



Neuropathies associées aux gammopathies monoclonales (dysglobulinémies)

Rev Med Suisse 2009; 5: 962-7

P. H. Lalive
J. R. Passweg
T. Kuntzer

Dr Patrice H. Lalive
Département des neurosciences cliniques
Service de neurologie
Département de médecine génétique et de laboratoire
Service de médecine de laboratoire
HUG, 1211 Genève 14
Faculté de médecine
Université de Genève
CMU, 1211 Genève 4
patrice.lalive@hcuge.ch

Pr Jakob R. Passweg
Service d'hématologie
HUG, 1211 Genève 14

Pr Thierry Kuntzer
Professeur titulaire UNIL
Médecin adjoint au Service de neurologie
CHUV, 1011 Lausanne

Neuropathy associated with monoclonal gammopathy (dysglobulinemia)

Neurological complications of monoclonal gammopathy, or dysglobulinemia, are typically affecting the peripheral nerve. The clinical course is often chronic and progressive and requires a precise diagnosis of the type of plasma cell disorder associated with the neuropathy, to investigate other organs manifestations and to assess the presence of specific markers. These steps are required to initiate an appropriate therapy that may include chemotherapy, immunosuppressive or immunomodulatory treatment.

Les complications neurologiques des paraprotéinémies monoclonales, ou dysglobulinémies, concernent essentiellement l'atteinte du nerf périphérique. L'évolution clinique est la plupart du temps chronique et progressive et requiert l'établissement d'un diagnostic étiologique précis (type de dysplasie sanguine associée, recherche d'atteinte d'autres organes, présence de marqueurs spécifiques) afin de proposer une thérapie de type chimiothérapeutique, immunosuppressive ou immunomodulatrice appropriée.

INTRODUCTION

Les complications neurologiques des hémopathies sont variées et touchent préférentiellement le système nerveux périphérique. Certaines sont reconnues depuis longtemps (neuropathies à IgM, syndrome de Bing-Neel), d'autres de reconnaissance récente (syndromes CANOMAD et POEMS, myopathie à némaline), mais toutes profitent de l'introduction de nouveaux traitements, alors que d'autres apparaissent suite à de nouvelles thérapies.

DÉFINITIONS ET DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Une dysglobulinémie ou gammopathie monoclonale se définit par la découverte d'une immunoglobuline monoclonale sérique secondaire à la prolifération d'un clone lympho-plasmocytaire produisant en quantité excessive des immunoglobulines (Ig) identiques : même chaîne lourde (IgG, A, D, E ou M), même chaîne légère (lambda ou kappa). La classification est basée sur des critères cliniques en gammopathies malignes (par exemple : myélomes, maladie de Waldenström), et en *monoclonal gammopathies of undetermined significance* (MGUS).

Une MGUS est définie par la présence d'une protéine monoclonale sérique, en l'absence d'autres signes de myélome, comme une protéine monoclonale urinaire, des lésions lytiques osseuses, d'anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale et d'une proportion de plasmocytes médullaires à moins de 10%,¹ une transformation maligne de la MGUS étant estimée à 1% par an.^{1,2} Le passage entre MGUS et myélome peut se présenter sous forme de continuum nommé *smoldering myeloma* et qui correspond à une forme clinique se situant entre la MGUS et le myélome. Souvent, les paraprotéines neurotoxiques sont associées à un myélome peu avancé, ce qui s'explique par le fait que l'accumulation lente d'Ig cause la neuropathie bien avant les autres manifestations. Les propriétés physico-chimiques, la quantité et, dans certains cas, la cible antigénique contre laquelle se dirige la paraprotéine, déterminent leur neurotoxicité.

L'association polyneuropathie (PNP) et MGUS est reconnue depuis longtemps, mais la signification de cette association est discutée.³ Une MGUS est asymptomatique, n'exige pas de traitement et est observée chez 2-3% des personnes de plus de 50 ans. Cependant, dans une population avec une PNP indéterminée,



une MGUS est détectée chez 8 à 37% des patients. La présence d'une PNP avec MGUS dans une population âgée de plus de 50 ans est estimée à environ 80/100 000 habitants, représentant, après le diabète, l'une des causes principales de PNP.⁴ Ce sont surtout les gammopathies IgM, rencontrées typiquement dans la MGUS, la maladie de Waldenström et des lymphomes à bas degré de malignité, qui sont responsables de complications neurologiques. Ces complications sont le plus souvent périphériques mais elles peuvent aussi affecter le système nerveux central. Finalement, une PNP peut également se développer suite à l'introduction d'une chimiothérapie. Dans ce cas, les PNP post-chimiothérapie sont soit d'origine toxique, soit la conséquence d'une différenciation, par exemple une tumeur qui produit des Ig intactes et par la suite des chaînes légères en excès.

