

Les anticorps anti-gangliosides : intérêts et limites dans les neuropathies périphériques autoimmunes

Sophie Hüe ^{a,*}, Françoise Fortenfant ^b

1. Introduction

De nombreuses maladies neurologiques paraissent liées à un processus autoimmun. Le système neurologique central, le système neurologique périphérique ou la jonction neuro-musculaire peuvent être la cible d'auto-anticorps. Dans cet article, nous nous consacrerons à l'étude des anticorps (Ac) anti-gangliosides associés aux neuropathies périphériques (NP) autoimmunes.

L'identification des glycolipides en tant que principales cibles des auto-anticorps dans les NP autoimmunes remonte aux années quatre-vingt. Ces anticorps ont d'abord été décrits dans les neuropathies associées à une immunoglobuline monoclonale et sont maintenant associés à un large spectre de neuropathies, chroniques ou aiguës, incluant les différents variants de syndrome de Guillain Barré (SGB)

2. Contexte clinique de prescription : les neuropathies périphériques

Les NP regroupent un ensemble d'atteintes très polymorphes des nerfs périphériques classé ainsi :

- mononeuropathie : atteinte d'un tronc nerveux ;
- mononeuropathie multiple : atteinte de plusieurs troncs nerveux (multinévrite) ;
- polyneuropathie : atteinte de toutes les fibres nerveuses, en fonction de leur longueur (atteinte longueur-dépendante) ;

- polyradiculoneuropathie : atteinte de l'ensemble des racines nerveuses sensibles et motrices et des troncs nerveux ;

- neuronopathie : atteinte du corps cellulaire du neurone (moteur ou sensitif).

La mise en évidence de l'étiologie d'une NP est difficile. Il en existe plus d'une centaine dont les plus fréquentes sont métaboliques (diabète...), nutritionnelles, toxiques (alcool, médicaments...), focales (locales), infectieuses, inflammatoires, immunologiques, paranéoplasiques, héréditaires... Dans environ 10 % des NP, des auto-Ac peuvent être identifiés. Les lésions décrites au sein des NP peuvent relever de 3 mécanismes : une atteinte du corps cellulaire avec mort neuronale, une atteinte de l'axone avec dégénérescence axonale, une atteinte de la cellule de Schwann qui sécrète la myéline périphérique. Cette distinction schématique correspond à des mécanismes physiopathologiques et à des aspects électrophysiologiques distincts.

2.1. Diagnostic étiologique d'une NP

Le bilan initial d'une NP permet, en premier lieu, d'éliminer ou d'orienter vers une cause évidente. Il comportera une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, le dosage de la CRP (protéine C-réactive), une recherche d'immunoglobuline monoclonale, une glycémie à jeun, un ionogramme, une calcémie, un bilan hépatique, un TP-TCA (temps de prothrombine et temps de céphaline activée) et l'évaluation de la fonction rénale. Un électro-neuromyogramme (ENMG) est essentiel pour la démarche diagnostique [1]. Il permet de confirmer l'existence d'une NP, sa nature (sensitive, motrice ou sensitivo-motrice) et de définir l'atteinte lésionnelle : atteinte axonale, myélinique, axomyélinique ou neuronale.

Les NP autoimmunes sont à distinguer des NP observées au cours des connectivites et des vascularites et qui sont souvent associées à des anticorps antinucléaires ou à des ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles). Les NP autoimmunes sont plus fréquemment des polyneuropathies que des mononeuropathies multiples et sont plus volontiers démyélinisantes ou axonales que neuronales. L'interrogatoire permettra de déterminer si elles sont d'installation aiguë, subaiguë ou chronique. L'identification des Ac anti-gangliosides dans de larges cohortes de patients souffrant de NP a permis de définir différents profils clinico-immunologiques présentant un réel intérêt dans le diagnostic de ces neuropathies (*tableau I*).

a Service d'Immunologie biologique

CHU Henri Mondor
51 av du Marechal De Lattre de Tassigny
94000 Créteil

b Laboratoire d'Immunologie

CHU Toulouse
Hopital Rangueil
1 av Jean Poulhès
31059 Toulouse cedex 9

* Correspondance

sophie.hue@aphp.fr

Tableau I – Profils d'anticorps anti-gangliosides associés aux NP autoimmunes.

