



HAL
open science

Étude descriptive d'une cohorte normande de neuropathies anti-mag : aspects cliniques, électrophysiologiques et réponse aux traitements

Aline Zarea

► **To cite this version:**

Aline Zarea. Étude descriptive d'une cohorte normande de neuropathies anti-mag : aspects cliniques, électrophysiologiques et réponse aux traitements. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01077484

HAL Id: dumas-01077484

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01077484v1>

Submitted on 24 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

PAR

ZAREA Aline

NÉE LE 22 MARS 1986 A PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 OCTOBRE 2014

**ÉTUDE DESCRIPTIVE D'UNE COHORTE NORMANDE DE
NEUROPATHIES ANTI-MAG :
ASPECTS CLINIQUES, ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES ET
RÉPONSE AUX TRAITEMENTS**

Président du Jury : Pr Didier HANNEQUIN
Directrices de Thèse : Dr GUYANT-MARECHAL, Dr BEDAT-MILLET

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSEESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -.
DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER -
J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R.
LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P
LEMOINE - M^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F.
MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS -
H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB -
R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ -
P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (Surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (Surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (Surnombre)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatro – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatro - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie

M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAIN	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques

Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN-TARTARIN** UFR Médecine Générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Richard,

Pour ta patience et ton soutien sans faille tout au long de ces années

Pour ton amour et ta tendresse

Pour les sacrifices auxquels tu as consenti pour moi

Et pour tous nos projets futurs...

A mes parents,

Merci pour votre amour généreux et bienveillant,

Pour la confiance que vous m'avez toujours accordée,

Pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises,

Je suis là aujourd'hui grâce à tout cela.

A mon grand-père,

Pour ton esprit incisif et curieux,

Pour ton immense savoir,

Pour tous les horizons que tu m'as permis d'admirer.

A ma grand-mère,

Qui partagea avec moi l'étude de la neurophysiologie depuis l'autre bout du monde.

A ma sœur et mon frère,

Qui ont du réprimer leurs cris et leurs jeux lors des longues soirées de travail.

Au Président du Jury

Monsieur le Professeur Didier HANNEQUIN

Chef du service de Neurologie du CHU de Rouen

Pour la qualité de l'enseignement que j'ai reçu dans votre service,

Pour la stimulation incessante à approfondir nos travaux,

*Je vous suis très reconnaissante des responsabilités que vous me confiez et tacherai d'en être
à la hauteur.*

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A mes Directrices de Thèse,

Madame le Dr GUYANT-MARECHAL

Merci pour tes conseils avisés, tes encouragements et ta bonne humeur,

Je te remercie vivement pour l'encadrement de ce travail.

Madame le Dr BEDAT-MILLET

Pour m'avoir fait entrer dans le monde des neuropathies périphériques,

Merci pour la rigueur de ton enseignement et ton investissement dans ce travail.

A Monsieur le Professeur Jacques WEBER,

Membre du jury

Chef du service de Neurophysiologie du CHU de Rouen

Je suis très honorée par votre présence dans ce Jury.

Je vous remercie pour votre chaleureux accueil lors de mon stage en Neurophysiologie.

A Monsieur le Professeur Fabrice JARDIN,

Membre du Jury

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

Je remercie vivement les neurologues qui ont permis que ce travail puisse voir le jour :

Dr Cochin, Dr Edouard, Dr Vernier, Dr Bohu, Dr Senant, Dr Miret, Dr Iasci, Pr Viader, Dr Schaeffer, et Dr Pouliquen.

A mes co-internes et amis,

Anne, Alaina, Floriane, Audrey, Bruno, Grégory, Alexis, Omar, Laura, Kévin, Elodie, Gülden, Adèle, Lou, Benjamin, Isabelle, Constance, Jasmine, pour les frites partagées le mardi soir et les soirées.

Aux neurologues,

Patrick Ahtoy, Romain Lefaucheur, Aude Triquenot, Evelyne Massardier, David Maltête, Olivier Martinaud, Thierry Delangre, Yannick Onnient, Laurent Bouchaud, Fabien Louillet, Pierre Verdure, Frédérique Dugny, Ozlem, Bertrand, Lucile, David, Damien, Gaël, et Cécile, pour ces années riches en enseignements et bonne ambiance.

A toute l'équipe du service de Neurologie.

A ma famille, mes cousins, mes tantes et oncles

Pour tous les moments trop rares de partage convivial et les fous-rires.

A mes amis,

Sophie et Alexandra, pour ces années de faculté et bien plus, les soirées, les marches dans la nuit parisienne, les escapades africaines ou sud-américaines...

Anne, Marie-Charlotte et Guillaume, grâce à vous, mon insertion rouennaise est réussie!

Jane, Cynthia et Maeva, bientôt 15 ans d'amitié!

A tous ceux que j'ai oubliés...

Table des matières

I. LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	18
II. INTRODUCTION	19
A. Aspects historiques et épidémiologiques	19
B. Gammopathie monoclonale associée à une neuropathie	19
1. Les gammopathies monoclonales	19
2. Nature de l'association	21
3. Classification	21
C. Physiopathologie	22
D. Éléments cliniques.....	26
1. Description clinique.....	26
2. Évaluation clinique	27
E. Éléments paracliniques.....	28
1. Électroneuromyographie	28
2. Recherche d'anticorps	30
3. Liquide céphalo-rachidien (LCR).....	31
4. Biopsie neuromusculaire	31
5. Explorations hématologiques	33
F. Pronostic.....	34
G. Prise en charge	35
1. Suivi hématologique	35
2. Traitement de la neuropathie	36
3. Recommandations	42
III. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	43
IV. PATIENTS ET MÉTHODES	44
A. Type de l'étude.....	44
B. Population.....	44
C. Données recueillies	44
D. Analyse qualitative et quantitative, méthodes statistiques	46

V. RÉSULTATS.....	47
A. Population étudiée.....	47
B. Caractéristiques de la neuropathie.....	49
1. Données cliniques.....	49
2. Données électroneuromyographiques.....	52
3. Autres données paracliniques.....	54
C. Diagnostic hématologique.....	55
D. Prise en charge thérapeutique et évolution.....	56
1. Thérapeutiques effectuées.....	56
2. Évolution clinique.....	59
3. Évolution de l'ENMG.....	68
4. Évolution du taux d'anticorps anti-MAG.....	70
5. Évolution hématologique.....	71
6. Confrontations cliniques/biologiques/ENMG après traitement.....	72
7. Tolérance des thérapeutiques.....	74
VI. DISCUSSION.....	76
VII. CONCLUSION.....	84
VIII. APPENDICE.....	85
IX. BIBLIOGRAPHIE.....	90
RÉSUMÉ.....	100

I. LISTE DES ABRÉVIATIONS

BAFF : *B-cell Activating Factor*

BOM : biopsie ostéomédullaire

BTU : *Bühmann Titer Units*

CANOMAD : *Chronic Ataxia Neuropathy, Ophthalmoplegia, Monoclonal IgM protein, cold Agglutinins and Disialosyl antigangliosid Antibodies*

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMT1A : neuropathie héréditaire de Charcot-Marie-Tooth de type 1A

COFRAMAG : Cohorte Francophone MAG

DADSN : neuropathies démyélinisantes acquises symétriques à prédominance distale (*Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy*)

ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*

ENMG : électroneuromyographie

EVA : Échelle Visuelle Analogique

GHH : Groupe Hospitalier du Havre

HNK-1 : *Human Natural Killer-1*

Ig : immunoglobuline

INCAT : *INCAT Overall Disability Sum Score*

ISS : *INCAT Sensory Sumscore*

KO : *Knock-Out*

LCR : liquide céphalo-rachidien

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

MAG : *Myelin Associated Glycoprotein*

MBP : *Myelin-Binding Protein*

MGUS ou **GMSI** : *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*

MRC : *Medical Research Council*

mRS : score de Rankin modifié

MYD88 : *Myeloid differentiation primary response 88*

N-CAM : *Neural Cell Adhesion Molecule*

NFκB : *Nuclear Factor-κB*

NgR : *Nogo-66 receptor*

Nogo-A : *Neurit outgrowth inhibitor A*

ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale*

P0 : protéine de la myéline périphérique 0

PGIC : *Patient Global Impression of Change*

PIDC : Polyneuropathie Inflammatoire Dysimmunitaire Chronique

PMP22 : *Peripheral Myelin Protein 22*

POEMS : *Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin modification*

RCD : rituximab, cyclophosphamide, dexaméthasone

RIMAG : *Rituximab Versus Placebo in Polyneuropathy Associated With Anti-MAG IgM Monoclonal Gammopathy*

R-ODS : *Rash-Built Overall Disability Scale*

SF-36 : *Medical Outcome Study 36-item Short-form health status scale*

SGLPG : *Sulfated-3-Glucuronyl Lactosaminyl Paragloboside*

SGPG : *Sulfated-3-Glucuronyl Paragloboside*

Siglec : *Sialic acid-binding Ig-like lectins*

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

TLI : *Terminal Latency Index*

TLR : *Toll-Like Receptor*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

II. INTRODUCTION

La neuropathie à anticorps anti-MAG (anti-*Myelin Associated Glycoprotein*) est une pathologie rare qui associe une gammopathie monoclonale d'isotype M et une neuropathie démyélinisante auto-immune. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique nécessite une étroite collaboration entre hématologues et neurologues.

A. Aspects historiques et épidémiologiques

Dans le spectre des polyneuropathies démyélinisantes chroniques acquises, la neuropathie anti-MAG s'est progressivement individualisée, en particulier de la polyneuropathie inflammatoire dysimmunitaire chronique (PIDC)¹. Elle appartient au sous-groupe des **neuropathies démyélinisantes acquises symétriques à prédominance distale** (*Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy : DADSN*)². L'association d'une polyneuropathie à une gammopathie à IgM est décrite à partir de 1980^{3,4}.

Aucun calcul d'incidence n'est disponible pour cette pathologie.

B. Gammopathie monoclonale associée à une neuropathie

1. Les gammopathies monoclonales

La fréquence des gammopathies monoclonales augmente avec l'âge : de 1,5% chez les personnes de plus de 50 ans à 6% chez les plus de 80 ans⁵. L'incidence ajustée sur l'âge de la macroglobulinémie de Waldenström est évaluée à 5,5 par million de personne-années^{6,7}.

La gammopathie monoclonale est définie par la présence dans le plasma ou les urines d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale, constituée par la même chaîne lourde (G, M, ou A) et la même chaîne légère (lambda ou kappa). Cela sous-tend l'existence d'un clone de lymphocyte B, possiblement malin. Le diagnostic biologique par électrophorèse et

immunofixation des protéines sériques et urinaires permet la caractérisation et la quantification de l'immunoglobuline monoclonale. L'étape suivante est l'identification d'une prolifération cellulaire, grâce au myélogramme, à la biopsie ostéoméduillaire (BOM) et au typage lymphocytaire. La macroglobulinémie de Waldenström se définit par l'association d'une prolifération médullaire ou lymphatique polymorphe de lymphocytes, lymphoplasmocytes (le lymphome lymphoplasmocytaire) et plasmocytes et d'une gammopathie monoclonale d'isotype M⁶. Il faut alors rechercher des adénopathies et une hépato-splénomégalie. En cas d'IgG ou IgA, le myélome, soit une prolifération plasmocytaire, est au premier plan.

Une gammopathie monoclonale sans prolifération lymphoïde avérée (infiltration médullaire inférieure à 10%), avec des taux faibles d'immunoglobulines (IgM inférieure à 30g/L) et sans complication ou manifestation systémique, est nommée « gammopathie monoclonale de signification indéterminée » (GMSI ou *MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance*)^{8,9} (figure 1). Ces dernières représentent 60% des gammopathies monoclonales.

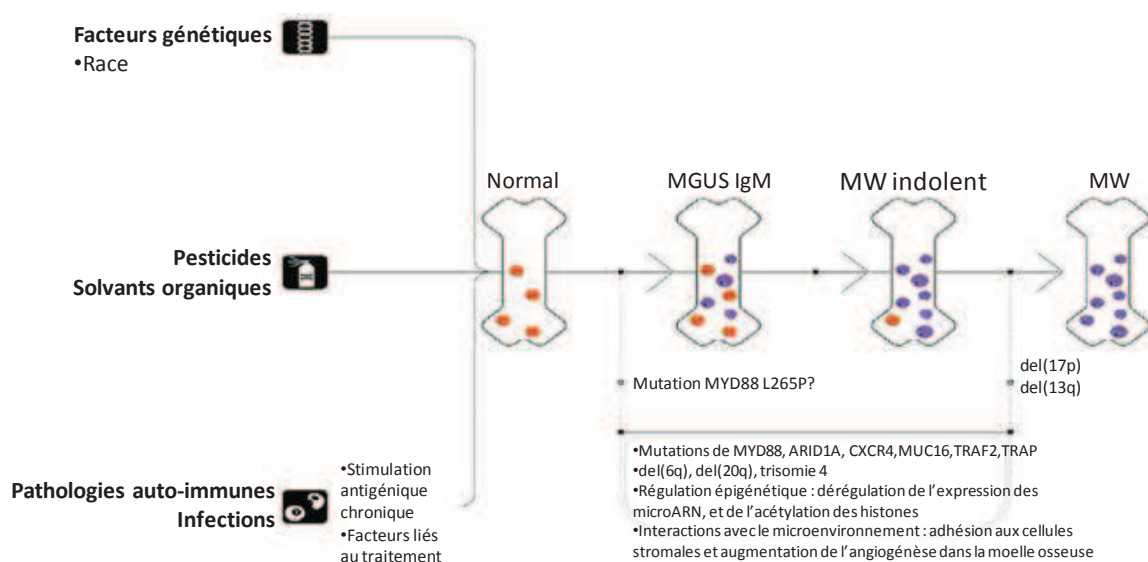


Figure 1 : Modèle des mécanismes à l'origine du développement et de la progression des MGUS à IgM. La progression d'une MGUS à IgM vers une macroglobulinémie de Waldenström (MW) symptomatique nécessite une série de changements génétiques (mutations activatrices, inactivatrices et anomalies chromosomiques) et des interactions altérées avec le microenvironnement. Il en résulte une décroissance progressive des cellules B normales (en orange) et une augmentation du pool de cellules B clonales (en violet). D'après van de Donck⁸.

2. Nature de l'association

L'idiotype de la gammopathie monoclonale peut être dirigé contre un antigène du soi, ce qui va provoquer une maladie auto-immune. L'expression clinique pourra alors être une anémie hémolytique, un purpura thrombopénique, ou une neuropathie périphérique. D'autres mécanismes sont à l'origine de neuropathies, comme un dépôt d'Ig, comme l'amylose, ou une atteinte paranéoplasique. La fréquence des gammopathies monoclonales et des neuropathies augmentant avec l'âge, il faudra toujours s'évertuer de prouver **le lien de causalité** entre les deux, grâce à un faisceau d'arguments tant cliniques qu'électrophysiologiques, voire histologiques.

Chez les patients suivis pour une dysglobulinémie monoclonale, la prévalence d'une neuropathie est élevée : un tiers des patients suivis pour myélome multiple et 45% en cas de maladie de Waldenström¹⁰ ; 17% des sujets atteints d'amylose systémique ont une neuropathie périphérique^{11,12}. Dans le cas des MGUS, la fréquence des neuropathies varie entre 16 et 36%¹³⁻¹⁵. La prévalence d'une gammopathie monoclonale chez des patients souffrant d'une neuropathie périphérique dite idiopathique est de 5 à 10%¹⁶, dont 10% ont une pathologie hématologique maligne¹⁷, le plus souvent en lien avec une IgM (50% des cas).

Trente à 60% des neuropathies associées à une gammopathie IgM présentent des anticorps anti-MAG¹⁷⁻¹⁹. Ce taux augmente à 70% si le phénotype de la neuropathie est celui d'une DADSN². En cas d'IgG et d'IgA, le lien de causalité est plus difficile à mettre en évidence.

3. Classification

On distingue :

1. Les neuropathies de mécanisme **dysimmunitaire** comprenant :

- La **neuropathie anti-MAG**, liée à une dysglobulinémie IgM
- Le syndrome **CANOMAD**, pour *Chronic Ataxia Neuropathy, Ophthalmoplegia, Monoclonal IgM protein, cold Agglutinins and Disialosyl antigangliosid antibodies* (GD3, GQ1b, GD1b and GT1b).

