

Ac anti-myéline et anti-MAG

Ce sont des immunoglobulines monoclonales de classe IgM. Elles font partie des gammopathies monoclonales bénignes au MGUS définies par un taux faible (< 7 g/l) et l'absence d'infiltrat lymphoplasmocytaire. Elles sont présentes dans 10 à 15 % des neuropathies périphériques. Ces dernières peuvent aussi compliquer une macroglobulinémie de Waldenström (5 % des cas).

Les IgM monoclonales de ces patients ont une activité autoanticorps dirigée contre un constituant du nerf périphérique, en particulier les structures de la myéline et les gangliosides (glycolipides à acide sialique). Elles correspondent à des tableaux cliniques spécifiques : des neuropathies sensibles chroniques démyélinisantes dans le cas des anticorps anti-myéline, et des neuropathies périphériques plus hétérogènes (sensitives ou motrices) dans le cas des anticorps anti-gangliosides.

Les anticorps anti-myéline reconnaissent un épitope antigénique commun appelé HNK-1 (il est retrouvé sur les lymphocytes *natural killer*), comportant un groupe « glucuronyl-3-sulfate ».

Cet épitope est présent sur des glycoconjugués du nerf périphérique, des glycoprotéines et des glycolipides :

- la MAG (*myelin-associated glycoprotein*), glycoprotéine de 100 kDa appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Elle est constituée de domaines portant 8 déterminants sulfoglucuronyles. Cette richesse en déterminants HNK-1 explique la forte réactivité de la MAG avec les autoanticorps anti-myéline ;
- d'autres glycoprotéines spécifiques de la myéline du nerf périphérique (P0 et PMP22) ;
- les sulfatides ou sulfogalactocérebrosides, glycolipides acides majeurs de la myéline périphérique, et constituant membranaire des neurones sensitifs. Les anticorps sulfatides réagissent aussi avec la MAG, P0 ou le chondroïtine sulfate ;
- le sulfoglucuronyl paragloboside (SGPG) et le sulfoglucuronyl lactosaminyl paragloboside (SGLPG), 2 glycosphingolipides sulfatés à acide glucuronique, exprimant l'épitope HNK-1.

Les anticorps anti-myéline sont mis en évidence en immunofluorescence indirecte, sur coupe de nerf sciatique de singe, en utilisant un conjugué anti-IgM humaines. La positivité se caractérise par une fluorescence circulaire de toute l'épaisseur de la gaine de myéline, centrée par l'axone non fluorescent. Par immunofixation des protéines sériques, c'est une IgM

monoclonale à chaîne légère κ qui est classiquement identifiée.

Des techniques complémentaires permettent de caractériser l'antigène reconnu : dans la plupart des cas, les IgM anti-myéline réagissent avec la MAG (mise en évidence par western blot ou par ELISA), et aussi avec les SGPG (technique de référence : immunochromatographie en couche mince en gel de silice [CCM]). Les anti-sulfatides sont mis en évidence par immunodot blot et CCM.


Les anticorps anti-MAG sont associés à une neuropathie sensitive inaugurale puis sensitivo-motrice à prédominance sensitive, symétrique, lentement progressive, touchant le plus souvent l'homme à la soixantaine. Elle débute par des troubles de la sensibilité à type de paresthésies avec fourmillements et engourdissements localisés aux extrémités des membres inférieurs. Des tremblements des mains et une ataxie sont présents. Le terme de DADS (pour *distal acquired demyelinating symmetrical neuropathy*) est utilisé pour ce syndrome. L'atteinte est démyélinisante, comme peuvent l'attester l'examen électrophysiologique et l'étude anatomique.

Plus rarement, les IgM monoclonales réagissent non pas avec la MAG, mais avec les SGPG, SGPLG ou sulfatides. Les tableaux cliniques sont dans ces cas moins homogènes, on retrouve une neuropathie sensitive dépourvue de tremblements. Ces signes sont réunis sous le terme de GALOP, pour *gait autoantibody late-age onset polyneuropathy*.

Soulignons que la protéine MAG est un constituant spécifique de la myéline périphérique et centrale, tandis que le SGPG est spécifique du système nerveux périphérique. Cependant, l'atteinte démyélinisante des IgM monoclonales anti-MAG ne concerne jamais le système nerveux central.

Le diagnostic biologique complète l'examen clinique, l'examen électrophysiologique (électromyographie) et l'étude histologique (biopsie neuromusculaire ou biopsie cutanée pour visualiser les terminaisons nerveuses cutanées).

Le traitement des neuropathies sévères à IgM monoclonale avec activité anti-MAG/SGPG/SGPLG repose en première intention sur les échanges plasmatiques ou immunoglobulines IV, associés ou non à une corticothérapie. À plus long terme, on peut avoir recours aux immunosuppresseurs classiques (azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil), ou encore au Cellcept® (mycophénolate mofétil) qui est moins toxique. L'Etanercept® (anti TNF- α) et l'anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab®) font l'objet d'évaluations cliniques à l'heure actuelle.

 *Ac anti-gangliosides, Ac anti-neurones, Ac anti-nucléaires,
Gammopathies monoclonales*

 Caudie C, Kaygisiz F, Jaquet P, Petiot P, Gonnaud PM, Antoine JC, Vial C.

Les autoanticorps IgM anti-MAG par ELISA Bühlmann : apport diagnostique dans 117 neuropathies périphériques auto-immunes associées à une IgM monoclonale à activité anti-SGPG/SGLPG.
Ann Biol Clin 2006 ; 64 : 353-359.

Humbel RL.
Autoanticorps et maladies neurologiques.
Biotribune 2004 ; N° 9 : 48-52.