		Ac anti-gangliosides	
		Critères positifs recommandés	Critères positifs possibles
Atteintes aiguës (SGB)	Syndrome de Guillain-Barré démyélinisant « classique » (AIDP : polyneuropathie aiguë inflammatoire de type démyélinisante)	Aucun	Profil GM1 et GD1b dans 20 % des cas
	AMAN (neuropathie aiguë axonale motrice)	IgG GM1	IgG GD1a/b, IgM GM1/GD1a/b
	AMSAN (neuropathie aiguë axonale motrice et sensitive)	IgG GD1a	IgG GM1, IgM GM1/GD1a/b
	Syndrome de Miller-Fisher	IgG GQ1b	IgG GD1b/GT1a, IgM GQ1b/GD1b/GT1a Réaction croisée possible avec GD3
	Déficit pharyngo-cervico-brachial	IgG GT1a	IgG GQ1b
	Syndrome de Guillain-Barré ataxiant	IgG GD1b	IgG GM3, IgM GD1b/GM3
	Diplégie faciale et paresthésies	Aucun	Aucun
Formes chroniques	Neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction	IgM GM1	IgM GD1a
	Neuropathie sensitivo-motrice multifocale avec blocs	Aucun	Aucun
	Polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique	Aucun	Aucun
	CANOMAD (<i>Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies</i>)	Gangliosides disialylés IgM GD1b, GD3, GD2, GT1a, GT1b, GQ1b	Aucun

AIDP : polyneuropathie aiguë inflammatoire de type démyélinisante
 AMAN : neuropathie aiguë axonale motrice
 AMSAN : neuropathie aiguë axonale motrice et sensitive
 CANOMAD : Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, cold Agglutinins and Disialosyl

2.2. Les NP aiguës : le syndrome de Guillain-Barré

Le SGB est une polyradiculonévrite aiguë à caractère autoimmun limitée au système nerveux périphérique. Il s'observe à tous les âges, avec une égale fréquence dans les deux sexes, dans toutes les races, sans prédominance saisonnière. Son incidence est d'environ 1 cas pour 100 000 habitants. Il est considéré comme le prototype d'une maladie autoimmune post-infectieuse dans laquelle le système immunitaire agresse la myéline et/ou les axones. Les symptômes neurologiques débutent typiquement une à trois semaines après une infection virale ou bactérienne et sont caractérisés par une parésie et des troubles sensitifs subaigus, progressifs et ascendants associés à une aréflexie. *Campylobacter jejuni*, le Cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr et *Mycoplasma pneumoniae* sont les agents infectieux le plus souvent retrouvés [2].

Au cours des années, il est apparu que le SGB peut être subdivisé en plusieurs entités électrocliniques de sévérité variable. À la forme classique purement démyélinisante, il est décrit une forme axonale purement motrice appelée AMAN (neuropathie aiguë axonale motrice) et une forme sensitivo-motrice AMSAN (neuropathie aiguë axonale motrice et sensitive). La présence d'Ac anti-gangliosides, qui est prépondérante dans les sous-types axonaux AMAN et AMSAN, s'explique probablement par une pathogénie inflammatoire plutôt humorale (Anticorps,

complément) que cellulaire. Dans les AMAN et AMSAN, le profil autoanticorps est de type IgG anti-GM1 et/ou GD1a et gangliosides apparentés [3-5].

Au contraire des formes axonales de SGB, la polyneuropathie aiguë inflammatoire de type démyélinisante (AIDP) est essentiellement médiée par des lymphocytes TCD4⁺ ainsi que des macrophages (immunité cellulaire plutôt qu'humorale). Cela explique pourquoi la forme AIDP ainsi que sa variante chronique (CIDP) ne sont en général pas accompagnées d'Ac anti-gangliosides détectables dans le sérum [6]. La répartition géographique de ces SGB nous révèle que l'AIDP est le sous-type principal de SGB rencontré en Europe et aux États-Unis, alors que les formes axonales (AMSAN et AMAN) sont essentiellement présentes en Asie et totalisent moins de 5 % des SGB dans nos régions.

