

Neuropathies démyélinisantes inflammatoires. Classification, évolution et pronostic

par Alain Créange^{*,***} Delphine Boërio^{**,***} & Jean-Pascal Lefaucheur^{**,***}

Service de Neurologie, **Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, *INSERM U659, Faculté de Médecine, Créteil.*

Correspondance: Pr A. Créange, Service de Neurologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil cedex, France. E-mail : creange@univ-paris12.fr

Reçu le 16 novembre 2006

RÉSUMÉ

Les neuropathies démyélinisantes inflammatoires peuvent être classées selon la topographie de l'atteinte nerveuse. Atteinte diffuse à prédominance proximale et multifocale pour les polyradiculonévrites aiguës et chroniques, atteinte multifocale à distribution tronculaire pour les neuropathies motrices et sensitivo-motrices à blocs de conduction, atteinte à prédominance distale pour les neuropathies à IgM monoclonale à activité anti-MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*). Les caractéristiques cliniques des neuropathies démyélinisantes inflammatoires varient selon le type de neuropathie. Leur évolution peut être rémittente ou progressive mais est surtout marquée par le risque de lésions axonales définitives, source d'un déficit per-

manent et irréversible. Ces entités correspondent à des mécanismes que l'on peut en partie différencier selon la cible antigénique, le désordre immunitaire sous-jacent (à prédominance cellulaire ou humorale), et les modalités thérapeutiques envisagées. Les processus inflammatoires s'accompagnent d'une défaillance de production des ressources énergétiques (ATP) nécessaires à la mise en jeu des pompes Na^+/K^+ qui permettent d'extruder les ions Na^+ entrant dans l'axone lors de la genèse de l'influx nerveux. Cette défaillance conduit à l'activation d'échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, provoquant une cascade protéolytique secondaire à l'entrée de calcium dans le neurone, qui aboutit à la dégénérescence de l'axone.

SUMMARY Inflammatory demyelinating neuropathies: classification, evolution and prognosis

Inflammatory demyelinating neuropathies can be classified according to the topography of the nervous lesion. Acute and chronic polyradiculoneuritis are characterized by diffuse and multifocal, but predominantly proximal lesions, multifocal motor and sensory-motor neuropathies with persistent conduction blocks are restricted to some nerve trunks, while neuropathies due to monoclonal IgM with anti-MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*) activity show distal and symmetric distribution. The clinical characteristics of inflammatory demyelinating neuropathies vary according to the type of neuropathy. Their course can be remittent or progressive but is especially mar-

ked by the risk of definitive axonal lesions, source of permanent neurological deficits. These neuropathies correspond to various mechanisms, which can be differentiated according to the antigenic target, the type of immunological disorder (with respect to cellular or humoral predominance), and the adapted therapeutic strategy. The inflammatory process is accompanied by energetic failure, leading to Na^+/K^+ pump impairment and intra-axonal Na^+ accumulation. This failure results in $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger activation, provoking neuronal Ca^{2+} influx, enzymatic proteolysis and axonal degeneration.

INTRODUCTION

Ces dernières années ont permis de voir des changements importants dans le domaine des neuropathies périphériques grâce à l'apparition de nouveaux moyens diagnostiques qui ont modifié la nosologie en particulier des neuropathies inflammatoires. Le phénomène de dégénérescence axonale secondaire à la démyélinisation fait des neuropathies inflammatoires un excellent modèle d'étude du phénomène de neurodégénérescence au sens large.