- Les polyradiculonévrites chroniques associées à une gammopathie IgM, A ou G, sans anticorps identifié.
 - Le syndrome **POEMS** associe une polyneuropathie subaiguë et sévère, une organomégalie, une endocrinopathie, une gammopathie monoclonale à IgG ou A (myélome, plasmocytome ou MGUS), et des modifications cutanées. Le diagnostic repose en partie sur l'élévation du taux sérique du *vascular endothelial growth factor (VEGF)*²⁰.
2. Les neuropathies avec **cryoglobulinémie**. La physiopathologie de l'atteinte neuropathique comporte plusieurs versants : liée soit à l'activité anticorps anti-MAG ou anti-glycolipide portée par la cryoglobuline (type 1 surtout), soit aux dépôts de complexes immuns circulants générant une vascularite touchant les vaisseaux de petits et moyens calibres (multinévrite, neuropathie sensitive longueur-dépendante ou neuropathie des petites fibres, atteinte rénale, purpura vasculaire), soit, enfin, à la précipitation intravasculaire de cryoglobuline (thrombi dans vaisseaux de petit calibre).
 3. **Les neuropathies par dépôt d'amylose primitive**, caractérisée par le dépôt extracellulaire de fragments de chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines adoptant une configuration en feuillets β -plissés.
 4. Les neuropathies par **infiltration** du nerf par des cellules malignes dans les lymphomes malins non-Hodgkiniens
 5. Les neuropathies "hors classes", pour lesquelles le lien avec la gammopathie est difficile à déterminer.

C. Physiopathologie

Les patients atteints d'une neuropathie anti-MAG ont une prolifération clonale de cellules B avec production d'une immunoglobuline de type G ou M, capable de se fixer sur un antigène neuronal, la MAG. Malgré le faible nombre de lymphocytes B présents dans le système nerveux périphérique (SNP), ceux-ci parviennent à activer la cascade du complément et à détruire les interactions cellulaires. Cette action médiée par l'anticorps semble suffire au développement de la pathologie, indépendamment des cellules T par exemple^{21,22}.

Identifiée en 1982²³, la protéine MAG est une glycoprotéine membranaire de 100 kDa, appartenant à la famille des immunoglobulines, et au sous groupe des *siglec* (*sialic acid-binding Ig-like lectins*). Elle possède un domaine extracellulaire, formé de cinq séquences identiques entre elles, d'un domaine transmembranaire unique et d'un domaine cytoplasmique. Les cinq séquences extra-membranaires sont de type immunoglobuline et portent l'épitope HNK-1 (*human natural killer-1*) (figure 2).

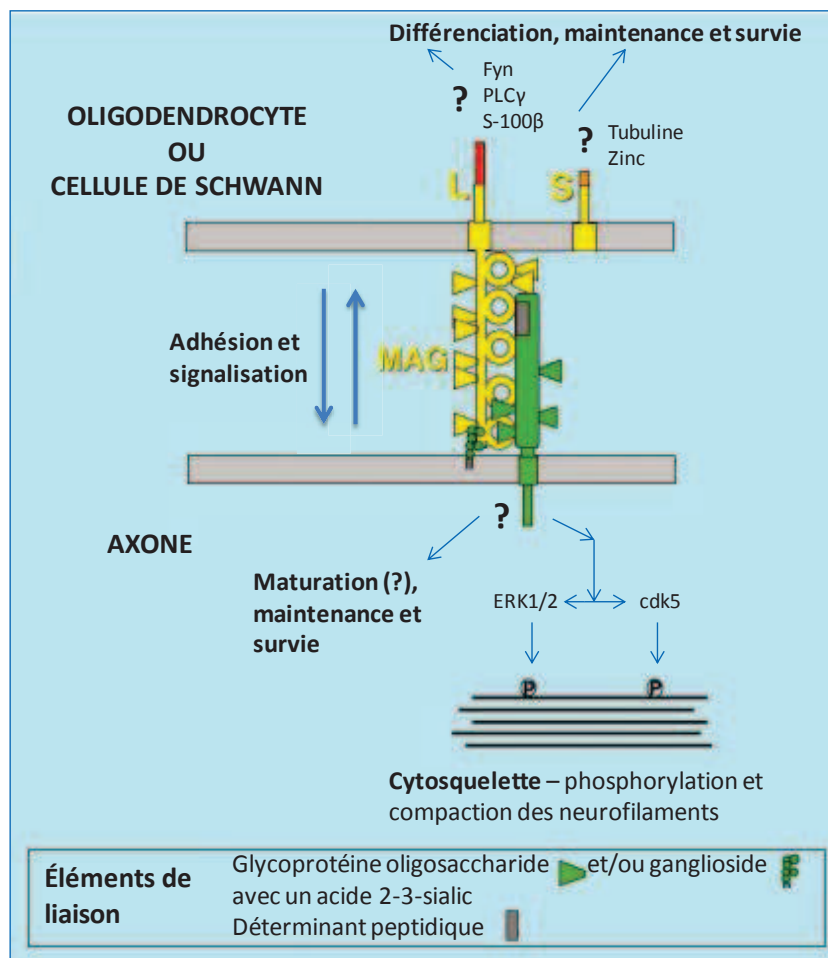


Figure 2 : Structure de la protéine MAG et voies de signalisation avec activation d'une kinase cycline-dépendante 5 (cdk5) et de kinases régulant le signal extracellulaire 1 & 2 (ERK1/2).

La MAG est produite par les cellules de Schwann et les oligodendrocytes. Elle représente moins de 1% des protéines myéliniques et prédomine dans le système nerveux central (SNC) (1% contre 0,1% dans le SNP). Elle est localisée sélectivement dans les membranes des oligodendrocytes périaxonaux des gaines non compactées de la myéline dans le SNC et au

niveau des incisures de Schmidt-Lanterman, des boucles paranodales et dans le mésaxone externe et interne²⁴ dans le SNP (figure 3).

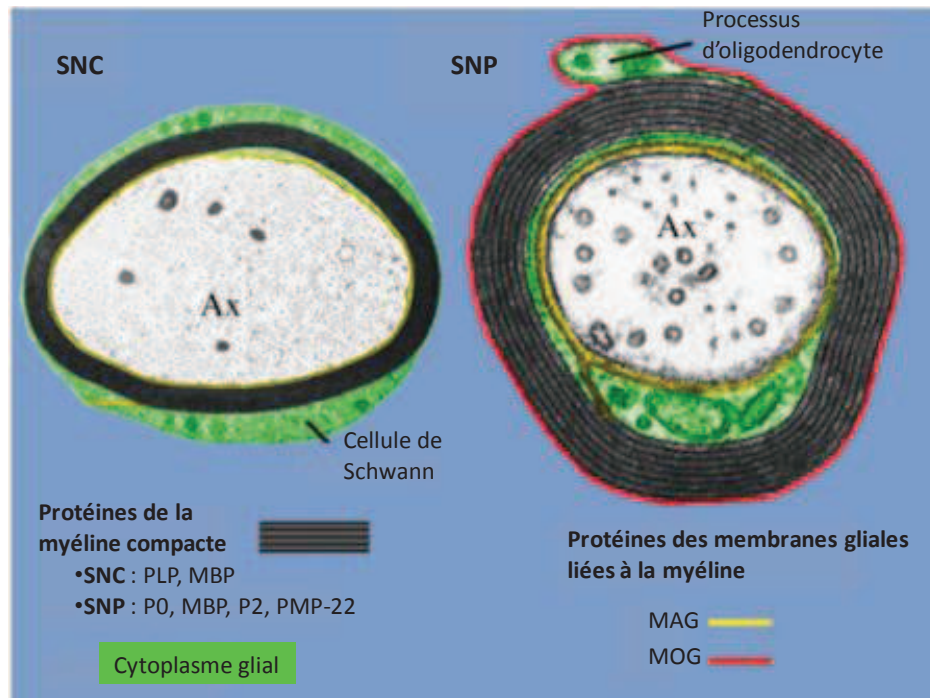


Figure 3 : Microscopie électronique des gaines de myéline du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) : localisation de MAG et des autres protéines de la myéline. La Protéine zéro (P0), la *myelin basic protein* (MBP), la protéine P2, et la *peripheral myelin protein-22* (PMP-22) sont localisées dans le SNP, tandis que la *proteolipid protein* (PLP) et MBP se situent dans le SNC. A l'inverse des protéines de la myéline compacte, MAG (en jaune) est localisée dans les membranes des cellules de Schwann périaxoniales et des oligodendrocytes des gaines de myéline des SNP et SNC. MAG intervient dans l'espace périaxonal et participe aux interactions entre la glie et l'axone. La *Myelin-oligodendrocyte glycoprotein* (MOG) (en rouge) est spécifique du SNC et située sur la surface extérieure des gaines de myéline et des oligodendrocytes, d'où elle est accessible aux composants de l'environnement « extérieur ». Ax : axone. Cette figure est adaptée de Quarles²⁴.

Ses fonctions seraient les suivantes²⁵ :

- Stabilisation des contacts entre les axones myélinisés et les processus gliaux²⁴.
- Formation de gaine de myéline morphologiquement intacte, de structure compacte. La MAG est d'ailleurs détectable dès les stades les plus précoces de la myélinisation²⁶, dans les membranes cellulaires schwanniennes non compactées, lors de leur spiralisation rapide autour des axones.
- Maintenance de la myéline au cours du temps dans le SNP, via la régulation d'autres protéines myéliniques, telles que la *myelin-binding protein* (MBP)²⁷.

- Maintien de l'espace extracellulaire en se fixant à la fois sur la membrane et les éléments du cytosquelette de la cellule de Schwann via sa fonction de molécule d'adhésion et l'épitope HNK-1, impliqué dans la reconnaissance cellulaire.
- Inhibition de la régénérescence axonale dans le SNC, via le corécepteur de la protéine Nogo-A (*Neurit outgrowth inhibitor A*), NgR (*Nogo-66 receptor*)²⁸.

In vitro, la surexpression ou la sous-expression de la MAG entraînent, respectivement, un accroissement ou une diminution de l'engainement des racines dorsales par les cellules de Schwann.

La MAG ne semble pas indispensable à la myélinisation. Des souris *knock-out* (KO) pour la MAG élaborent des gaines de myéline compactes mais développent des anomalies vers l'âge de neuf mois à type de dégénérescence myélinique, bulbes d'oignon et réduction du calibre axonal associée à des *tomaculi* (épaississement focal de la myéline en forme de saucisse). La MAG serait donc impliquée dans l'élaboration d'une interaction entre les cellules de Schwann et l'axone^{29,30}, permettant, entre autres, la maintenance de la myéline. Le phénotype de ces souris est peu sévère, probablement grâce en partie à la compensation de cette perte de fonction par d'autres molécules d'adhésion neuronale comme la N-CAM (*Neural Cell Adhesion Molecule*). Aucune maladie humaine n'est actuellement connue comme liée à une mutation du gène codant pour la MAG.

L'épissage alternatif du gène de la MAG, sur le chromosome 19, produit deux isoformes :

- L'isoforme le plus long, L-MAG (72 kDa), pourrait jouer un rôle dans la transduction du signal dans les cellules gliales et dans la formation des gaines de myéline dans le SNC. Elle prédomine donc lors du développement et est absente à l'âge adulte dans le SNP.
- Le petit isoforme, S-MAG (67 kDa), interviendrait dans le maintien de la structure tertiaire de la protéine et dans les interactions avec ses ligands cytoplasmiques. Son domaine cytoplasmique est lié au zinc et à la tubuline. S-MAG serait suffisant pour le maintien d'une structure axonale normale dans le SNP³¹.

D'autres isoformes ont été détectées *in vitro*, dont certains spécifiques de la myéline périphérique.

Des études ont montré un **lien pathogénique** entre la neuropathie et l'anticorps anti-MAG :

- un haut titre d'anticorps anti-MAG est le plus souvent associé à une neuropathie présentant des caractéristiques identiques
- les études histologiques montrent des dépôts d'anticorps anti-MAG et de complément dans les nerfs atteints par une démyélinisation segmentaire
- une démyélinisation médiée par le complément a pu être induite par l'injection intraneurale ou systémique d'anticorps anti-MAG IgM
- la baisse du taux d'anticorps anti-MAG est dans la majorité des cas associée à une amélioration clinique³², même si un bénéfice peut être observé sans diminution du titre³³.

Le rôle exact de l'anticorps anti-MAG reste à définir. Par exemple, une neuropathie sensitive a pu être observée chez des chats immunisés par le *sulfated-3-glucuronyl paragloboside* (SGPG), qui ont développé des anticorps anti-SGPG/MAG³⁴.

D. Éléments cliniques

1. Description clinique

La neuropathie anti-MAG prédomine chez les hommes d'une soixantaine d'années^{35,36} mais peut débuter dès l'âge de 50 ans. Elle se présente principalement sous la forme d'une neuropathie sensitive chronique³⁷. Ses caractéristiques cliniques sont les suivantes^{38,39} :

- **Atteinte sensitive prédominante se manifestant par des paresthésies des extrémités et une hypoesthésie distale à tous les modes.** Le premier symptôme est dans plus de trois quarts des cas une atteinte sensitive distale des membres inférieurs.
- Douleurs à type de brûlure ou d'étai au niveau des pieds puis des mains.
- **Ataxie** à la marche fréquente et souvent sévère.
- **Tremblement** postural et intentionnel des membres supérieurs⁴⁰, irrégulier et souvent asymétrique, plutôt de grande amplitude et de basse fréquence⁴¹. Il est présent chez environ 30% des patients et son origine est discutée.
- Aréflexie généralisée³⁶.

- Déficit moteur, occasionnant souvent un steppage. Il est habituellement tardif et modéré, accompagné d'une amyotrophie inconstante très retardée (environ 30% des patients).

La dysautonomie et l'atteinte des paires crâniennes est exceptionnelle. L'évolution est lentement progressive.

La présentation clinique ne varie pas en fonction de l'atteinte hématologique (MGUS ou macroglobulinémie de Waldenström)⁴² ou du taux d'anticorps anti-MAG.

Ce tableau diffère des PIDC par un âge de début plus élevé, une vitesse d'évolution plus lente, une atteinte sensitive symétrique prédominante en distalité sur les membres inférieurs.

2. Évaluation clinique

L'incapacité, la douleur et la qualité de vie sont des éléments primordiaux pour l'évaluation et le suivi de la neuropathie. Il n'existe pas d'échelles spécifiques pour les neuropathies associées aux gammopathies. Par extension, les échelles développées pour les PIDC sont utilisées. Un groupe de travail international a récemment publié des recommandations sur les échelles à utiliser⁴³ :

- Évaluation du niveau d'incapacité :
 - l'*INCAT Overall Disability Sum Score (INCAT)*⁴⁴ (tableau 15 en appendice) évalue la gêne au niveau des membres supérieurs et inférieurs dans la vie quotidienne pour les neuropathies périphériques dysimmunitaires.
 - *L'Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)* (figure 20 en appendice) est dérivée de l'*INCAT Overall Disability Sum Score*^{45,46}. Elle permet d'effectuer un suivi au long cours et est en partie corrélée avec la qualité de vie⁴⁷.
 - D'autres scores sont à l'étude, tel le *Rasch-Built Overall Disability Scale (R-ODS)*, évaluant 24 activités de la vie quotidienne⁴⁸.
- Atteinte sensitivomotrice
 - *INCAT sensory sumscore (ISS)*⁴⁹, évaluant l'atteinte sensitive (tableau 16 en appendice)

- Score d'ataxie (0 = pas d'ataxie, 1 = oscillations légères, 2 = oscillations marquées, 3 = ataxie sévère)
- gradation de la force motrice par le *Medical Research Council* (MRC)⁵⁰
- Évaluation de la qualité de vie :
 - *Medical outcome Study 36-item short-form health status scale* (SF-36)⁵¹
 - *Patient Global Impression of Change* (PGIC)

Des échelles non spécifiques sont également utilisées, tel le Score de Rankin modifié (mRS)⁵² (tableau 17 en appendice) pour l'autonomie globale, ou l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) pour la douleur.