Une autre variante de SGB est caractérisée par une atteinte des nerfs crâniens, en particulier des nerfs oculomoteurs occasionnant une ophtalmoplégie externe et associant une ataxie et une aréflexie. Ce sous-type est connu sous le nom de syndrome de Miller-Fisher (MFS) qui est typiquement associé à des anti-GQ1b (90 %) ou plus rarement des anti-GT1a [7,8]. Lorsque cette triade (ataxie, ophtalmoplégie et hyporéflexie) survient en conjonction avec des signes de souffrance du tronc cérébral comprenant des signes pyramidaux et une altération de la conscience, ce syndrome correspond à l'encéphalite de Bickerstaff [8].

Les anti-GT1a peuvent aussi être trouvés dans les formes plus rares de SGB caractérisée par une atteinte paralytique prédominante pharyngocervicobrachiale, avec participation des muscles respiratoires [9]. Ces malades nécessitent souvent une assistance respiratoire.

Le SGB de forme sensitive pure avec une ataxie sévère (SAN : *sensory ataxic neuropathy*) est retrouvée dans 2 à 4 % des SGB. Dans cette forme rare, le profil des auto-anticorps est de type IgG anti-GD1b et accessoirement avec IgG anti-GM3 [10,11]. Le ganglioside GM1 n'est pas impliqué. Le SGB démyélinisant sensitif sévère faisant suite à une infection récente par le CMV est associé à des Ac anti-GM2 [12].

Ainsi, grâce à l'évolution du profil des anticorps anti-gangliosides, il est plus aisé de diagnostiquer un SGB, mais également de définir les différentes variantes de ce syndrome, de gravité et de pronostic différent.

2.3. Les NP autoimmunes chroniques

La neuropathie motrice multifocale à bloc de conduction (MMN) est une neuropathie caractérisée par la présence de blocs de conduction moteurs multiples et asymétriques démontrés par l'électrophysiologie. La MMN est associée, dans 85 % des cas, à des IgM polyclonales anti-GM1 et une bonne réponse clinique aux immunoglobulines intraveineuses est en général observée [13,14]. Les Ac anti-GM1 sont des marqueurs d'atteinte motrice. Trois profils peuvent être observés, les profils IgM anti-GM1 et GD1b, IgM anti-GM1, IgM anti-GM1 et GM2. Plus les taux sont élevés, plus ils sont significatifs d'une MMN. En effet, dans 15 % de la population générale, des IgM anti-GM1 de faible affinité et à des taux faibles sont observés [6]. Cette neuropathie peut mimer une maladie du motoneurone inférieur (type sclérose latérale amyotrophique), ce qui renforce la nécessité d'établir un diagnostic de certitude d'une MMN en raison d'un pronostic moins défavorable et des options thérapeutiques à disposition.

La neuropathie associée à une IgM monoclonale à activité anti-ganglioside GM1, motrice et démyélinisante a été décrite par Freddo et collaborateurs en 1986 [15]. C'est une polyneuropathie chronique avec atteinte motrice prédominante, parfois pure avec blocs de conduction. L'atteinte démyélinisante avec dégénérescence axonale secondaire est fortement invalidante avec amyotrophie musculaire et fasciculations avec des signes électriques de dénervation.