CLASSIFICATION

Généralités

Le champ des neuropathies dysimmunitaires, dans lequel on peut inclure les neuropathies paranéoplasiques, s'est considérablement élargi ces dernières années. Parmi celles-ci, les neuropathies démyélinisantes forment un groupe important. Dans les neuropathies inflammatoires, le nombre de syndromes décrit n'a cessé de croître, d'une

part grâce aux meilleures définitions électrophysiologiques, en particulier des blocs de conduction (Pfeiffer *et al.*, 2000), et d'autre part, grâce au développement des caractérisations d'auto-anticorps (Willison & Yuki, 2002). Ainsi, si l'association neuropathie motrice à blocs de conduction et IgM anti-GM1 est bien connue, d'autres anti-gangliosides ont pu être associées à certains syndromes. Plusieurs études ont montré l'association d'anticorps anti-GM1 au syndrome de Guillain-Barré secondaire aux diarrhées à *Campylobacter jejuni* de type AMAN (*Acute Motor Axonal Neuropathy*), et d'anticorps anti-GM2 aux formes secondaires aux infections par cytomégalovirus. Des formes de neuropathies dysimmunitaires motrices pures ont été associées aux anticorps anti-GD1a. Des neuronopathies sensibles pures, ou entrant dans le cadre d'un CANOMAD (*Chronic Ataxic Neuropathy Ophthalmoplegia M-protein Agglutination Disialosyl antibodies*) ont été associés aux anticorps anti-GD1b. Ainsi, grâce à de meilleures définitions cliniques, électrophysiologiques et immunologiques, les dénominations suivantes font désormais partie du langage commun des neuropathies périphériques : AMAN, AMSAN (*Acute Motor and Sensory Axonal Neuropathy*), MMN (*Multifocal Motor Neuropathy*) ou MADSAM (*Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor neuropathy*).

Polyradiculonévrites

Les polyradiculonévrites chroniques sont des neuropathies sensitivo-motrices démyélinisantes acquises et multifocales du système nerveux périphérique qui évoluent de façon progressive ou avec des rechutes (Said, 2006). Elles sont le plus souvent caractérisées par un déficit à prédominance motrice, grossièrement symétrique, proximal et distal de plus d'un membre (souvent les quatre membres), s'installant sur au moins 2 mois et associé à une hypo- ou aréflexie tendineuse (généralement des 4 membres).

Sur le plan électrophysiologique, des signes de démyélinisation sont mis en évidence. La protéinorachie est élevée. Sur le plan histologique, lorsque la biopsie nerveuse est nécessaire en raison d'une incertitude diagnostique, un œdème sous-périneural ou endoneural, des infiltrats de cellules mononucléées et surtout la formation en « bulbes d'oignon » témoignent du processus inflammatoire et des phénomènes de démyélinisation et remyélinisation.

Neuropathies à blocs de conduction persistants

Neuropathies motrices multifocales (MMN)

Les MMN sont caractérisées par un déficit moteur de type périphérique, asymétrique débutant habituellement aux membres supérieurs, d'installation insidieuse et d'évolution progressive, sans signe clinique d'atteinte sensitive ou centrale (Pestronk *et al.*, 1990; Pestronk *et al.*, 1988). Sur le plan électrophysiologique, la caractéristique de ces neuropathies est la présence de blocs de conduction moteurs en dehors des sites de rétrécissement anatomique. La présence d'anticorps anti-GM1 est

un argument pour l'origine inflammatoire dysimmunitaire de la neuropathie (Kornberg & Pestronk, 1994).

Neuropathies sensitivo-motrices multifocales

Outre l'existence d'une atteinte sensitive clinique et électrique, les neuropathies sensitivo-motrices à blocs de conduction persistants (MADSAM ou neuropathie de Lewis-Sumner) diffèrent des MMN également sur le plan biologique et immunologique. Les patients atteints de MADSAM ont dans 60 à 82 % des cas une hyperprotéinorachie, tandis que les anticorps anti-GM1 sont le plus souvent absents (Pestronk, 1997; Pestronk & Choksi, 1997; Van den Berg-Vos *et al.*, 2000).