NEUROPATHIE À ANTICORPS ANTI-MYELIN ASSOCIATED GLYCOPROTEIN

La neuropathie associée aux anticorps (AC) *anti-myelin associated glycoprotein* (MAG) est une neuropathie de type démyélinisante caractérisée sur le plan clinique par une atteinte chronique progressive de type distale et symétrique à prédominance sensitive.⁵ Cette neuropathie appartient au groupe des *Distal acquired demyelinating neuropathy* (DADS) qui se distingue des *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* (CIDP) par : 1) une atteinte clinique essentiellement distale et plutôt sensitive (au contraire de la CIDP qui est proximale et distale avec atteinte motrice) ; 2) une forte association à une gammopathie monoclonale de type IgM (67% DADS vs 22% CIDP selon Katz et coll., 2000) et 3) par une mauvaise réponse thérapeutique aux immunosuppresseurs classiques (au contraire de la CIDP qui répond en général bien à la cortisone). Certains paramètres électrophysiologiques permettent de distinguer la neuropathie anti-MAG d'une CIDP, comme la démonstration d'une atteinte démyélinisante avec accentuation du ralentissement de la conduction nerveuse distale.

La caractéristique majeure de cette neuropathie est la présence d'un anticorps (AC) hautement spécifique détectable dans le sérum des patients (par Elisa ou *Western-blot*) dont la caractéristique est de se fixer sur la myéline des nerfs périphériques. L'anti-MAG est supposée être pathogénique par son action directe sur la glycoprotéine de surface de la myéline MAG et ne nécessite pas d'action simultanée des réponses immunes de type cellulaire (opsonisation de l'AC par des macrophages) ou humorale (activation de la cascade du complément). La démonstration de la déposition des anti-MAG sur les gaines de myéline peut également se faire par biopsie de peau.⁶ Cette technique peu invasive (*punch*-biopsie de 3-5 mm), habituellement utilisée pour investiguer les neuropathies à petites fibres, est effectuée sur des zones cutanées proximale et distale des membres incluant les régions glabres des mains.

La maladie hématologique la plus souvent associée à la neuropathie à anti-MAG est la MGUS mais les investigations nécessitent toujours un avis hématologique (diagnostic différentiel maladie de Waldenström, lymphome non hodgkinien, immunocytome).⁴ Les immunomodulateurs ou

immunosuppresseurs classiques (incluant entre autre les immunoglobulines intraveineuses, les plasmaphèreses, la cortisone et l'azathioprine) sont la plupart du temps inefficaces. Des études récentes ont cependant montré que le rituximab (un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 déplaçant les lymphocytes B circulants) avait un effet favorable sur l'amélioration clinique de patients résistants aux thérapies précitées. Cet effet bénéfique corrèle avec une diminution significative du taux des AC anti-MAG circulants.⁷

Les progrès récents effectués dans la neuropathie à anti-MAG correspondent à un avancement majeur dans la compréhension des sous-types de neuropathies dysglobulinémiques, ceci tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

SYNDROME POEMS

Le syndrome POEMS est défini par la présence d'une neuropathie périphérique (P), une anomalie des plasmocytes (M), et d'autres manifestations paranéoplasiques, les plus fréquentes d'entre elles étant l'organomégalie (O), l'endocrinopathie (E), les altérations cutanées (S pour *skin*), un papilloedème, un œdème, des épanchements, une ascite et une thrombocytose. Tous les patients ont au moins une lésion osseuse sclérosante ou une maladie de Castleman coexistante (voir ci-dessous). Le pic d'incidence du syndrome POEMS se situe vers la cinquantaine ; sa prévalence est inconnue. Il n'est pas nécessaire d'avoir tous les signes du syndrome pour le diagnostic, mais une reconnaissance précoce est importante pour réduire sa morbidité. Le syndrome POEMS est fréquemment confondu avec une PNP inflammatoire démyélinisante chronique du type CIDP. La confusion diagnostique pose problème du fait que les traitements efficaces pour les CIDP (gammaglobuline IV, plasmaphérèse et azathioprine) ne le sont pas pour le syndrome POEMS. La cause du syndrome POEMS est en relation avec des facteurs angiogéniques (*vascular endothelial growth factor* – VEGF, et érythropoïétine).⁸ Le traitement inclus une radiothérapie, des corticoïdes et une thérapie par des agents alkylants à forte dose avec transplantation de cellules souches hématopoïétiques.⁸

