



Thèse

2008

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Les anticorps antigangliosides sont-ils augmentés par la chirurgie lombaire ?

---

Pugin, Deborah

### How to cite

PUGIN, Deborah. Les anticorps antigangliosides sont-ils augmentés par la chirurgie lombaire ? Doctoral Thesis, 2008. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:544

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:544>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:544](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:544)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
Section de Médecine Clinique  
Département des Neurosciences Cliniques et  
Dermatologie  
Service de Neurologie

Thèse préparée sous la direction du Dr Michel Chofflon PD

# **" Les anticorps antigangliosides sont-ils augmentés par la chirurgie lombaire ?"**

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

**Deborah PUGIN**

D' Echarlens (FR)

Thèse n° 10536  
Genève

2008

## **TABLE DES MATIERES**

- **Introduction**
  - 1) **Structure**
  - 2) **Localisation et fonction**
  - 3) **Synthèse et dégradation**
  - 4) **EMG**
  - 5) **Aspects cliniques des neuropathies**
    - a. Syndrome de Guillain-Barre
    - b. AMAN
    - c. AIDP
    - d. Syndrome de Miller-Fisher
    - e. CIDP
    - f. MMN
  - 6) **Traitements**
    - a. Plasmaphérèse
    - b. Immunoglobulines intraveineuses
    - c. Corticoïdes
    - d. Immunosuppresseurs
- **But de l'étude**
- **Patients**
- **Méthode**
- **Résultats**
- **Discussion**
- **Tableaux et graphiques**

- **Résumé**

Les anticorps antigangliosides sont-ils augmentés par la chirurgie lombaire ?

Dans notre pratique clinique nous avons été confrontés à deux patients dont la présentation suggérait une neuropathie. Ils avaient un dosage des anticorps antigangliosides élevé et ont reçu des immunoglobulines intraveineuses. Ils ont développés des effets secondaires de ce traitement (méningite aseptique, insuffisance rénale). Tous deux avaient bénéficié dans les mois précédant l'hospitalisation d'une chirurgie lombaire.

Nous nous sommes posé la question de savoir si la chirurgie lombaire pouvait induire une augmentation des anticorps antigangliosides.

Nous avons recruté 11 patients et avons dosé les anticorps antigangliosides avant l'intervention, 3 jours et 1 mois après la chirurgie.

Les résultats ne montrent pas de modification des dosages suite à la chirurgie, qui malgré le possible relarguage d'antigènes n'induit pas la production d'anticorps de novo. Certains patients ont un taux d'anticorps élevés avant la chirurgie et cela relativise la découverte fortuite de taux élevé d'anticorps.

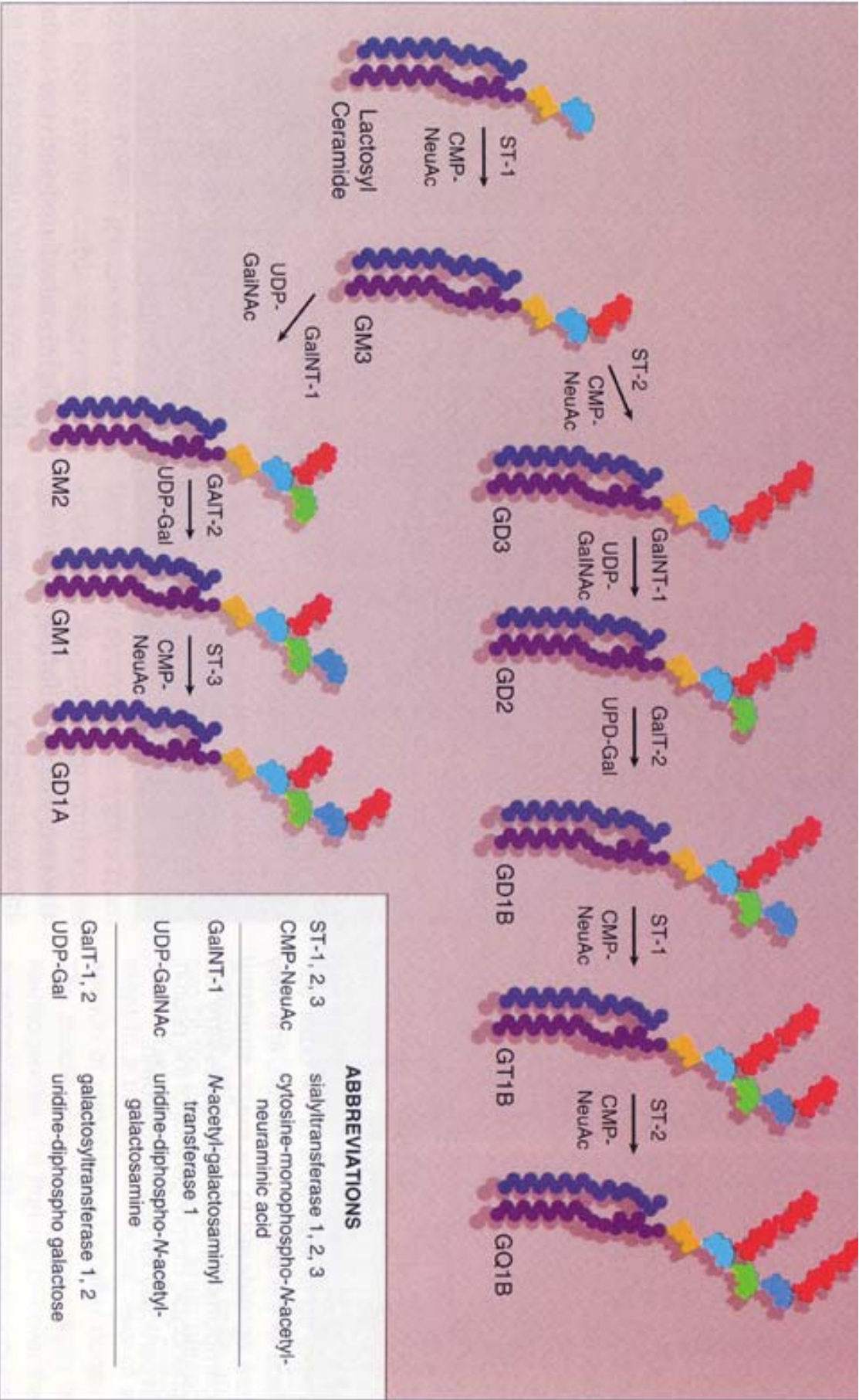
- **Introduction :**

Depuis plusieurs années, se développe un intérêt croissant pour les anticorps antigangliosides dans les maladies autoimmunes du système nerveux et plus particulièrement dans le cadre des neuropathies périphériques. On sait depuis plusieurs années que les nerfs périphériques contiennent des gangliosides. On en a jusqu'à aujourd'hui mis en évidence une douzaine et ils ne représentent qu'une infime partie des lipides des nerfs et racines (1%)<sup>1</sup>. Tous ces gangliosides ont été évoqués comme candidat potentiel dans les neuropathies périphériques en raison du rôle de cible privilégiée qu'ils constituent à la surface des cellules nerveuses.

**1) Structure :**

Les gangliosides sont des glycosphingolipides complexes<sup>2</sup> contenant au minimum 1 acide sialique attaché à un oligosaccharide composé au maximum de 4 sucres. Les gangliosides sont situés dans le feuillet externe de la membrane cellulaire de toutes les cellules eukaryotes des vertébrés, mais ils sont nettement plus concentrés au niveau du système nerveux. Ils ont une structure amphipathique avec la céramide hydrophobe qui est implantée dans la membrane et un sucre hydrophile à la surface extérieure de la membrane accessible au système immunitaire.

Pour désigner ces gangliosides, Svennerholm proposa de les désigner par un G pour gangliosides ; les 4 gangliosides diffèrent par le nombre d'acide sialique qu'ils contiennent et sont subdivisés en M, D, T pour mono-, di-, et tri-sialyl groupes. Il existe 2 disialogangliosides et ils sont nommés GD1a et GD1b. Le ganglioside dont le disialyl est lié au galactose interne est nommé b<sup>3 4</sup> celui lié au galactose terminal est nommé a. Les gangliosides sans galactose terminal ont reçu le numéro 2. (figure page suivante)



## **2) Localisation et fonction :**

Les gangliosides sont situés à la surface de la fibre nerveuse. Ils remplissent différentes fonctions dont nous ne connaissons qu'une partie. Leur portion extramembranaire faite d'oligosaccharides constitue un site de reconnaissance à la surface des cellules et permet une interaction avec de nombreuses substances extracellulaires, comme par exemple des toxines d'origine bactérienne et non-bactérienne, des virus, la sérotonine, la fibronectine et des anticorps.<sup>5</sup> La spécificité de cette liaison va dépendre de la séquence des sucres qui peut d'ailleurs être partagée par plusieurs gangliosides.

En plus de leur portion extracellulaire, ils font partie de la membrane cellulaire via leur composante céramide, et ils interagissent avec les protéines liées à cette dernière. Certains gangliosides spécifiques peuvent moduler l'action de plusieurs facteurs trophiques comme l'épidermal growth factor, le fibroblast growth factor, le platelet-derived growth factor, le nerve growth factor.<sup>6</sup> Plusieurs études ont montré que les gangliosides avaient une action dans la différenciation cellulaire et la morphogenèse.<sup>7</sup>

In vitro, Ledeen a montré que le GM1 peut stimuler la croissance des neurites par un mécanisme augmentant la concentration de calcium intracellulaire.<sup>8</sup> De même, l'adjonction de ganglioside au milieu de culture de cellules neurales produit le bourgeonnement de ramifications et la formation de contacts « synaptic-like ».<sup>9</sup> On a également mis en évidence leur implication dans le processus d'adhésion de différentes cellules spécifiques.<sup>10</sup>

Les gangliosides sont présents dans toutes les cellules du système nerveux et sont concentrés au niveau des neurones, où ils constituent environ 1/10 des lipides liés à la membrane. Ils sont plus particulièrement situés au niveau des synapses.<sup>11</sup> Les gangliosides sont hétérogènes et différents gangliosides peuvent se trouver à la surface d'une même cellule. Sur le plan structurel, ils diminuent la fluidité membranaire et contribuent au potentiel de membrane électrostatique.

Au cours du développement, le taux de ganglioside augmente jusqu'à la différenciation complète et des changements qualitatifs surviennent alors. Certains gangliosides peuvent ainsi être considérés comme des marqueurs d'étape de différenciation.<sup>12</sup> La composition et le type de gangliosides cérébraux sont sous contrôle génétique, ils dépendent également de l'espèce, de la région du système nerveux et du stade de développement.<sup>13</sup> Le fait qu'ils diffèrent selon les espèces rend l'extrapolation pour l'homme des données découvertes chez l'animal difficile.

### **3) Synthèse et dégradation :**

Bien que localisés essentiellement à la surface des cellules, la synthèse et la dégradation des gangliosides a lieu dans différentes organelles intracellulaires. En résumé, leur synthèse débute au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique et continue dans le Golgi. Le catabolisme dépend d'une endocytose dans le compartiment lysosomal.

La synthèse des gangliosides débute avec la condensation de sérine et de palmitoyl-CoA qui est catalysée par le pyridoxal phosphate-dépendant sérine palmitoyltransférase. (SPT)<sup>14</sup> Ensuite cette cétone est réduite par une enzyme NADPH-dépendante en sphinguanine dans le réticulum endoplasmique. La sphinguanine N-acétyltransférase produit ensuite le dihydrocéramide, et la dihydrocéramide désaturase produit la céramide. La céramide est l'élément de base des gangliosides. Ces derniers sont alors formés par l'addition séquentielle de monosaccharide à la céramide, cette adjonction est catalysée par des glycosyltransférases qui sont liées à la surface du Golgi.<sup>15</sup> Au niveau des neurones ce mécanisme a lieu dans le périkarion et les gangliosides nouvellement synthétisés rejoignent les axones et la membrane des terminaisons nerveuses via le transport axonal.

16

Le système qui régule la production de gangliosides demeure à ce jour mal compris, néanmoins on sait que la glycosylation des glycosphingolipides varie entre autre avec le développement et la différenciation cellulaire <sup>17</sup>. La sphingosine régule également la production de sphingolipides dans les neurones en diminuant l'activité de la SPT sans que l'on connaisse le mécanisme exacte de cette régulation. Van Echten et coll ont observé une diminution de l'activité de la SPT après avoir adjoint de la sphingosine à des neurones en culture <sup>18</sup>.

La dégradation des gangliosides est assurée par une endocytose via le réticulum endocytoplasmique jusqu'aux lysosomes. Les gangliosides sont alors soumis à l'action de différentes hydrolases spécifiques qui éliminent les sucres et il en découle la formation de céramide, qui est à son tour scindée par la céramidase en sphingosine et acide gras <sup>19</sup>. Une atteinte héréditaire dans la dégradation des gangliosides peut résulter en une variante de la maladie de Gaucher ou de la leukodystrophie métachromatique.

On admet que le système nerveux périphérique débute généralement au niveau de la jonction de la racine nerveuse et de la moelle et s'étend distalement jusqu'à la fin des terminaisons nerveuses motrices et sensibles. Ce système est protégé du système immunologique par la barrière hémato-nerveuse sauf au niveau des ganglions dorsaux qui n'ont pas de protection. Comparées à la barrière hémato-encéphalique, les jonctions serrées intercellulaires du système nerveux périphérique sont beaucoup moins imperméables que celles situées au niveau du système nerveux central. Cette différence a d'importantes implications car cela permet en partie d'expliquer la vulnérabilité du système nerveux périphérique aux atteintes autoimmunes.

Le mécanisme par lequel les anticorps parviennent à traverser la barrière hémato-nerveuse est un peu mieux compris. Kanda et coll ont en effet montré les changements pathologiques survenus au niveau de la barrière hémato-nerveuses en comparant des patients avec neuropathies auto-immunes et non auto-immunes. Ils ont constaté au niveau des petits vaisseaux de biopsies du nerf sural chez les patients avec neuropathie auto-immune des ruptures des jonctions intercellulaires et ce plus particulièrement chez les patients dont les sera contiennent des anticorps antigangliosides. <sup>20</sup> Cette observation

montre que la rupture de la barrière hémato-nerveuse est liée à une lésion médiée par les anticorps antigangliosides. Cette rupture permet à des macromolécules comme les immunoglobulines d'atteindre l'espace endoneurial, étape essentielle dans le développement de neuropathies autoimmunes.

Les anticorps impliqués dans les neuropathies sont soit monoclonaux (associés à des gammopathies monoclonales) soit polyclonaux (associés à des neuropathies inflammatoires).

#### **4) EMG :**

Dans le cadre de neuropathies on peut observer grâce à l'électroneuromyographie soit une atteinte de type démyélinisante soit une atteinte axonale soit une atteinte mixte.

Lors d'une lésion axonale, on constate une diminution de la taille des potentiels d'action liée à la perte axonale avec une conservation dans une certaine mesure de la vitesse de conduction proximale à la lésion.

Par contre en cas d'atteinte démyélinisante, on observe des blocs de conduction avec une diminution franche de la vitesse de conduction des nerfs, une désynchronisation des potentiels, une augmentation des latences distales et un allongement ou une absence de réponse F. (réponse de faible amplitude et tardive induite par un stimulus supramaximal au niveau d'un nerf moteur. La stimulation induit non seulement une réponse orthodromique mais également un potentiel antidromique, qui remonte jusqu'à la corne antérieure, dont les neurones induisent à leur tour une nouvelle réponse orthodromique. La latence de la réponse F est une mesure du temps de conduction des fibres motrices du site de stimulation via les nerfs moteur jusqu'au point d'enregistrement.). L'amplitude des potentiels est modérément diminuée. Les blocs de conduction en particulier sont des marqueurs de l'atteinte myélinique et ne sont généralement pas retrouvés en cas d'atteinte axonale. Ils sont un critère essentiel au diagnostic électrophysiologique de CIDP.<sup>21</sup>

### **5) Aspects cliniques des neuropathies :**

Les neuropathies associent le plus souvent une atteinte sensitive, motrice et autonome. L'atteinte sensitive peut être subdivisée en lésion des petites et des grosses fibres ; souvent elles sont coexistantes. L'atteinte des petites fibres se présente généralement par des dysesthésies douloureuses prédominant aux extrémités. Cliniquement, on constate une hypoesthésie au toucher-piquer et à la stimulation thermique avec un gradient en défaveur de la partie distale.

L'atteinte des grosses fibres se caractérise par une ataxie sensitive, des fourmillements et autres dysesthésies qui sont désagréables mais rarement décrites comme douloureuses. Au status on met en évidence une diminution de la pallesthésie, une diminution des réflexes myotatiques, et une altération du sens des positions. Par contre, la sensibilité protopathique est généralement préservée.