Neuropathies à IgM à activité anti-MAG

Il s'agit de polyneuropathies sensibles ataxiantes, fréquemment associées à un tremblement. La cause en est une gammopathie monoclonale IgM possédant une activité anti-MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*) se déposant sur la gaine de myéline (Creange, 2004). L'évolution est souvent lente, rarement rapide. Cette neuropathie touche habituellement l'homme de 50 à 70 ans, débutant à l'extrémité des membres inférieurs, puis diffuse aux 4 membres, avec dysesthésies, ataxie, aréflexie, tremblement des membres supérieurs. Le diagnostic est évoqué par l'examen électrophysiologique qui montre une diminution majeure des vitesses de conduction motrices et une franche altération des potentiels sensitifs, le tout avec une nette prédominance distale. En dehors de la caractérisation biologique de l'activité anti-MAG, le bilan diagnostique peut montrer l'existence d'une hyperprotéinorachie, et le cas échéant les études morphologiques de biopsie nerveuse objectivent la perte en fibres myélinisées et des dépôts d'immunoglobuline anormale entre les gaines de myéline en microscopie électronique. En l'absence de traitement, l'histoire naturelle de la neuropathie se fait dans la majorité des cas vers une aggravation du déficit sensitif, puis moteur, de façon prédominante aux membres inférieurs, l'association de ces deux déficits conduisant à un handicap sévère dans 40 % des cas et une perte d'autonomie dans 30 % des cas.

Une gammopathie monoclonale dans le cadre d'une neuropathie démyélinisante peut également témoigner d'un myélome multiple, d'un plasmocytome ostéosclérosant (syndrome POEMS), d'une macroglobulinémie de Waldenström, d'un lymphome, d'une leucémie, ou d'une cryoglobulinémie. Le principal mécanisme à l'origine de la neuropathie périphérique dans ces situations cliniques est l'œdème secondaire à l'ouverture de la barrière sang-nerf favorisée par la sécrétion de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (Watanabe *et al.*, 1998).

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des neuropathies dysimmunitaires est complexe et doit se comprendre aussi bien en fonction du mode évolutif de la neuropathie (aiguë ou chro-

nique), de son site lésionnel (distal, proximal ou neuronal), et de son mécanisme (démýelinisant, axonal ou neuronal même si seules les neuropathies démýelinisantes seront envisagées dans ce texte). Au cours des polyradiculonévrites, les troubles de l'immunité font intervenir des mécanismes à la fois humoraux et cellulaires (Creange *et al.*, 1997). Au cours des polyneuropathies, c'est-à-dire essentiellement les neuropathies démýelinisantes secondaires à une IgM à activité anti-MAG, les anomalies distales sont secondaires aux effets de l'IgM déposée sur la myéline et de ses effets sur le fonctionnement axonal.

Mécanismes généraux des polyradiculonévrites

Il est nécessaire de séparer les formes aiguës des formes chroniques de polyradiculonévrites. Le phénomène capital des polyradiculonévrites aiguës est l'ouverture de la barrière sang-nerf. Celle-ci est physiologiquement moindre aux racines et à la partie toute terminale du nerf, à la jonction neuromusculaire, qui est dépourvue de jonctions serrées. L'effet principal qui en résulte est la leucodiapédèse vers le tissu nerveux des cellules immunes activées et le passage des molécules circulantes de l'immunité humorale (Creange *et al.*, 2001). Les cellules immunes sont constituées de lymphocytes B, sources d'anticorps, de lymphocytes T et de monocytes. La leucodiapédèse est facilitée par des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , des métalloprotéinases telles que la MMP-9, aux propriétés myéline-toxiques et des chimiokines telles que le MCP-1. L'œdème endoneural est susceptible de provoquer une nécrose axonale par un simple effet mécanique produit dans une structure inextensible (Berciano *et al.*, 2000). L'immunité non spécifique ou innée (fractions du complément) agit très précocement, l'immunité spécifique, par exemple celle représentée par les lymphocytes CD8 cytotoxiques, agit plus tardivement (Wanschitz *et al.*, 2003).