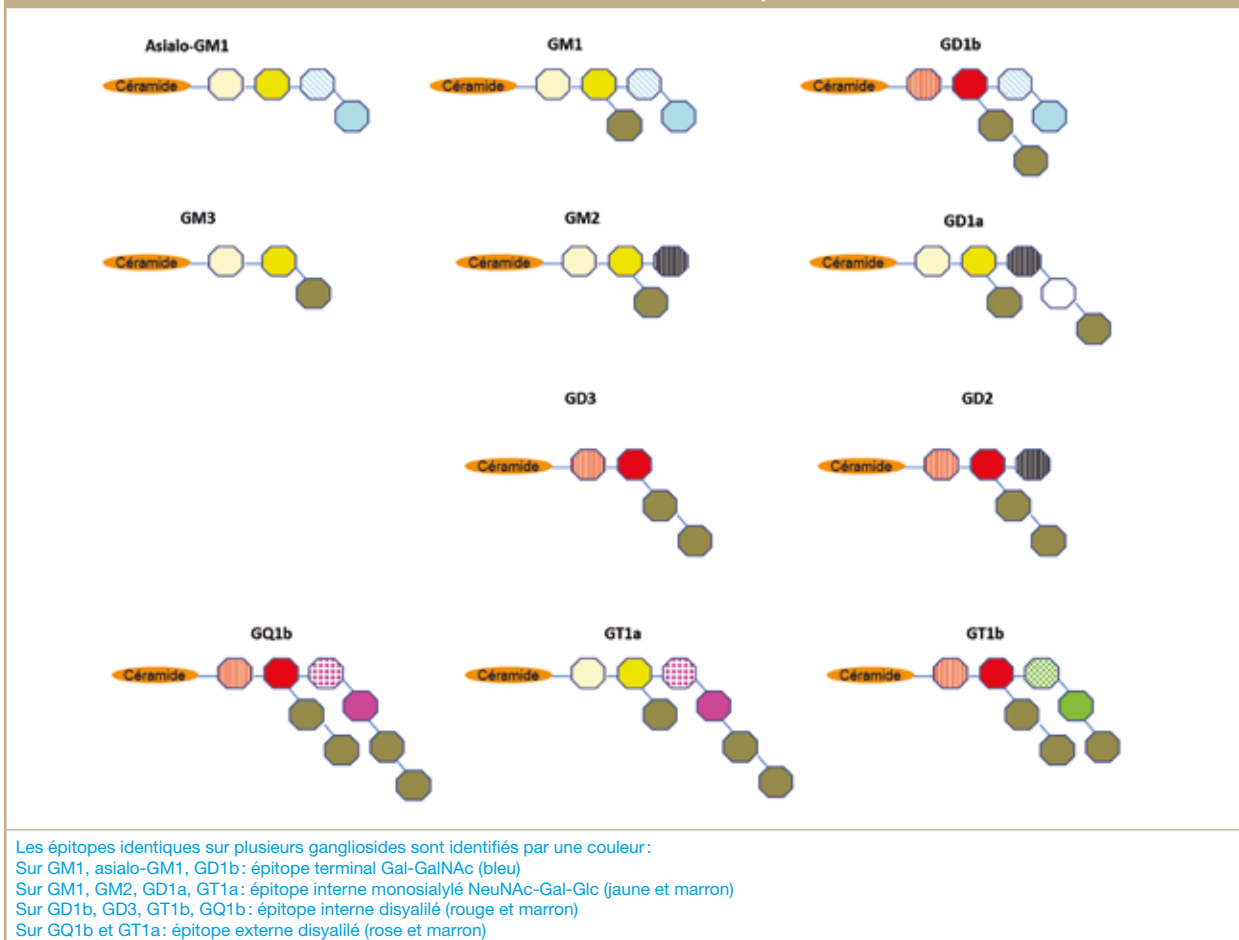
La neuropathie ataxique sensitive avec anticorps anti-gangliosides disialylés a été décrite en 1985. Cette forme de NP est associée à une gammopathie monoclonale IgM dans laquelle l'IgM monoclonale réagit contre des gangliosides disialylés comme GD1b, GD3, GD2, GT1a, GT1b, GQ1b. Le phénotype clinique associe une neuropathie sensitive ataxiante avec atteinte du tronc cérébral (diplopie, ptosis, dysphagie, dysarthrie). En 1996, ce syndrome a été appelé CANOMAD (pour *Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies*) [16]. Dans la majorité des cas, le traitement de la gammopathie sous-jacente permet de traiter la neuropathie.