Il faut relever que l'atteinte sensitive est plus fréquemment mixte et on assiste alors à une intrication des deux types de déficits.

L'atteinte motrice est soit axonale, soit myélinique, soit mixte. Elle résulte en une diminution de la force, parfois associée à des crampes et on constate cliniquement une faiblesse ainsi qu'une amyotrophie. Les réflexes myotatiques sont réduits proportionnellement à la faiblesse musculaire. L'EMG est important pour différencier ces deux types d'atteinte car le pronostic et la rapidité de récupération sont différents. En cas d'atteinte à prédominance myélinique, la récupération liée au rétablissement de la gaine de myéline est beaucoup plus rapide que lors d'atteinte axonale. Dans ce dernier cas, les axones étant interrompus, on assiste à une dégénérescence wallérienne et la récupération ne surviendra qu'après la repousse des terminaisons nerveuses, qui est parfois incomplète ou aberrante.

La dysautonomie est rarement présente dans les neuropathie associées aux gangliosides.

En raison de la localisation des gangliosides à la surface des cellules nerveuses, ils constituent une cible de choix pour les anticorps antigangliosides et de ce fait une association entre leur présence dans le serum et plusieurs types de neuropathies a été recherchée. On a pu mettre en évidence des titres élevés d'anticorps contre les antigènes du système nerveux dans plusieurs formes de neuropathies liées à des anticorps monoclonaux et dans des neuropathies inflammatoires ou paranéoplasiques. Il est alors tentant d'incriminer les anticorps antigangliosides comme pathogènes responsables de ces neuropathies. Il semble cependant y avoir des relations plus fortes pour certaines neuropathies que pour d'autres.

Par exemple les anticorps antiGD1a sont associés avec la neuropathie motrice axonale aiguë (AMAN), une forme de syndrome de Guillain-Barré qui affecte sélectivement les fibres motrices. On trouve cependant des gangliosides GD1a sur la myéline et les axones, sur les fibres sensibles et motrices et il est actuellement difficile d'expliquer pourquoi ces anticorps antiGD1a se fixent préférentiellement sur la partie axonale des fibres motrices. Les anticorps antiGQ1b sont eux associés au syndrome de Miller-Fisher, associant une ophtalmoplégie externe, une ataxie et une aréflexie. On a pu montrer que le ganglioside GQ1b était présent en plus grand nombre au niveau des nerfs oculomoteurs.

Pour pouvoir incriminer les anticorps antigangliosides comme pathogène dans les neuropathies autoimmunes, il faut remplir plusieurs critères :

- La neuropathie tant clinique que pathologique doit être induite par un transfert passif d'anticorps antigangliosides.
- Les gangliosides doivent être exprimés au niveau des nerfs périphériques
- Les anticorps antigangliosides doivent être détectés dans le serum des patients avec neuropathie.

- Une première approche est de tenter de localiser les gangliosides au niveau du système nerveux. Gong et coll ont utilisé différents anticorps monoclonaux contre les principaux gangliosides du système nerveux : GM1, GD1a, GD1b, GT1b pour observer sur quelles zones ils se fixaient préférentiellement. Ils ont constaté que les anticorps anti-GD1a se fixaient surtout sur les fibres motrices, confirmant l'association forte entre les anticorps anti-GD1a et l'AMAN ; que les anticorps anti-GD1b se fixaient au niveau du ganglion dorsal ce qui concorde avec le rôle suspecté de ces anticorps dans les neuropathies ataxiques sensitives. La différence de fixation n'est pas expliquée par la seule présence des gangliosides et il semble y avoir un facteur annexe qui permette une lésion plus spécifique à certains neurones.<sup>22</sup> Car comme rappelé plus tôt, les anticorps antigangliosides sont largement distribués sur l'ensemble des fibres motrices et sensitives sur leur portion axonale et myélinique.
- La deuxième étape consiste à tenter de reproduire des neuropathies chez l'animal en induisant une réponse immune contre les gangliosides. Kusunoki et coll ont induit une neuropathie sensitive ataxique chez le lapin en l'immunisant avec des gangliosides GD1b.<sup>23</sup> Des observations immunohistochimiques précédentes avaient montré la fixation préférentielle des anticorps antiGD1b au niveau du ganglion dorsal laissant supposer que le GD1b pouvait être la cible des anticorps dans le cadre de neuropathies sensitives ataxiques. En sensibilisant des lapins contre l'antigène GD1b, ces auteurs ont induit chez environ 50% des animaux une neuropathie sensitive ataxique et les titres sanguins d'anticorps antiGD1b étaient nettement augmentés. L'examen pathologique montrait une dégénérescence axonale des racines dorsales et de la colonne dorsale de la moelle. La partie ventrale était totalement préservée. Il semble donc que les anticorps antiGD1b soient des acteurs pathogènes importants entraînant la dégénérescence des neurones sensitifs primaires qui assurent la sensibilité profonde. Il s'agit donc du premier modèle animal de neuropathie autoimmune établi.

Les aspects cliniques et sérologiques sont probablement différents dans la neuropathie sensitive ataxique de l'homme, car elles ne sont pas reproductibles entre les espèces.

Yuki et coll sont parvenus à reproduire une neuropathie motrice en injectant une mixture de gangliosides bovins à des lapins. Ces derniers ont développés des anticorps antiGM1 de type IgG et présentaient une parésie flasque brutale.<sup>24</sup> L'histologie a montré une dégénérescence wallérienne sans démyélinisation. Les IgG étaient déposées au niveau des axones moteurs.

Pour d'autres neuropathies périphériques l'association avec un type particulier d'anticorps antiganglioside est pour l'instant moins claire.

- La technique la plus largement utilisée pour détecter et quantifier les anticorps antigangliosides dans le serum des patients est l'enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Malheureusement les valeurs détectées sont très variables d'un laboratoire à l'autre ce qui rend difficile l'interprétation des résultats d'un collectif de patient dont les sera sont analysés dans différents laboratoires. D'autre part, il existe une variation géographique importante des gangliosides. Finalement il y a des facteurs individuels contrôlant la réponse immune qui dépendent de facteurs génétique ou environnementaux qui peuvent modifier la production d'anticorps antigangliosides.

Tous ces éléments rendent l'analyse des gangliosides et l'interprétation des résultats en fonction des symptômes clinique difficile.

Ces neuropathies inflammatoires sont très fréquemment associées à des anticorps antigangliosides. Une étude de Conrad et all montre que dans des sera de patients avec neuropathie, 97.4% d'entre eux ont au minimum un anticorps antiganglioside positif.<sup>25</sup> Mais parfois on ne trouve pas ces anticorps, car il existe d'autres cibles antigéniques capables d'induire un dommage cellulaire.

Les différentes neuropathies inflammatoires incluent, le syndrome de Guillain-Barre (SGB), la neuropathie chronique inflammatoire démyélinisante (CIDP) et la neuropathie motrice multifocale (MMN).

Nous n'aborderons pas ici les atteintes paranéoplasiques car elle n'impliquent pas à priori d'anticorps antigangliosides.

#### **a) Syndrome de Guillain-Barre :**

SGB est une polyneuropathie inflammatoire aiguë démyélinisante auto-limitée qui atteint son stade le plus sévère environ 4 semaines après le début des symptômes. La récupération est complète ou partielle et peut prendre plusieurs semaines voir plusieurs mois. Le pronostic à long terme dépend du site de la lésion et de l'importance de la composante axonale de l'atteinte. Cette évolution évoque une pathologie liée à une atteinte immune, ce qui est corroboré par l'amélioration clinique suite à des plasmaphérèse ou à l'administration d'immunoglobulines iv.

L'incidence de SGB se situe entre 1 et 4 /100'000 à travers le monde, touche plus fréquemment les hommes que les femmes et l'incidence augmente avec l'âge.

Actuellement le syndrome de Guillain-Barre est divisé en plusieurs phénotypes. Cette classification dépend essentiellement de la clinique, et si l'atteinte est axonale ou myélinique. Il semble également y avoir une corrélation entre les différents phénotypes et les anticorps antigangliosides retrouvés dans les séra.

La forme la plus fréquemment rencontrée en Europe et en Amérique du nord est l'AIDP, alors qu'en Chine et au Japon on observe surtout des formes d'AMAN.

Neuropathies aiguës. :

- AMAN ( acute motor axonal neuropathy)
- AMSAN ( acute motor and sensory axonal neuropathy)
- AIDP (acute inflammatory demyelinating process)

- MFS ( syndrome de Miller-Fisher)

#### Neuropathies chroniques :

- CIDP (chronic inflammatory demyelinating process)
- Chronic inflammatory axonal neuropathy
- MMN ( multifocal motor neuropathy)

Dans les neuropathies à anticorps anti-GM1, les anomalies de conduction, et l'examen pathologique semblent indiquer une atteinte des structures nodales et paranodales au niveau du nœud de Ranvier.<sup>26</sup> Cela a fait évoquer à plusieurs groupes une possible interaction entre les anticorps anti-GM1 et les canaux sodiques et potassiques. Takigawa a démontré que les anticorps anti-GM1 en absence de complément augmentent l'amplitude des potentiels des canaux potassiques et qu'en présence de complément ils diminuent le courant sodique.<sup>27</sup> Sheikh et coll ont bien démontré la présence de GM1 à la surface de fibres myélinisées matures et confirmé cette présence à la surface des cellules de Schwann chez la souris, le rat et l'homme. Il ne semble par contre pas y avoir d'association entre ces gangliosides et les canaux potassiques et sodiques.<sup>28</sup> Les anticorps anti-GM1 produisent des dégâts au niveau des cellules de Schwann dans leur portion paranodale et la présence de GM1 à la surface des axones permet d'expliquer la forme axonale du syndrome de Guillain-Barré. Dans le même ordre d'idée, les blocs de conceptions observés lors du syndrome de Guillain-Barré sont liés à la présence d'anticorps anti-GM1 au niveau de l'axolemmes. Ils sont de type IgM, IgG1 et IgG3 et peuvent activer le complément.<sup>29</sup> La présence d'anticorps anti-GM1 dans le cadre d'un syndrome de Guillain-Barré semble être lié à une atteinte plus sévère et à un moins bon pronostic<sup>30</sup>.

Depuis longtemps on a cherché à impliquer une infection comme origine de la réaction auto-immune du SGB. Une infection à *Campylobacter jejuni* (Cj) par exemple semble liée à un SGB avec une clinique plus grave, un pronostic moins bon, une importante dégénérescence axonale avec une atteinte essentiellement motrice. Les anticorps

antigangliosides mis en évidence sont alors surtout des anticorps anti-GM1. Au nord de la Chine, on a constaté une importante corrélation entre une infection à Cj survenant lors d'épidémies estivales et une neuropathie axonale motrice (AMAN) touchant les enfants et les jeunes adultes, et associée à une augmentation des anticorps anti-GM1.<sup>31</sup>

<sup>32</sup> Cliniquement on observe une faiblesse prédominant distalement sans atteinte sensitive et parfois associée à une implication des dernières paires crâniennes. On constate également des GBS avec des anticorps anti-GM1 hors de la Chine.

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de conclure qu'il existe une relation structurelle entre certains épitopes d'agents infectieux et ceux des gangliosides. Ce phénomène est nommé homologie de structure et permet d'expliquer plusieurs pathologies neurologiques liées à l'immunité. La relation entre Cj et les anticorps anti-GM1 est soutenue par une configuration identique des lipopolysaccharides et des gangliosides. Les anticorps anti-GM1 trouvés chez les patients souffrant de GBS sont donc produits en réaction à une infection à Cj et liés à une « mimicry » (homologie de structure) entre la configuration des sucres du GM1 et du Cj.<sup>33 34 35</sup> Cependant si on compare le taux d'infection à Cj, première cause de diarrhée aiguë dans les pays en voie de développement, qui affecte > 1% de la population par an et l'incidence de SGB évaluée à 1,5/100'000, on peut estimer que seul 0,01% des infections à Cj induisent des SGB. Il semble donc que la seule infection à Cj ne suffise pas pour engendrer un SGB et que l'origine soit multifactorielle.<sup>36</sup>

Il y a également une association entre les anticorps anti-GM2 et une infection préalable à CMV.<sup>37</sup> Il existe aussi des associations avec entre autre H. pylori, H influenzae (GM1, GT1a), Mycoplasma pneumoniae (galactocerebroside) et Epstein-Barr.<sup>38 39 40</sup> Une étude épidémiologique a montré que chez 154 patients atteints de SGB, 32% avaient une sérologie positive pour Campylobacter jejuni, 13% pour le CMV, 10% pour EBV, et 5% pour Mycoplasma. Ces sérologies positives étaient beaucoup plus fréquemment positives chez les patients avec SGB.<sup>41</sup>

**b) Acute motor axonal neuropathy (AMAN)/ Neuropathie axonale motrice aiguë**

Variante de SGB touchant essentiellement les enfants et les jeunes adultes en Chine rurale caractérisée cliniquement par une faiblesse distale et une épargne sensitive avec parfois une atteinte des dernières paires crâniennes. Cette neuropathie est fréquemment associée à une infection préalable à *Campylobacter jejuni*. Les anticorps antigangliosides les plus fréquemment retrouvés sont les antiGM1 et les antiGD1a.<sup>31 42</sup> Il semble que les antiGD1a soient nettement plus spécifiques pour différencier l'AMAN de l'AIDP que les antiGM1.<sup>43</sup>

Les examens pathologiques ont montré une dégénérescence axonale des fibres motrices quasi sans démyélinisation ni infiltration lymphocytaire.<sup>44</sup> Les lésions prédominent au niveau des nœuds de Ranvier où sont mis en évidence des anticorps antigangliosides de type IgG et le complément qui se dépose au niveau des axolemes et entraîne un recrutement des macrophages.<sup>29</sup> Les macrophages pénètrent alors sous la membrane basale des cellules de Schwann depuis l'espace nodal et induisent des interruptions des axones moteurs. Cela entraîne une dégénérescence wallérienne dont la récupération sera extrêmement longue car nécessitant une régénération complète de l'axone. Certains patients souffrant de AMAN ont cependant une récupération beaucoup plus rapide, ce qui suggère que la perte de motricité est parfois liée à un bloc de conduction induit par les anticorps antigangliosides au niveau du nœud de Ranvier sans destruction axonale.<sup>45 46</sup>

La différence de symptômes entre l'AMAN et l'AIDP bien que les deux affections semblent liées au même anticorps, est expliquée en partie par une différence de site d'action des gangliosides. En effet, chez les patients souffrant de AMAN on constate une atteinte au niveau des nœuds de Ranvier et de l'espace périaxonal lié à la présence de macrophages et du complément, alors que les patients atteints d'AIDP les macrophages et le complément sont situés au niveau de la gaine de myéline et induisent une destruction de cette dernière.<sup>47 48</sup>

**c) Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) /  
Polyneuropathie démyélinisante aigue inflammatoire**

Cliniquement les patients présentent une paralysie flasque associée à une aréflexie et dans une moindre mesure une atteinte sensitive. L'EMG révèle typiquement une augmentation des latences motrices et des réponses F associée à un ralentissement des vitesses de conduction et une dispersion des potentiels.<sup>49</sup> Sur le plan pathologique on constate une atteinte de la myéline due à l'action du complément qui induit la formation de vésicules débutant au niveau de la partie externe de la gaine de myéline. On pense que les lésions sont induites par l'action d'anticorps contre des antigènes situés à la surface des cellules de Schwann. Ces anticorps ont la capacité de lier le complément et vont entraîner la formation de pores transmembranaires. Les macrophages sont également stimulés et vont participer à la dégradation de la myéline.<sup>50</sup>

Environ 13% des patients souffrant de GBS ont des sérologies positives pour une infection récente à CMV. Leur évolution clinique est différente des patients avec Cj. Ils sont plus jeunes, ont une évolution rapidement sévère avec insuffisance respiratoire, atteinte des nerfs crâniens et une perte de sensibilité très importante.<sup>37</sup> On retrouve dans les séra de ces patients des anticorps anti-GM2 plus fréquemment que chez les patients sans infection à CMV (22%/2%). Le mécanisme par lequel le CMV induit la production d'anticorps anti-GM2 demeure inconnu.