E. Éléments paracliniques

1. Électroneuromyographie

Le profil électroneuromyographique (ENMG) est celui d'une neuropathie démyélinisante, c'est-à-dire remplissant les critères définis pour la PIDC⁵³, mais avec des caractéristiques spécifiques. Les observations électrophysiologiques feraient évoquer un processus débutant en distalité et d'évolution centripète, et non multifocal comme dans les PIDC^{38,54}. Le profil de l'ENMG est souvent évocateur du diagnostic, même en l'absence d'Ig monoclonale.

a) Étude des conceptions motrices

La principale caractéristique électrophysiologique est la prédominance distale des anomalies de la conduction motrice. Ainsi, **les latences motrices distales sont allongées** de façon disproportionnée par rapport au ralentissement de la vitesse de conduction motrice, de manière symétrique, au niveau des quatre membres. Une étude a montré qu'une latence distale supérieure à sept millisecondes sur le nerf ulnaire serait spécifique par rapport aux PIDC et aux neuropathies de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A)⁵⁵. Ces anomalies de la conduction motrice contrastent avec la discrétion ou l'absence du déficit moteur clinique.

L'index de latence terminale (*Terminal Latency Index : TLI*) permet de comparer la conduction motrice dans le segment distal par rapport à celle des segments proximaux. C'est le ratio de la latence calculée sur la latence mesurée⁵⁶ : distance distale entre le point de stimulation et la réception en millimètres divisée par la vitesse de conduction proximale en mètre par seconde sur la latence motrice distale en milliseconde. Il est inférieur à 0,25 en cas d'atteinte distale prédominante et valable sur quasiment tous les nerfs. Cet index permet en général de différencier les neuropathies anti-MAG des PIDC, où le ralentissement de la conduction motrice est à prédominance proximale, et des CMT1A^{38,57,58}, où le ralentissement est uniforme. Ainsi la présence d'un *TLI* inférieur à 0,25 dans au moins deux nerfs, en particulier le nerf médian et le nerf ulnaire⁵⁹, doit faire évoquer le diagnostic de neuropathie anti-MAG.

D'autres index, évaluant cet allongement distal de la latence de conduction motrice, sont en cours de validation, telle la latence résiduelle⁵⁵. Celle-ci calcule la différence entre la latence distale mesurée et le rapport entre la distance de conduction distale et la vitesse de conduction motrice distale.

L'amplitude des potentiels moteurs est diminuée au niveau des membres inférieurs, mais le plus souvent normale aux membres supérieurs. Il n'existe que très peu de blocs de conduction³⁹ ou de phénomènes de dispersion (allongement de plus de 15% de la durée du potentiel d'action proximal par rapport au potentiel d'action distal sur les nerfs médian et ulnaire et allongement de la durée supérieur à 25% pour le nerf fibulaire commun). Cependant, des blocs de conduction ont été produits de façon expérimentale par injection d'anticorps anti-MAG chez le chat⁶⁰.

Les latences des ondes F sont souvent allongées aux quatre membres.

b) Étude de la conduction sensitive

L'atteinte sensitive est précoce et marquée, prédominante sur les membres inférieurs, en particulier sur le nerf sural³⁸. Ainsi, les potentiels sensitifs sont souvent absents ou d'amplitude très réduite.

c) *Détection*

Une activité spontanée, à type de fibrillation électrique, peut être détectée, de même que des signes d'atteinte axonale avec activité de dénervation, mais rarement en début d'évolution.

2. Recherche d'anticorps

La recherche d'anticorps anti-MAG doit être réalisée devant toute neuropathie, en particulier démyélinisante, associée à une gammopathie. En effet, 67% des patients avec une neuropathie démyélinisante distale et symétrique associée à une gammopathie monoclonale IgM ont des anticorps anti-MAG². Si les résultats sont négatifs, une recherche d'autres anticorps doit être effectuée, comprenant les antigangliosides (anti-GM1, GD1a, GD1b, GM2, GQ1b et asialo-GM1)⁶¹.

Validée par une technique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*)⁶², ou plus rarement en Western Blot, la présence d'anticorps anti-MAG est spécifique d'une neuropathie démyélinisante. Ce test permet un dosage quantitatif de l'activité anti-MAG. Sa sensibilité est évaluée à 98% mais manque de spécificité pour des taux entre 1000 et 10 000 BTU (*Bühmann titer units*) en raison de réaction croisée entre la MAG et les gangliosides des nerfs périphériques⁶³. En effet, des titres faibles sont rencontrés dans certaines PIDC.

Le site antigénique contient l'épitope HNK-1, partagé par les glycoprotéines, les glycolipides et les glycosaminoglycanes dont la protéine P0, N-CAM, SGPG et *Sulfated-3-glucuronyl lactosaminyl paragloboside* (SGLPG). Environ 75% des patients avec présence d'anticorps anti-MAG réagissent également avec des anticorps anti-SGPG^{64,65}, mais avec une affinité 10 à 1000 fois inférieure⁶⁶. Ce glycolipide est présent uniquement dans le SNP.

3. Liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'étude du liquide céphalo-rachidien peut montrer dans 75 à 83% des cas une hyperprotéinorachie modérée (ne dépassant pas 2 g/L) sans réaction cellulaire³⁸. Une augmentation des gammaglobulines ou la présence de la protéine monoclonale dans le LCR est décrite.

La ponction lombaire peut être utile dans les cas de forme atypique ou lorsque la caractérisation électrophysiologique entre démyélinisation et atteinte axonale est difficile. Elle peut permettre de suggérer un phénomène dysimmunitaire. La présence de cellules malignes peut confirmer une infiltration lymphoproliférative³⁷.

4. Biopsie neuromusculaire

L'étude en **paraffine** ne montre habituellement pas d'anomalie. Néanmoins, des petits foyers de cellules lymphomonocytaires ont pu être observés dans quelques cas.

La technique d'**immunofluorescence directe** sur nerf congelé montre une localisation de l'Ig monoclonale (chaîne lourde et légère) au niveau de certaines gaines myéliniques qui persistent. L'Ig se fixe le plus souvent au niveau de la périphérie de la gaine et dans la région périaxonale^{67,68} (figure 4). Néanmoins, la myéline compacte est aussi marquée car les protéines de cette myéline, P0 et PMP22 (*peripheral myelin protein 22*), expriment aussi l'épitope commun avec la MAG, HNK-1. L'immunomarquage anti-IgM de disposition périneurale n'est pas spécifique et donc rencontré dans d'autres neuropathies.

En **microscopie optique**, une diminution significative des fibres myélinisées, en particulier de grand diamètre, est constatée. En effet, associée à des lésions de démyélinisation-remyélinisation avec présence de gaines de myéline anormalement fines par rapport au diamètre axonal, une atteinte axonale d'intensité variable est observée. De plus, en fonction de l'ancienneté de l'évolution, peuvent s'observer d'assez nombreuses formations schwanniennes en bulbe d'oignon autour des fibres en voie de remyélinisation. Il en résulte un espacement des neurofilaments⁶⁷.

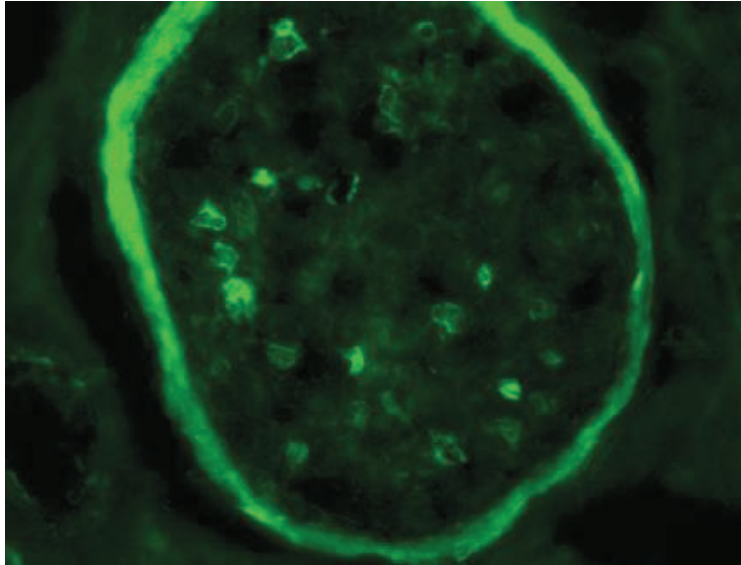


Figure 4 : Dépôts d'IgM sur les gaines de myéline en immunofluorescence sur une biopsie d'un nerf sural.

En **microscopie électronique**, les lésions caractéristiques, presque constamment retrouvées, sont des élargissements irréguliers des lamelles myéliniques, souvent les plus périphériques⁶⁹ (figure 5). On peut néanmoins les retrouver dans d'autres neuropathies démyélinisantes, comme le syndrome de Guillain-Barré. Les lignes denses majeures sont anormalement espacées du fait de la dilatation régulière de leurs intervalles, qui contiennent alors un matériel finement granuleux. La ligne dense mineure disparaît ou apparaît dédoublée, conservant alors un rapport normal avec la ligne dense majeure. Ces aspects correspondent aux fibres myéliniques marquées positivement lors de l'immunofluorescence directe.

Les anticorps anti-MAG pourraient bloquer la compaction myélinique par l'intermédiaire des molécules d'adhésion cellulaire, entraînant un dysfonctionnement des interactions entre les cellules de Schwann et l'axone.

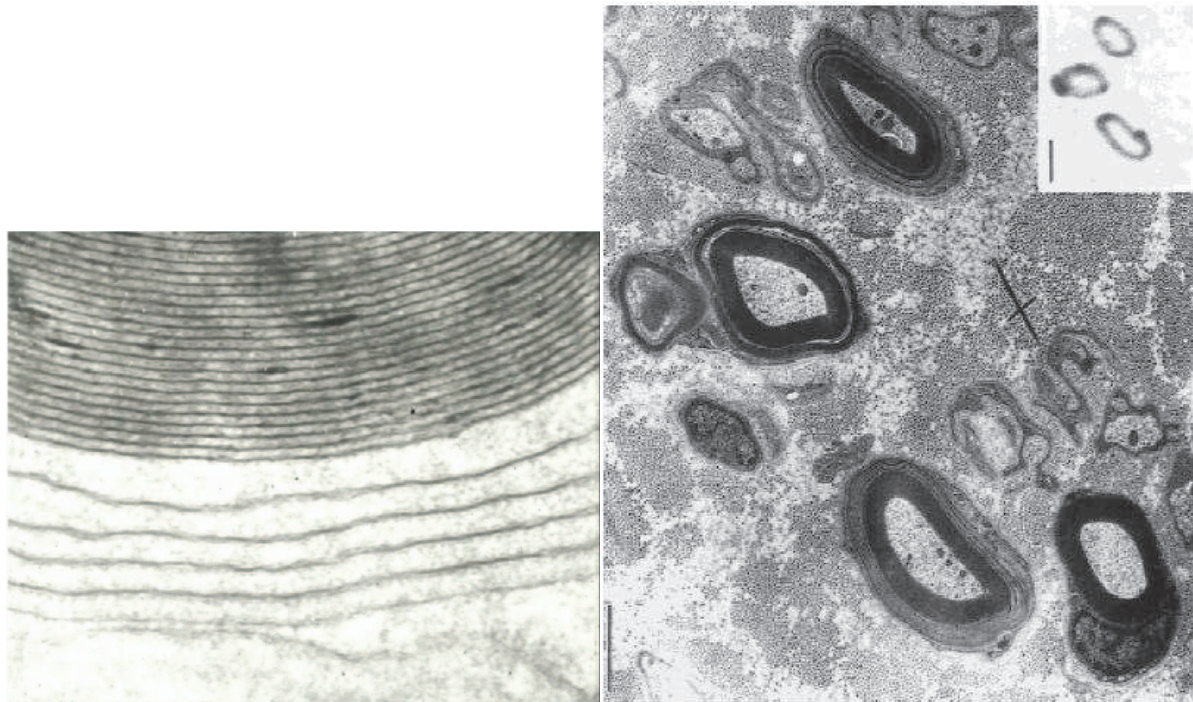


Figure 5 : Biopsie nerveuse d'un nerf sural externe d'un patient avec des anticorps anti-MAG montrant un espacement des lamelles de myéline en microscopie électronique. Photo de droite : trois gaines de myéline adjacentes montrent un élargissement caractéristique, et sont marquées avec de l'IgM humain (encadré en haut à droite), alors que la quatrième gaine en bas à droite ne montre pas cet élargissement et ne fixe pas l'IgM, suggérant la pathogénicité de l'IgM anti-MAG. La barre d'échelle correspond à 2 μm sur la microscopie électronique et 4 μm dans l'encadré. (Modifié à partir de Mendell⁶⁹).

La réalisation d'une biopsie neuromusculaire, en général du nerf sural et du muscle court péronier latéral, est indiquée uniquement en cas de doute diagnostique, pour la recherche de diagnostics différentiels, en particulier une amyloïdose, une vascularite (telle que la cryoglobulinémie), une infiltration nerveuse lymphoproliférative, ou lorsque la recherche d'anticorps anti-MAG est négative³⁷.

5. Explorations hématologiques

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires permettent de faire le diagnostic de gammopathie monoclonale avec la caractérisation de la chaîne lourde et légère. Le bilan initial évalue le stade de malignité, entre MGUS et maladie de Waldenström, et comprend une numération sanguine complète, une évaluation de la fonction rénale, un dosage de la calcémie et du taux d'albumine, un typage lymphocytaire, un myélogramme et une biopsie ostéomédullaire. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien

recherche des adénopathies profondes et une organomégalie. Ces examens ne sont pas indiqués en cas d'espérance de vie très limitée en raison de l'âge ou des comorbidités⁸.

F. Pronostic

Le pronostic présente deux versants : celui fonctionnel de la neuropathie et le risque évolutif de la gammopathie.

On estime que 24 à 35 % des patients seront gênés dans leur vie quotidienne après cinq à dix ans d'évolution de la neuropathie et 50% à quinze ans, selon trois études (50 patients au total)⁷⁰⁻⁷². Les deux gênes fonctionnelles principales sont, d'une part, les douleurs et les tremblements qui peuvent être invalidants, et d'autre part, l'ataxie, qui peut entraver sérieusement la marche et occasionner des chutes. Une aide à la marche était nécessaire pour 25% des patients après une durée d'évolution moyenne de 11,8 ans d'évolution et un patient était incapable de marcher dans l'étude menée par Nobile-Orazio⁷⁰. Un tremblement invalidant des membres supérieurs était présent chez 20% des patients. Le taux de décès était de 28 à 32%, en moyenne après cinq à dix ans d'évolution. Aucun décès n'était directement lié à la neuropathie.

Le **risque de transformation maligne des MGUS** avec ou sans neuropathie associée semble être identique, entre 22 et 26% à 15 ans^{17,73}, soit environ 1,5% par an⁷⁴. Ce risque dépend directement du taux d'immunoglobuline et des caractéristiques biologiques des cellules anormales sur la biopsie ostéomédullaire. A l'inverse, une régression de la gammopathie peut être observée chez 3 à 5% des patients avec une MGUS⁸. Une réduction de 45% de la survie à 15 ans des patients avec une MGUS est observée par rapport à la population du même âge⁷⁵.

Les facteurs de mauvais pronostic de la maladie de Waldenström comprennent un âge élevé, un taux bas de plaquettes et d'hémoglobine, un taux élevé de la β 2-microglobuline et du pic monoclonal⁶. La survie médiane globale après le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström est de 60 à 120 mois⁷⁵.

Des complications non directement liées à l'Ig monoclonale ont été identifiées. Ainsi, le risque d'infection est doublé du fait d'une fréquente hypogammaglobulinémie associée, de

même que la fréquence d'ostéoporose⁷⁶. Une augmentation des pathologies malignes est également observée dans cette population, aussi bien hématologiques (de la lignée myéloïde) que non-hématologiques (figure 6)⁸. Une hyperviscosité avec toutes les complications qu'elle amène peut apparaître pour des taux d'IgM supérieurs à 30 g/L⁷⁷.