3. Structure et nomenclature des gangliosides

Les gangliosides sont des glycosphingolipides contenant de l'acide sialique présents de manière particulièrement importante au niveau des membranes des cellules du système nerveux des vertébrés. Il en existe une soixantaine actuellement connue, pour une douzaine qui sont considérés comme liés aux NP autoimmunes. Il existe un polymorphisme inter-espèce de ces gangliosides [17]. Les gangliosides sont constitués d'une céramide (N-acétyl sphingosine) à laquelle sont rattachés des sucres en quantité et en nature variable. La localisation et le type de branchement des sucres sont également divers. La chaîne céramide hydrophobe peut s'insérer dans une membrane plasmique. La partie carbohydre hydrophile, extracellulaire, est la cible des auto-anticorps. La chaîne oligosaccharide peut être constituée de galactose, de N-acétyl-galactosamine, de glucose et d'acide sialique. La nomenclature reconnue est celle de Svennerholm (IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, 1977 ; Svennerholm, 1985). Le G signifie ganglioside. Les lettres M, D et T renseignent sur le nombre d'acide sialique (mono, di ou trisialylés). Le chiffre qui suit est en rapport avec le nombre d'oses compris dans la structure du ganglioside. La position des acides sialiques est également prise en compte : la lettre a, désigne les gangliosides avec un seul acide sialique sur le galactose interne, la lettre b, un groupement disialylé est branché sur ce même galactose interne, (on les nomme également gangliosides « série b »). Les GM1 sont une exception à cette nomenclature : on décrit les GM1a aussi appelés GM1 et les GM1b, ganglioside monosialylé, où l'acide sialique est branché sur le galactose terminal. Les trisialylés appartiennent à la « série c ». Des groupes de gangliosides sont décrits en fonction de similarités structurelles (*figure 1*), source potentielle de réactions croisées avec certains auto-anticorps [18,19]. Le lien entre certains Ac anti-gangliosides ou profils d'Ac d'anti-gangliosides avec des formes cliniques particulières est bien connu et a été évoqué plus haut.

Des études basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux de haute affinité et la purification biochimique de glycolipides extraits de fibres nerveuses montrent que les anticorps monoclonaux se fixent de manière sélective sur certaines zones de neurones. Mais cette fixation sélective ne s'explique pas uniquement par une distribution différentielle des gangliosides. Il est bien établi par exemple que les nerfs oculomoteurs sont particulièrement riches en GQ1b et que le GT1 est particulièrement dense au niveau des nerfs glossopharyngé et vagal. Mais il n'y a, à l'heure actuelle, pas d'explication définitive au fait que certains gangliosides sont associés à des lésions essentiellement axonales et d'autres avec des lésions touchant essentiellement la myéline, alors qu'ils sont présents dans les différents types de fibres nerveuses. De même, la question de l'atteinte clinique limitée au système nerveux périphérique alors que la distribution des gangliosides est ubiquitaire dans l'organisme, reste également sans réponse. Des études récentes mettent en lumière le rôle de l'environnement local ainsi que la richesse particulière

Figure 1 – Représentation simplifiée (d'après 18) des principaux épitopes des gangliosides utilisés comme cible des autoanticorps en routine.



en gangliosides des tissus nerveux, favorisant le rapprochement des gangliosides entre eux et la formation de complexes hétéromériques [17].

4. Anticorps anti-gangliosides et techniques de détection

Les Ac anti-gangliosides peuvent être monoclonaux ou polyclonaux. Quand ils sont monoclonaux, ils sont présents à des taux élevés et il s'agit souvent d'IgM. Les anticorps anti-gangliosides peuvent être d'isotypes variés. En routine, seuls les isotypes IgG ou IgM sont recherchés. Classiquement les IgM sont associées plutôt à des pathologies chroniques et les IgG plutôt à des formes aiguës. La capacité de ces anticorps à fixer le complément a été démontrée dans des modèles animaux et dans le SGB [20]. Les anticorps anti-gangliosides sont recherchés dans le sérum, il n'y a aucun intérêt à les rechercher en routine dans d'autres liquides biologiques. Ils peuvent être présents dans 10 à 20 % de la population générale, généralement à des titres faibles et d'isotype IgM et sont considérés comme naturels. La technique historique et de référence est la chromatographie en couche mince sur gel de silice à partir de gangliosides bovins. Cette technique n'est pas

adaptée à la routine et est réservée aux laboratoires de référence. Les techniques les plus utilisées actuellement sont l'immunodot ou l'ELISA qui peuvent être soit des kits « maison », soit des kits commerciaux. Toutes ces techniques permettent d'obtenir un profil d'anticorps anti-gangliosides d'isotype IgG et IgM, l'intérêt de ces profils résidant dans leur correspondance avec des syndromes cliniques définis. L'association de certains anticorps est due en partie aux réactions croisées observées avec certains gangliosides possédant des épitopes communs comme expliqué plus haut. Ainsi, les anticorps anti-GQ1b présentent très souvent une réaction croisée avec le ganglioside GT1a et dans 50 % des cas avec le GD3 et/ou le GD1b.