Le rôle des anticorps est multiple. Ils peuvent agir sur différentes parties du nerf, aussi bien en proximal qu'en distal, à la partie toute terminale du nerf, proche de la jonction neuromusculaire (Buchwald *et al.*, 1998). Ils peuvent activer le système du complément (Paparounas *et al.*, 1999), permettre l'action cytotoxique des macrophages par l'intermédiaire de la liaison de leur fragment Fc, phénomène dit d'ADCC (*Antibody Dependant Cytotoxicity*) (Dalakas, 1998). Enfin, un mécanisme qui est probablement responsable du déficit moteur dans les neuropathies motrices axonales aiguës (syndrome de Guillain-Barré axonal) est l'induction d'un trouble de la conduction de l'influx nerveux à la partie la plus distale du nerf par liaison d'anticorps pathogènes sur les zones démýelinisées (Buchwald *et al.*, 1998).

Au cours des formes chroniques de polyradiculonévrites, les phénomènes de réaction inflammatoire cellulaire persistent, avec la présence dans les formes subaiguës de lymphocytes T CD8, dont le rôle cytotoxique est attesté par la présence de granzyme B, et de phénomènes de présentation antigénique (Murata & Dalakas, 2000; Wanschitz *et al.*, 2003). De même, l'existence d'anti-

corps anti-PMP22 et anti-P0 témoigne du rôle de l'immunité spécifique dans ces neuropathies (Gabriel *et al.*, 2000; Yan *et al.*, 2001).

Mécanismes généraux des neuropathies motrices à blocs de conduction persistants

Les blocs de conduction correspondent à des zones de démýélinisation segmentaire persistante. Le rôle des anticorps anti-GM1, très souvent associés à ces neuropathies, reste incertain, même si les gangliosides sont richement représentés dans le nerf, en particulier aux nœuds de Ranvier. En effet, si certains auteurs ont montré que l'injection intra-neurale d'anticorps anti-GM1 ou de sérum de patients était susceptible d'induire des blocs de conduction nerveuse ou des perturbations canalaire ioniques chez l'animal, ces résultats n'ont pu être reproduits par d'autres auteurs (Takigawa *et al.*, 1995; Weber *et al.*, 2000).

Cette démýélinisation focale entraîne des altérations de la répartition des canaux ioniques en particulier des canaux perméables aux ions sodium, ainsi que le démasquage des canaux potassiques des régions paranodales et internodales (Hirota *et al.*, 1997; Redford *et al.*, 1997). Ceci perturbe la transmission saltatoire de l'influx nerveux et pourrait à terme favoriser la perte axonale en générant indirectement un influx calcique pour lutter contre l'augmentation de la concentration d'ions Na⁺ dans l'axone (Hirota *et al.*, 1997; Smith *et al.*, 2001). Les anomalies restent néanmoins focales sur un segment de nerf. La présence de cellules inflammatoires, en particulier de macrophages, sécrétant des facteurs de l'inflammation tels que le NO, favorisent les lésions myéliniques, l'exposition de GM1, et de façon générale l'immunité contre les gangliosides (Corbo *et al.*, 1993; Redford *et al.*, 1997). Les immunoglobulines intraveineuses modifient la liaison des auto-anticorps, par exemple anti-GM1, et permettraient de ce fait un meilleur fonctionnement de certains canaux ioniques et donc le rétablissement d'une meilleure conduction nerveuse.