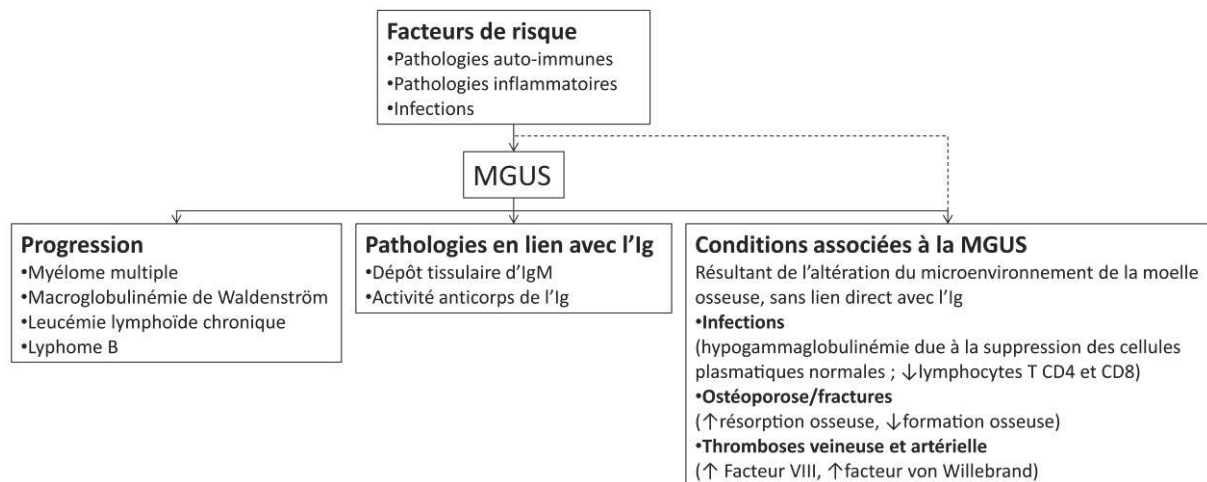


Figure 6 : Association des MGUS avec d'autres pathologies. D'après van de Donck⁸. Ig : immunoglobuline.

G. Prise en charge

La présence d'une double pathologie, hématologique et neurologique auto-immune, a beaucoup influencé les stratégies de prise en charge. La gammopathie était souvent connue lors du début de la neuropathie, et les traitements habituellement utilisés par les hématologues ont donc été testés en premier.

1. Suivi hématologique

Dans le cadre des MGUS, un suivi biologique régulier, à très long terme, est nécessaire afin de surveiller la survenue d'une transformation maligne. Un traitement spécifique hématologique est indiqué lorsque la masse tumorale est importante

(organomégalie ou adénopathies volumineuses), par une combinaison de chimiothérapies, ou lorsque la maladie devient symptomatique (anémie, hypercalcémie, syndrome d’hyperviscosité). Les manifestations « auto-immunes » sont le plus souvent traitées par une monothérapie de type rituximab^{6,8}. La stratégie de prise en charge de la macroglobulinémie de Waldenström est résumée dans la figure 7, à partir des recommandations de la *Mayo Clinic*^{6,78}.

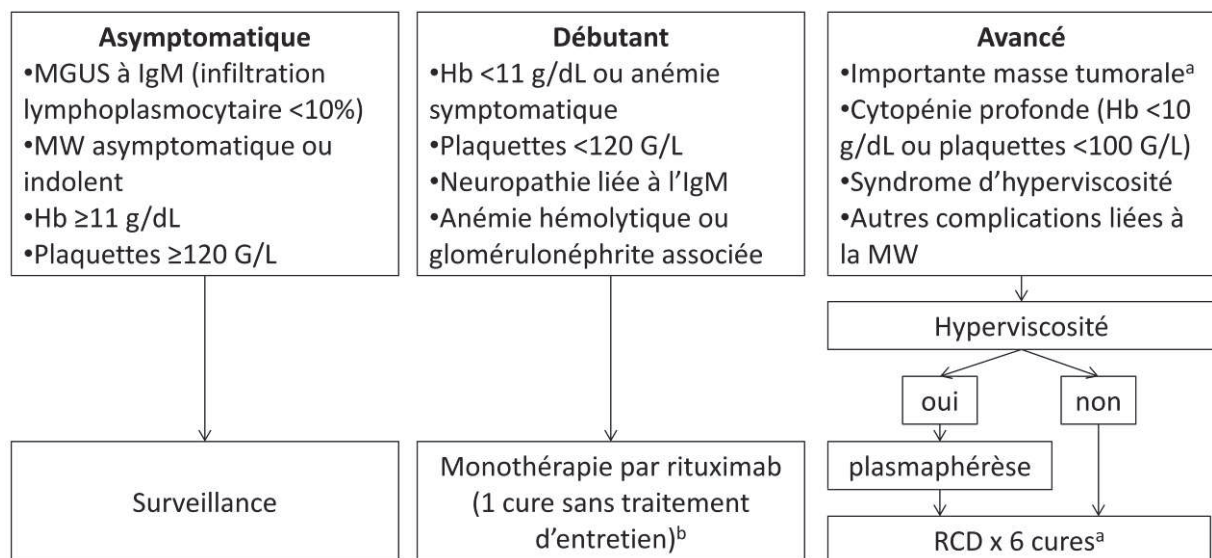


Figure 7 : Stratégies de prise en charge des macroglobulinémies de Waldenström (MW) nouvellement diagnostiquées selon le consensus de la *Mayo Clinic*^{6,78}. Hb : hémoglobine ; RCD : rituximab + cyclophosphamide + dexaméthasone ; ^a : greffe de cellules souches si éligible ^b : plasmaphérèse si hyperviscosité pendant le traitement.

2. Traitement de la neuropathie

A côté des traitements symptomatiques, comme les antalgiques et la kinésithérapie, un traitement étiologique est souvent nécessaire. La faible efficacité des traitements différencie cette neuropathie des autres neuropathies dysimmunitaires chroniques. Plusieurs schémas thérapeutiques ont été testés mais il n’existe pas à ce jour de réel consensus sur le choix de la molécule à utiliser en première intention^{37,79}.

a) Les échanges plasmatiques

Une revue d'études non contrôlées et de cas rapportés a montré une efficacité temporaire des échanges plasmatiques sur le plan fonctionnel chez 50% des 45 patients traités (nombre d'échanges non précisé)⁷⁰. Deux autres études randomisées n'ont pas retrouvé ces résultats. La première comportait 33 patients avec activité anti-MAG et montrait que l'association échanges plasmatiques et chlorambucil n'apportait pas de bénéfice par rapport au chlorambucil seul³³. La seconde montrait un intérêt des échanges plasmatiques dans les neuropathies associées à une gammopathie IgG et IgA mais non pour les dix patients avec IgM (quel que soit le statut des anticorps anti-MAG)⁸⁰. Une amélioration du score de Rankin modifié a été observée chez huit patients sur 20, après une ou plusieurs séries de cinq échanges dans une étude rétrospective⁸¹.

b) Corticostéroïdes

L'efficacité d'un traitement par corticostéroïdes au long cours ou en bolus est controversée. La corticothérapie a montré une amélioration d'un point sur les scores fonctionnels chez environ 50% des 27 patients recensés (schéma thérapeutique non disponible) mais surtout en association avec d'autres traitements dans une revue de séries et de cas rapportés⁷⁰. Les effets indésirables de la dexaméthasone à haute dose par voie intraveineuse, notamment psychiatriques, chez trois des six patients traités pour une gammopathie monoclonale n'étaient pas acceptables au regard de l'efficacité⁸². Aucun patient sur huit n'a été amélioré par une corticothérapie orale à la dose de 60 mg par jour pendant au moins deux mois dans une étude rétrospective⁸¹.

c) Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo, comprenant 22 patients avec neuropathie démyélinisante associée à une IgM monoclonale, a mis en évidence une amélioration chez environ 50% des patients à quatre semaines⁸³. Onze patients avaient une

activité anti-MAG mais celle-ci n'influçait pas l'efficacité du traitement. Une autre étude randomisée en double aveugle contre placebo n'a montré un bénéfice que pour deux patients sur 11, de manière non significative par rapport au placebo⁸⁴. Une étude rétrospective a montré une efficacité après une cure sur le score de Rankin modifié chez trois patients sur 19⁸¹.

d) Interféron α

L'interféron α n'a pas prouvé son intérêt, notamment dans une étude randomisée contre placebo menée chez 24 patients avec neuropathie anti-MAG⁸⁵. Les mêmes auteurs avaient pourtant montré une diminution des symptômes sensitifs à six mois chez huit patients sur dix avec l'interféron comparé aux immunoglobulines⁸⁶. Une étude rétrospective montrait une amélioration du score de Rankin modifié seulement chez un patient sur les huit traités⁸¹.

e) Traitements immunosuppresseurs

Le chlorambucil a été utilisé pour traiter la gammopathie monoclonale et a montré une efficacité sur la neuropathie chez environ un tiers des patients, selon une revue des cas rapportés dans la littérature⁸⁷.

Plusieurs études ont porté sur l'utilisation du cyclophosphamide. Une étude randomisée en double aveugle contre placebo, avec pour schéma thérapeutique du cyclophosphamide oral mensuel pendant six mois associé à la prednisolone⁸⁸, a montré des effets positifs sur ses critères secondaires, le MRC et les scores d'atteinte sensitive, d'ataxie et neurophysiologiques, chez 17 patients. Une étude rétrospective a montré une amélioration du score de Rankin modifié chez trois des six patients traités par voie intraveineuse⁸¹. Le cyclophosphamide a montré une efficacité en association dans trois études ouvertes, l'une avec une corticothérapie⁸⁹, les autres avec des échanges plasmatiques^{32,81}, chez 25 à 100% des patients, mais non seul.

La fludarabine a montré une efficacité sur le score de Rankin modifié chez cinq patients sur 16 atteints de neuropathie associée à une IgM monoclonale sans information sur le statut anti-MAG à un an dans une étude ouverte⁹⁰ et chez deux patients sur deux sur l'ISS⁹¹.

L'azathioprine n'a pas permis d'améliorer le score de Rankin modifié chez les deux patients traités par 2mg/kg/jour pendant six mois, dans une étude rétrospective⁸¹.

L'utilisation de la cladribine, du mycophénolate, du melphalan, de la ciclosporine ou de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été rapportée dans des petites séries, avec des effets divers^{92,93}.

f) Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal IgG chimérique homme/souris dirigé contre la protéine membranaire CD20 des lymphocytes B. Il permet une déplétion de ces cellules de la circulation périphérique avec un retour au taux pré-thérapeutique au bout d'un an⁹⁴. Une baisse des IgM est généralement observée, les autres immunoglobulines restant relativement stables. C'est grâce à ces propriétés que le rituximab a été proposé dans les neuropathies anti-MAG.

L'effet indésirable principal à court terme est la réaction immuno-allergique liée à la première injection⁹⁵. Ce traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne non contrôlée. Le rituximab n'ayant pas d'action sur les lymphocytes T, les infections opportunistes restent peu fréquentes. Cinquante-sept cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients traités par rituximab pour un syndrome lymphoprolifératif (incidence <1/10 000)⁹⁶.

Le rituximab a été administré chez des patients avec neuropathie anti-MAG dans plusieurs essais en ouvert à la posologie d'une perfusion intraveineuse de 375 mg/m² hebdomadaire pendant quatre semaines (soit quatre perfusions)^{94,97-99} et dans une étude¹⁰⁰ à double dose, soit quatre perfusions hebdomadaires de 750 mg/m² (tableau 1). Ces études ont toutes montré une bonne tolérance. L'efficacité du rituximab est retardée, essentiellement visible six à 12 mois après administration. Les scores sensitifs sont améliorés chez 50 à 80% des patients, et la cotation de la force musculaire chez 60% des patients. Les résultats sur les scores d'incapacité sont très variables selon les études : entre 0 et 54% de patients améliorés. Le taux de l'IgM monoclonale est réduit de 30 à 74% et celui de l'anticorps anti-MAG de 44 à 87%. Une étude randomisée contre placebo chez des patients avec neuropathie anti-MAG a montré une amélioration au huitième mois du score d'incapacité chez quatre sur 12 des patients traités par

rituximab contre zéro sur 13 sous placebo¹⁰¹ mais ces résultats ne sont pas significatifs en intention de traiter. L'étude multicentrique RIMAG (*Rituximab Versus Placebo in Polyneuropathy Associated With Anti-MAG IgM Monoclonal Gammopathy*), randomisée contre placebo¹⁰², n'a pas montré d'amélioration significative à 12 mois du critère principal, le score de déficit sensitif *INCAT Sensory Sumscore* (ISS). Mais une amélioration significative de plusieurs critères secondaires était observée : score d'incapacité INCAT, échelles d'autoévaluation, échelles de qualité de vie.

Une étude montrait une amélioration d'au moins 10% sur les différents paramètres électrophysiologiques chez un peu moins de la moitié des patients⁹⁴. Un cas de diminution de la dispersion temporelle sur un potentiel d'action moteur a été décrit (mais ce phénomène est rare dans les neuropathies anti-MAG)¹⁰³.

Des cas d'aggravation précoce de la neuropathie avec une augmentation paradoxale et transitoire du taux d'anticorps anti-MAG ont été rapportés^{99,104-106}. Cette aggravation pourrait s'expliquer par une libération d'anticorps par des lymphocytes B lysés et par l'altération transitoire de mécanismes de régulation de l'auto-immunité, dont l'augmentation de cellules produisant de l'interleukine 6¹⁰⁴. Ces phénomènes sont à rapprocher des syndromes de lyse tumorale et de l'augmentation du taux d'IgM qui surviennent dans les trois premiers mois d'un traitement par rituximab d'une maladie de Waldenström¹⁰⁷. Plusieurs patients se sont améliorés par la suite¹⁰⁵.

L'association du rituximab avec une chimiothérapie (dexaméthasone, cyclophosphamide et/ou fludarabine) montrait chez 45 patients un délai médian d'efficacité raccourci (de 9,5 à 5 mois) par rapport à une monothérapie par rituximab¹⁰⁸. Le taux de réponse était identique dans les deux groupes, aux alentours de 80%. Une autre étude en ouvert a montré une réduction à trois ans du score INCAT, des taux d'anti-MAG et d'IgM chez quatre patients sur cinq traités par rituximab et fludarabine pendant trois à six cures mensuelles¹⁰⁹. Ces combinaisons doivent néanmoins être réservées aux formes sévères avec un score de Rankin modifié supérieur à 3 et un bon état général au vu des lourdes complications de ces traitements.

Auteurs, année de publication Type d'étude	Effectif (nombre de patients)	Suivi (mois)	Résultats (Critère principal en gras)
RIMAG - Léger, 2013 ¹⁰² randomisé vs placebo Critères : ISS \geq 4, EVA $>$ 4, ataxie \geq 2	54 patients - 26 R - 28 placebo	12	Amélioration ISS : 0 (0%) Amélioration INCAT dans groupe R en per protocole Diminution taux anti-MAG 13 000 BTU
Hospital, 2013 ¹⁰⁸ rétrospectif	45 patients - 19 R+IS - 26 R	30 (4-76)	mRS : amélioration chez 16 (84%) R+IS et 21 (80%) R Temps de réponse médian 5 mois (2-20) groupe R+IS vs 9,5 (3-33) groupe R Réponse chez 2 patients à R+IS n'ayant pas répondu à R Amélioration ENMG chez 23 réponders
Delmont, 2011 ⁹⁷ prospectif en ouvert	6	9	ONLS : diminution chez 3 patients/6 (50%) ISS : diminution chez 5 patients/6 MRC : diminution chez 4 patients/6 Pas de facteur prédictif de la réponse au traitement Diminution taux anti-MAG 44% Diminution taux IgM 31% Pas de modification ENMG
Dalakas, 2009 ¹⁰¹ Randomisé vs placebo, double aveugle Critère : INCAT \geq 1	26 patients - 13 R - 13 placebo	8	Amélioration INCAT chez 4 patients/13 (31%) Positif si exclusion 1 patient INCAT 0 à l'inclusion Diminution significative du 10m <i>walk-time</i> Diminution taux anti-MAG 50% Diminution taux IgM 34%
Niermeijer, 2009 ⁹⁸ prospectif en ouvert	6	16,8 (12-24)	Amélioration INCAT chez 0 patients (0%) Amélioration score sensitif 3 patients/6 Amélioration MRC 4 patients/6 Diminution taux IgM 16% Amélioration ENMG chez 1 patient
Benedetti, 2007 ⁹⁴ prospectif en ouvert	13	12	Amélioration sur \geq 2 échelles (MRC, INCAT, ISS) chez 8 patients (62%) ISS : amélioration chez 62% des patients MRC : amélioration chez 69% des patients INCAT : amélioration chez 54% des patients Diminution taux anti-MAG 87% Diminution taux IgM 39% Amélioration ENMG 50% patients
Renaud, 2006 ¹⁰⁰ prospectif en ouvert ; mêmes patients que Renaud 2003, 17 à 27 mois après	8	12	Amélioration NDS$>$2 points chez 4 patients (50%) Réduction NSS chez 2/7 patients Diminution taux anti-MAG 59% Diminution taux IgM 74% Amélioration ENMG chez 2 patients
Renaud, 2003 ⁹⁹ phase 2 prospective	9	12	Amélioration NDS chez 6 patients (66%) Réduction NSS chez 4/9 patients Diminution taux anti-MAG 52% Diminution taux IgM 58% Amélioration ENMG chez 7 patients/9
Pestronsk, 2003 ¹¹⁰ prospectif contrôlé	12 patients - 7 R - 5 non traités	24	24% amélioration force motrice$>$12%/6% groupe non traité Diminution taux anti-MAG 43% vs 11% groupe non traité Diminution taux IgM 74%

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population. R : groupe recevant du rituximab ; R+IS : traitement par rituximab et immunosuppresseur ; ISS : *INCAT Sensory Sum score* ; mRS : score de Rankin modifié ; RIMAG : *Rituximab Versus Placebo in Polyneuropathy Associated With Anti-MAG IgM Monoclonal Gammopathy* ; ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale* ; MRC : *Medical Research Council* ; INCAT : *INCAT Overall Disability Sum Score* ; ENMG : électroneuromyogramme ; NDS : *Neurological Disability Score* ; NSS : *Neurological Symptoms Score*.