Ces techniques de routine ont démontré leur utilité dans la démarche diagnostique des NP autoimmunes et sont de plus en plus utilisées dans les laboratoires d'autoimmunité spécialisés. Cependant, plusieurs éléments montrent que l'adéquation des profils biologiques à la clinique ainsi que la reproductibilité des résultats ne sont pas optimales. La sensibilité de ces anticorps est variable. Elle est relativement forte pour certains comme les IgG anti-GQ1b qui sont présents dans 83 % des SMF et 68 % des encéphalites de Bickerschaft [21-23]. Dans les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction, des IgM anti-GM1 et/ou GD1b sont détectées avec une prévalence variant selon les études entre 20 et 85 %.

Dans la polyneuropathie aiguë démyélinisante, les Ac anti-gangliosides sont souvent négatifs, des IgM anti-GM1 ou GD1b sont mises en évidence dans 20 % des cas, ce qui est peu différent de la prévalence dans la population générale. Les comparaisons inter-techniques publiées montrent des performances analytiques très hétérogènes selon les kits commerciaux. Certains kits montrent une bonne corrélation avec la technique de référence avec une bonne sensibilité. Pour d'autres, les résultats sont moins concluants avec une sensibilité moindre et des problèmes de robustesse [24-26]. La technique ELISA commerciale, permet de détecter moins d'Ac anti-gangliosides que les immunodots ce qui peut avoir un impact sur la sensibilité de détection, notamment pour les profils associés au CANOMAD. Selon certaines études, l'ELISA serait moins sensible en raison de l'importance du bruit de fond observé [27].

Des organismes d'évaluation externe de la qualité proposent depuis quelques années des échantillons pour la recherche des isotypes d'anticorps anti-gangliosides. Ces comparaisons inter-laboratoires montrent que les bandes de forte intensité ou les négatifs francs sont reconnus par l'essentiel des participants. Une plus grande variabilité de résultats est observée avec des bandes de faible ou moyenne intensité.

Les comparaisons inter-techniques ont été faites à partir de sérums sélectionnés pour leur profil et/ou la clinique associée. Dans une première étude réalisée au CHU Henri Mondor, nous avons étudié les performances de 4 kits commerciaux (une technique ELISA et trois techniques d'immunodot) à partir de 22 patients dont le diagnostic clinique a été porté sur les données ENMG. Cinq patients atteints de SGB, 2 patients atteints d'AMAN, 1 patient atteint d'AMSAN, 1 patient atteint de SGB ataxiant et 1 patient atteint de MFS ont été inclus pour les formes aiguës de NP. Deux patients atteints de CANOMAD, 4 patients atteints de MMN et 3 patients avec une polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante ont été inclus pour les formes chroniques. La technique ELISA paraît présenter les meilleures performances par rapport aux techniques immunodot en fonction des cibles gangliosides attendues par rapport à la clinique.

Dans une seconde étude, nous avons souhaité étudier les profils d'Ac anti-gangliosides sous un autre angle, en reprenant les demandes « tout venant » d'anticorps anti-gangliosides par immunodot des 3 dernières années au CHU de Toulouse. Les principales conclusions sont les suivantes. Les résultats sont positifs dans 18 % des demandes (118 positifs : 58 profils IgG, 63 profils IgM). Les dossiers cliniques de ces résultats positifs ont été étudiés. Certains Ac anti-gangliosides sont peu représentés dans ces profils, comme l'Ac anti-GD1a, d'autres sont très fréquents comme l'Ac anti-GQ1b, Ac anti-GT1a et l'Ac anti-GM1. Les profils avec IgG anti-GQ1b sont associés à la clinique attendue dans 70 % des cas. Les 8 profils à IgG anti-GT1a sont souvent associés à l'Ac anti-GQ1b et correspondent à des MFS ou apparentés, sans atteinte bulbaire signalée. Pour les autres profils d'IgG (anti-GD1a +/- anti-GM1) et les profils à anti-GD1b, la corrélation bioclinique est généralement bonne. Par contre pour les profils avec IgG anti-GM1, -GM3 ou -GM4 isolé, la clinique est non typique dans 50 % des cas.