Mécanismes généraux des neuropathies à IgM à activité anti-MAG

Les neuropathies démýelinisantes à IgM à activité anti-MAG sont une des seules neuropathies dont l'anticorps mis en évidence est très vraisemblablement directement en cause dans la physiopathologie de la neuropathie. La MAG est une protéine de structure et d'adhésion donnant à la myéline du nerf périphérique sa structure compacte (Ritz *et al.*, 1999). La MAG possède également des propriétés importantes pour la physiologie de l'axone. Ainsi, la présence d'anticorps anti-MAG entraîne vraisemblablement des conséquences pathogènes à la fois myéliniques et axonales expliquant la prédominance distale de cette neuropathie et peut-être la résistance aux corticoïdes. Les anticorps anti-MAG en se déposant sur la myéline périphérique entraînent une perte de compacité visible sous la forme d'un élargissement des lignes denses de la myéline en microscopie électro-

nique. Cependant, ces anomalies myéliniques s'associent à des modifications axonales prenant l'aspect d'une diminution de la distance entre les neurofilaments, ce qui se traduit vraisemblablement par des perturbations du flux axonal physiologique (Lunn *et al.*, 2002).

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Pour une vision synthétique des phénomènes évolutifs des neuropathies démyélinisantes, l'exposé sera réalisé non pas sur une base clinique mais à la lumière du développement des connaissances physiopathologiques. Sur le plan clinique, l'évolution peut être aiguë dans le cadre des polyradiculonévrites, à rechute dans une proportion importante de polyradiculonévrites chroniques, ou lentement progressif, comme pour les polyneuropathies à IgM monoclonale à activité anti-MAG.

Le risque de toute neuropathie démyélinisante est l'apparition de lésions axonales à l'origine des séquelles sensitives et motrices importantes et irréversibles, représentant la clé du pronostic. Les lésions axonales peuvent être d'origines multiples et provenir d'atteintes du système immunitaire dirigées contre un antigène spécifique de l'axone comme dans les neuropathies motrices axonales aiguës, ou bien être secondaires à un phénomène compressif dans un endonèvre inextensible (Berciano *et al.*, 2000), ou encore être liées à des mécanismes inflammatoires non spécifiques dépendant de cytokines, de métalloprotéinases, ou de produits de dégradation du complément. La dégénérescence axonale pourrait surtout résulter de modifications du métabolisme énergétique péri-axonal. Dans l'environnement inflammatoire des neuropathies dysimmunitaires existe une surproduction de NO liée à l'augmentation de l'activité enzymatique d'iNOs (*inducible nitric oxide synthase*) (Bojunga *et al.*, 2004 ; Noh *et al.*, 2002 ; Torres *et al.*, 2004). Ceci entraînerait des défaillances énergétiques par la réduction de la production mitochondriale d'ATP (Brown, 1997) et de fait diminuerait l'activité des pompes Na⁺/K⁺ dépendantes de l'ATP (Guzman *et al.*, 1995). Sur des modèles expérimentaux, il a bien été montré récemment que l'augmentation de la concentration de NO pouvait entraîner des anomalies de conduction nerveuse (Redford *et al.*, 1997), secondaires à l'activité axonale et à l'influx sodique par les canaux sodium dépendants du voltage (Renganathan *et al.*, 2000 ; Stys *et al.*, 1992).

Ces phénomènes concourent à perturber le potentiel de membrane axonal de repos dont le principal facteur de régulation est l'activité des pompes Na⁺/K⁺ dépendantes de l'ATP (Dyck, 1987). Au-delà des modifications de potentiel membranaire ceci peut conduire à la mort neuronale. En effet, la propagation des potentiels d'action nerveux génère une entrée massive d'ions Na⁺ dans l'axone. Ces ions Na⁺ sont normalement extrudés par la mise en jeu des pompes Na⁺/K⁺ dépendantes de l'ATP. Dans les segments d'axone démyélinisés, la conduction saltatoire disparaît au profit d'une conduction électrotonique, générant une forte entrée d'ions Na⁺ tout le long

de l'axone, et de ce fait une forte activation des pompes Na⁺/K⁺ dépendantes de l'ATP. La réduction d'activité de ces pompes dans un environnement inflammatoire responsable d'une diminution des ressources énergétiques de l'axone est susceptible d'entraîner une accumulation intra-axonale d'ions Na⁺. En réaction, l'échangeur Na⁺/Ca²⁺, non consommateur d'énergie, sera activé pour faire diminuer la concentration intra-axonale de Na⁺, mais au prix d'une entrée d'ions Ca²⁺ (Kapoor *et al.*, 2003 ; Smith *et al.*, 2001). Cet influx calcique va produire une consommation supplémentaire d'ATP par la mise en jeu de pompes à calcium, favorisant l'épuisement énergétique de l'axone, et va activer des cascades enzymatiques protéolytiques à l'origine de la dégénérescence axonale.