**d) Syndrome de Miller-Fisher (MFS)**

Il s'agit d'une variante du syndrome de Guillain-Barré avec une atteinte prédominante au niveau des nerfs oculomoteurs, et comportant une ophthalmoplégie externe, une ataxie et une aréflexie. Dans les séra de la plupart des patients (90%) souffrant d'un syndrome de Miller-Fisher on a mis en évidence lors de la phase aiguë des anticorps antigangliosides polyclonaux réactifs contre le ganglioside GQ1b.<sup>51 52</sup> Le GQ1b contient 2 groupes disialosyl et les anticorps de ces patients interagissent également avec d'autres gangliosides contenant un groupe disialosyl comme le GT1a.<sup>53</sup> Dans une étude, Kusunoki

a trouvé des anticorps antiGT1a chez 103 /149 patients avec MFS. Les 149 patients avec MFS avaient tous des anticorps antiGQ1b.<sup>54</sup>

Ces anticorps diminuent très rapidement dans le serum dès le début de la récupération. Des anticorps antiGQ1b sont également trouvés chez des patients avec d'autres formes de GBS mais tous présentent cliniquement une ophtalmoplégie.<sup>55</sup>

L'ophtalmoplégie est un symptôme cardinal du MFS, et on a constaté une plus grande concentration de GQ1b au niveau des nerfs oculomoteurs qu'au niveau des autres nerfs crâniens.<sup>56</sup> Le tropisme des anticorps anti-GQ1b pour les nerfs oculomoteurs et la présentation clinique particulière du syndrome de Miller-Fisher explique l'ophtalmoplégie externe retrouvée dans le syndrome de Milller-Fisher.

#### **e) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) / Polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante**

CIDP est une neuropathie évoluant préférentiellement par poussées et rémissions qui se développe sur une période de 2 mois ou plus. Elle est caractérisée par une faiblesse qui prédomine généralement par rapport à l'atteinte sensitive. L'EMG montre une atteinte démyélinisante avec des blocs de conduction et une augmentation des latences distales. Les biopsies révèlent un processus de démyélinisation médié par des macrophages avec remyélinisation secondaire, une dégénérescence axonale et une régénération.<sup>57 58</sup> On constate généralement une augmentation de plusieurs anticorps antigangliosides, mais il ne semble pas y avoir un type de ganglioside particulier responsable de la CIDP. Ces patients répondent favorablement à l'administration de hautes doses des stéroïdes. Ils sont également amélioré par des plasmaphérèses et des immunoglobulines iv. Dyck et al ont dans une étude fait des plasmaphérèses à des patients souffrant de CIDP et ils ont évalués le bénéfice clinique et paraclinique en les comparant à des patients traités par placebo. Après 3 semaines ils ont constaté une amélioration de la conduction nerveuse et une amélioration de la faiblesse statistiquement significative chez les patients traités par plasmaphérèses. Dans une autre étude, Dyck et al ont administré à 20 patients tout

d'abord les plasmaphérèses pdt 6 semaines à un régime de 2/sem pendant 3 semaines puis 1/sem les 3 dernières semaines. Cette période est suivie d'un temps de wash out puis les patients recevaient des immunoglobulines ( 0,4g/sem pdt 3 semaines puis 0,2g/ sem pendant les 3 dernières semaines.) Ils n'ont pas constaté de différence significative d'efficacité des deux traitements.

59 60

#### **f) Neuropathie motrice multifocale (MMN)**

MMN est une neuropathie périphérique chronique progressive caractérisée par une faiblesse volontiers asymétrique, souvent sans ou avec peu d'amyotrophie et une sensibilité conservée.<sup>61</sup> L'EMG rapporte de multiples blocs de conduction moteurs et une conduction nerveuse sensitive normale.<sup>62</sup> Des anticorps polyclonaux ou monoclonaux anti-GM1 ont été retrouvé c/o 50-60% des patients souffrant de MMN.<sup>63</sup> Les corticoïdes et les plasmaphérèses n'améliorent pas les patients. On note un effet bénéfique de l'endoxan<sup>64</sup>

### **6) Traitements :**

Dans la plupart des neuropathies périphériques, la réponse au traitement est jugée d'après des critères cliniques. En effet, les taux sanguins d'anticorps antigangliosides ne varient pas toujours avec la clinique.

Si on postule que les anticorps sont les effecteurs des neuropathies, il faut donc soit les extraire du sérum, soit limiter leur production.

#### **a) La plasmaphérèse :**

Il s'agit d'une procédure au cours de laquelle on centrifuge le sang du patient pour séparer les cellules du plasma, les cellules sont alors diluées dans un plasma artificiel et réadministrées au patient. Ce traitement permet d'extraire les facteurs solubles présents dans le sérum de la circulation et secondairement des tissus après rééquilibration des

compartiments. Les plasmaphérèses sont utiles pour le traitement à court terme de l'AIDP, de la CIDP, et des gammopathies monoclonales. Ce traitement réduit le temps de récupération d'environ 1 mois si il est débuté dans les 2 premières semaines de la maladie. Ce résultat peut également être obtenu avec des immunoglobulines iv.<sup>65</sup>

La plus grande étude randomisée ne montre pas de supériorité des plasmaphérèses par rapport aux immunoglobulines ou à l'association des 2 si le traitement est débuté dans les 2 semaines suivant le début des symptômes.<sup>66 67</sup>

Le désavantage principal des plasmaphérèses est leur courte durée d'action (entre 2-12 semaines) ce qui contraint les patients qui le nécessitent à recevoir des traitements répétés. Pour cette raison, il n'est pas rare d'associer chez les patients chroniques les plasmaphérèse et un traitement immunosuppresseur qui limitera la production d'anticorps délétères.

#### **b) Les immunoglobulines intraveineuses :**

Les immunoglobulines produites à partir de sera d'un pool de patients sont également utilisées pour traiter les neuropathies immunes. Leur mécanisme d'action demeure peu clair et les mécanismes postulés sont divers : neutralisation par des anticorps anti-idiotypes ;<sup>68 69</sup> l'atténuation des dommages tissulaires médiés par le complément ;<sup>70</sup> la diminution des lymphocytes T ;<sup>71</sup> la saturation et le blocage fonctionnel des récepteurs Fc des macrophages.<sup>72 73 74</sup>

Le serum contient des IgG contre de nombreuses protéines et des anticorps anti-idiotypes qui sont définis comme des anticorps dirigés contre la portion Fab des immunoglobulines. Les préparations d'immunoglobulines proviennent d'un pool important de patients. Ces anticorps anti-idiotypes ont donc la capacité de fixer et de neutraliser les auto-anticorps et préviennent la fixation de ces anticorps avec les structures nerveuses.<sup>75</sup>

Le dosage idéal d'immunoglobulines à administrer n'est pas connu. Actuellement, on administre 0,4g/kg/j pendant 5 jours consécutifs, soit une dose totale de 2g/kg.

Une étude randomisée en double aveugle a été conduite chez 39 patients avec SGB nécessitant une intubation et présentant des contre-indications à des plasmaphérèses. Le groupe traité pendant 6 jours avec Igiv 0,4g/kg/j avait une meilleure évolution que ceux qui ont reçu 0,4g/kg/j pendant 3 jours.<sup>76</sup> De même la récupération motrice était plus rapide chez les patients traités pendant 6 jours. L'administration de l'ensemble de la dose en 1 ou 2 prises a entraîné un plus grand taux d'effets secondaires.

Les patients avec CIDP sont également améliorés par les Igiv. 76% ont plus de force, mais seulement 1/3 des patients améliorent leurs score d'invalidité.<sup>77</sup>

Le désavantage de ce traitement chez les patients chroniques est qu'il est cher et doit être répété régulièrement.

Ce traitement comporte plusieurs effets secondaires. La plus importante étude randomisée, rapporte les effets secondaires suivants: céphalées (67% / 44% c/o placebo), nausées (33%/9%), frissons (30%/4%), fièvre (33%/0%) et les variations tensionnelles (10%/9%). On rapporte également une atteinte rénale et de rares méningites aseptiques.<sup>77</sup>

### **c) Les corticoïdes :**

Les corticoïdes ont été utilisés dans plusieurs neuropathies avec une efficacité variable. Leur mécanisme d'action est une inhibition de la réaction immune via différents mécanismes : diminution de la production de cytokines proinflammatoires, et augmentation de l'expression de cytokines anti-inflammatoires, inhibition de la prolifération de cellules T inhibitrices. Une étude n'a pas montré de différence significative du traitement par corticoïdes comparé au placebo chez les patients avec syndrome de Guillain-Barre.<sup>78</sup> Par contre les corticoïdes ont leur place dans la prise en charge des CIDP. En effet, Dyck et coll ont réalisé une étude corticoïdes versus placebo chez des patients avec CIDP et ils ont conclu que ces derniers avaient un effet bénéfique sur le score clinique d'handicap, sur la force musculaire et sur les conductions nerveuses. L'effet bénéfique est aussi bien observé chez les patients avec une évolution progressive que chez les patient avec une forme récurrente.<sup>59</sup> Les corticoïdes présentent malheureusement d'importants effets secondaires qui rendent leur utilisation au long cours difficile.

**d) Les immunosuppresseurs :**

L'azathioprine<sup>79</sup>, le cyclophosphamide<sup>80</sup> et la cyclosporine A<sup>81</sup> ont tous été essayés lors de neuropathies chroniques, avec un bénéfice variable. Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlant l'efficacité d'une substance par rapport aux autres. Ils induisent une immunosuppression globale et n'ont pas d'action ciblée sur le processus immunologique spécifique.

- **But de l'étude**

Récemment, nous avons été confrontés à un problème diagnostique avec deux de nos patients qui présentaient tous deux des atteintes cliniquement compatibles avec des neuropathies dysimmunes. On mettait en évidence dans leurs séra des anticorps antigangliosides nettement augmentés. Ces deux patients avaient subi dans les mois précédents leur hospitalisation dans notre service des chirurgies lombaires. Nous n'avions pas à disposition des prélèvements sanguins précédant la chirurgie, et il était donc impossible de savoir si les anticorps antigangliosides que nous avons trouvés étaient préexistants à la chirurgie.

Devant la bonne corrélation entre les symptômes cliniques et les examens paracliniques nous avons administré à ces deux patients des immunoglobulines intraveineuses malheureusement sans effet bénéfique. Tous deux ont par contre développés des effets secondaires du traitement. La première a présenté une méningite aseptique rapidement résolutive à l'arrêt des immunoglobulines, et le second, une insuffisance rénale modérée également régressive.

Nous avons mené cette étude prospective afin de répondre à la question suivante :

Les anticorps antigangliosides sanguins peuvent ils augmenter suite à une chirurgie lombaire ?

Nous avons postulé que lors de la chirurgie les racines sont mobilisées et il est possible qu'à ce moment des antigènes soient relâchés, entraînant la formation d'anticorps spécifiques. Si tel est le cas, il deviendrait alors inutile de rechercher les anticorps antigangliosides chez les patients récemment opérés, le résultat devenant de fait ininterprétable.

- **Patients :**

Nous avons recruté 11 patients présentant tous une hernie discale lombaire et qui ont bénéficié d'une chirurgie lombaire par le Dr Reverdin, médecin adjoint du service de Neurochirurgie. Nous avons dosé les anticorps antigangliosides sur des sera prélevés la veille de l'intervention, 3 jours après l'opération, et 1 mois après l'opération. Etaient exclus de l'étude les patients mineurs, ceux chez qui une fixation lombaire était requise et les patients avec antécédent de maladie autoimmune ou souffrant d'une autre affection neurologique.

Cinq femmes et six hommes, âge moyen 51,18 ans ( min 34 ans, max 70 ans) furent inclus dans cette étude.

Chaque patient a été vu en consultation par le chirurgien et examiné à deux reprises avant l'intervention, tous les patients avaient eu une imagerie soit IRM soit CT de la région lombaire confirmant la présence d'une hernie. Une bonne corrélation anatomo-clinique était requise pour envisager une chirurgie. Les patients étaient opérés et hospitalisés pendant en moyenne 5,5j (de 3 à 20 jours). Les patients étaient revus en ambulatoire environ 1 mois après l'intervention par le chirurgien pour un contrôle clinique. Nous avons profité de ce contrôle pour pratiquer le 3<sup>e</sup> dosage des anticorps antigangliosides.

Tous les patients ont été informés qu'ils participaient à une étude et ont tous signé une formule de consentement. De même le projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de notre département et chaque patient a été informé du déroulement de l'étude et a signé une formule de consentement.

|    |      | ATCD               | NIVEAU  | DEF<br>SENS            | DEF MOT                    | Chirurgie                          | Récidive       |
|----|------|--------------------|---------|------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------|
| 1  | 1956 | Hépatite C active  | L2-3 D  | 0                      | 0                          | Discectomie                        | 0              |
| 2  | 1964 | OP juil 02 L5-S1   | L5-S1D  | Territ L5-S1           | Dim releveur<br>GOD 4+/5   | Herniectomy                        | 0              |
| 3  | 1968 | OP L5-S1D en 98    | L5-S1D  | 0                      | Dim ROT<br>achil (seq)     | Discectomie                        | 0              |
| 4  | 1933 | 0                  | L4-5 G  | Territ L4<br>G         | Dim ROT<br>rotG            | Discectomie +<br>foraminotomie     | 0              |
| 5  | 1943 | Lombalg 30 ans     | L4-5 D  | Territ L5<br>D         | Dim releveur<br>GOD 4/5    | Discectomie<br>grosse hernie       | Juil 04 L4-5 D |
| 6  | 1939 | OP L5-S1 90<br>+98 | L4-5 D  | Territ L5<br>D         | Dim ROT sq<br>ROT quadric  | Discectomie                        | 0              |
| 7  | 1945 | 0                  | L5-S1D  | Territ L5<br>D         | 0                          | Discectomie                        | 0              |
| 8  | 1945 | 0                  | L5-S1 G | Territ L5<br>G         | Parésie MI<br>4/5 + GO 3/5 | Herniectomy                        | 0              |
| 9  | 1952 | 0                  | L4-5 D  | Territ L5<br>D         | Parésie GO +<br>péron lat  | Discectomie                        | 0              |
| 10 | 1956 | OP L4-5 96+<br>01  | L4-5 D  | Territ L5<br>D (connu) | Ext piedD<br>Dim ROT       | Discectomie                        | 0              |
| 11 | 1962 | 0                  | L4-5    | 0                      | 0                          | Foraminotomie<br>L4-5 +L5-S1 bilat | 0              |

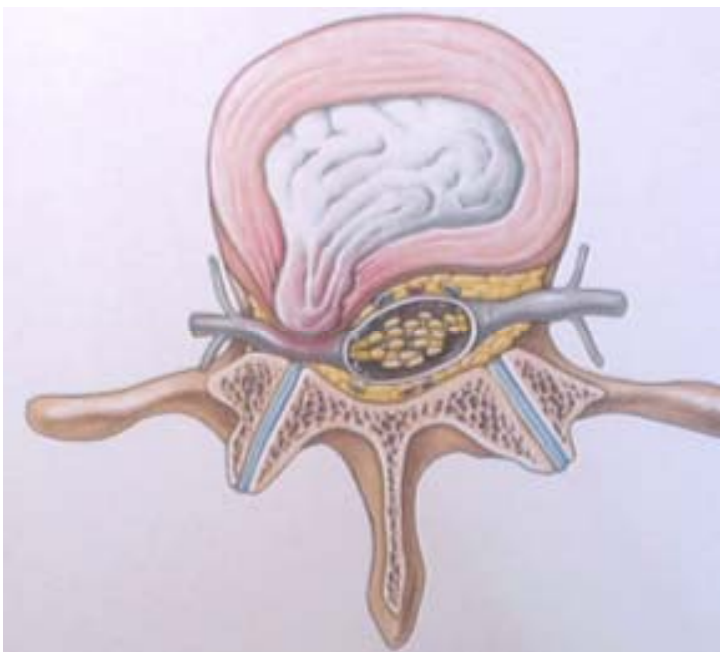
Tableau récapitulatif des caractéristiques de chaque patients

- **Méthode :**

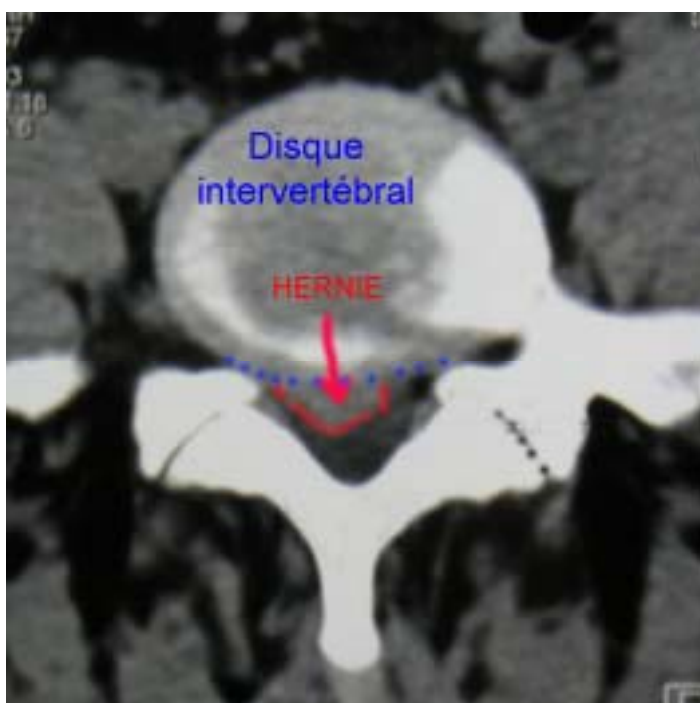
Les kits utilisés sont des troussees Bühlmann GanglioCombi EIA permettant la détermination diagnostique in vitro des taux sériques d'auto-anticorps IgG et IgM dirigés contre les gangliosides GM1, asialo GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b. Le test est basé sur une méthode immuno-métrique de type sandwich amplifiée par une réaction enzymatique. Les gangliosides asialo-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b et GQ1b ont été coatés sur une microplaque. Les échantillons sériques à tester ainsi que les contrôles sont incubés dans la microplaque durant 2 heures. Les auto-anticorps anti-gangliosides présents se lient aux gangliosides fixés sur la plaque. Après l'élimination par lavage des molécules non-liées, un mix d'anticorps dirigés contre les IgG et IgM humains conjugués à la peroxydase de raifort (HRP) est ajouté aux puits et la microplaque est incubée une nouvelle fois durant 2 heures. Après un second lavage, ayant pour but d'éliminer les anticorps marqués non-liés, le substrat TMB (tetramethylbenzidine) est ajouté, induisant une coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-gangliosides initialement liés. La réaction de coloration est arrêtée par l'ajout d'une solution stop acide faisant passer la couleur du bleu au jaune. L'intensité de la coloration est déterminée par la mesure de l'absorption à 450 nm. L'absorbance mesurée est proportionnelle à la concentration d'anticorps anti-gangliosides présents dans les échantillons. Les taux d'anticorps anti-gangliosides sont exprimés par rapport à un contrôle de référence, pool de différents échantillons sériques humains testés positifs pour les autoanticorps anti-GM1.