3. Recommandations

Des recommandations de bonnes pratiques^{13,37} stipulent que pour les patients ayant un faible retentissement de leur neuropathie en l'absence d'une indication hématologique à un traitement, une prise en charge symptomatique est suffisante. En revanche, en cas de handicap chronique ou progressif, un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur s'avère nécessaire. Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ou les échanges plasmatiques peuvent être utilisés pour les patients se dégradant rapidement ou devant des tableaux de PIDC typiques, bien que le bénéfice puisse être de courte durée. En cas de handicap chronique, le rituximab n'a pas la préférence par rapport aux autres traitements dans les recommandations établies par les groupes de travail constitués de neurologues^{37,79}, contrairement à celles des sociétés d'hématologie^{6,8,111}, où il est indiqué en première intention.

III. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La neuropathie anti-MAG est décrite dans la littérature comme un groupe plutôt homogène de patients, en comparaison avec les neuropathies associées aux IgA et G. Elle se présente souvent par une neuropathie sensitive prédominante en distalité et aux membres inférieurs avec une ataxie d'évolution progressive. Néanmoins, des tableaux non typiques sont rapportés dans la littérature, comme un déficit moteur ou des douleurs dès le début de la maladie, ou une aggravation clinique rapide, soulignant la diversité clinique de cette pathologie. L'ENMG apporte en général une aide précieuse dans la démarche diagnostique et il est recommandé de doser les anticorps anti-MAG devant toute polyneuropathie démyélinisante sensitivomotrice. Une autre problématique essentielle de la neuropathie anti-MAG est l'évolution à long terme et l'apparition d'un handicap. La question sous-jacente de la faible efficacité des traitements habituels des neuropathies dysimmunitaires rend la prise en charge et l'information du patient complexe. En effet, tous les essais thérapeutiques ont montré des résultats mitigés, y compris pour le rituximab. Devant ce manque d'études concluantes sur la stratégie de prise en charge, le clinicien doit prendre en compte l'évolution clinique individuelle pour décider avec le patient du moment opportun pour instaurer un traitement et du choix de la molécule. La recherche de facteurs pronostiques et la définition de profils électrocliniques pourraient permettre d'identifier précocement les patients nécessitant un traitement, puis de construire de futurs essais thérapeutiques en fonction de ces éléments.

Nous nous proposons donc de décrire une cohorte normande de patients atteints de neuropathie anti-MAG, sur le plan clinique, électroneurophysiologique et thérapeutique, et d'essayer d'identifier des profils électrocliniques qui auraient des évolutions à long terme et des réponses au traitement distinctes. Nous évaluerons également le comportement des anticorps anti-MAG et des IgM après réalisation d'un traitement, comme éventuels marqueurs d'efficacité. Cet état des lieux permettra d'évaluer nos pratiques et pourra constituer une première étape de recueil avant de participer à une base de données nationale.

IV. PATIENTS ET MÉTHODES

A. Type de l'étude

Nous avons mené une étude de cohorte descriptive, rétrospective multicentrique en Normandie. Les patients étaient issus des centres suivants : les services de Neurologie et de Neurophysiologie du Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Rouen, le service de Neurologie du Groupe Hospitalier du Havre (GHH), le service de Neurologie du CHU de Caen, le service d'Hématologie du Centre Henri Becquerel de Rouen et les consultations de neurologues libéraux à Rouen et à Dieppe.

B. Population

Pour être inclus, les patients devaient présenter une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale IgM avec une activité anti-MAG. Le taux d'anticorps anti-MAG devait être supérieur à la limite définie par le laboratoire et à un taux considéré comme spécifique, soit 10 000 BTU. Étaient exclus les patients présentant une autre pathologie considérée comme pouvant être responsable de la neuropathie.

C. Données recueillies

Les données étaient issues des dossiers médicaux ou fournies par le neurologue référent. Concernant la neuropathie, nous avons recueilli, pour chaque patient, les données suivantes : la date et le mode de début de la neuropathie (aigu si l'installation évoluait sur quelques jours, subaigu sur quelques semaines et chronique sur plus de trois mois), les symptômes présentés, à savoir un déficit sensitif ou moteur, des douleurs, une ataxie, un tremblement ou un trouble du système nerveux autonome. Nous avons calculé le score INCAT, le score ONLS, le score ISS, et le score de Rankin modifié (mRS), au moment du diagnostic et au cours du suivi, dès que cela était possible, à partir des données cliniques des

dossiers. Une modification d'un point de l'une de ces échelles était considérée comme significative. Pour nous affranchir de la durée de suivi, nous avons calculé l'évolution annualisée du score ONLS, définie par la différence entre le score ONLS final et initial divisée par la durée de suivi en année.

Les ENMG étaient réalisés dans le service de Neurophysiologie du CHU de Rouen ou par le neurologue référent. Pour chaque ENMG étaient extraits les résultats suivants :

- pour la conduction motrice : la latence distale, l'amplitude des potentiels d'action, la vitesse de conduction, la durée du potentiel d'action, la présence de blocs de conduction et la latence de l'onde F, sur les nerfs fibulaires communs, médians et ulnaires.
- pour la conduction sensitive : l'amplitude des potentiels d'action et la vitesse de conduction sur les nerfs radiaux en antidromique, suraux et médians.

Les critères de démyélinisation retenus³⁷ étaient l'allongement des latences distales motrices (>50% au dessus de la limite supérieure de la normale) pour deux nerfs, ou une diminution de la vitesse de conduction motrice pour deux nerfs (>30% en dessous de la limite inférieure de la normale, soit <40 m/s pour les membres supérieurs et <35 m/s pour les membres inférieurs en cas d'amplitude normale du potentiel d'action motrice, et <35 et 30 m/s respectivement en cas d'amplitude diminuée), ou une dispersion temporelle anormale sur deux nerfs (>30% au dessus de la limite supérieure de la normale). Une modification supérieure à 10% des mesures de l'ENMG était considérée comme significative.

Concernant l'activité anti-MAG, nous avons relevé tous les taux d'anticorps anti-MAG disponibles au moment du diagnostic et au cours du suivi.

Concernant la gammopathie monoclonale, nous avons noté la date du diagnostic, le type d'immunoglobuline monoclonale (chaîne lourde et légère), le taux de chaque Ig, le nombre de lymphocytes, les résultats de l'immunophénotypage lymphocytaire, du myélogramme, de la biopsie ostéo-médullaire et du scanner thoraco-abdomino-pelvien si réalisés lors du diagnostic. Nous avons relevé les variations des taux d'IgM, de lymphocytes au cours de l'évolution de la pathologie.

Tous les traitements réalisés étaient collectés, ainsi que leur efficacité et leurs effets indésirables. Un effet indésirable était considéré comme grave s'il entraînait la mise en jeu du

pronostic vital du patient, une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation, une incapacité ou une invalidité durable, selon la définition du Ministère de la Santé.

D. Analyse qualitative et quantitative, méthodes statistiques

Nous avons réalisé une analyse qualitative et quantitative des données cliniques et paracliniques. Une comparaison globale des valeurs moyennes des groupes a été effectuée au moyen d'un test non paramétrique de Kruskal-Wallis afin de tester l'hypothèse d'une différence entre groupes ou entre le début et la fin du suivi. Le logiciel Prism 4.02 (GraphPad Inc, San Diego, CA) était utilisé pour ces calculs. Une valeur de la p-value inférieure à 0,05 était considérée comme significative. Nous avons mené une étude de corrélation entre l'âge de début et le taux d'anticorps anti-MAG d'une part et l'ONLS initial, final, son évolution en fonction de la durée de suivi d'autre part, grâce au calcul du coefficient de corrélation linéaire.

V. RÉSULTATS

A. Population étudiée

Entre 1994 et 2014, 25 patients correspondaient aux critères d'inclusion.

Un patient présentait, préalablement au diagnostic de neuropathie anti-MAG, une neuropathie par hypersensibilité à la pression avec la délétion 17p11.2, caractéristique de cette pathologie. Devant l'évolution sévère inhabituelle de sa neuropathie, un nouveau bilan étiologique avait été réalisé et des anticorps anti-MAG à un taux de 10 327 BTU identifiés. L'ENMG révélait une atteinte sensitivomotrice démyélinisante des 4 membres avec des blocs de conduction moteurs. Devant la difficulté à analyser les données d'évolution clinique et électrophysiologique liée à ces deux pathologies évolutives, nous avons exclu ce patient de l'étude.

Les caractéristiques de la population incluse, soit 24 patients, sont rapportées dans le tableau 2.

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES	
Age moyen (années) (min-max)	73,8 (49-88)
Sex-ratio (Homme/Femme)	13/11
Age moyen de début neuropathie (années) (min-max)	65,3 (47-83)
Délai moyen de diagnostic (années) (min-max)	2,3 (0,5-10)
Durée moyenne d'évolution (années) (min-max)	7,9 (0,5-22)
Taux initial médian anti-MAG (BTU) (min-max)	91 788 (10 000-273 984)

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population. BTU : Bühlmann titers units.

Deux patients ont eu un premier dosage **d'anticorps anti-MAG négatif**, contrôlé positif sur un deuxième prélèvement. La première patiente avait des paresthésies des membres inférieurs depuis 5 ans quand le premier prélèvement a été réalisé et le contrôle est intervenu six mois plus tard, avec un taux de 26 000 BTU. Le deuxième patient a eu un dosage d'anticorps anti-MAG négatif devant un tableau de polyradiculonévrite subaiguë, contrôlé 14 ans plus tard positif à 694 118 BTU. Il était resté très corticodépendant sans modification de l'expression clinique neurologique au cours du suivi.

Seize patients (66,7%) avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire, en général une hypertension artérielle ou une hypercholestérolémie. Parmi eux, deux patients avaient une artérite oblitérante des membres inférieurs, dont un avec des lésions trophiques et deux autres avaient un diabète de type 2, traité en monothérapie par metformine, avec une hémoglobine glyquée à 7,2% pour l'un deux. Deux patients ont présenté un éthylysme chronique mais sevré depuis plusieurs années au début des symptômes.

Un patient avait été opéré à trois reprises du rachis : cure de hernie cervicale décompensée après un traumatisme (révélant les premiers symptômes de la neuropathie) puis d'un canal lombaire étroit quatre ans plus tard, puis ablation d'un chordome au niveau de la 11^{ème} vertèbre thoracique sans hypersignal médullaire. Ce patient a également bénéficié d'une gastrectomie partielle avec les suppléments vitaminiques nécessaires, dans le cadre d'une obésité, neuf ans après le début des symptômes neurologiques.

Des cancers avaient été traités avant le début des troubles neurologiques chez trois patients : un cancer du sein et du colon opérés sans chimiothérapie chez une patiente, un cancer de prostate opéré et un cancer de vessie traité par chimiothérapie et cystectomie dix-sept ans avant le début des symptômes neurologiques.

Trois patients présentaient une pathologie thyroïdienne substituée, avec des taux de TSH normaux au moment du diagnostic. Deux patients se plaignaient d'un syndrome sec clinique séronégatif (la biopsie des glandes salivaires était normale chez une patiente) et un patient avait eu un purpura thrombopénique idiopathique quelques mois avant le début de la neuropathie. Un patient avait reçu une antibiothérapie adaptée pour un érythème migrant avec sérologie de Lyme positive, un an avant le début des symptômes neurologiques.

Trois patients avaient des **antécédents familiaux** de neuropathie : le frère d'une patiente était traité pour une maladie de Waldenström avec cryoglobulinémie compliquée de neuropathie (à anticorps anti-MAG négatif), la sœur d'une patiente avait une neuropathie CMT1A (la recherche de la mutation était négative chez la patiente) et le fils d'un patient avait une neuropathie d'origine indéterminée.

B. Caractéristiques de la neuropathie

1. Données cliniques

Tous les diagnostics ont été portés par un neurologue devant des symptômes évocateurs de neuropathie, sauf pour un patient, chez qui le diagnostic de neuropathie a été porté en hématologie, devant des anomalies de l'examen neurologique systématique dans le bilan de gammopathie monoclonale.

Les premiers symptômes de la neuropathie sont décrits dans le tableau 3. La plainte initiale a été des paresthésies et/ou douleurs des pieds chez treize patients (54,2%), associées à une ataxie chez trois d'entre eux. Les paresthésies atteignaient l'extrémité des quatre membres pour deux patients (dont un avec une ataxie associé). Une ataxie isolée a été le mode de révélation chez un patient. La présentation clinique était atypique pour les sept autres patients (29,2%) :

- tableau de polyradiculonévrite subaiguë pour deux patients
- révélation après une chirurgie de hernie discale cervicale traumatique, devant la régression incomplète puis l'aggravation des symptômes
- douleur diffuse non systématisée isolée du membre supérieur droit
- déficit moteur proximal des quatre membres associé à des douleurs des racines des membres inférieurs
- paresthésies des mains et ataxie
- trouble de la marche et déficit sensitivomoteur aux extrémités des quatre membres.

MODE DE DÉBUT	Nombre de patients (%)
Symptômes initiaux	
- Paresthésies	9 (37,5%)
- Douleur	5 (20,8%)
- Ataxie	7 (29,2%)
- Déficit sensitif	8 (33,3%)
- Déficit moteur	3 (12,5%)
- Tremblement	0 (0%)
- IgM monoclonale sans signe neurologique	1 (4,2%)
Topographie initiale	
- Membres supérieurs	7 (29,2%)
- Membres inférieurs	20 (83,3%)
- Symétrie	19 (79,2%)
- Asymétrie	3 (12,5%)
- Distal	19 (79,2%)
- Proximal	4 (16,7%)
Mode d'installation	
- Aigu ou subaigu	3 (12,5%)
- Chronique	21 (87,5%)

Tableau 3 : caractéristiques initiales de la neuropathie.

Les scores des échelles fonctionnelles et cliniques au début du suivi sont les suivants :

- INCAT moyen initial de 1,4 (entre 0 et 4)
- ONLS moyen initial de 2 (entre 0 et 4)
- Score de Rankin modifié moyen initial de 1,5 (entre 0 et 3)
- ISS moyen initial de 5,6 (entre 1 et 11)

Deux patients (8,4%) nécessitaient une aide unilatérale à la marche au moment du diagnostic.

L'examen clinique à la phase d'état est décrit dans le tableau 4. Aucun patient n'avait d'atteinte des paires crâniennes ou du système nerveux autonome.