La thérapeutique des neuropathies dysimmunitaires, en particulier des polyradiculonévrites chroniques et des neuropathies motrices à blocs de conduction est basée sur des traitements anti-inflammatoires, comme les corticoïdes, ou immuno-modulateurs, comme les immunoglobulines intraveineuses. Si ces médicaments sont utiles à court terme, l'histoire naturelle des neuropathies sous traitement est mal connue en particulier en raison de la faible prévalence de ces pathologies et des difficultés à mettre en œuvre des études de cohorte. Il a été suggéré récemment que la réalisation de traitements efficaces ne prévenait pas l'aggravation et la perte axonale au long cours dans les neuropathies motrices à blocs de conduction lorsque ce traitement était fait à la demande, c'est-à-dire en cas de ré-aggravation clinique à l'issue de la période de stabilité, soit environ toutes les quatre à huit semaines. Par contre, la réalisation d'une cure systématique, à forte dose, avant l'aggravation des symptômes prévisibles, était susceptible de prévenir l'aggravation à long terme et de limiter la perte axonale secondaire associée habituellement à ces pathologies (Vucic *et al.*, 2004). Ceci suggère un effet neuroprotecteur des immunoglobulines intraveineuses, peut être par l'intermédiaire de modifications du fonctionnement des canaux ioniques axonaux.

CONCLUSIONS

Les mécanismes à l'origine des neuropathies dysimmunitaires sont de mieux en mieux identifiées. Les cibles antigéniques, qu'elles soient protéiques ou glucidiques, sont de mieux en mieux connues. Les thérapeutiques restent basées sur la prescription de médicaments anti-inflammatoires ou immuno-modulateurs, au premier rang desquels se placent les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses. Le principe de base reste de celui d'un traitement aussi précoce que possible, afin de prévenir les lésions axonales définitives. Celles-ci sont très vraisemblablement secondaires à un épuisement énergétique progressif secondaire à la démyélinisation et à l'environnement inflammatoire. Dans ce contexte, le phénomène de dégénérescence axonale secondaire à la démyélinisation fait des neuropathies dysimmunitaires

un excellent modèle d'étude des processus neurodégénératifs de façon globale. Des essais thérapeutiques de prévention de la dégénérescence axonale pourraient être basés sur la modulation de l'énergie consommée par les mouvements ioniques à travers la membrane axonale. L'étude électrophysiologique des dysfonctions des canaux ioniques pourrait être à terme un outil particulièrement intéressant pour l'évaluation diagnostique et la prise en charge thérapeutique de ces pathologies (Boërio *et al.*, 2005).