La prévalence d'auto-anticorps anti-gangliosides dans les échantillons de sujets normaux fut déterminée en analysant les prélèvements sanguins de 68 donneurs sains collectés auprès de la Croix-Rouge suisse et furent testés pour les 6 gangliosides. Les valeurs de cut-off proposés sont : Ratio supérieurs à la moyenne + 3 DS soit : 12,8 pour asialo-GM1, 12,2 pour GM1, 8,9 pour GM2, 10,5 pour GD1a.

Les tests quantitatifs se basent sur une valeur de densité optique mesuré lors d'un ELISA.



Hernie discale avec compression radiculaire



- **Résultats :**

Notre postulat de départ était que lors d'une chirurgie, la manipulation des racines nerveuses pouvait induire un relargage suffisant d'antigènes pour induire la production d'anticorps antigangliosides. Nous avons donc prélevé des sérums avant l'intervention, 3 jours et 30 jours après. (*Tableaux des résultats p. 35- 47*)

Les résultats de la patiente 1 n'ont pas été retenus. En effet, après recrutement de cette patiente nous avons été informés qu'elle bénéficiait d'un traitement d'interferon alfa et rituximab pour une hépatite C. Ces résultats n'ont pas été pris en compte pour cette étude ou pour l'analyse statistique en raison de l'effet immunomodulateur des traitements.

L'analyse statistique utilisée est ANOVA par mesures répétées. Elle compare les prélèvements préchirurgicaux et à J30. Les valeurs mesurées ne sont pas modifiées de manière statistiquement significative.

Pour tous les patients, les valeurs d'anticorps anti-GQ1b sont négatifs tant pré que post-chirurgie. (*Figures 1,5 ; Tableaux 3,7*) Les valeurs sont très variables entre les patients (minimum : 30, maximum 895), mais ces valeurs individuellement ne sont pas augmentées après la chirurgie. Comme le montre les valeurs moyennes qui passent de 227 à 183,8. On ne trouve pas de relations entre les valeurs élevées d'anticorps et la sémiologie clinique présentée par le patient.

- Les anticorps anti-GD1b IgG et IgM ont des valeurs très variables oscillant entre 67 et 4358 pour les IgG et 30 et 895 pour les IgM. (*Figures 2,3,4 ; Tableaux 3,4,6*) De manière isolée les IgG sont augmentées pour le patient 7, présentant un déficit sensitif dans le territoire L5 droit. Les IgM sont également positives pour les patients 4 et 5, patients présentant cliniquement un déficit sensitif respectivement dans le territoire L4 gauche et L5 droit. On constate également une absence de réflexe rotulien gauche pour le patient 4 et une diminution de la force du releveur du gros orteil D pour le patient 5. Cependant d'autres patients ont une clinique similaire sans augmentation importante des anticorps anti-GD1b. Les valeurs ne sont pas majorée par l'intervention chirurgicale et les valeurs moyennes ne sont modifiées par la chirurgie : de 1365 à 699 pour les IgG et de 565 à 502 pour les IgM.
- Les anticorps anti-GM1 IgG et IgM sont positives pour 5 patients pour les IgM et 6 pour les IgG tant avant qu'après la chirurgie. (*Figures 7,8,9 ; Tableaux 1,2,9*) Ces patients ont des valeurs considérées comme pathologiques. Cliniquement ces patients présentent tous un déficit moteur à l'examen clinique préopératoire.
- Les anticorps asialo-GM1 sont positifs chez la majorité des patients tant pré que post-chirurgie avec des valeurs oscillant entre 3,4 et 30,7. (*Figure 6 ; Tableau 8*) Seuls 2 patients ont des valeurs négatives ( patient 8 et 11) qui ont des tableaux cliniques très différents : le patient 8 présente une atteinte sensitive au niveau du territoire L5 gauche et une parésie du membre inférieur G 4/5. Le patient 11 a uniquement des plaintes douloureuses, mais pas de déficits sensitifs ou moteurs. Les valeurs moyennes ne sont pas augmentées avant et après la chirurgie : de 16,22 à 17,08 après la chirurgie.

- Les anticorps anti-GM2 sont négatifs tant pré que post chirurgie pour tous les patients. (*Figure 10, Tableau 10*) Les taux d'anticorps sont variables (minimum 2,2 et maximum 11,8) mais ne sont pas augmentés de manière significative après la chirurgie. Les valeurs moyennes sont de 4,57 avant la chirurgie et de 4,87 après l'intervention.
- Les anticorps anti-GD1a sont négatifs pour tous les patients excepté pour le patient 10 qui présentait cliniquement hypoesthésie dans le territoire L5 droit ancien, et une parésie de l'extenseur du pied D. (*Figure 11 ; Tableau 11*) Les autres patients présentant une clinique similaire n'ont aucune modification des anticorps. Les taux d'anticorps sont extrêmement variables entre 0 et 25,6. Il y a une discrète augmentation des anticorps après la chirurgie, les valeurs moyennes passant de 6,11 à 7,05. Les taux individuels d'anticorps demeurent cependant négatifs.
- Les anticorps anti-GD1b sont variables entre les patients se situant entre 2 et 20,4. Les anticorps anti-GD1b sont positifs pour les patients 2, 4, 5 et 7, tant avant qu'après la chirurgie. Cliniquement le patient 2 présente une hypoesthésie dans le territoire L5 et S1 droit, ainsi qu'une parésie du releveur du gros orteil D, le patient 4 a une hypoesthésie L4 gauche et une diminution du réflexe rotulien, la patient 5 a une hypoesthésie L5 droite et une diminution du releveur du gros orteil, la patient 7 a uniquement une hypoesthésie L5 droit. Ces augmentations ne semblent pas être associées à sémilogie clinique claire. En effet d'autres patients avec atteinte motrice sont négatifs et le patient 7 n'a qu'une atteinte sensitive. Et d'autres patients avec atteinte sensitive seule sont également négatifs. Par ailleurs ces valeurs ne sont pas modifiées par la chirurgie. Les valeurs moyennes sont de 8,06 avant la chirurgie et de 8,19 après l'intervention.

En résumé, les valeurs de l'ensemble des patients ne varient pas avant et après la chirurgie excepté une discrète augmentation non significative pour les anticorps anti-GD1a. Les valeurs des anticorps anti-gangliosides sont très variables entre les différents patients et entre les différents types d'anticorps.

Les résultats obtenus montrent que suite à l'intervention on ne constate pas d'augmentation significative des anticorps antigangliosides dans quelque sous-classe d'anticorps que ce soit. La tendance générale est à la stabilité des valeurs. A J3 on constate même une diminution générale des valeurs qui est peut être liée à l'hémodilution induite au cours de l'anesthésie suite à l'administration de solutés. Par contre les valeurs obtenues avant la chirurgie demeurent stable à 1 mois.

La constitution des sous-groupes correspond à une analyse post hoc mettant en évidence une corrélation entre l'atteinte motrice et la présence de certains anticorps (en particulier anti-GM1). Tout en étant conscient que le petit nombre de patients ne permet pas de tirer de conclusion définitive, cette observation pourrait être le point de départ d'une nouvelle étude.

- **Discussion :**

- Analyse quantitative et qualitative

Pour doser les anticorps antigangliosides, nous avons utilisé 2 kits différents, l'un donne une mesure quantitative et l'autre un résultat qualitatif ( présence ou absence).

Le premier kit (quantitatif) permettait de doser les anticorps anti GM1 IgG et IgM, anti-GQ1b, anti-GD1b IgG et IgM . Le 2<sup>e</sup> kit (qualitatif) révèle la présence d'anticorps anti-asialoGM1, anti GM1, anti GM2, anti GQ1b anti GD1a et anti GD1b. Les valeurs ne sont pas superposables entre les 2 kits, et ils ne dosent pas exactement les mêmes anticorps. En effet le 1<sup>er</sup> kit mesure les antiGM1 en différenciant les IgG et les IgM alors que le 2<sup>e</sup> kit mesure l'ensemble des anticorps antiGM1 IgG et IgM confondus. Les résultats ne sont donc pas comparables. De même les valeurs d'anticorps antiGD1b sont également différenciées en IgG et IgM dans les 1<sup>er</sup> kit alors que dans le 2<sup>e</sup> les antiGD1b sont dosés dans leur globalité. Les autres dosages ne sont pas les mêmes entre les 2 kits et ne peuvent donc pas être comparés. Par contre le dosage des anticorps antiGQ1b est identique dans les 2 kits. Malheureusement, rien ne peut être déduit car les valeurs d'anticorps antiGQ1b sont négatives pour tous les patients dans les 2 kits.

- Dosage des anticorps antigangliosides préchirurgicaux :

Les résultats des dosages des anticorps antigangliosides anti-GM1 IgG et IgM préchirurgicaux nous ont notablement surpris, car sur l'ensemble des 11 patients, 9 patients avaient des valeurs considérées comme pathologiques, 4 patients avaient des valeurs entre 803 et 1390, et 5 patients avaient des valeurs nettement supérieures entre 1743 et 8600. En regardant de plus près la sémiologie des patients qui avaient des anticorps nettement augmentés, nous avons constaté que ceux qui avaient des valeurs élevées d'anticorps antiGM1 avaient tous cliniquement un déficit moteur objectivé à l'examen clinique préchirurgical.

Les anticorps antiGM1 ne seraient pas produits lors de l'acte chirurgical, mais seraient éventuellement liés à la compression préalable de la racine par la hernie.

- Valeurs moyennes des anticorps anti GM1 lors d'atteinte motrice :

Les patients sans atteinte motrice ont des valeurs d'anticorps antiGM1 IgG entre 500 et 1300. La valeur moyenne est de 900. Pour les patients avec atteinte motrice on constate des valeurs plus élevées voir très élevée jusqu'à 9824 et des valeurs moyennes de 2919. Mais ce sont surtout les IgM qui sont plus élevés chez les patients avec atteinte motrice. En effet les valeurs oscillent entre 67 et 397 chez les patients sans atteinte motrice. Les patients avec atteinte motrice ont des taux d'anticorps anti GM1 IgM nettement plus élevées entre 90 et 4358. Les valeurs moyennes sont également beaucoup plus élevées chez les patients avec atteinte motrice ( 1767 contre 313/232).

Malheureusement la taille modeste du collectif qui est de 11 patients ne permet pas de mettre en évidence des différences statistiquement significative. Par contre on constate une différence nette des valeurs moyennes, qui sont plus élevées pour les anticorps antiGM1 IgG et IgM chez les patients avec atteinte motrice.

Les patients avec un déficit moteur semblent avoir des valeurs de gangliosides proportionnels à l'importance de l'atteinte motrice. En effet, la patiente 8 qui a les valeurs d'anticorps les plus élevées ( IgG 9824) présentait un déficit moteur marqué avec une parésie de la flexion et de l'extension de la jambe de 4/5 et une parésie des releveurs du gros orteil à 3/5. Le patient 5 qui a des titres d'anticorps antiGM1 IgG à 5219 et IgM à 4358 a un déficit moteur au niveau du releveur du gros orteil à 4/5. Le patient 9 (antiGM1 IgM 1264) à une parésie du releveur du gros orteil et des péroniers latéraux à 4+/5. Mais la taille du collectif ne permet pas de tirer des conclusions définitives quant à la corrélation positive entre l'atteinte motrice et le taux d'anticorps.

Ces résultats semblent répondre à une logique à savoir que si il existe un conflit disco-radriculaire important avec un déficit moteur associé, signant une compression de la racine nerveuse, il peut y avoir à ce niveau un relargage d'antigènes qui induit la formation d'anticorps. On retrouve au niveau du sérum des anticorps antiGM1 dont la valeur semble être proportionnelle à l'importance du déficit.

On imagine aisément que les racines souffrant par la compression discale peuvent produire des antigènes et induire une réponse immune avant toute chirurgie.

Ces résultats semblent surtout valables en cas de nette augmentation des anticorps antiGM1 IgG, car dans les valeurs intermédiaire entre 500 et 1400 on trouve quelques patients sans déficit moteur. Le petit nombre du collectif doit toutefois rendre toute interprétation prudente. Cette observation mériterait d'être confirmée par une nouvelle étude avec un collectif de patient plus important pour confirmer cette observation .

Concernant la différenciation IgG /IgM, il ne semble pas y avoir de rationnel pouvant expliquer pourquoi un type est présent chez un patient plutôt qu'un autre. Mais les valeurs les plus élevées sont plutôt des IgG que des IgM.

Un autre élément intéressant à corréliser qui malheureusement n'est pas disponible dans le cadre de cette étude est la durée des symptômes avant l'intervention. Mais ce paramètre n'est pas toujours à notre disposition les douleurs apparaissant parfois de manière progressive et en cas de début brutal les dates fournies par les patients ne sont pas toujours très précises. Cet élément aurait peut être permis de dégager une variation dans les taux d'anticorps antiGM1 IgG et IgM en fonction de la durée des symptômes.

Il serait intéressant d'obtenir des valeurs postchirurgicales à distance plus importante de l'intervention ( p.ex à 1 an) pour voir si la levée de la compression permet une normalisation des valeurs d'anticorps antigangliosides.

Malheureusement, nous n'avons pas actuellement la possibilité de recontacter tous les patients pour effectuer ces dosages.

L'analyse des autres valeurs d'anticorps antigangliosides n'a pas montré de variation pré et post chirurgicale. Certains patients ont des valeurs bases lors des trois prélèvements et d'autres des valeurs élevées sans modification suite à la chirurgie. Sur le plan sémiologique, les patients avec des valeurs positives n'ont pas contrairement aux patients avec anticorps antiGM1 de clinique particulière. Même si l'hypothèse d'un relargage d'un antigène lors de la chirurgie est maintenue, la réponse immune semble suffisamment contrôlée pour limiter cette augmentation. Par contre tout comme dans le cas des anticorps antiGM1, la compression par la hernie avant la chirurgie peut suffire à expliquer que chez certains patients ces valeurs soient positives lors des 3 prélèvements.

L'observation d'un taux élevé d'anticorps antigangliosides avant la chirurgie, possiblement en relation avec la compression radiculaire relativise la découverte fortuite d'un taux élevé d'anticorps antigangliosides. Il semble que l'administration d'un traitement d'immunoglobulines ou de plasmaphérèse doive être limitée à des patients chez lesquels la présentation clinique de neuropathie périphérique est indiscutable. Si le patient présente des lombosciatalgies, il faudra intégrer d'autant plus la sémiologie clinique avant d'administrer un traitement, sous peine de s'exposer à des effets secondaires du traitement sans amélioration clinique.

