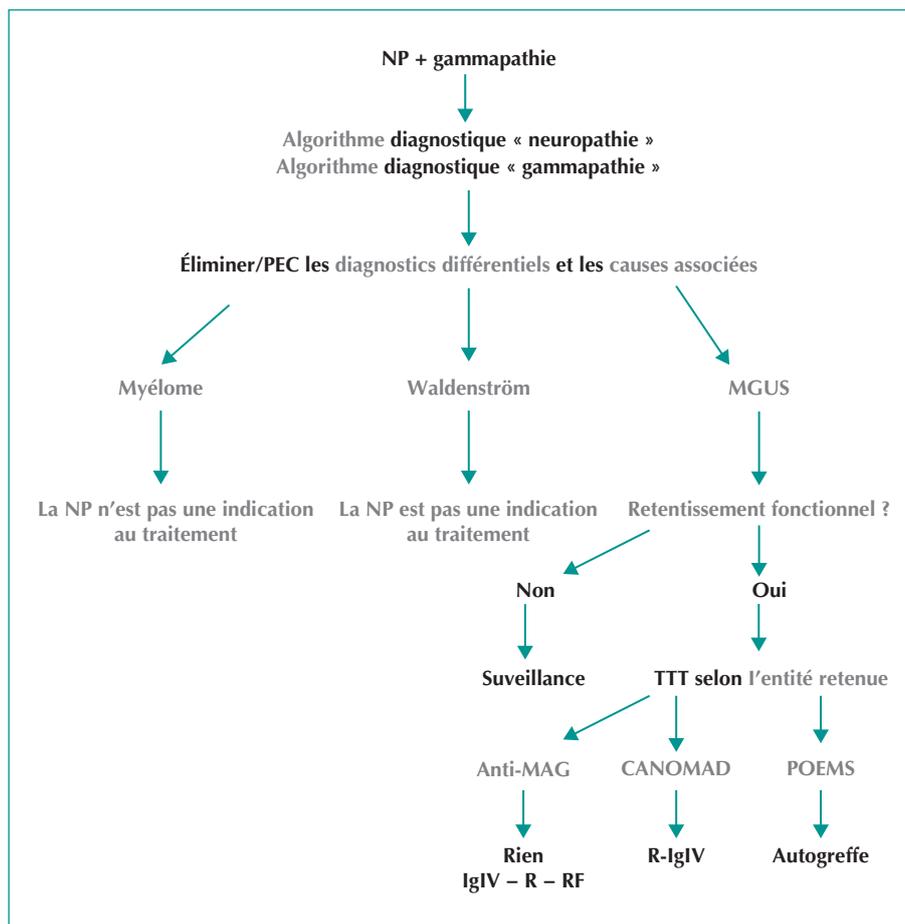


Figure 3. Arbre décisionnel diagnostique et thérapeutique devant l'association neuropathie-gammapathie monoclonale. TTT : traitement

cliniques distinctes par leurs présentations et leurs spécificités thérapeutiques et évolutives. La prise en charge d'une association neuropathie-MGUS ne peut de ce fait se concevoir qu'après une caractérisation nosologique approfondie. En pratique, le premier réflexe est

de rechercher d'abord et avant tout une cryoglobulinémie (figure 2). Par la suite, la présentation clinique et la nature des anticorps identifiés renseigneront sur l'entité la plus probable. Une neuropathie à IgM sans participation oculomotrice orientera ainsi vers un syndrome des

anti-MAG dont la confirmation débouche sur un traitement à base de rituximab et/ou de fludarabine, les immunoglobulines, les plasmaphères et les immunosuppresseurs classiques étant peu ou pas efficaces dans ces cas-là. Le même tableau, mais avec participation oculomotrice, orientera, lui, vers un syndrome CANOMAD² dont le diagnostic est conforté par la positivité des anticorps antigangliosides, et dont le traitement est basé sur l'association immunoglobulines-rituximab. Enfin, le syndrome POEMS³ touchant souvent le sujet jeune et regroupant polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie et lésions cutanées, est considéré comme une forme clinique du myélome multiple et relève d'un traitement par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, très efficace dans cette indication. Il est à noter qu'une MGUS avec neuropathie mais sans aucun retentissement fonctionnel ne relève que d'une simple surveillance clinique [13].

Le *tableau 2* et la *figure 3* résument les principales entités associant MGUS et neuropathie et leurs particularités clinicobiologiques et thérapeutiques ainsi que l'approche globale pratique devant une gammopathie associée à une neuropathie périphérique.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Mrouki M, Ben Salem T, Said F, *et al.* Profil étiologique des neuropathies périphériques en médecine interne. *Rev Med Interne* 2014 ; 35S : A144.
2. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981 ; 31 : 1480-3.
3. Steiner N, Schwärzler A, Göbel G, Löscher W, Wanschitz J, Günsilius E. Are neurological complications of monoclonal gammopathy of undetermined significance underestimated? *Oncotarget* 2017 ; 8 : 5081-91.
4. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2017 ; 92 : 838-50.
5. Gregersen H, Vangsted AJ, Abildgaard N, *et al.* The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Medicine* 2017 ; 6 : 1807-16.
6. Terret C, Albrand G, Rainfray M, Soubeyran P. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2015 ; 8 : 329-41.
7. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, *et al.* Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84 : 685-93.
8. Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012 ; 12 : 102-10.
9. Ilyas A, Gu Y, Dalakas MC, Quarles RH, Bhatt S. Induction of experimental ataxic sensory neuronopathy in cats by immunization with purified SGPG. *J Neuroimmunol* 2008 ; 193 : 87-93.
10. Herrendorff R, Hänggi P, Pfister H, *et al.* Selective *in vivo* removal of pathogenic anti-MAG autoantibodies, an antigen-specific treatment option for anti-MAG neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017 ; 114 : 3689-98.
11. Treon SP, Hunter ZR, Castillo JJ, Merlini G. Waldenström macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014 ; 28 : 945-70.
12. Mohty M, Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P. Neuropathie périphérique et nouvelles thérapeutiques du myélome multiple : état des lieux et recommandations pratiques. *Corresp Onco-hematol* 2008 ; 3 : 187-95.
13. Lalive PH, Kuntzer T, Dietrich PY. Neuropathies associées aux paraprotéïnémies (gammopathies monoclonales). *Rev Med Suisse* 2013 ; 9 : 929-33.

² Pour *chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM, cold agglutinins and disialosyl antibodies*.

³ Pour neuropathie périphérique (P), organomégalie (O), endocrinopathie (E), dysglobulinémie monoclonale (M) et altérations cutanées (S pour *skin*).