BIBLIOGRAPHIE

- Berciano J., García A., Figols J., Muñoz R., Berciano M. T. & Lafarga M., Perineurium contributes to axonal damage in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 2000, 55, 552-559.
- Boërio D., Hogrel J. Y., Créange A. & Lefaucheur J. P., A reappraisal of various methods for measuring motor nerve refractory period in humans. *Clin. Neurophysiol.*, 2005, 116, 969-976.
- Bojunga J., Dresar-Mayert B., Usadel K. H., Kusterer K. & Zeuzem S., Antioxidative treatment reverses imbalances of nitric oxide synthase isoform expression and attenuates tissue-cGMP activation in diabetic rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 316, 771-780.
- Brown G. C., Nitric oxide inhibition of cytochrome oxidase and mitochondrial respiration: implications for inflammatory, neurodegenerative and ischaemic pathologies. *Mol. Cell. Biochem.*, 1997, 174, 189-192.
- Buchwald B., Toyka K. V., Zielasek J., Weishaupt A., Schweiger S. & Dudel J., Neuromuscular blockade by IgG antibodies from patients with Guillain-Barré syndrome: a macro-patch-clamp study. *Ann. Neurol.*, 1998, 44, 913-922.
- Corbo M., Quattrini A., Latov N. & Hays A. P., Localization of GM1 and Gal(β1-3)GalNAc antigenic determinants in peripheral nerve. *Neurology*, 1993, 43, 809-814.
- Créange A., Diagnostic des neuropathies sensitives acquises. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2004, 160, 363-370.
- Créange A., Barlovatz-Meimon G. & Gherardi R. K., Cytokines and peripheral nerve disorders. *Eur. Cytokine Netw.*, 1997, 8, 145-151.
- Créange A., Chazaud B., Sharshar T., Plonquet A., Poron F., Eliezer M. C., Raphael J. C. & Gherardi R. K., Inhibition of the adhesion step of leukodiapedesis: a critical event in the recovery of Guillain-Barre syndrome associated with accumulation of proteolytically active lymphocytes in blood. *J. Neuroimmunol.*, 2001, 114, 188-196.
- Dalakas M., Mechanism of action of IVIG and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurological diseases. *Neurology*, 1998, 51 (Suppl. 5), S2-S8.
- Dyck P. J., Pathology and pathophysiology-human and experimental. In : Dyck P. J., Thomas P. K., Asbury A. K., Winegrad A. I. & Porte D., eds. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia : W. B. Saunders, 1987 : 223-236.
- Gabriel C. M., Gregson N. A. & Hughes R. A. C., Anti-PMP22 antibodies in patients with inflammatory neuropathy. *J. Neuroimmunol.*, 2000, 104, 139-146.
- Guzman N. J., Fang M. Z., Tang S. S., Ingelfinger J. R. & Garg L. C., Autocrine inhibition of Na⁺/K⁽⁺⁾-ATPase by nitric oxide in mouse proximal tubule epithelial cells. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 2083-2088.
- Hirota N., Kaji R., Bostock H., Shindo K., Kawasaki T., Mizutani K., Oka N., Kohara N., Saida T. & Kimura J., The physiological effect of anti-GM1 antibodies on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain*, 1997, 120, 2159-2169.
- Kapoor R., Davies M., Blaker P. A., Hall S. M. & Smith K. J., Blockers of sodium and calcium entry protect axons from nitric oxide-mediated degeneration. *Ann. Neurol.*, 2003, 53, 174-180.
- Kornberg A. J. & Pestronk A., The clinical and diagnostic role of anti-GM1 antibody testing. *Muscle Nerve*, 1994, 17, 100-104.
- Lunn M. P. T., Crawford T. O., Hughes R. A. C., Griffin J. W. & Sheikh K. A., Anti-myelin-associated glycoprotein antibodies alter neurofilament spacing. *Brain*, 2002, 125, 904-911.
- Murata K.-Y. & Dalakas M. C., Expression of the co-stimulatory molecule BB-1, the ligands CTLA-4 and CD28 and their mRNAs in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*, 2000, 123, 1660-1666.
- Noh H., Ha H., Yu M. R., Kang S. W., Choi K. H., Han D. S. & Lee H. Y., High glucose increases inducible NO production in cultured rat mesangial cells. Possible role in fibronectin production. *Nephron*, 2002, 90, 78-85.
- Paparounas K., O'Hanlon G. M., O'Leary C. P., Rowan E. G. & Willison H. J., Anti-ganglioside antibodies can bind peripheral nerve nodes of Ranvier and activate the complement cascade without inducing acute conduction block *in vitro* [see comments]. *Brain*, 1999, 122 (Pt 5), 807-816.
- Pestronk A., Chronic immune polyneuropathies. In : Rolak L. A. & Harati Y., eds. *Neuroimmunology for the clinician*. Newton : Butterworth-Heinemann, 1997 : 237-251.
- Pestronk A., Chaudhry V., Feldman E. L., Griffin J. W., Cornblath D. R., Denys E. H., Glasberg M., Kuncel R. W., Olney R. K., & Yee W. C., Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. *Ann. Neurol.*, 1990, 27, 316-326.
- 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.
- Pestronk A., Cornblath D. R., Ilyas A. A., Baba H., Quarles R. H., Griffin J. W., Alderson K. & Adams R. N., A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann. Neurol.*, 1988, 24, 73-78.
- Pfeiffer G., Wicklein E. M. & Wittig K., Sensitivity and specificity of different conduction block criteria. *Clin. Neurophysiol.*, 2000, 111, 1388-1394.
- Redford E. J., Kapoor R. & Smith K. J., Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain*, 1997, 120 (Pt 12), 2149-2157.
- Renganathan M., Cummins T. R., Hormuzdiar W. N., Black J. A. & Waxman S. G., Nitric oxide is an autocrine regulator of Na⁽⁺⁾ currents in axotomized C-type DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2000, 83, 2431-2442.
- Ritz M.-F., Erne B., Ferracin F., Vital A., Vital C. & Steck A. J., Anti-MAG IgM penetration into myelinated fibers correlates with the extent of myelin widening. *Muscle Nerve*, 1999, 22, 1030-1037.
- Said G., Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul. Disord.*, 2006, 16, 293-303.
- Smith K. J., Kapoor R., Hall S. M. & Davies M., Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann. Neurol.*, 2001, 49, 470-476.
- Stys P. K., Waxman S. G. & Ransom B. R., Ionic mechanisms of anoxic injury in mammalian CNS white matter: role of Na⁺ channels and Na⁽⁺⁾-Ca²⁺ exchanger. *J. Neurosci.*, 1992, 12, 430-439.
- Tagigawa T., Yasuda H., Kikkawa R., Shigeta Y., Saida T. & Kitasato H., Antibodies against GM1 ganglioside affect K⁺ and