EXAMEN CLINIQUE	Nombre de patients (%)
Déficit de la sensibilité superficielle	21 (87,5%)
- Membres supérieurs	12 (50,0%)
- Membres inférieurs	20 (83,3%)
Déficit de la sensibilité profonde	22 (91,7%)
- Membres supérieurs	11 (45,8%)
- Membres inférieurs	22 (91,7%)
Douleurs et paresthésies	19 (79,2%)
- Membres supérieurs	10 (41,7%)
- Membres inférieurs	18 (75,0%)
Déficit moteur	10 (41,7%)
- Membres supérieurs	4 (16,7%)
- Membres inférieurs	10 (41,7%)
Aréflexie ostéo-tendineuse	23 (95,8%)
- Membres supérieurs	6 (25,0%)
- Membres inférieurs	23 (95,8%)
- Achilléens uniquement	7 (29,2%)
- Achilléens et rotuliens	16 (66,7%)
Ataxie	21 (87,5%)
- Stade 1	12 (50,0%)
- Stade 2	8 (33,3%)
- Stade 3	1 (4,2%)
Tremblement	6 (25,0%)
Asymétrie	6 (25,0%)

Tableau 4 : Description de l'examen clinique à la phase d'état

Le délai moyen de survenue du déficit moteur était de 3,1 ans (de 0 à 7 ans). Celui-ci a débuté en distalité chez neuf patients et en proximal pour une patiente, pour laquelle les psoas, quadriceps, biceps et triceps ont été les premiers atteints, dès le début de la maladie. Tous les patients avec atteinte des membres supérieurs avaient une atteinte des membres inférieurs associée à la phase d'état.

Plusieurs **profils cliniques** ont pu être individualisés :

- « Profil classique » : paresthésies des membres inférieurs associées ou non à une ataxie, soit le tableau « typique », pour huit patients (33,3%) ; score ONLS initial moyen de 1,5 (de 0 à 4).

- « Profil moteur » : tableau « classique » associé à un déficit moteur pour cinq patients (20,8%), avec un score ONLS initial moyen de 1,8 (de 0 à 4).
- « Profil ataxie » : ataxie isolée pour un patient (4,2%) ; score ONLS initial de 2.
- « profil quatre membres » : atteinte sensitive des quatre membres d'emblée pour deux patients (8,4%) ; score ONLS initial moyen de 3,5 (3 et 4).
- « Profil atypique » : présentations atypiques décrites ci-dessus pour sept patients (29,2%) ; score ONLS initial moyen de 2,5 (de 1 à 4).
- « Asymptomatique » pour un patient (4,2%) ; score ONLS initial de 0.

2. Données électroneuromyographiques

Les données des ENMG initiaux sont regroupées dans les tableaux 5 et 6. Elles n'étaient pas disponibles pour un patient. Le délai de réalisation du premier ENMG était de 37,7 mois (de 0 à 156 mois) après le début des symptômes.

ENMG Nerf moteur	LD moyenne (ms) (min-max)	Amplitude moyenne (mV) (min-max)	VCM moyenne (m/s) (min-max)
Médian D	9 (5,9-15,1)	5 (0-15,5)	33,4 (0-50,4)
Médian G	9,8 (5,7-21,1)	4,2 (0,5-8,3)	34,2 (0-54,1)
Ulnaire	5,3 (3,2-14,8)	7 (1,9-18)	38,6 (0-67)
Fibulaire commun D	9,7 (5,3-15)	0,7 (0-3,2)	14,3 (0-37,9)
Fibulaire commun G	9,2 (4,9-18,5)	0,8 (0-4,2)	15,1 (0-38,8)

Tableau 5 : Étude ENMG de la conduction motrice. LD : latence distale en milliseconde ; VCM : vitesse de conduction motrice en mètre par seconde ; D : droit ; G : gauche ; mV : millivolt.

ENMG – Nerf sensitif	Amplitude moyenne (µV) (min-max)	VCS moyenne (m/s) (min-max)
Médian droit	1,4 (0-6,2)	15,2 (0-45,6)
Médian gauche	2,3 (0-6,7)	15,1 (0-41,6)
Ulnaire	1,6 (0-5,9)	16,2 (0-48)
Radial droit antidromique	4,7 (0-31)	20,4 (0-50,6)
Radial gauche antidromique	11,8 (0-38)	38,5 (0-61)
Sural droit	5,2 (0-18,7)	25 (0-48,6)
Sural gauche	4,1 (0-16)	22,1 (0-44)

Tableau 6 : Étude ENMG de la conduction sensitive. VCS : vitesse de conduction sensitive en mètre par seconde ; µV : microvolt.

Les **critères de démyélinisation définie étaient remplis chez 21 patients sur 23 (91,3%)**, les deux autres ayant des critères de démyélinisation possible. Le premier patient (patient 8) avait des latences distales normales mais à la limite supérieure sur les nerfs fibulaires communs et ulnaires. Ses vitesses de conduction motrice étaient diminuées seulement pour les nerfs fibulaires communs (33,6 et 36,4 m/s). L'amplitude de ses potentiels d'action moteurs était également à la limite inférieure de la normale. Au niveau sensitif, l'amplitude des potentiels était diminuée au niveau des deux suraux, mais la vitesse de conduction sensitive préservée. Le tableau clinique était en revanche typique, ayant débuté par des paresthésies des pieds, avec une ataxie et une abolition des réflexes achilléens. Le délai entre le début des symptômes et la réalisation de l'ENMG était de huit mois. Un ENMG de contrôle réalisé quatre mois après le premier, soit un an après le début de la maladie, montrait quant à lui un profil typique. Le deuxième patient (patient 15) avait un profil plutôt axonal avec une diminution franche des potentiels d'action moteurs et sensitifs, la vitesse de conduction motrice du nerf fibulaire commun gauche remplissant le critère de démyélinisation. La vitesse de conduction sensitive était peu diminuée par rapport à la baisse de l'amplitude du potentiel d'action du nerf médian gauche. Les latences distales motrices étaient à 7 ms pour les deux nerfs fibulaires communs et 4,4 ms pour le nerf ulnaire. Ce premier ENMG était réalisé 11 mois après le début des symptômes, des dysesthésies des quatre membres. Un contrôle réalisé trois ans plus tard a montré une abolition des potentiels d'action des deux nerfs moteurs (fibulaire commun et médian gauche) et des cinq nerfs sensitifs (les deux médians et suraux et l'ulnaire gauche) testés.

Sur les 41 nerfs fibulaires communs (droit et gauche) analysés, 20 (48,8%) avaient un potentiel d'action moteur non enregistrable, contrairement aux membres supérieurs, où seul un nerf médian avait un potentiel d'action moteur non enregistrable. Il n'existait pas de corrélation entre l'atteinte motrice clinique et l'atteinte électrophysiologique.

Sur les 12 patients ayant eu une mesure de la durée des potentiels d'action moteur, dix (83,3%) présentaient une dispersion temporelle homogène. Un bloc de conduction moteur a été mis en évidence chez un seul patient. L'étude de l'onde F a été menée chez huit patients et s'est révélée normale seulement chez un patient. Le TLI n'a été calculé chez aucun patient.

Sur le plan sensitif, les résultats étaient pathologiques pour tous les patients. Sur les 92 nerfs sensitifs étudiés au total, 37 (40,2%) n'avaient pas de potentiel enregistrable et seulement quatre (4,3%) avaient une amplitude et une vitesse normales (deux nerfs suraux et deux nerfs

radiaux). Un patient avait une atteinte des potentiels sensitifs des nerfs médians et ulnaires associée à des nerfs suraux normaux. Une atteinte sensitive électrique sévère contrastait avec des symptômes peu intenses chez six patients.

Lors de la détection, une activité spontanée à type de fibrillation a été détectée dans les muscles des membres inférieurs de six patients sur 22 analysés, soit 27,3%. L'activité spontanée et volontaire était normale chez sept patients, soit 31,8%. Les anomalies identifiées chez les autres patients étaient les suivantes : des tracés neurogènes de type « appauvri simple » ou « élémentaire accéléré » (dans 34 muscles sur 70 analysés au total, soit dans 48,6% des muscles), une sommation temporelle (18 ; 25,7%), et des signes de réinnervation à type de potentiels polyphasiques (13 ; 18,6%) et/ou de grande amplitude (3 ; 4,3%).

3. Autres données paracliniques

Les explorations complémentaires réalisées étaient très hétérogènes selon les patients. Quatre patients avaient des anticorps anti-nucléaires positifs, avec des titres entre 320 et 1200 UI/L, sans spécificité. Un patient avait des anticorps anti-ADN natifs positifs à 32 UI/L. La clairance de la créatinine moyenne était de 89,9 ml/min/1,72m² (de 58 à 116 ml/min/1,72m²). La glycémie à jeun moyenne était de 5,3 mmol/L (de 4,2 à 6,7 mmol/L). Les quatre patients ayant eu un dosage de vitamine B12 avaient des taux normaux (328 pmol/L en moyenne), de même que les cinq ayant eu un dosage de folates (17,1 nmol/L en moyenne). Les dix sérologies de l'hépatite C pratiquées étaient négatives, ainsi que les cinq recherches de cryoglobulinémie réalisées. La TSH étaient normale chez les huit patients testés.

Huit ponctions lombaires ont été réalisées dans le cadre du bilan de la neuropathie. Le nombre de leucocytes allait de 0 à 4. La protéinorachie moyenne était de 0,57 g/L (entre 0,29 et 1,38 g/L), et était supérieure à 0,45 g/L pour trois patients (37,5%). Les quatre indices gamma calculés étaient normaux.

Une biopsie neuromusculaire a été réalisée chez une patiente ayant une présentation initiale inhabituelle à type de déficit moteur proximal des quatre membres, associé à des douleurs des racines. L'ENMG était compatible avec une neuropathie sensitivomotrice démyélinisante des quatre membres. La biopsie a révélé une fixation en immunofluorescence de l'anti-MAG.

C. Diagnostic hématologique

Les données hématologiques au moment du diagnostic sont regroupées dans le tableau 7. Dix-sept patients (70,8%) avaient un diagnostic de MGUS, six patients (25%) avaient un syndrome lymphoprolifératif de type magroglobulinémie de Waldenström et une patiente était en cours d'exploration. Cinq patients avaient un deux pics monoclonaux. Une patiente avait une bande d'intensité renforcée à l'immunofixation des protéines plasmatiques, sans véritable pic identifié et un autre patient avait un pic non quantifiable.

DONNÉES HÉMATOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC	
Type de chaîne lourde (nombre de patients) (%)	
- IgM	19 (79,2%)
- IgG	1 (4,2%)
- Double pic IgM/IgG ou IgA	4 (16,7%)
Type de chaîne légère (nombre de patients) (%)	
- Kappa	17 (70,8%)
- Lambda	2 (8,3%)
- Kappa et lambda	4 (16,7%)
Taux moyen initial du pic d'immunoglobuline monoclonale (g/L) (min-max)	5,91 (0-27,3)
Taux moyen d'immunoglobulines au diagnostic (g/L) (min-max)	
- IgM	6,61 (1,4-41,4)
- IgG	7,91 (4,6-11)
- IgA	1,74 (0,74-7,5)
Diagnostic hématologique (nombre de patients) (%)	
- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	17 (70,8%)
- Syndrome lymphoprolifératif de bas grade proche de Waldenström	3 (12,5%)
- Macroglobulinémie de Waldenström	3 (12,5%)
Nombre moyen de lymphocytes (G/L) (min-max)	1,81 (0,66-3,7)
Complication autre que la neuropathie (nombre de patients) (%)	2 (8,3%)

Tableau 7 : Données hématologiques au moment du diagnostic initial. IgM : immunoglobuline de type M ; IgG : immunoglobuline de type G ; IgA : immunoglobuline de type A ; Une patiente est en cours de diagnostic.

Cinq patients avaient un profil d'électrophorèse des protéines plasmatiques anormal : une anomalie dans les gammaglobulines, une hypergammaglobulinémie et une augmentation des alpha-1- et alpha-2-globulines. Le dosage moyen de la bêta-2-microglobuline était de 1,77

mg/L (entre 1,3 et 2,89). Les dosages de chaînes légères dans le sang et les urines étaient normaux.

Dix-huit patients (75%) ont bénéficié d'un bilan hématologique complet. Sept myélogrammes ont montré une lymphocytose ou une plasmocytose modérée sans critère de malignité, confirmée chez quatre patients par une biopsie ostéoméduillaire (BOM). Six myélogrammes étaient normaux mais quatre patients eurent également une biopsie ostéoméduillaire, dans lesquelles une infiltration lymphocytaire sans critère de malignité était mise en évidence. Cinq myélogrammes ont révélé une infiltration lymphoïde, lymphoplasmocytaire ou plasmocytaire, compatible avec le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström ou de syndrome lymphoprolifératif de bas grade, confirmé chez 2 patients par une BOM. Le diagnostic de syndrome lymphoprolifératif a été porté chez un sixième patient devant la présence d'un clone circulant de type B sur l'immunophénotypage lymphocytaire plasmatique.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien (ou une échographie abdomino-pelvienne et une radiographie de thorax pour deux patients) était normal chez 15 patients et révélait une stéatose hépatique chez un patient (antécédent d'hypercholestérolémie sans éthylisme). Le taux de créatinine moyen était de 71,5 $\mu\text{mol/L}$ (entre 52 et 98). La clairance moyenne de la créatinine était de 89,9 ml/min/1,73m^2 (entre 58 et 110). Un patient a présenté une anémie symptomatique à 6,2g/dL en lien avec sa maladie de Waldenström, ayant nécessité plusieurs transfusions globulaires. Un autre patient avait un purpura thrombopénique, régressif sous corticothérapie à deux reprises.

D. Prise en charge thérapeutique et évolution

1. Thérapeutiques effectuées

Un traitement a été instauré chez 21 patients (87,5%). Les molécules utilisées en première ligne, en fonction du diagnostic hématologique, sont détaillées dans la figure 8. Le traitement était débuté en moyenne 39,8 mois (de 2 à 150 mois) après le début des symptômes

et 9,9 mois (entre 0 et 58 mois) après la première consultation. Quatre patients l'ont débuté tardivement : évolution très lente et symptômes initialement peu invalidants (paresthésies des orteils et ataxie avec douleur des pieds) pour deux patients, délai diagnostique long pour une autre patiente (diagnostic initial de CMT1A car une sœur était atteinte) et rupture de suivi pendant 18 mois pour la dernière patiente.

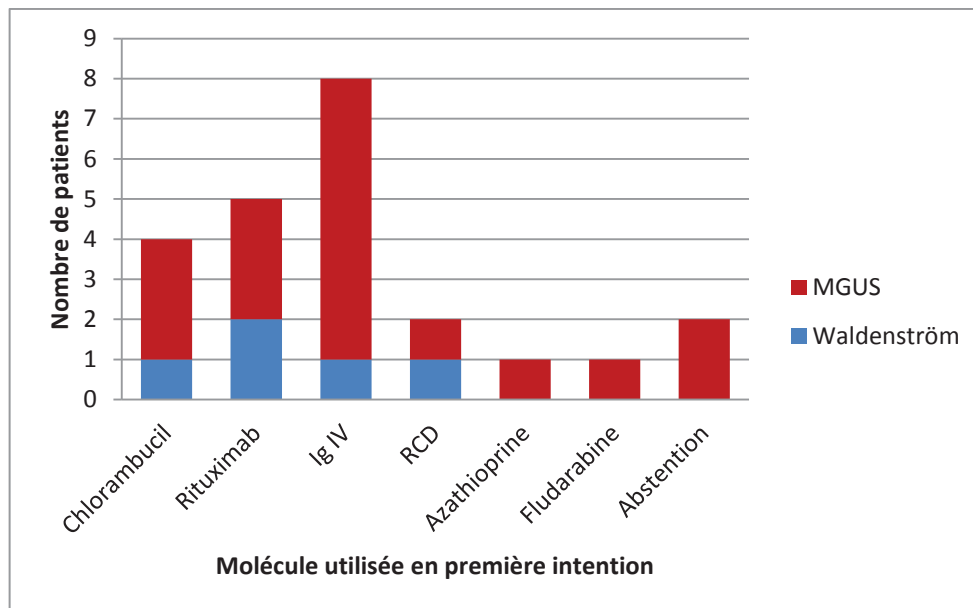


Figure 8 : Molécules utilisées dans le traitement de première ligne en fonction du diagnostic hématologique. RCD : association de rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone ; Ig IV : traitement par immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ; Abstention : abstention thérapeutique ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; Waldenström : maladie de Waldenström.