MALADIE DE CASTLEMAN

La maladie de Castleman (MC) est définie par une hypertrophie ganglionnaire avec hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire. Il existe une forme localisée à un site ganglionnaire, et une forme multicentrique, où plusieurs sites sont touchés. La prévalence de la MC est rare. La MC peut survenir à tout âge. Les formes localisées sont asymptomatiques dans 50% des cas. Les formes multicentriques sont toujours symptomatiques, avec amaigrissement et fièvre, polyadénopathie, hépato-spléno-mégalie, et syndrome POEMS (voir ci-dessus) avec PNP démyélinisante chez un quart des patients. L'étiologie de la MC est mal connue mais plusieurs études confirment le rôle du virus herpès humain 8 (HHV8) qui induit la production d'un homologue viral de l'interleukine 6 (vIL6) qui faciliterait la survenue de lymphomes B.⁹ Le diagnostic de MC nécessite une analyse histologique ganglionnaire avec marquages immuno-



histochimiques. Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, oncovin, prednisolone) ont permis des guérisons ; l'IFN- α , seul ou associé à la vinblastine ou l'étoposide, a apporté des bénéfices ; l'acide rétinoïque a été essayé avec succès chez plusieurs patients ; le rituximab a été prescrit chez des patients HHV8+ avec des résultats prometteurs ; le cidofovir ou le ganciclovir ont été utilisés avec succès chez quelques malades HHV8+.⁹ Les formes localisées guérissent neuf fois sur dix après exérèse. Les formes multicentriques peuvent être mises en rémission mais rechutent une fois sur quatre.

SYNDROME CANOMAD

Le syndrome CANOMAD est l'acronyme de *Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein Agglutination and Disialosyl antibodies*, et comporte une PNP sensitive ataxiante chronique avec des troubles oculomoteurs.¹⁰ Il est associé à la mise en évidence d'anticorps anti-gangliosides de type IgM surtout de type kappa, qui réagissent avec un épitope se trouvant sur les gangliosides GD2, GD3, GD1b, GT1b, GT1a et Q1b. On note parfois une activité d'agglutinines froides. Le tableau clinique est évocateur d'un syndrome de Miller Fisher (ophtalmoparésie, aréflexie et ataxie), mais d'évolution chronique, les caractéristiques de la PNP sont celles compliquant une dysglobulinémie IgM à laquelle se surajoutent des épisodes intercurrents d'atteinte oculomotrice pouvant à tort faire évoquer une atteinte du tronc cérébral. Corticothérapie, cyclophosphamide, IVIg, chlorambucil et échanges plasmatiques ont été proposés avec des résultats variables. Le rituximab reste à évaluer dans cette indication.

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES LIÉES À LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est caractérisée par une prolifération lymphocytaire B avec accumulation de cellules monoclonales dans la moelle osseuse et dans les tissus lymphoïdes, et est associée à la production d'IgM sérique monoclonale. La biopsie de ganglions atteints retient le plus fréquemment le diagnostic d'un lymphome lymphoplasmocytaire. Son incidence est de 2,5 personnes/million/an. L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans. La MW a un large spectre clinique dépendant du degré d'infiltration tumorale et de la production et des dépôts d'IgM dans les tissus. Les manifestations principales incluent cytopénie, hépatosplénomégalie, lymphadénopathie, diathèse hémorragique. Les manifestations neurologiques, rares, découlent du syndrome d'hyperviscosité sanguine avec des troubles de la coagulation, conséquence de l'hyperprotidémie et proportionnelle au taux de l'IgM monoclonale ; il associe des signes neurosensoriels et hémorragiques, avec céphalées, vertiges, hypoacousie, troubles visuels, torpeur puis somnolence, parfois des convulsions. Le fond d'œil peut montrer des veines rétinienne dilatées, tortueuses, bordées de suffusions hémorragiques. L'autre complication est secondaire à l'infiltration lymphomateuse leptoméningée ou du parenchymateux cérébral. L'usage a