Pour les profils d'IgM, la correspondance entre les neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction et les IgM anti-GM1 +/- GD1b est de 89 %. Les profils avec Ac anti-gangliosides disialylés sont le plus souvent associés à un diagnostic de CANOMAD mais, le plus souvent, on ne retrouve ni cryoglobuline, ni gammopathie monoclonale. Il y a quelques cas avec des profils IgM d'Ac anti-gangliosides non classiques et ils sont associés dans la moitié des cas à des neuropathies dysimmunitaires mal caractérisées ou des SGB à rechute ou en suivi.

Des profils incomplets ou non typiques sont observés sur des demandes de routine ou lors de comparaisons inter-laboratoires. La qualité intrinsèque des kits utilisés entre en ligne de compte avec la qualité de la source et la pureté des antigènes, de la saturation des zones non coatées. De plus larges comparaisons techniques et l'exploitation des résultats d'évaluation externe de la qualité pourraient permettre de travailler à la standardisation de ces kits. La maîtrise et la standardisation des différents éléments techniques sont également essentielles. L'aspect préanalytique doit être pris en compte, avec notamment, la question du moment du prélèvement par rapport aux premiers signes cliniques. La recherche d'Ac anti-gangliosides est souvent tardive, parfois après mise sous traitement et ceci peut expliquer l'observation de profils incomplets [28,29.] La qualité et la conservation du prélèvement sont aussi importantes : en cas de suspicion de CANOMAD, les IgM peuvent cryoprécipiter si le prélèvement n'est pas maintenu à 37 °C jusqu'à complète coagulation ce qui peut être source de faux négatifs. La conservation du prélèvement en préanalytique peut également avoir un impact sur la qualité du résultat.

Lors de la réalisation de la technique, le respect des conditions techniques (durée et température d'incubation, qualité des tampons,...) est crucial. Les Ac anti-gangliosides peuvent être de faible affinité, les incubations longues à +4 °C sont à privilégier [30].

La détermination du seuil de positivité est essentielle, on voit lors des évaluations externes de la qualité que c'est au niveau de cette zone que se situe l'essentiel des divergences de réponses. La plupart des kits d'immunodots n'ont pas de bande ou de spot seuil et l'interprétation se fait d'après une bande proposée par le fournisseur, ce qui fait que les conditions de réalisation de la série ne sont pas prises en compte. De plus, et c'est certainement un élément essentiel, on observe des variations parfois nettes d'antigénicité des bandelettes d'un lot à l'autre. C'est une des causes du déficit de reproductibilité sur les bandes de faible intensité. Il n'existe pas de contrôles internes de qualités multiparamétriques commerciaux et la fabrication « maison » de tels contrôles est délicate. Mais c'est une des pistes de travail pour améliorer la standardisation technique, avec des tests de lots poussés et des échanges interlaboratoires d'échantillons ou d'images scannées.

De nouvelles technologies (type microarray combinatoires avec des cibles hétérométriques) ont été récemment développées en recherche pour détecter de nouvelles cibles antigéniques et augmenter la sensibilité de détection, par exemple dans l'AIDP [17] et donc d'améliorer la corrélation clinico-biologique.

5. Conclusion

Les NP autoimmunes font l'objet de nombreuses publications cliniques sur l'aspect diagnostique et la classification des différentes formes cliniques. Le dosage des Ac anti-gangliosides présente un grand intérêt sur ces points