Une **abstention thérapeutique** a été décidée pour deux patients, avec MGUS, devant une neuropathie peu symptomatique : la première avait des douleurs non systématisées isolées du membre supérieur droit sans retentissement fonctionnel et le second des paresthésies des deux pieds depuis fin 2011 puis une ataxie minime avec atteinte proprioceptive distale des membres inférieurs (score ONLS à 1). Le traitement n'a pas été statué pour une autre patiente car le bilan était en cours.

L'ensemble des thérapeutiques utilisées est décrit dans le tableau 8. Plusieurs lignes de traitement ont été nécessaires pour 13 patients (54,2%) (figure 9). Les deux patients avec une présentation initiale de polyradiculonévrite subaiguë avaient le nombre de thérapeutiques le plus important (quatre et six lignes respectivement). L'ONLS pré-thérapeutique moyen ne

différait pas en fonction de la molécule choisie (entre 2,5 et 3,5 en moyenne), sauf pour les polychimiothérapies (ONLS moyen à 4,3), utilisées en majorité en seconde intention. Une corticothérapie orale pendant six mois a été menée chez un patient pour la récurrence d'un purpura thrombopénique idiopathique au cours du suivi, sans incidence sur la neuropathie.

THÉRAPEUTIQUES	Nombre de patients (%)	Nombre moyen de cures (min-max)	Dose moyenne
Rituximab	14 (30,4%)	5,1 (1-28)	375 mg/m ²
Ig IV	11 (23,9%)	4,1 (1-12)	2 g/Kg/cure
Chlorambucil	7 (15,2%)	35,6 (3-168)	12 mg/j
Azathioprine	2 (4,3%)	16,0 (11-21)	100 mg/j
Corticothérapie	2 (4,3%)	122,5 (6-239)	1mg/kg/j PO ou 5g IV
Échanges plasmatiques	2 (4,3%)	6,0 (4-8)	
RCD	2 (4,3%)	6,0 (6-6)	R 375mg/m ² + Cy 350mg+ D 20mg
Fludarabine	1 (2,2%)	5,0	400 mg/cure
Fludarabine + cyclophosphamide	1 (2,2%)	6,0	F 40mg + Cy 500mg
Rituximab + chlorambucil	1 (2,2%)	1,0	R 375mg/m ² + C 80mg/m ²
Rituximab + CTC orale au long cours	1 (2,2%)	4,0	R 375 puis 187mg/m ² + CTC 1mg/Kg
Rituximab + fludarabine	1 (2,2%)	6,0	R 375mg/m ² + F 120mg
Rituximab + fludarabine + cyclophosphamide	1 (2,2%)	5,0	R 375mg/m ² + F 240mg + Cy 500mg

Tableau 8 : Schémas et durée des traitements utilisés. Ig IV : immunoglobulines polyvalentes en perfusion intraveineuse ; RCD : association de rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone ; CTC : corticothérapie ; R : rituximab ; Cy : cyclophosphamide ; F : fludarabine ; D : dexaméthasone ; C : chlorambucil.

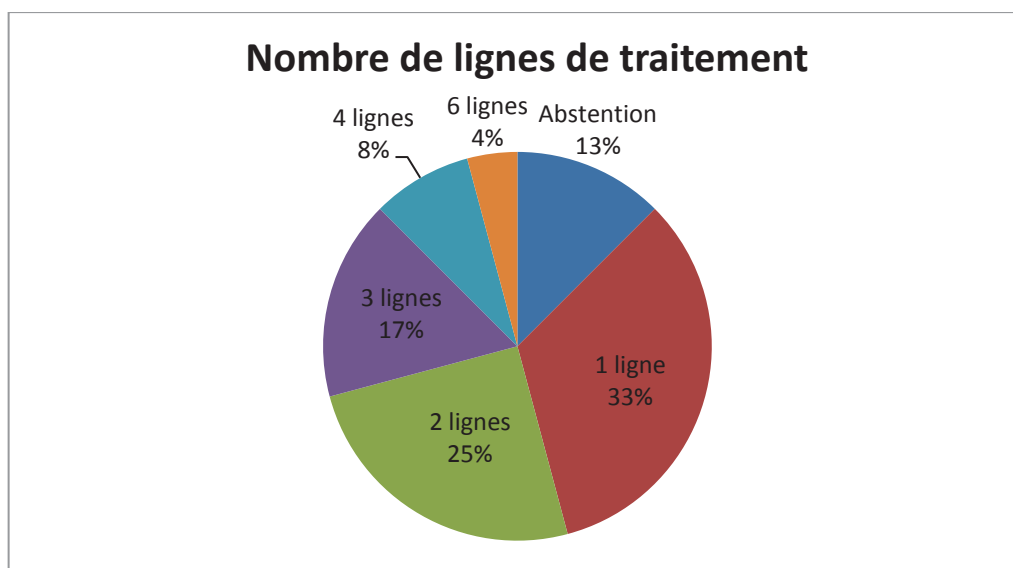


Figure 9 : Nombre de lignes de traitement reçus.

Le **rituximab**, seul et/ou en association, a été prescrit chez 18 patients (75%). Sept patients l'ont reçu en première intention, dont deux en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone (protocole thérapeutique RCD). Trois patients n'ont reçu aucun autre traitement au cours de leur suivi. La posologie était dans tous les cas identique : 375 mg/m² en perfusion intraveineuse, sauf un patient qui a reçu trois cures de quatre perfusions à demi-dose après une première cure à dose habituelle. La perfusion était répétée une fois par semaine pendant quatre semaines en cas de monothérapie, et tous les 21 ou 28 jours en cas de traitement par RCD pendant six cures. Huit patients ont eu une seule cure de quatre perfusions de rituximab, deux autres patients ont bénéficié d'une deuxième cure identique, un et deux ans respectivement après la première. Quatre patients ont poursuivi la monothérapie au long cours avec une perfusion tous les deux ou trois mois après une cure initiale complète (quatre perfusions), avec une moyenne de 15 cures (entre 4 et 28 cures au total).

Un **traitement antalgique** au long cours a été nécessaire pour 16 patients (66,7% des patients), dont neuf en polythérapie. Les molécules utilisées étaient, par ordre de fréquence : prégabaline (11 patients), amitriptyline (4), paracétamol (4), tramadol (4), clonazépam (3), duloxétine (Cymbalta®) (3), gabapentine (2), primidone (Mysoline®) pour les crampes douloureuses (2), codéine (2), dispositif de stimulation électrique transcutanée (TENS) (2), capsaïcine (1), morphine (1), topiramate (1), carbamazépine (1) et anti-inflammatoires non stéroïdiens (1). Cinq patients consommaient une association de benzoate de quinine et de thiamine (Hexaquine®) pour le tremblement.

2. Évolution clinique

L'**évolution des échelles cliniques** entre la première et la dernière évaluation est représentée dans le tableau 9 et plus précisément pour l'ONLS dans la figure 10, en fonction des profils cliniques, après un suivi moyen de 6,3 ans (0,25 à 19,5 ans).

ÉCHELLES	Score initial (min-max)	Score final (min-max)
INCAT	1,4 (0-4)	3,2 (0-10)
ONLS	2,0 (0-4)	4,0 (0-12)
mRS	1,5 (0-3)	2,1 (1-5)
ISS	5,6 (1-11)	8,9 (4-17)

Tableau 9 : Comparaison des échelles cliniques entre le début et la fin du suivi. INCAT : *INCAT Overall Disability Sum Score*; ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale* ; mRS : score de Rankin modifié ; ISS : *INCAT Sensory Sumscore*.

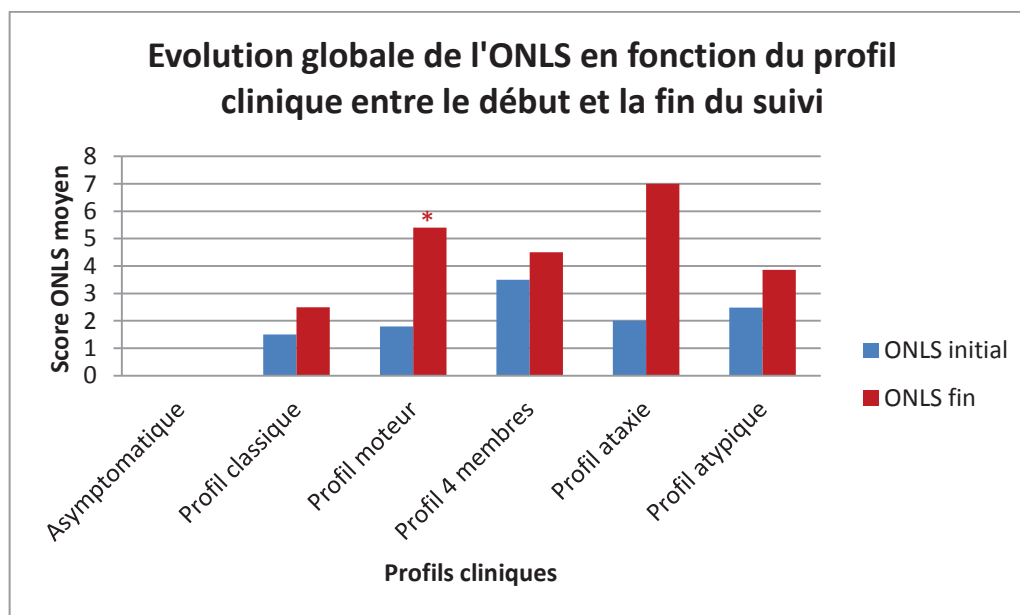


Figure 10 : Évolution du score ONLS, en fonction du profil clinique, entre l'évaluation initiale et finale : « asymptotique » (1 patient), profil « classique » (n=8), « moteur » (n=5), « 4 membres » (n=2), « ataxie » (n=1), « atypique » (n=5). Le suivi moyen était de 6,3 ans (0,25 à 19,49 ans) ; ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale* ; * : différence statistiquement significative entre le début et la fin du suivi, $p < 0,04$.

Aucune différence statistiquement significative n'était identifiée entre les groupes au début et à la fin du suivi. En revanche, le groupe profil « moteur » est le seul à s'aggraver de manière statistiquement significative entre l'évaluation initiale et finale ($p < 0,04$).

Le taux d'anticorps anti-MAG n'était pas corrélé au score ONLS initial (coefficient de corrélation r égal à 0,08), ni au score final ($r = -0,04$), ni à son évolution annualisée ($r = -0,09$). **L'âge de début de la neuropathie était peu ou non corrélé au score ONLS initial** ($r = -0,3$), au score final ($r = -0,09$), et à son évolution annualisée ($r = -0,07$). Le traitement par rituximab ou le nombre de lignes de traitements ne modifiaient pas l'évolution globale de l'ONLS.

A la fin du suivi, **neuf patients (37,5%) nécessitaient une aide à la marche** : aide unilatérale pour trois patients (12,5%), aide bilatérale pour quatre (16,7%), déplacement en fauteuil roulant pour un patient (4,2%) et grabatisation complète pour une dernière patiente (4,2%).

La patiente avec douleur isolée du membre supérieur droit en abstention thérapeutique est restée parfaitement stable concernant sa plainte pendant cinq ans, mais des troubles de la proprioception des quatre membres sont apparus (le score ISS a augmenté de quatre points). Le deuxième patient en abstention thérapeutique a très légèrement aggravé son ataxie (score ONLS stable à 1) sur les six derniers mois du suivi.

L'impact des traitements en globalité sur les échelles cliniques est reporté dans la figure 11 : une **diminution d'au moins un point de l'ONLS était observée chez 10 patients pour les 42 traitements effectués** (pour lesquels nous disposons d'une comparaison clinique), **soit 23,8%**. L'évaluation était réalisée au maximum un an après le début du traitement, soit un suivi moyen de 5,5 mois (1 à 12 mois en globalité et 3 à 12 mois pour le rituximab).

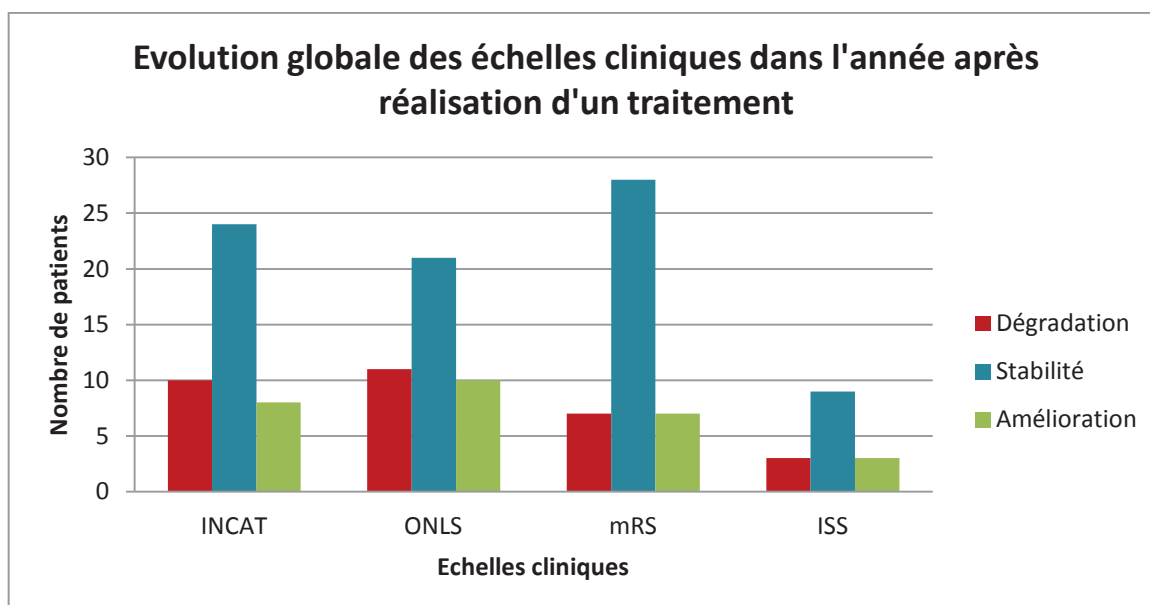


Figure 11 : Modification globale des échelles cliniques après administration d'un traitement. L'évaluation était réalisée au maximum un an après le début du traitement Le délai moyen d'évaluation après traitement était de 5,5 mois (entre 1 et 12 mois) ; INCAT : *INCAT Overall Disability Sum Score*; ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale* ; mRS : score de Rankin modifié ; ISS : *INCAT Sensory Sumscore*.

Nous nous sommes concentrés sur l'ONLS pour évaluer l'effet de chaque molécule ou schéma thérapeutique dans la figure 12. Trois cas d'amélioration clinique sur 12 traitements par rituximab effectués (soit 25%) ont été observés. En cas d'évolution clinique favorable, l'efficacité était maintenue sans nouveau traitement pendant en moyenne 34,7 mois (entre 1 et 70 mois, médiane 41,7 mois).