prévalu de dénommer ces complications syndrome de Bing-Neel.^{11,12} Il s'agit d'un tableau de méningo-radiculoneuro-myélo-encéphalite, où l'état confusionnel fluctuant domine le tableau. L'infiltration peut se localiser et prendre un aspect tumoral, avec signes focaux et crises épileptiques. L'association radiothérapie crânienne avec chimiothérapie semble le traitement le plus efficace. Une PNP peut être observée (voir ci-dessus). Le traitement de la MW inclut des cytostatiques (agents alkylants, en particulier le chlorambucil), des analogues des bases puriques (fludarabine, cladribine), et plus récemment le rituximab. La plasmaphérese est utilisée pour la prise en charge de l'hyperviscosité. La survie médiane est de cinq ans.

AMYLOÏDOSE

L'amyloïdose est un groupe de maladies diagnostiquées histologiquement par la présence de dépôts protéiques dans les tissus (coloration rouge Congo). La classification repose sur un éventail de signes et sur le type d'amyloïde des dépôts. Les amyloïdoses sont des maladies multisystémiques et les principaux organes concernés sont le rein, le cœur, le tube digestif, le foie, la peau, le nerf périphérique et l'œil. La PNP est sensitivomotrice, à prédominance sensitive et des petites fibres, avec dysautonomie précoce, constipation, impuissance ou hypotension orthostatique.¹³ L'évolution est le plus souvent sévère, avec destruction des organes atteints. Les formes les plus fréquentes sont les amyloïdoses AL (immunoglobuliniques), AA (inflammatoires) et ATTR (de la transthyrétine). Le traitement est utilisé en cas de défaillance irréversible du rein (dialyse ou transplantation rénale). Dans les amyloïdoses AL, le traitement vise à réduire le dépôt des immunoglobulines par chimiothérapie. Dans les amyloïdoses AA, l'essentiel est de traiter l'inflammation sous-jacente. Dans les amyloïdoses de la transthyrétine, protéine produite par le foie, une transplantation peut être proposée dans le but de supprimer la production de la protéine toxique. L'intérêt des nouveaux médicaments anti-inflammatoires (anti-TNF, anti-IL1) est à établir. Le diagnostic prénatal peut être proposé dans les formes familiales d'ATTR.¹⁴

AUTRES COMPLICATIONS

Lymphomes

Les rares *infiltrations lymphomateuses* isolées du système nerveux périphérique sont décrites par la neurolymphomatose, où plusieurs formules d'atteintes ont été rapportées. Le plus souvent, il s'agit de lymphomes à cellules B s'exprimant par une mononeuropathie multiple évoluant en une neuropathie diffuse aux caractéristiques d'atteinte axonale.¹⁵ Une infiltration du nerf périphérique à point de départ leptoméningé est retenue mais d'autres mécanismes suggèrent un effet distant ou paranéoplasique, notamment en raison de l'aspect très sélectif de l'infiltrat du nerf périphérique.

Myopathie à némaline

La *myopathie à némaline* (*sporadic late onset nemaline myopathy* – SLONM) est une myopathie acquise et rare de l'adulte,



Tableau 1. Complications nerveuses périphériques, selon leur localisation, observées en association avec un processus néoplasique

	Infiltration maligne	Syndrome paranéoplasique	Complication du traitement	Autres
Cellules ganglionnaires	Métastases	Syndrome anti-HU	Chimiothérapie	Zona
Racines	Métastases leptoméningées ou compression		Radiothérapie	Zona
Plexus cervical	Lymphome, tumeur		Radiothérapie	
Plexus brachial	Sein, poumon, lymphome	Plexite du Hodgkin	Radiothérapie	
Plexus lombosacré	Prostate, côlon, gynécologique		Radiothérapie	
Mononeuropathie	Neurofibromatose, sarcome, métastase		Radiothérapie	Neuropathie péronière par perte de poids
Polyneuropathie	Neurolymphomatose	Avec anticorps anti-neuronaux	Chimiothérapie	Cachexie
Crampes-fasciculations		Neuromyotonie et anticorps anti-canaux potassiques	Chimiothérapie et radiothérapie	