### **Tableaux et graphiques**

- Valeurs d'anticorps anti GM1 IgG et IgM en fonction de la clinique p35
- Graphique montrant les valeurs moyennes d'anticorps antiGM1 en fonction de la clinique p36
- Tableau 1 et 2 valeurs d'anticorps anti GM1 IgG et IgM p37
- Tableau 3 et 4 valeurs d'anticorps anti GQ1b et GD1b IgG p38
- Tableau 5 et 6 valeurs d'anticorps anti GD1b IgM et GD1b (quant) p39
- Tableau 7 et 8 valeurs d'anticorps anti GQ1b (quant) et asialoGM1 p40
- Tableau 9 et 10 valeurs d'anticorps anti GM1 (quant) et GM2 p41
- Tableau 11 valeurs d'anticorps antiGD1a p42
  
- Graphique 1 et 2 valeurs d'anticorps anti GQ1b et GD1b IgG p43
- Graphique 3 et 4 valeurs d'anticorps antiGD1b IgM et GD1b (quant) p44
- Graphique 5 et 6 valeurs d'anticorps antiGQ1b(quant) et asialoGM1 p45
- Graphique 7 et 8 valeurs d'anticorps antiGM1 IgG et IgM p46
- Graphique 9 et 10 valeurs d'anticorps antiGM1 (quant) et GM2 p47
- Graphique 11 valeurs d'anticorps antiGD1a p48
  
- Valeurs des anticorps anti GM1 normalisées à J0, J3 et J30 p49

| IgM             | déficit sensitif | déficit mixte  | douleur      |
|-----------------|------------------|----------------|--------------|
| GM1             |                  |                |              |
| 2               |                  | 1780           |              |
| 3               |                  |                | 298          |
| 4               |                  | 1761           |              |
| 5               |                  | 4358           |              |
| 6               | 67               |                |              |
| 7               | 397              |                |              |
| 8               |                  | 90             |              |
| 9               |                  | 1264           |              |
| 10              |                  | 1351           |              |
| 11              |                  |                | 329          |
| <b>moyennes</b> | <b>232</b>       | <b>1767.33</b> | <b>313.5</b> |
| <b>nombre</b>   | <b>2</b>         | <b>6</b>       | <b>2</b>     |
| <b>sd</b>       | <b>233.34</b>    | <b>1410.80</b> | <b>21.92</b> |
| <b>sem</b>      | <b>165</b>       | <b>575.95</b>  | <b>15.5</b>  |

Valeurs préchirurgicales d'anticorps antiGM1 IgM. (déficit mixte, sensitif ou douleur seule). sd (déviati on standard)

| IgG             | déficit sensitif | déficit mixte     | Douleur       |
|-----------------|------------------|-------------------|---------------|
| GM1             |                  |                   |               |
| 2               |                  | 562               |               |
| 3               |                  |                   | 1080          |
| 4               |                  | 815               |               |
| 5               |                  | 5219              |               |
| 6               | 545              |                   |               |
| 7               | 1390             |                   |               |
| 8               |                  | 9824              |               |
| 9               |                  | 622               |               |
| 10              |                  | 473               |               |
| 11              |                  |                   | 633           |
| <b>moyennes</b> | <b>967.5</b>     | <b>2919.16667</b> | <b>856.5</b>  |
| <b>Nombre</b>   | <b>2</b>         | <b>6</b>          | <b>2</b>      |
| <b>Sd</b>       | <b>597.50</b>    | <b>3852.54</b>    | <b>316.07</b> |
| <b>sem</b>      | <b>422.5</b>     | <b>1572.79</b>    | <b>223.5</b>  |

Valeurs préchirurgicales d'anticorps antiGM1 IgG.(déficit mixte, sensitif ou douleur seule). Sd (déviati on standard)

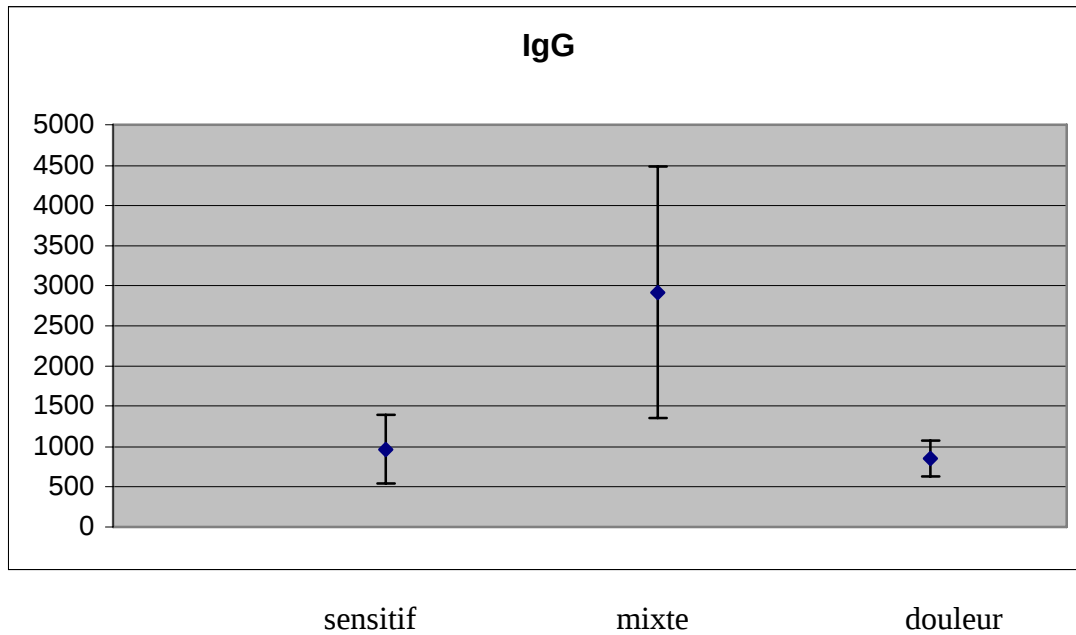
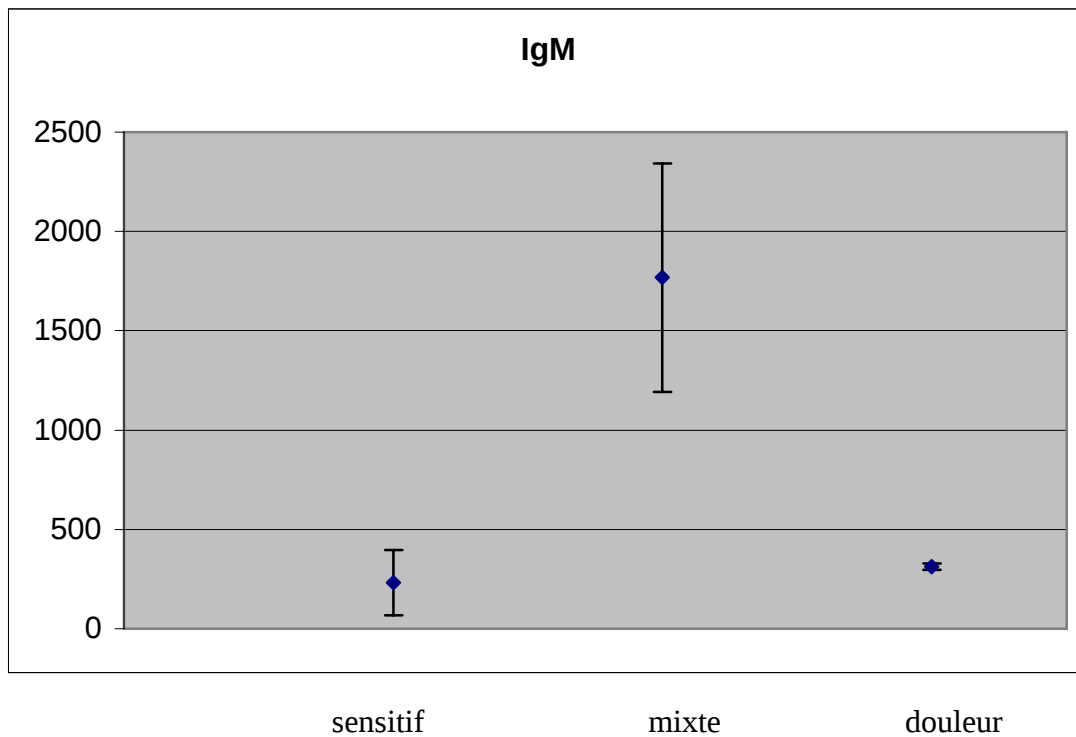


Tableau montrant la valeur moyenne d'anticorps antiGM1 IgG préchirurgicaux (haut )  
IgM (bas) pour chaque catégorie de patients: déficit sensitif, déficit mixte et douleurs  
seule, avec les écarts.



| Anti GM1<br>IgG | J0          | J3      | J30     |
|-----------------|-------------|---------|---------|
| 1               | 8682        | 6345    | 7804    |
| 2               | 562         | 434     | 846     |
| 3               | 1080        | 846     | 803     |
| 4               | 815         | 727     | 702     |
| 5               | 5219        | 4310    | 5296    |
| 6               | 545         | 622     | 579     |
| 7               | 1390        | 1165    | 815     |
| 8               | 9824        | 9267    | 5675    |
| 9               | 622         | 846     | 794     |
| 10              | 473         | 545     | 1762    |
| 11              | 633         | 660     | 642     |
| <b>moyenne</b>  | 2713.18     | 2342.45 | 2338    |
| <b>nombre</b>   | 10          | 10      | 10      |
| <b>Sd</b>       | 3514.79     | 2982.94 | 2608.19 |
| <b>sem</b>      | 1111.47     | 943.28  | 824.78  |
| <b>P</b>        | <b>0.66</b> |         |         |

Tableau 1. Valeurs des anticorps antiGM1 IgG à J0, J3 et J30 avec la déviation standard.  
(sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AntiGM1<br>IgM | J0          | J3      | J30     |
|----------------|-------------|---------|---------|
| 1              | 494         | 397     | 421     |
| 2              | 1780        | 1925    | 2118    |
| 3              | 298         | 139     | 238     |
| 4              | 1761        | 1391    | 1734    |
| 5              | 4358        | 3657    | 4315    |
| 6              | 67          | 80      | 126     |
| 7              | 397         | 415     | 470     |
| 8              | 90          | 294     | 170     |
| 9              | 1264        | 888     | 1505    |
| 10             | 1357        | 1163    | 1038    |
| 11             | 329         | 234     | 242     |
| <b>Moyenne</b> | 1108.63     | 962.09  | 1125.18 |
| <b>Nombre</b>  | 10          | 10      | 10      |
| <b>Sd</b>      | 1256.67     | 1070.99 | 1268.31 |
| <b>Sem</b>     | 397.39      | 338.67  | 401.07  |
| <b>P</b>       | <b>0.07</b> |         |         |

Tableau 2. Valeurs des anticorps antiGM1 IgM à J0, J3 et J30 avec la déviation standard.  
(sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AntiGQ1b       | J0          | J3     | J30    |
|----------------|-------------|--------|--------|
| 1              | 23          | 25     | 25     |
| 2              | 51          | 50     | 51     |
| 3              | 895         | 617    | 876    |
| 4              | 30          | 30     | 30     |
| 5              | 144         | 135    | 126    |
| 6              | 45          | 50     | 51     |
| 7              | 658         | 371    | 411    |
| 8              | 30          | 30     | 30     |
| 9              | 51          | 51     | 51     |
| 10             | 316         | 162    | 162    |
| 11             | 50          | 50     | 50     |
| <b>moyenne</b> | 208.45      | 142.81 | 169.36 |
| <b>nombre</b>  | 10          | 10     | 10     |
| <b>sd</b>      | 298.10      | 187.33 | 259.92 |
| <b>sem</b>     | 94.26       | 59.24  | 82.19  |
| <b>P</b>       | <b>0.08</b> |        |        |

Tableau 3. Valeurs des anticorps antiGQ1b à J0, J3 et J30 avec la déviation standard (sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AntiGD1b<br>IgG | J0          | J3      | J30    |
|-----------------|-------------|---------|--------|
| 1               | 3449        | 3055    | 3368   |
| 2               | 729         | 625     | 871    |
| 3               | 508         | 742     | 468    |
| 4               | 1271        | 1271    | 1271   |
| 5               | 883         | 858     | 718    |
| 6               | 442         | 468     | 428    |
| 7               | 8299        | 9350    | 1798   |
| 8               | 499         | 472     | 499    |
| 9               | 481         | 960     | 586    |
| 10              | 525         | 446     | 446    |
| 11              | 512         | 394     | 407    |
| <b>Moyenne</b>  | 1599.81     | 1694.63 | 987.27 |
| <b>Nombre</b>   | 10          | 10      | 10     |
| <b>Sd</b>       | 2387.75     | 2649.07 | 900.17 |
| <b>Sem</b>      | 755.07      | 837.71  | 284.66 |
| <b>P</b>        | <b>0.34</b> |         |        |

Tableau 4. Valeurs des anticorps antiGD1b IgG à J0, J3 et J30 avec la déviation standard (sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AntiGD1b<br>IgM | J0          | J3     | J30    |
|-----------------|-------------|--------|--------|
| 1               | 1005        | 742    | 926    |
| 2               | 777         | 830    | 1002   |
| 3               | 190         | 177    | 203    |
| 4               | 1967        | 1117   | 1483   |
| 5               | 1545        | 1148   | 1390   |
| 6               | 55          | 74     | 55     |
| 7               | 528         | 534    | 489    |
| 8               | 89          | 105    | 78     |
| 9               | 22          | 42     | 93     |
| 10              | 341         | 60     | 151    |
| 11              | 145         | 78     | 78     |
| <b>Moyenne</b>  | 565.9       | 416.5  | 502.2  |
| <b>Nombre</b>   | 10          | 10     | 10     |
| <b>Sd</b>       | 676.67      | 455.11 | 571.57 |
| <b>Sem</b>      | 213.98      | 143.92 | 180.74 |
| <b>P</b>        | <b>0.11</b> |        |        |

Tableau 5. Valeurs des anticorps antiGD1b IgM à J0, J3 et J30 avec la déviation standard.

(sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AntiGD1b       | J0          | J3   | J30  |
|----------------|-------------|------|------|
| 1              | 10.4        | 9.4  | 10.3 |
| 2              | 14          | 15.2 | 18.4 |
| 3              | 6.6         | 5.1  | 6.5  |
| 4              | 10.2        | 7.6  | 10   |
| 5              | 20.5        | 19.7 | 19.9 |
| 6              | 4.4         | 2.7  | 2.6  |
| 7              | 13.4        | 12.4 | 13.6 |
| 8              | 2.8         | 2.4  | 2.5  |
| 9              | 2           | 2.4  | 2.5  |
| 10             | 3.8         | 2.6  | 2.5  |
| 11             | 2.9         | 2.7  | 3.4  |
| <b>Moyenne</b> | 8.06        | 7.28 | 8.19 |
| <b>Nombre</b>  | 10          | 10   | 10   |
| <b>Sd</b>      | 6.21        | 6.32 | 6.89 |
| <b>Sem</b>     | 1.96        | 1.99 | 2.18 |
| <b>P</b>       | <b>0.09</b> |      |      |

Tableau 6. Valeurs des anticorps antiGD1b à J0, J3 et J30 avec la déviation standard.

(sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30

| AntiGQ1b       | J0          | J3   | J30  |
|----------------|-------------|------|------|
| 1              | 3.6         | 2.8  | 3.3  |
| 2              | 2.4         | 2.6  | 2.9  |
| 3              | 5.5         | 4.7  | 5.3  |
| 4              | 2.7         | 2.5  | 2.2  |
| 5              | 4.5         | 4.3  | 4.7  |
| 6              | 2.6         | 2.6  | 2.8  |
| 7              | 1.9         | 1.9  | 1.8  |
| 8              | 3.5         | 3.7  | 5.6  |
| 9              | 2.5         | 2.7  | 2.5  |
| 10             | 7.2         | 5.2  | 4.8  |
| 11             | 4.2         | 4.7  | 4.7  |
| <b>Moyenne</b> | 3.69        | 3.42 | 3.69 |
| <b>Nombre</b>  | 10          | 10   | 10   |
| <b>Sd</b>      | 1.58        | 1.12 | 1.35 |
| <b>sem</b>     | 0.50        | 0.35 | 0.42 |
| <b>P</b>       | <b>0.63</b> |      |      |

Tableau 7. Valeurs des anticorps antiGQ1b à J0, J3 et J30 avec la déviation standard. (sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AsialoGM1      | J0          | J3    | J30   |
|----------------|-------------|-------|-------|
| 1              | 17          | 15    | 17    |
| 2              | 22.4        | 26    | 31    |
| 3              | 15.7        | 12.6  | 16.1  |
| 4              | 20          | 12    | 17    |
| 5              | 26.6        | 30.7  | 24.9  |
| 6              | 14.8        | 7.1   | 11.5  |
| 7              | 15.1        | 15.5  | 16.3  |
| 8              | 3.4         | 4.6   | 4.9   |
| 9              | 10          | 9.8   | 19.7  |
| 10             | 26.5        | 28.3  | 21.2  |
| 11             | 7.7         | 6.9   | 8.2   |
| <b>moyenne</b> | 16.29       | 15.31 | 17.07 |
| <b>nombre</b>  | 10          | 10    | 10    |
| <b>Sd</b>      | 7.38        | 9.06  | 7.337 |
| <b>Sem</b>     | 2.33        | 2.86  | 2.32  |
| <b>P</b>       | <b>0.52</b> |       |       |

Tableau 8. Valeurs des anticorps asialoGM1 à J0, J3 et J30 avec la déviation standard. (sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AntiGM1        | J0          | J3    | J30   |
|----------------|-------------|-------|-------|
| 1              | 12.5        | 12.2  | 14    |
| 2              | 13.8        | 18.5  | 22.2  |
| 3              | 6.2         | 5     | 6.1   |
| 4              | 12.7        | 9.8   | 12.8  |
| 5              | 48.1        | 52.7  | 50.9  |
| 6              | 4.2         | 4.2   | 5     |
| 7              | 6.9         | 7.5   | 6.9   |
| 8              | 27.3        | 32.6  | 32.1  |
| 9              | 5.1         | 5.3   | 5.2   |
| 10             | 5.6         | 4.6   | 4.2   |
| 11             | 3.7         | 3.1   | 3.4   |
| <b>moyenne</b> | 13.28       | 14.13 | 14.8  |
| <b>nombre</b>  | 10          | 10    | 10    |
| <b>sd</b>      | 13.42       | 15.44 | 14.93 |
| <b>sem</b>     | 4.24        | 4.88  | 4.72  |
| <b>P</b>       | <b>0.19</b> |       |       |

Tableau 9. Valeurs des anticorps antiGM1 à J0, J3 et J30 avec la déviation standard (sd)  
P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AntiGM2        | J0          | J3   | J30  |
|----------------|-------------|------|------|
| 1              | 8.9         | 5.7  | 10.4 |
| 2              | 2.9         | 3.1  | 3    |
| 3              | 8.8         | 4.5  | 11.8 |
| 4              | 2.3         | 2.4  | 2.2  |
| 5              | 7.8         | 8.4  | 8.5  |
| 6              | 3.1         | 2.8  | 3.7  |
| 7              | 3.4         | 3.6  | 3.2  |
| 8              | 2.2         | 2.1  | 2.6  |
| 9              | 3.9         | 3.2  | 3.5  |
| 10             | 7.9         | 7    | 6.2  |
| 11             | 3.4         | 3.3  | 4    |
| <b>Moyenne</b> | 4.96        | 4.19 | 5.37 |
| <b>Nombre</b>  | 10          | 10   | 10   |
| <b>Sd</b>      | 2.74        | 2.02 | 3.36 |
| <b>sem</b>     | 0.86        | 0.63 | 1.06 |
| <b>P</b>       | <b>0.32</b> |      |      |

Tableau 10. Valeurs des anticorps antiGM2 à J0, J3 et J30 avec la déviation standard. (sd)  
P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

| AntiGD1a       | J0          | J3   | J30  |
|----------------|-------------|------|------|
| 1              | 2.9         | 2.7  | 2.8  |
| 2              | 4.2         | 3.8  | 4.2  |
| 3              | 4           | 4.4  | 9.8  |
| 4              | 3.3         | 2.5  | 2.8  |
| 5              | 8           | 10.5 | 3.8  |
| 6              | 0           | 5.5  | 6.2  |
| 7              | 2.1         | 5.4  | 4.4  |
| 8              | 4.5         | 5.3  | 6.9  |
| 9              | 6.1         | 6.4  | 25.6 |
| 10             | 22.5        | 15.7 | 6.8  |
| 11             | 6.4         | 7.2  | 0    |
| <b>Moyenne</b> | 5.81        | 6.30 | 6.66 |
| <b>Nombre</b>  | 10          | 10   | 10   |
| <b>Sd</b>      | 5.94        | 3.82 | 6.79 |
| <b>sem</b>     | 1.88        | 1.21 | 2.15 |
| <b>P</b>       | <b>0.91</b> |      |      |

Tableau 11. Valeurs des anticorps antiGD1a à J0, J3 et J30 avec la déviation standard.

(sd) P (ANOVA) comparant les valeurs à J0 et à J30.

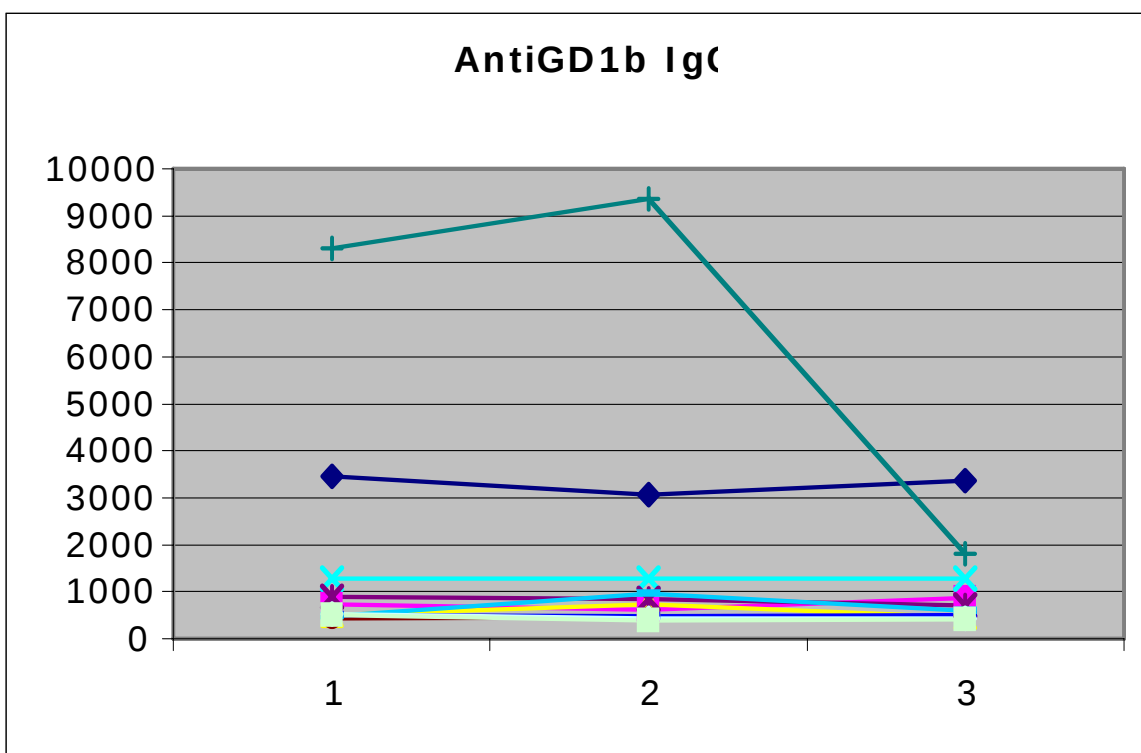
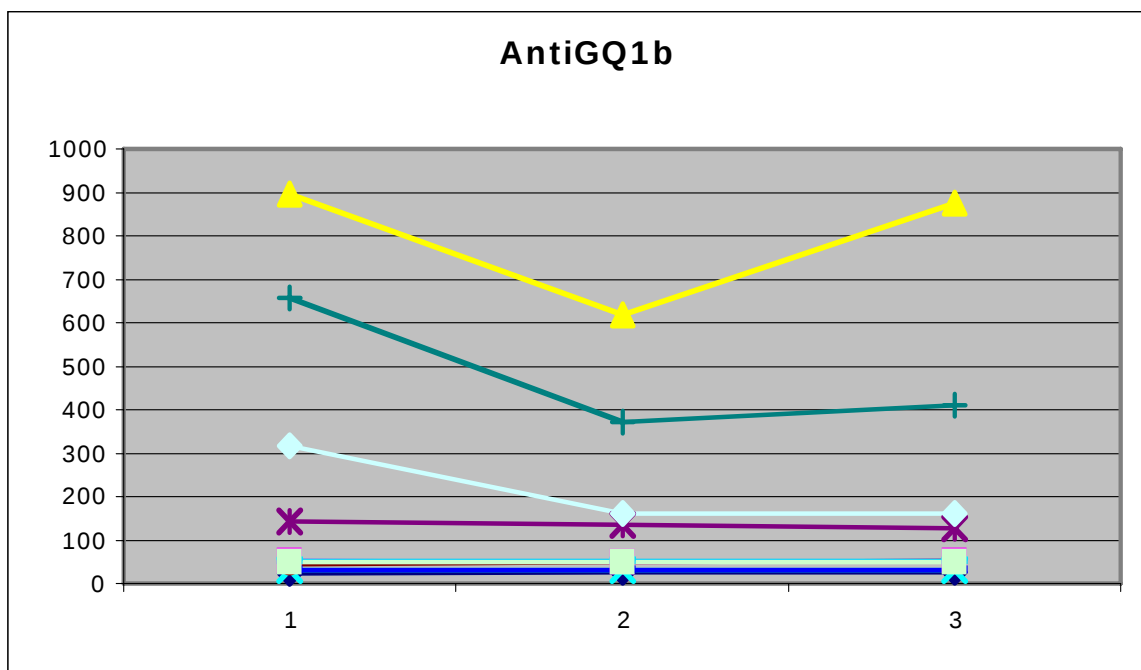


Figure 1 et 2 avec les valeurs d'anticorps antiGQ1b et GD1b IgG à J0(1) J3(2) et J30(3) pour les 10 patients

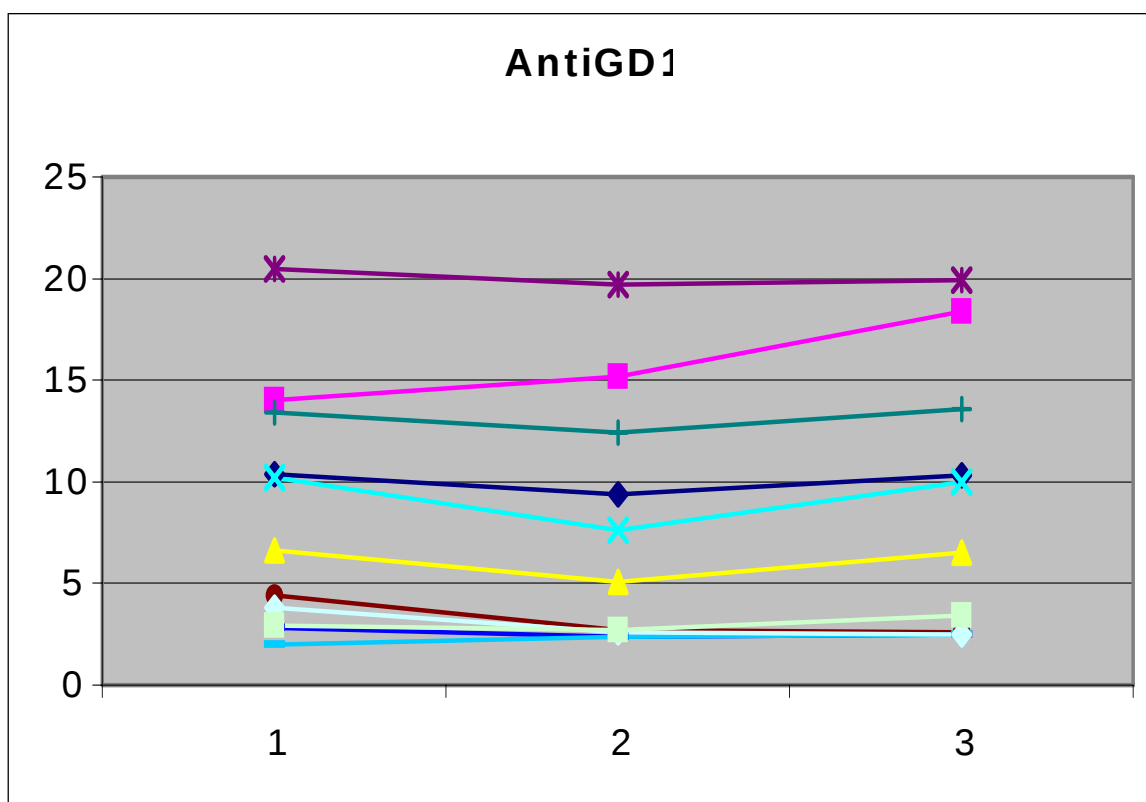
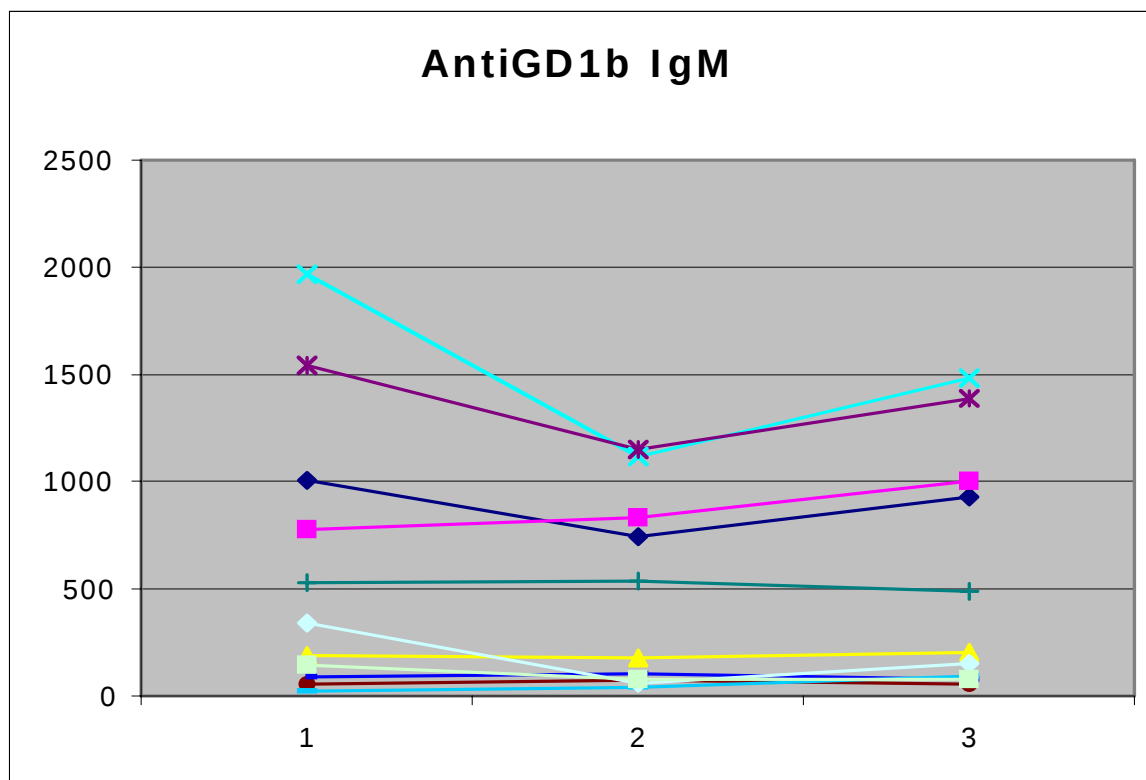


Figure 3 et 4 avec les valeurs d'anticorps antiGD1b IgM et GD1b (Screening) à J0(1) J3(2)et J30(3) pour les 10 patients