- Na⁺ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann. Neurol.*, 1995, 37, 436-442.
- Torres S. H., De Sanctis J. B., de L. B. M., Hernandez N. & Finol H. J., Inflammation and nitric oxide production in skeletal muscle of type 2 diabetic patients. *J. Endocrinol.*, 2004, 181, 419-427.
- Van den Berg-Vos R. M., Van den Berg L. H., Franssen H., Vermeulen M., Witkamp T. D., Jansen G. H., van Es H. W., Kerkhoff H. & Wokke J. H. J., Multifocal inflammatory demyelinating neuropathy: a distinct clinical entity? *Neurology*, 2000, 54, 26-32.
- Vucic S., Black K. R., Chong P. S. & Cros D., Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*, 2004, 63, 1264-1269.
- Wanschitz J., Maier H., Lassmann H., Budka H. & Berger T., Distinct time pattern of complement activation and cytotoxic T cell response in Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 2003, 126, 2034-2042.
- Watanabe O., Maruyama I., Arimura K., Kitajima I., Arimura H., Hanatani M., Matsuo K., Arisato T. & Osame M., Overproduction of vascular endothelial growth factor-vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve*, 1998, 21, 1390-1397.
- Weber F., Rudel R., Aulkemeyer P. & Brinkmeier H., Anti-GM1 antibodies can block neuronal voltage-gated sodium channels. *Muscle Nerve*, 2000, 23, 1414-1420.
- Willison H. J. & Yuki N., Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, 2002, 125, 2591-2625.
- Yan W. X., Archelos J. J., Hartung H.-P. & Pollard J. D., P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann. Neurol.*, 2001, 50, 286-292.
-