classée antérieurement dans les maladies «dégénératives et intractables», parfois associée à l'infection VIH ou à une gammopathie monoclonale, souvent de type IgG kappa. La faiblesse et l'atrophie des muscles des ceintures dominent le tableau clinique, et le diagnostic repose sur la reconnaissance de structures en forme de bâtonnets appelés «corps à némaline» dans les biopsies musculaires. Trois cas récents, dont un personnel, ont permis de rapporter une amélioration spectaculaire des déficits suite à une thérapie par des agents alkylants, comprenant une chimiothérapie à forte dose avec transplantation des cellules souches hématopoïétiques.¹⁶ Il s'agit ainsi d'une myosite dysimmune de reconnaissance nouvelle.

Cryoglobulinémies

Les *cryoglobulinémies* réfèrent à la présence dans le sang d'immunoglobulines, ou d'une association d'immunoglobulines et de protéines du complément, qui précipitent à des

températures de < 37°C. Il existe trois types de cryoglobulinémies (classification de Brouet) selon leur aspect mono- ou polyclonal et la maladie associée (Type I: Waldenström, myélome multiple; Type II: infection virale persistante comme l'hépatite C, VIH; Type III: connectivites systémiques). Les cryoglobulines peuvent être associées à des neuropathies causées par une atteinte vasculitique secondaire à l'occlusion des *vasa nervorum* par les cyoprécipitatats. Ces phénomènes sont souvent associés à des atteintes rénales, un purpura ou à un phénomène de Raynaud. L'atteinte nerveuse peut se présenter de manière variée, comme une neuropathie distale sensitive ou sensitivo-motrice symétrique ou une atteinte de type mononévrite multiple. L'infection par l'hépatite C est la cause majeure de vasculite mixte à cryoglobulines (Type II) et peut nécessiter des thérapies antivirales agressives (Peg-interféron- α et ribavirine) mais également des thérapies immunosuppressives incluant la cortisone, les plasmaphères et le rituximab.^{17,18}

Tableau 2. Polyneuropathies associées aux chimiothérapies les plus courantes

ENMG: électroneuromyographie; PNP SM: polyneuropathie sensitivomotrice.

Agents	Physiopathologie	Dose toxique cumulée	Neuropathies	Fréquence	Installation	Evolution	ENMG
Alcaloïde de la Vinca	Inhibition du transport axonal	> 30-50 mg	• PNP SM • Constipation • Neuropathie crânienne et optique	• Sensitive + • Motrice + • Crânien + • Autonome +	Aiguë ou chronique	Guérison	Axonal
Taxanes	Inhibition du transport axonal	> 200 mg	PNP SM et dysautonomie	• Sensitive + • Motrice + • Autonome +	Aiguë	Guérison ou amélioration	Axonal
Platines	Inhibition de la synthèse protéique	> 300 mg/m ²	PNP ataxiante	• Sensitive + • Autonome +	Aiguë ou subaiguë	Amélioration	Ganglionopathie
Suramine	Inhibition facteurs de croissance	> 350 μ g/ml (taux sérique)	Guillain-Barré ou PNP SM	• Sensitive + • Motrice +	Subaiguë	Amélioration	Myélinique
Thalidomide	Inhibitions facteurs de croissance et de l'angiogénèse	> 50 mg/jour	PNP sensitive douloureuse	Sensitive +	Chronique	Guérison	Axonal
Bortézomib	Inhibition protéasome	?	PNP SM	Sensitive +	Subaiguë	Guérison	Axonal ou myélinique



COMPLICATIONS MÉDICAMENTEUSES ET IATROGÈNES

A l'apparition d'une PNP lors d'une chimiothérapie, l'identification de l'agent causal est rarement difficile, par exemple lors de l'utilisation de taxol (induction de paresthésies distales avec ataxie à la marche) et de thalidomide (induction de paresthésies distales, neuropathie des grosses fibres sensitives et motrices) ou du bortézomib. L'avis du neurologue est utile pour juger si le contexte clinique est compatible ou si d'autres causes doivent être recherchées, notamment lors de l'aggravation d'une PNP pré-existante, ou si une gammopathie apparaît.¹⁹ Dépendant de l'examen, celui-ci sera complété par une étude de la conduction nerveuse, à la recherche d'une anomalie «myélinique» ou «axonale» compatible avec le diagnostic suspecté. Le **tableau 1** liste les complications nerveuses potentielles observées lors de chimiothérapie, en décrivant celles survenant par infiltration, celles considérées comme paranéoplasiques ou celles directement liées à l'agent chimiothérapeutique. Le **tableau 2** décrit les PNP associées aux agents chimiothérapeutiques les plus courants; la prévention et le traitement des douleurs neuropathiques²⁰ restant la base du traitement de ces atteintes.