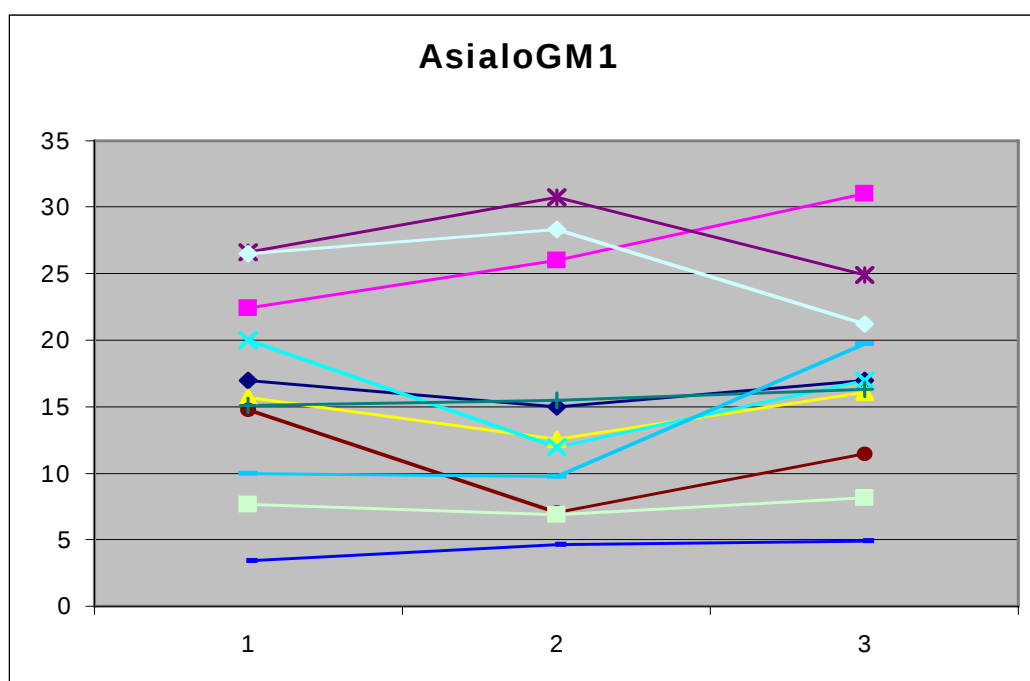
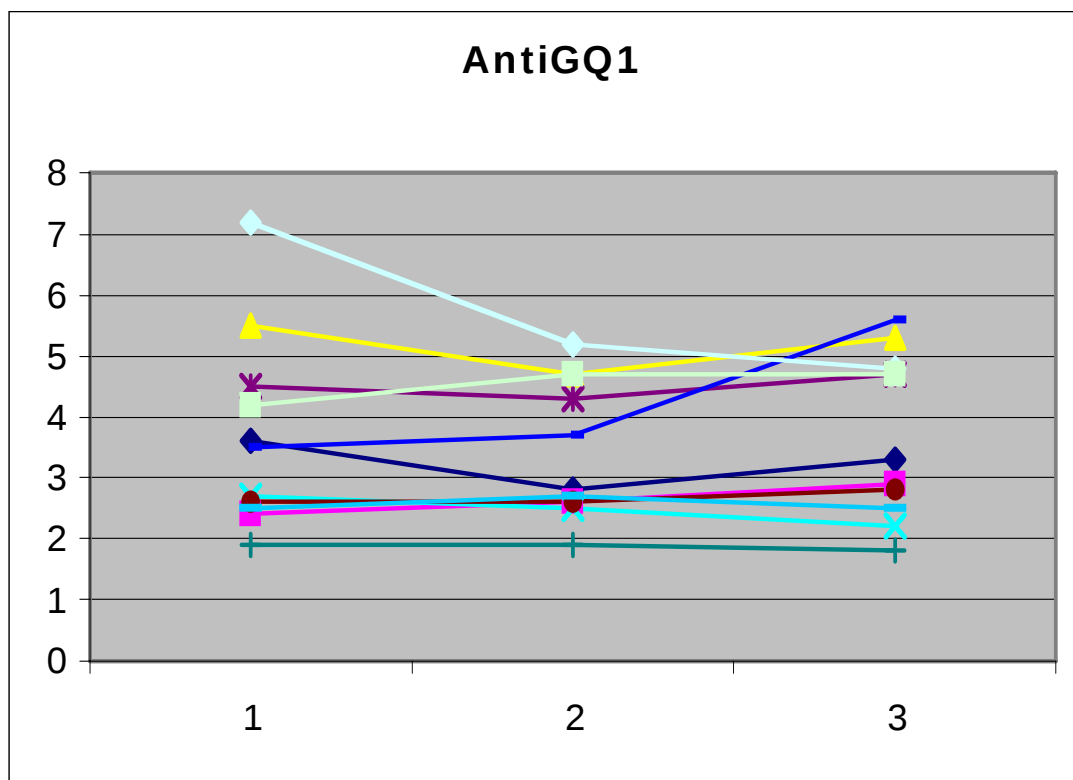
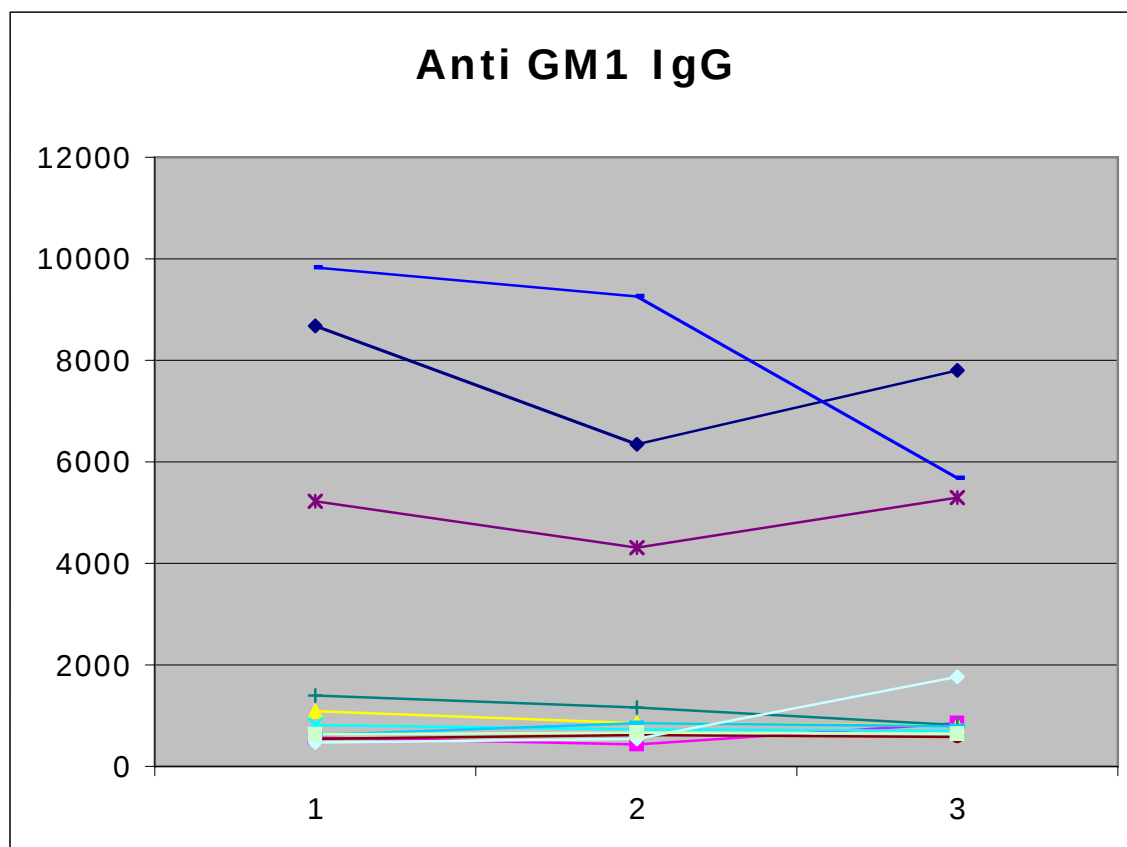


Figure 5 et 6 avec les valeurs d'anticorps antiGQ1b(screening) et asialoGM1 à J0(1) J3 (2) et J30(3) pour les 10 patients



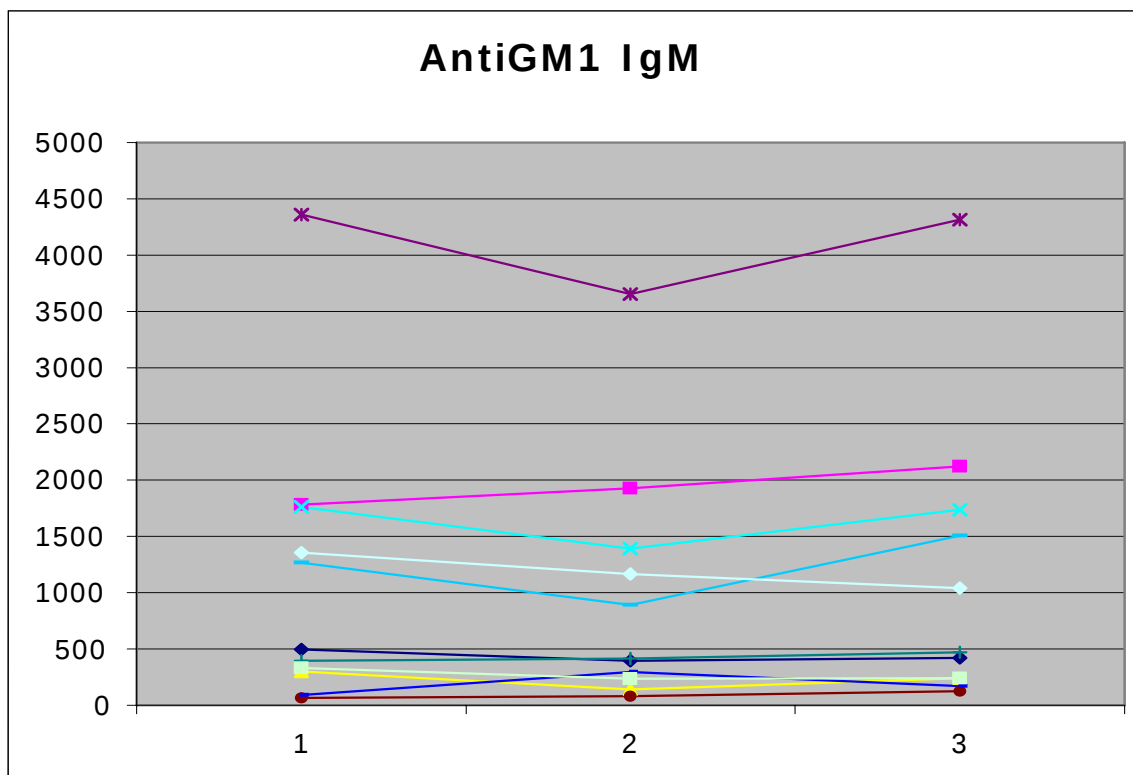
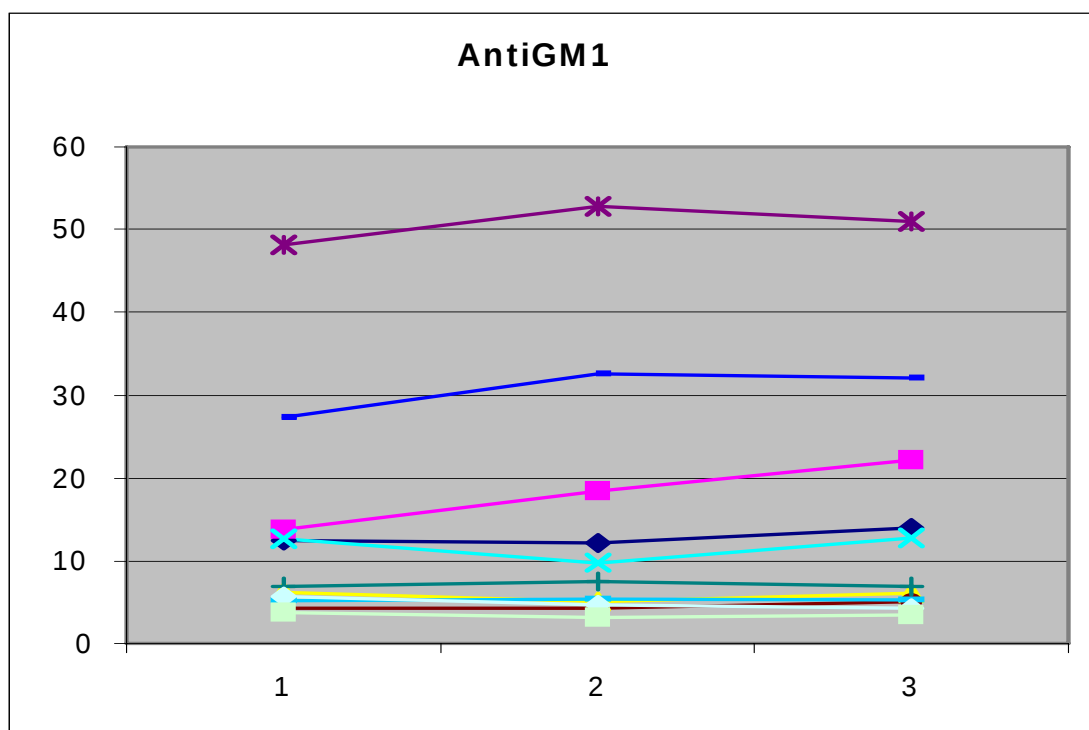


Figure 7 et 8 avec les valeurs d'anticorps antiGM1 IgG et IgM à J0(1) J3(2) et J30(3) pour les 10 patients



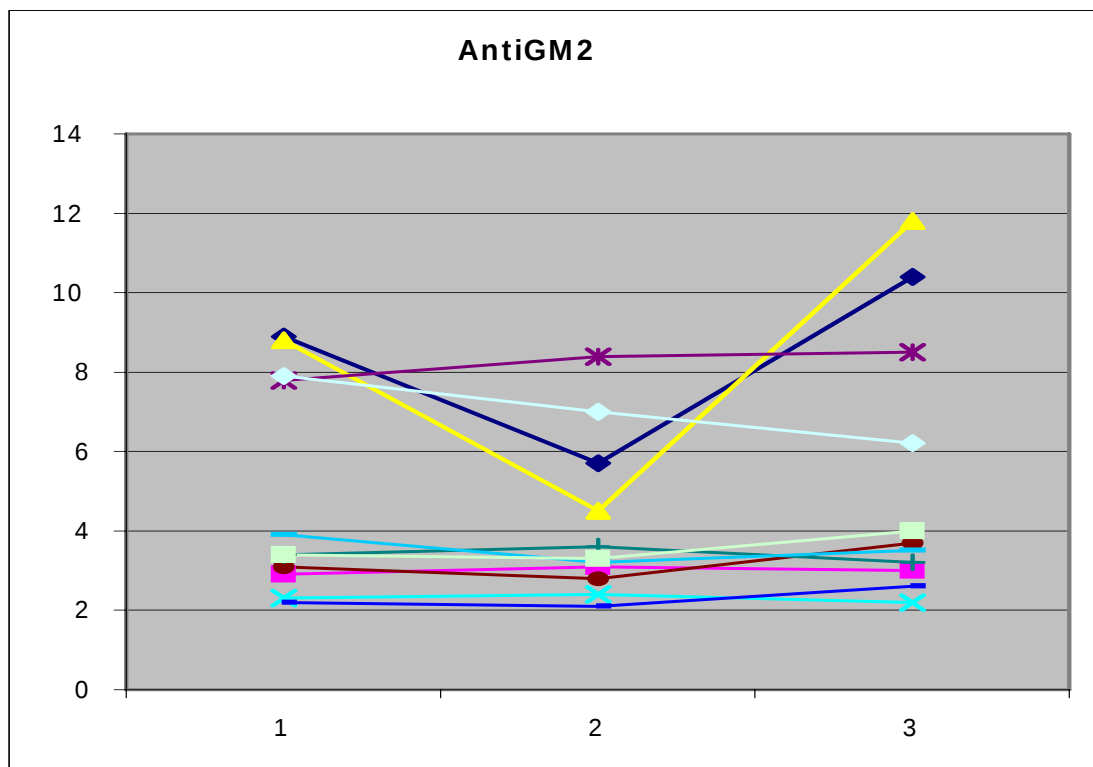


Figure 9 et 10 avec les valeurs d'anticorps antiGM1(screening) et antiGM2(screening) à J0(1) J3(2) et J30(3) pour les 10 patients