mais la connaissance précise des limites techniques et des modalités d'interprétation est essentielle pour une bonne exploitation des résultats.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Petiot P. [Electrophysiological diagnosis of inflammatory neuropathies]. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163 Spec No 1: 3S36-44.
- [2] Caudie C, Quittard Pinon A, et al. Preceding infections and anti-ganglioside antibody profiles assessed by a dot immunoassay in 306 French Guillain-Barre syndrome patients. *J Neurol* 2011; 258(11): 1958-64.
- [3] Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, et al. Acute motor conduction block neuropathy Another Guillain-Barre syndrome variant. *Neurology* 2003; 61(5): 617-22.
- [4] Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 168-73.
- [5] Lugaesi A, Ragno M, Torrieri F et al. Acute motor axonal neuropathy with high titer IgG and IgA anti-GD1a antibodies following *Campylobacter* enteritis. *J Neurol Sci* 1997; 147(2): 193-200.
- [6] Caudie C, Vial C, Petiot P, et al. [Measurement of antiganglioside autoantibodies by immunodot-blot assay: clinical importance in peripheral neuropathies]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999; 57(5): 579-88.
- [7] Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller fisher syndrome: a hospital-based retrospective study. *Eur Neurol* 2000; 44(2): 79-85.
- [8] Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* 2009; 215(1-2): 1-9.
- [9] Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2007; 64(10): 1519-23.
- [10] Kaida K, Kamakura K, Ogawa G, et al. GD1b-specific antibody induces ataxia in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2008; 71(3): 196-201.
- [11] Notturmo F, Caporale CM, Uncini A. Acute sensory ataxic neuropathy with antibodies to GD1b and GQ1b gangliosides and prompt recovery. *Muscle Nerve* 2008; 37(2): 265-8.
- [12] Irie S, Saito T, Nakamura K, et al. Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barre syndrome with acute cytomegalovirus infection. *J Neuroimmunol* 1996; 68(1-2): 19-26.
- [13] Cats EA, Jacobs BC, Yuki N, et al. Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology* 2010; 75(22): 1961-7.
- [14] Campant RM, Caudie C, Kopp N, et al. [Detection of antibodies binding to myelin in 75 neuropathies associated with IgM gammopathy]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999; 57(1): 69-75.
- [15] Caudie C, Vial C, Petiot P, Bancel J, et al. [Monoclonal IgM autoantibody activity vis-à-vis glycoconjugates of peripheral nerves: apropos of 112 cases]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001; 59(5): 567-77.
- [16] Boussaid I, Bouhour F, Vial C, et al. [Identification and characterization of a monoclonal IgM reacting with disialylated gangliosides recognizing the CANOMAD syndrome]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2011; 69(4): 476-80.
- [17] Willison HJ, Goodyear CS. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol* 2013; 34(9): 453-9.
- [18] Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125(Pt 12): 2591-625.
- [19] Gong Y, Tagawa Y, Lunn MP, et al. Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. *Brain* 2002; 125(Pt 11): 2491-506.
- [20] Willison HJ, Veitch J. Immunoglobulin subclass distribution and binding characteristics of anti-GQ1b antibodies in Miller Fisher syndrome. *J Neuroimmunol* 1994; 50(2): 159-65.
- [21] Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; 255(5): 674-82.
- [22] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, Group GBSC, Group GBSC. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(9): 537-44.
- [23] Fukami Y, Wong AH, Funakoshi K, et al. Anti-GQ1b antibody syndrome: anti-ganglioside complex reactivity determines clinical spectrum. *Eur J Neurol* 2016; 23(2): 320-6.
- [24] Caudie C, Lagrange E. [Miller-Fisher syndrome associated with monoclonal IgG lambda antibodies against ganglioside GQ1b]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010; 68(3): 351-4.
- [25] Caudie C, Quittard Pinon A, Bouhour F, et al. Comparison of commercial tests for detecting multiple anti-ganglioside autoantibodies in patients with well-characterized immune-mediated peripheral neuropathies. *Clin Lab* 2013; 59(11-12): 1277-87.
- [26] Conrad K, Schneider H, Ziemssen T, et al. A new line immunoassay for the multiparametric detection of antiganglioside autoantibodies in patients with autoimmune peripheral neuropathies. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 256-64.
- [27] Willison HJ, Veitch J, Swan AV, et al. Inter-laboratory validation of an ELISA for the determination of serum anti-ganglioside antibodies. *Eur J Neurol* 1999; 6(1): 71-7.
- [28] Press R, Mata S, Lolli F, et al. Temporal profile of anti-ganglioside antibodies and their relation to clinical parameters and treatment in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2001; 190(1-2): 41-7.
- [29] Odaka M, Koga M, Yuki N, et al. Longitudinal changes of anti-ganglioside antibodies before and after Guillain-Barre syndrome onset subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neurol Sci* 2003; 210(1-2): 99-103.