CONCLUSION

Les complications neurologiques des gammopathies monoclonales concernent essentiellement un groupe hétérogène de neuropathies périphériques. Ces syndromes

se distinguent par la détection de dysplasies sanguines distinctes, la présence de symptômes systémiques évocateurs, et la mise en évidence de biomarqueurs et/ou immunomarquages spécifiques. L'importance de l'établissement d'un diagnostic précis est motivée par l'accessibilité à des thérapies de plus en plus spécifiques, comme celles ciblant les lymphocytes B et la réponse humorale. Il faut toutefois garder en mémoire que si la dysplasie sanguine et la paraprotéine peuvent être à l'origine des symptômes, une infiltration tumorale locorégionale, un syndrome paranéoplasique associé ou l'instauration d'un traitement chimiothérapeutique peuvent également être la cause du syndrome neurologique. ■

Implications pratiques

- Les complications neurologiques des hémopathies touchent préférentiellement le système nerveux périphérique
- Les paraprotéines neurotoxiques sont souvent associées à une MGUS ou à un myélome peu avancé, ce qui s'explique par le fait que l'accumulation lente d'Ig cause la neuropathie bien avant les autres manifestations
- Si la dysplasie sanguine et la paraprotéine peuvent être à l'origine des symptômes de la neuropathie, il convient également de rechercher une infiltration tumorale locorégionale, un syndrome paranéoplasique associé ou les effets secondaires d'un traitement chimiothérapeutique

Bibliographie

- 1 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-9.
- 2 Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:693-703.
- 3 Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: Prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand* 1992;85:383-90.
- 4 * Lozeron P, Adams D. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2007;20:536-41.
- 5 Steck AJ, Stalder AK, Renaud S. Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2006;19:458-63.
- 6 Stalder AK, Erne B, Reimann R, et al. Immunoglobulin M deposition in cutaneous nerves of anti-myelin-associated glycoprotein polyneuropathy patients correlates with axonal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:148-58.
- 7 Renaud S, Fuhr P, Gregor M, et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. *Neurology* 2006;66:742-4.
- 8 Dietrich PY, Duchosal MA. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome. *Ann Oncol* 2008;19:595.
- 9 Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: Translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005;129:3-17.
- 10 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;124:1968-77.
- 11 Bing J, Neel A. Two cases of hyperglobulinemia with affection of the central nervous system on a toxic-infection basis. *Acta Med Scand* 1936;88:492-506.
- 12 Delgado J, Canales MA, Garcia B, et al. Radiation therapy and combination of cladribine, cyclophosphamide, and prednisone as treatment of Bing-Neel syndrome: Case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2002;69:127-31.
- 13 Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1226-30.
- 14 Adams D. Actualités dans le traitement des neuropathies amyloïdes héréditaires. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:1234-8.
- 15 Kuntzer T, Lobrinus JA, Janzer RC, Ghika J, Bogouslavsky J. Clinicopathological and molecular biological studies in a patient with neurolymphomatosis. *Muscle Nerve* 2000;23:1604-9.
- 16 Benveniste O, Laforet P, Dubourg O, et al. Stem cell transplantation in a patient with late-onset nemaline myopathy and gammopathy. *Neurology* 2008;71:531-2.
- 17 Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:23-8.
- 18 Braun A, Neumann T, Oelzner P, et al. Cryoglobulinaemia type III with severe neuropathy and immune complex glomerulonephritis: Remission after plasmapheresis and rituximab. *Rheumatol Int* 2008;28:503-6.
- 19 * Antoine JC, Camdessanche JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007;6:75-86.
- 20 Kuntzer T, Decosterd I. Douleurs neuropathiques: nouveaux outils, nouveaux traitements. *Rev Med Suisse* 2005;1:2812-6.

* à lire

** à lire absolument