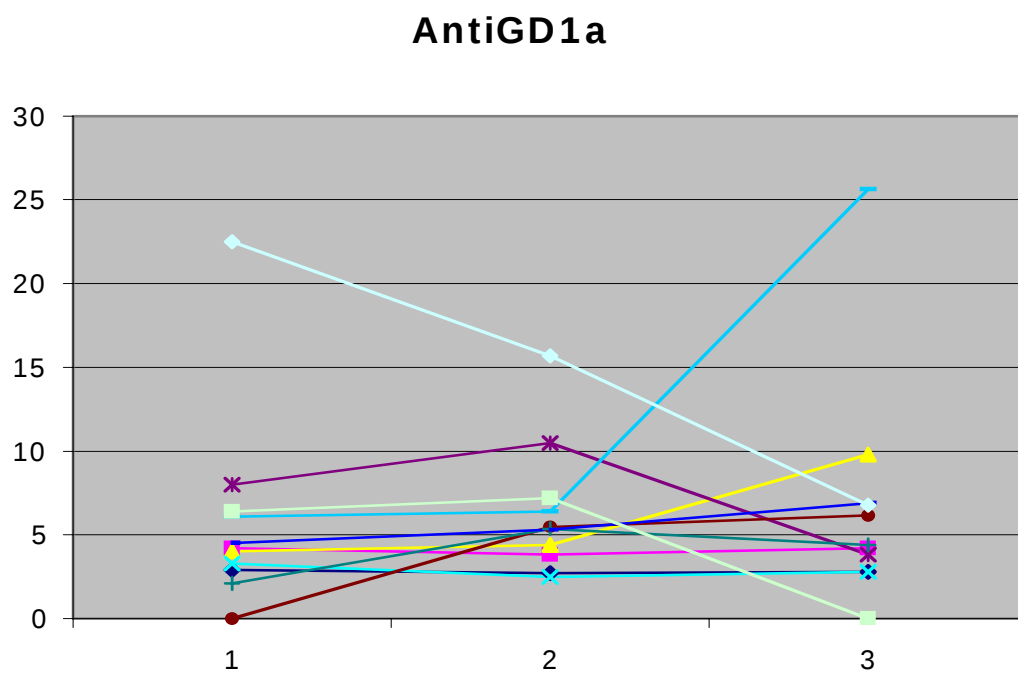
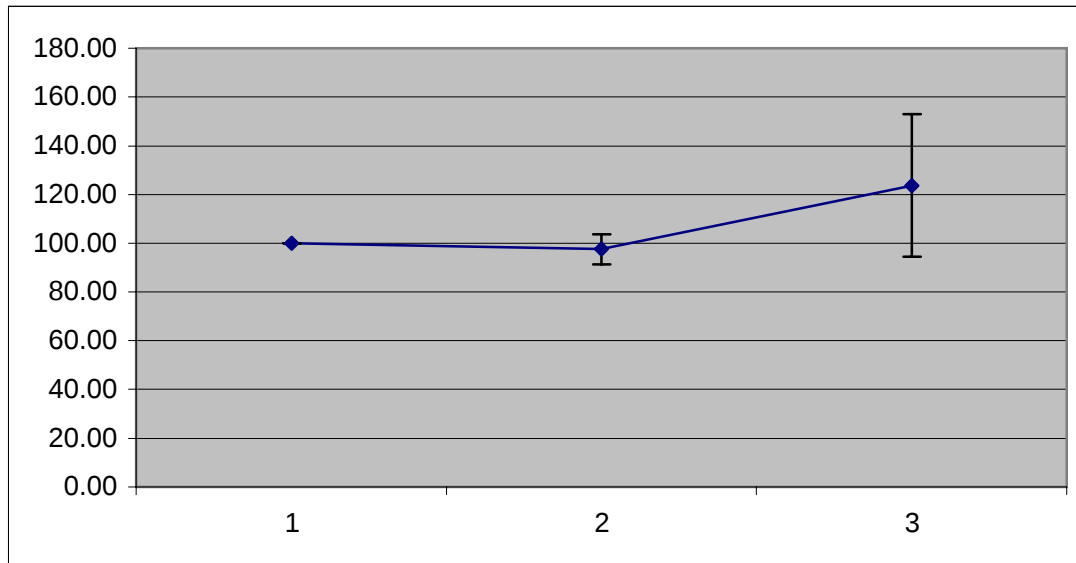


Figure 11 avec les valeurs d'anticorps antiGD1a(screening) à J0(1) J3(2) et J30(3) pour les 10 patients

|                 |              |              |              |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| 1               | 100.0        | 73.1         | 89.9         |
| 2               | 100.0        | 77.2         | 150.5        |
| 3               | 100.0        | 78.3         | 74.4         |
| 4               | 100.0        | 89.2         | 86.1         |
| 5               | 100.0        | 82.6         | 101.5        |
| 6               | 100.0        | 114.1        | 106.2        |
| 7               | 100.0        | 83.8         | 58.6         |
| 8               | 100.0        | 94.3         | 57.8         |
| 9               | 100.0        | 136.0        | 127.7        |
| 10              | 100.0        | 115.2        | 372.5        |
| 11              | 100.0        | 104.3        | 101.4        |
| <b>moyennes</b> | 100.00       | 97.51        | 123.67       |
| <b>nombre</b>   | <b>10.00</b> | <b>10.00</b> | <b>10.00</b> |
| <b>sd</b>       | <b>0.00</b>  | <b>19.40</b> | <b>92.12</b> |
| <b>sem</b>      | <b>0.00</b>  | <b>6.13</b>  | <b>29.13</b> |

Valeurs des anticorps antiGM1 IgG normalisées.



Valeurs normalisées pré et post-chirurgicales d'anticorps antiGM1 IgG

1. Svennerholm L, Fredman P. Antibody detection in Guillain-Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1990;27 ( suppl):S36-S40.
2. Klenk E. Über die ganglioside, eine neue Gruppe von zuckerhaltigen Gehirnlipoiden. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem*, 1942;273:76-86.
3. Svennerholm L. Chromatographic separation of human brain gangliosides. *J Neurochem* 1963;10:613-623.
4. Svennerholm L. Biological significance of gangliosides. *Cellular and pathological aspects of glycoconjugate metabolism* 1984;126:21-44.
5. Karlsson KA. Animal glycosphingolipids as membrane attachment sites for bacteria. *Annu. Rev. Biochem* 1989;58:309-350.
6. Yates AJ, Rampersaud A. Spingolipids as receptor modulators. An overview. *Ann. NY. Acad. Sci* 1998;845:57-71.
7. Hakomori SI. Tumor-associated carbohydrate antigens. *Annu. Rev. Immunol.* 1984;2:103-126.
8. Ledeen RW, Wu G, Lu ZH, Kozireski-Chuback D, Fang Y. The role of GM1 and other gangliosides in neuronal differentiation. Overview and new finding. *Ann. NY. Acad. Sci* 1998;845:161-175.

9. Dreyfus H, Louis JC, Harth S, Mandel P. Gangliosides in cultured neurons. *Neuroscience* 1980;5:1647-1655.
10. Phillips ML, Nudelman E, Gaeta FCA et al. ELAM 1 mediates cell adhesion by recognition of a carbohydrate ligand, sialyl-le. *Science* 1990;250:1130-1132.
11. Wiegandt H. New comprehensive biochemistry; Glycolipids. *Elsevier* 1985;10:199-260.
12. Rahmann H. Calcium-ganglioside interaction and modulation of neural functions. *Current aspects of the Neuroscience* 1992;4:87-125.
13. Suzuki A, Yamakawa T. Gangliosides. *Encyclopedia of Human Biology* 1991;3:725-735.
14. Braun PE, Snell EE. Biosynthesis of sphingolipid bases: II Keto intermediates in synthesis of sphingosine and dihydrosphingosine by cell-free extracts of *Hansenula Cifferri*. *J. Biol. Chem* 1968;243:3775-3783.
15. Trinchera M, Ghidoni R. The glycosphingolipid sialyltransferases are localized in different sub-Golgi compartments in rat liver. *J. Biol. Chem* 1989;246:15766-15769.
16. Ledeen RW. Biology of gangliosides: neuritogenic and neurotrophic properties. *J. Neurosci. Res* 1989;12:147-159.
17. Nagai Y, Nakaishi H, Sanai Y. Gene transfer as a novel approach to the gene-controlled mechanism of the cellular expression of glycosphingolipids. *Chem. Phys. Lipids* 1986;42:91-103.
18. van Echten G, Birk R, Brenner-Weiss G, Schmidt RR, Sandhoff K. Modulation of sphingolipid biosynthesis in primary cultured neurons by long-chain bases. *J. Biol. Chem.* 1990;265:9333-9339.
19. Spence MW, Reed S, Cook HW. Acid and alkaline ceramidase of rat tissues. *Biochem. Cell. Biol.* 1986;64:400-404.
20. Kanda T, Yamawaki M, Iwasaki T, Mizusawa H. Glycosphingolipid antibodies and blood-nerve barrier in autoimmune demyelinating neuropathy. *J. Neurol* 2000;54:1459-64.
21. Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N, Leger J-M, Bouche P. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2002;25:26-30.
22. Gong Y, Tagawa Y, Lunn MPT et al. Localisation of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. *Brain* 2002;125:2491-2506.
23. Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. AntiGQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1999;22:758-765.
24. Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y. Animal model of axonal Guillain-Barre syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann. Neurol.* 2001;49.
25. Conrad K, Schneider H, Ziemssen T. A new line immunoassay for the multiparametric detection of antiganglioside autoantibodies in patients with autoimmune peripheral neuropathies. *Ann N.Y. Acad Sci* 2007;1109:256-264.
26. Kaji R, Oka N, Tsuji T, Mezaki T, Nishio T, Akiguchi I. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann. Neurol.* 1993;35:152-8.

27. Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R, Shigeta Y, Saida T, Kitasato H. Antibodies against GM1 ganglioside affect K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann. Neurol.* 1995;37:436-442.
28. Sheikh KA, Thomas JD, Ellisman MH, Griffin JW. The distribution of gangliosides-like moieties in peripheral nerves. *Brain* 1999;122:449-60.
29. Hafer-Macko C, Hsieh S-T, Li CY, T.W. H, Sheikh K, Cornblath DR. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann. Neurol.* 1996;40:635-644.
30. Visser LH, van der Meche FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jacobs BC, Oomes PG. Guillain-Barre syndrome without sensory loss ( acute motor neuropathy). A subgroup with specific clinical electrodiagnostic and laboratory features. *Brain* 1995;118:841-7.
31. Ho TW, Mishu B, Li CY et al. Guillain-Barre syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995;118:597-605.
32. Blaser MJ, Olivares A, Taylor DN, Cornblath DR, McKhann GM. *Campylobacter* serology in patients with Chinese paralytic syndrome. *Lancet* 1991;338:308.
33. Yuki N, Miyatake T. Guillain-Barre syndrome and Fisher's syndrome following *Campylobacter jejuni*. *Ann. NY. Acad. Sci* 1998;845:330-340.
34. Koga M, Gilbert M, Takahashi M. Comprehensive analysis of bacterial risk factors for the development of Guillain Barre syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J. Infect. Dis* 2006;193:547-555.
35. Yuki N, Odaka M. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain Barre syndrome. *Current opinion in Neurology* 2005;18:557-561.
36. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barre syndrome. *J. Infect. Dis* 1997;176 (suppl):S92-S98.
37. Visser LH, van der Meche FG, Meulstee J et al. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barre syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. *Neurology* 1996;47:668-673.
38. Sack DA, Lastovica AJ, Chang SH, Pazzaglia G. Microtiter assay for detecting *Campylobacter* spp. and *Helicobacter pylori* with surface gangliosides with bind cholera toxin. *J. Clin. Microbiol* 1998;36:2043-2045.
39. Mori M, Kuwabara S, Miyake M et al. *Haemophilus influenzae* has a GM1 ganglioside-like structure and elicits Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1999;52:1282-1284.
40. Ju YY, Womersley H, Pritchard J. *Haemophilus influenzae* as a possible cause of Guillain Barre syndrome. *J. Neuroimmunol* 2004;149:160-166.
41. Jacobs BC, Rothbarth PP, van der Meche F et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome : case-control study. *Neurology* 1998;51:1110-1115.
42. Yuki N, Ho TW, Tagawa Y. Autoantibodies to GM1b and GalNAc-GD1a :relationship to *Campylobacter* infection and acute motor axonal neuropathy in China. *J. Neurol. Sci* 1999;164:134-138.

43. Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H. AntiGD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1999;45:168-173.
44. Hughes RA, Comblath DR. Guillain Barre syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-1666.
45. Ho TW, Hsieh S-T, Nachamkin I, Willison HJ, Sheikh K, Kiehlbauch J. Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after Campylobacter infection. *Neurology* 1997;48:717-724.
46. Kuwabara S, Asahina M, Koga M, Mori M, Yuki N, Hattori T. Two pattern of clinical recovery in Guillain-Barre syndrome with anti-GM1 antibody. *Neurology* 1998;51.
47. Griffin JW, Li CY, Ho TW et al. Guillain-Barre syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995;118:577-595.
48. Thomas FP, Trojaborg W, Nagy C et al. Experimental autoimmune neuropathy with anti-GM1 antibodies and immunoglobulin deposits at the node of Ranvier. *Acta Neuropathol.* 1991;82:378-383.
49. Ang CW, Laman JD, Willison HJ, van Doorn P. Structure of Campylobacter jejuni Lipopolysaccharides determines antigangliosides specificity and clinical features of Guillain-Barre and Miller Fisher patients. *Inf Immunol* 2002;70:1202-1208.
50. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *J. Neuroimmunol* 1999;100.
51. van der Meche F, van Doorn P. Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Ann. Neurol.* 1995;37 ( suppl):S14-S31.
52. Overell JR, Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005;18:562-566.
53. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993;43.
54. Kusunoki S, Hitoshi S, Kaida K, Arita M, Kanazawa I. Monospecific anti-GD1b IgG is required to induce rabbit ataxic neuropathy. *Ann. Neurol.* 1999;45:400-403.
55. Yuki N, Sato S, Tsuji T, Hozumi I, Miyatake T. Frequent presence of anti-GQ1b antibody in Fisher's syndrome. *Neurology* 1993;43:414-417.
56. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with specific reference to pathophysiology of Miller-Fisher syndrome. *Brain Res.* 1997;745:32-36.
57. Kieseier BC, Kiefer R, Hartung HP. Advance in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004;30:131-156.
58. Sander HW, Latov N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology* 2003;60:S8-S15.

59. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann. Neurol.* 1982;11:136-141.
60. Dyck PJ, Daube JR, O'Brien PC, Pineda A, Low PA. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N. Engl. J. Med* 1986;314:461-465.
61. Olney R, R.A. L, J.V. C. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;27:117-121.
62. Pestronk A, Choksi R. Multifocal motor neuropathy. Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in most patients detected using covalent linkage of GM1 to ELISA plates. *Neurology* 1997;49:1289-1292.
63. Kornberg A, Pestronk A. Chronic motor neuropathies: diagnosis, therapy and pathogenesis. *Ann. Neurol.* 1995;37 (suppl):S43-S50.
64. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann. Neurol.* 1988;24:73-78.
65. van der Meche F, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N. Engl. J. Med* 1992;326:1123-1129.
66. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann. Neurol.* 1994;36:838-845.
67. Anonymous. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997;349:225-230.
68. van Doorn P, Rossi F, Brand A, van Lint M, Vermeulen M, Kazatchkine MD. On the mechanism of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neuroimmunol* 1990;29:57-64.
69. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 2002;51:673-680.
70. Frank MM, Basta M, Fries LF. The effects of intravenous immune globulin on complement-dependent immune damage of cells and tissues. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1992;62:S82-S86.
71. Tsubakio T, Kurata Y, Katagiri S. Alteration of T cell subsets and immunoglobulin synthesis in vitro during high dose gamma globulin therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin. Exp. Immunol.* 1983;53:697.
72. Kazatchkine MD. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in immune-mediated diseases. Kazatchkine MD, Morel A, eds. *Intravenous immunoglobulin research and therapy*. London: Parthenon Publishing 1996:29-41.
73. Miyagi F, Horiuchi H, Nagata I. Fc portion of intravenous immunoglobulin suppresses the induction of experimental allergic neuritis. *J Neuroimmunol.* 1997;78:127-131.
74. Heyman B. The immune complex: possible ways of regulating the antibody response. *Immunol. Today* 1990;11:310-313.

75. Rossi F, Dietrich G, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against autoantibodies in normal immunoglobulins: evidence for network regulation of human autoimmune responses. *Immunol. Rev.* 1989;110:135-149.
76. Raphaël JC, Chevret S, Harboun M. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange : 3 days versus 6 days. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001;71:235-238.
77. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445-449.
78. Anonymous. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome. Guillain-Barre syndrome Steroid Trial Group. *Lancet* 1993;341:586-90.
79. Dyck PJ, O'Brien PC, Swanson C, Low PA, Daube JR. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985;35:1173-1176.
80. Good JL, Chehrena M, Mayer RF, Koski CL. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1998;1:1735-1738.
81. Hefter H, Sprenger KB, Arendt G, Hafner D. Treatment of chronic relapsing inflammatory demyelinating polyneuropathy by cyclosporin A and plasma exchange. *J. Neurol.* 1990;237:320-323.