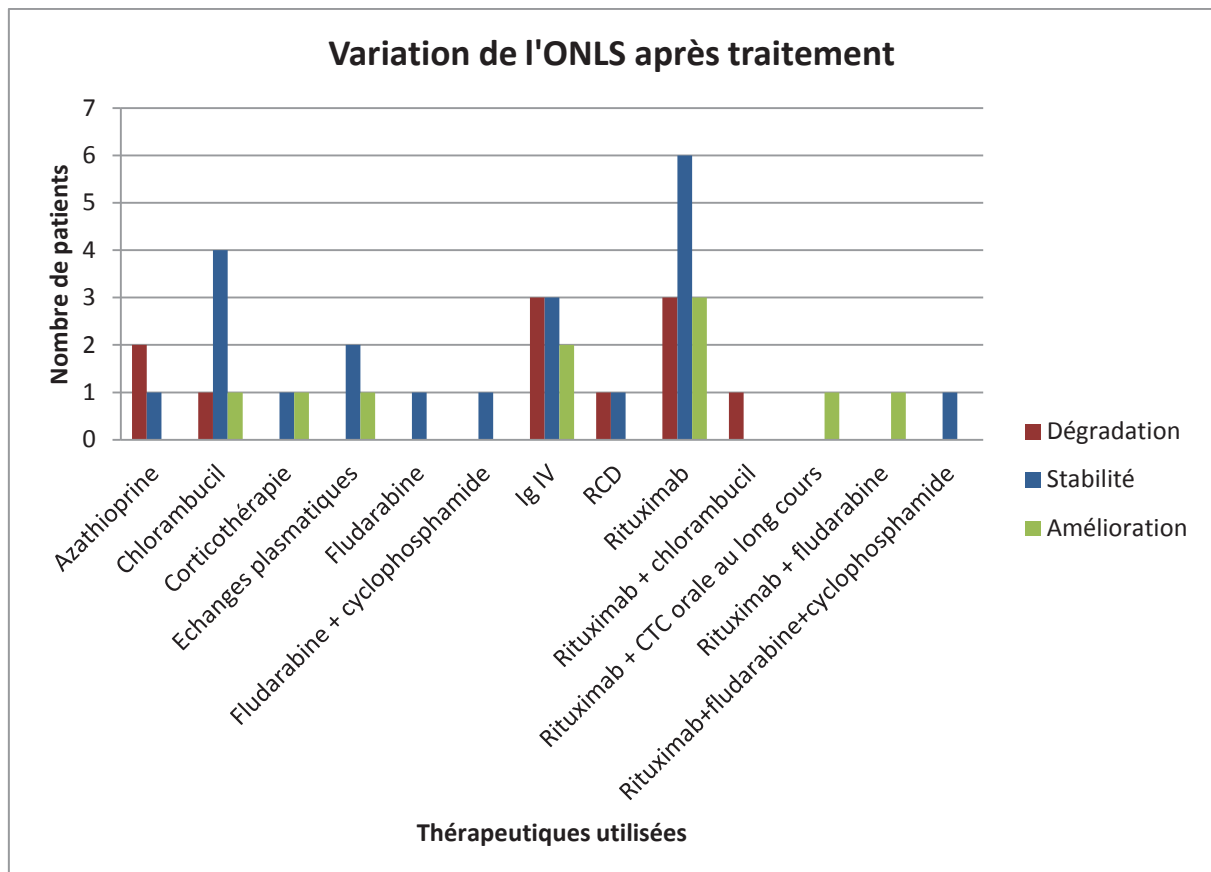


Figure 12 : Effets des thérapeutiques sur l'ONLS dans les 12 mois suivant le traitement. Le délai moyen d'évaluation après traitement était de 5,5 mois (entre 1 et 12 mois) ; ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale* ; Ig IV : immunoglobulines polyvalentes en perfusion intraveineuse ; RCD : association de rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone, CTC : corticothérapie.

L'efficacité du **rituximab en entretien au long cours** a été la suivante chez les quatre patients traités par ce schéma :

- Le patient 1 est resté stable avec un score ONLS à 2 pendant 18 mois puis s'est dégradé et le traitement a été arrêté au bout de 24 mois.

- Le patient 11 est traité depuis novembre 2007 par rituximab tous les trois mois : son score ONLS est passé de 3 à 2 au début du traitement et est resté stable pendant cinq ans, puis a augmenté à 3 sans modification pendant deux ans.
- Le patient 16 est traité depuis septembre 2010 tous les trois mois et son état clinique semblait stable mais nous ne disposons pas de données objectives au cours du suivi.
- Le patient 19 a reçu une première cure de quatre perfusions puis trois cures de quatre perfusions à demi-dose, réparties sur 28 mois, en association à une corticothérapie orale au long cours (avec corticodépendance). La première cure a permis une diminution du score ONLS de 7 à 6, puis celui-ci est resté stable.

L'évolution de l'ONLS au cours du suivi en fonction des profils cliniques est décrite dans les figures 13 (profil « classique »), 14 (profil « moteur »), 15 (profil « atypique ») et 16 (profils « quatre membres » et « ataxie »), et montrait une grande hétérogénéité. Le profil clinique n'influçait pas la réponse au traitement.

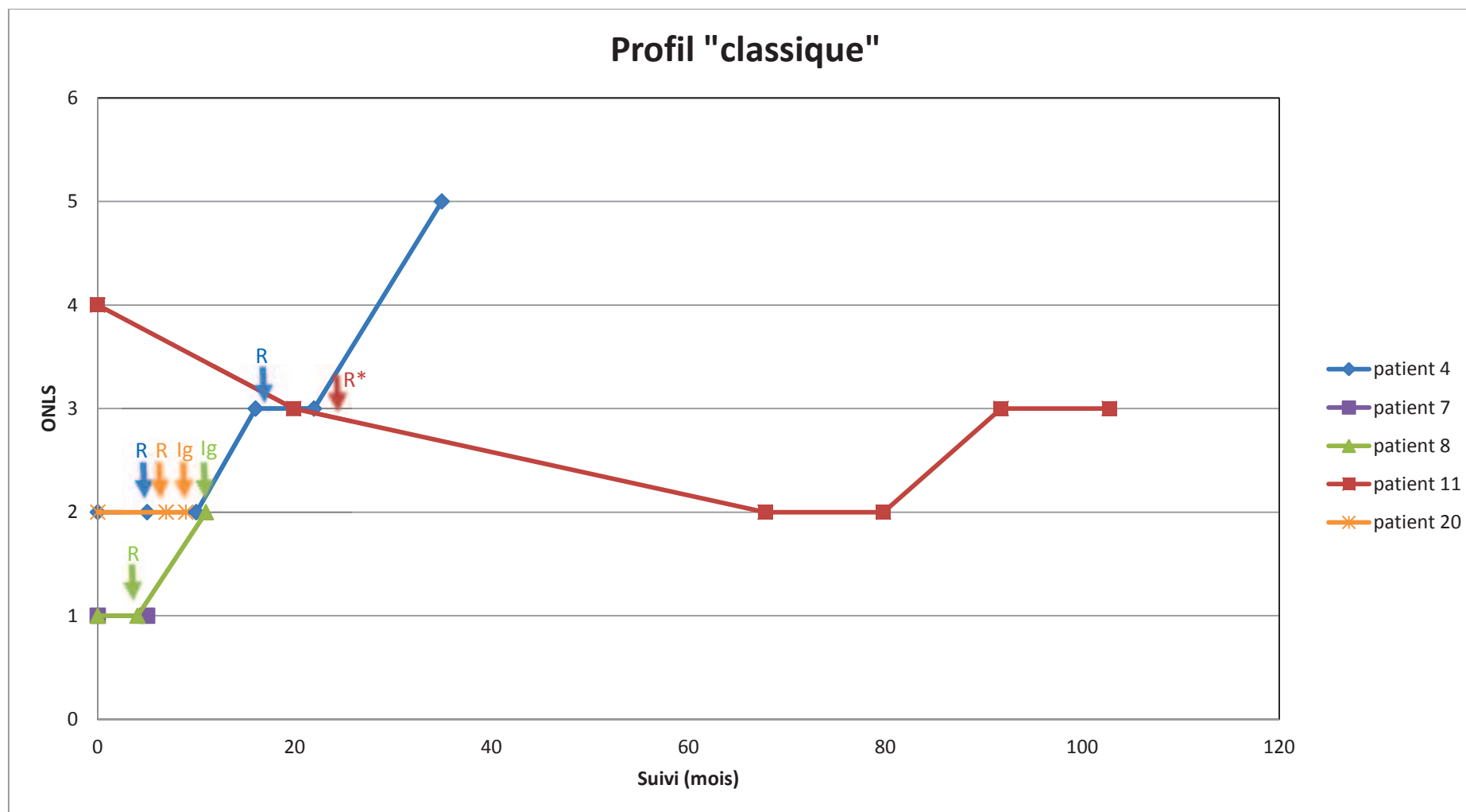


Figure 13 : Évolution du score ONLS au cours du suivi pour les patients au profil « classique ». Les flèches représentent les traitements effectués pour chaque patient. ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale* ; R : rituximab ; R* : rituximab en entretien ; Ig : immunoglobulines polyvalentes intraveineuses.

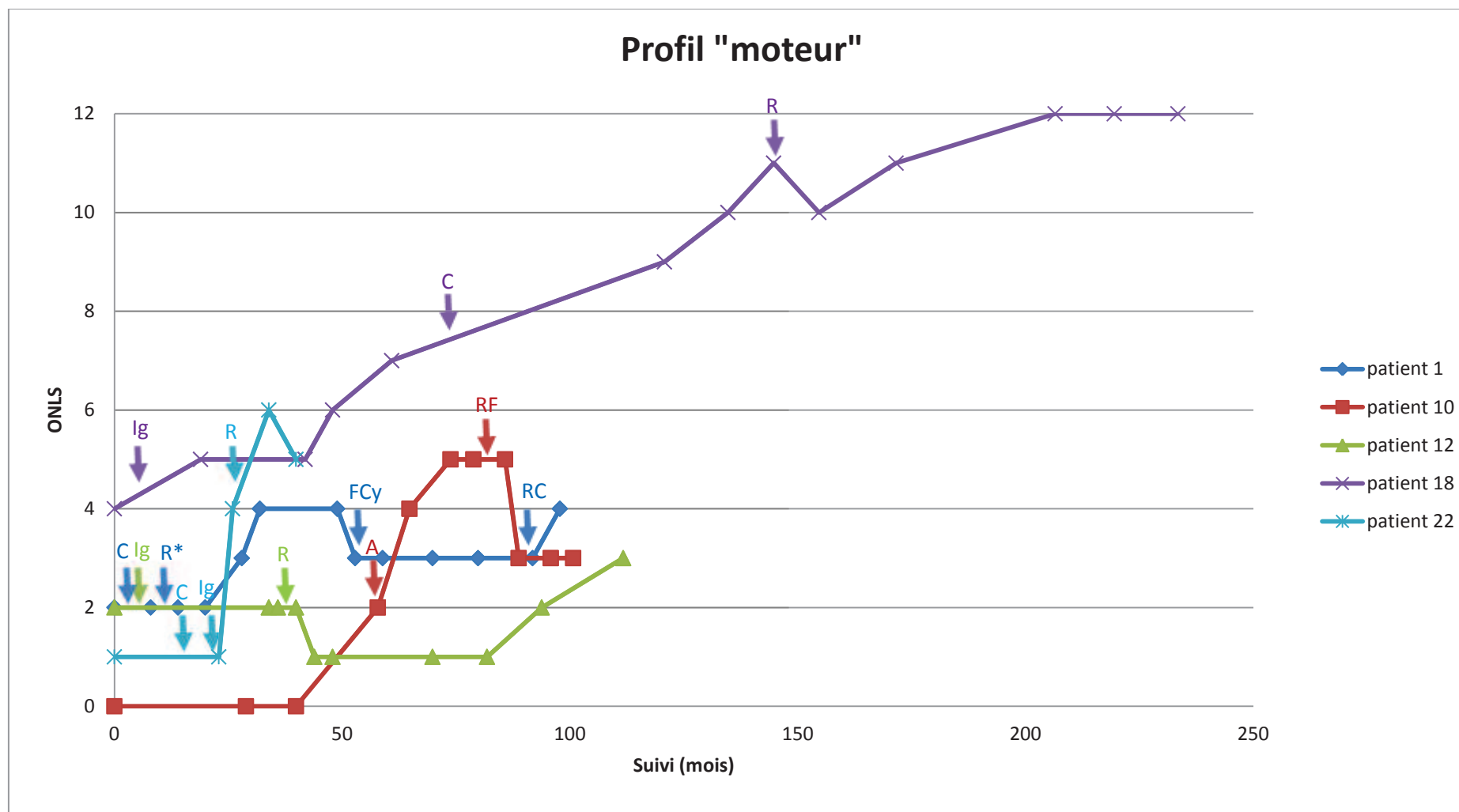


Figure 14 : Évolution du score ONLS pour les patients au profil « moteur ». Les flèches représentent les traitements effectués pour chaque patient. ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale* ; C : chlorambucil ; R : rituximab ; R* : rituximab en entretien ; Ig : immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ; FCy : fludarabine et cyclophosphamide ; RC : rituximab et chlorambucil.

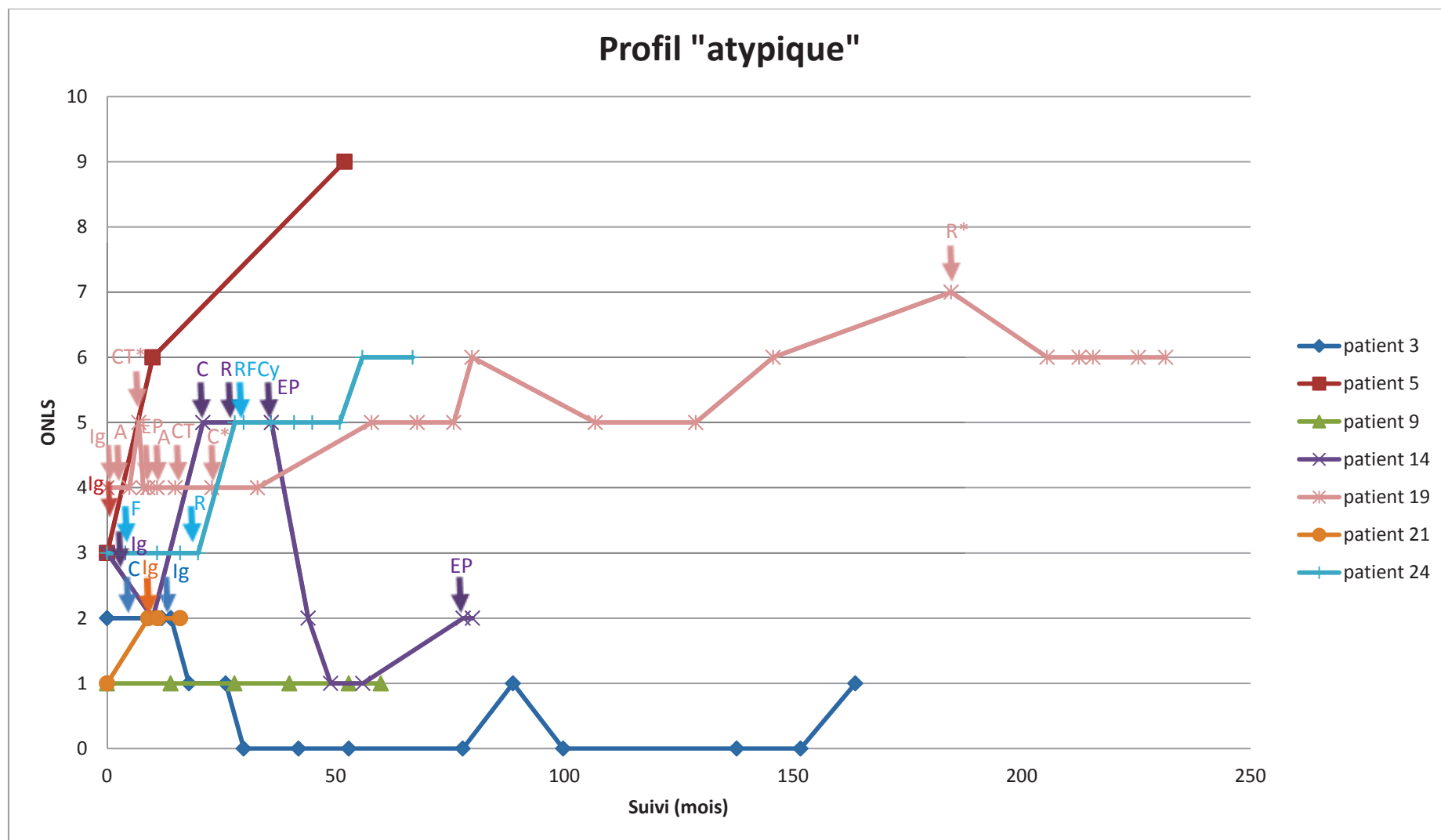


Figure 15 : Évolution du score ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) pour les patients au profil « atypique ». Les flèches représentent les traitements effectués pour chaque patient ; * : traitement au long cours ; A : azathioprine ; C : chlorambucil ; CT : corticothérapie ; R : rituximab ; Ig : immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ; EP : échanges plasmatiques ; F : fludarabine ; FCy : fludarabine et cyclophosphamide ; RC : rituximab et chlorambucil ; RFCy : rituximab, fludarabine et cyclophosphamide.

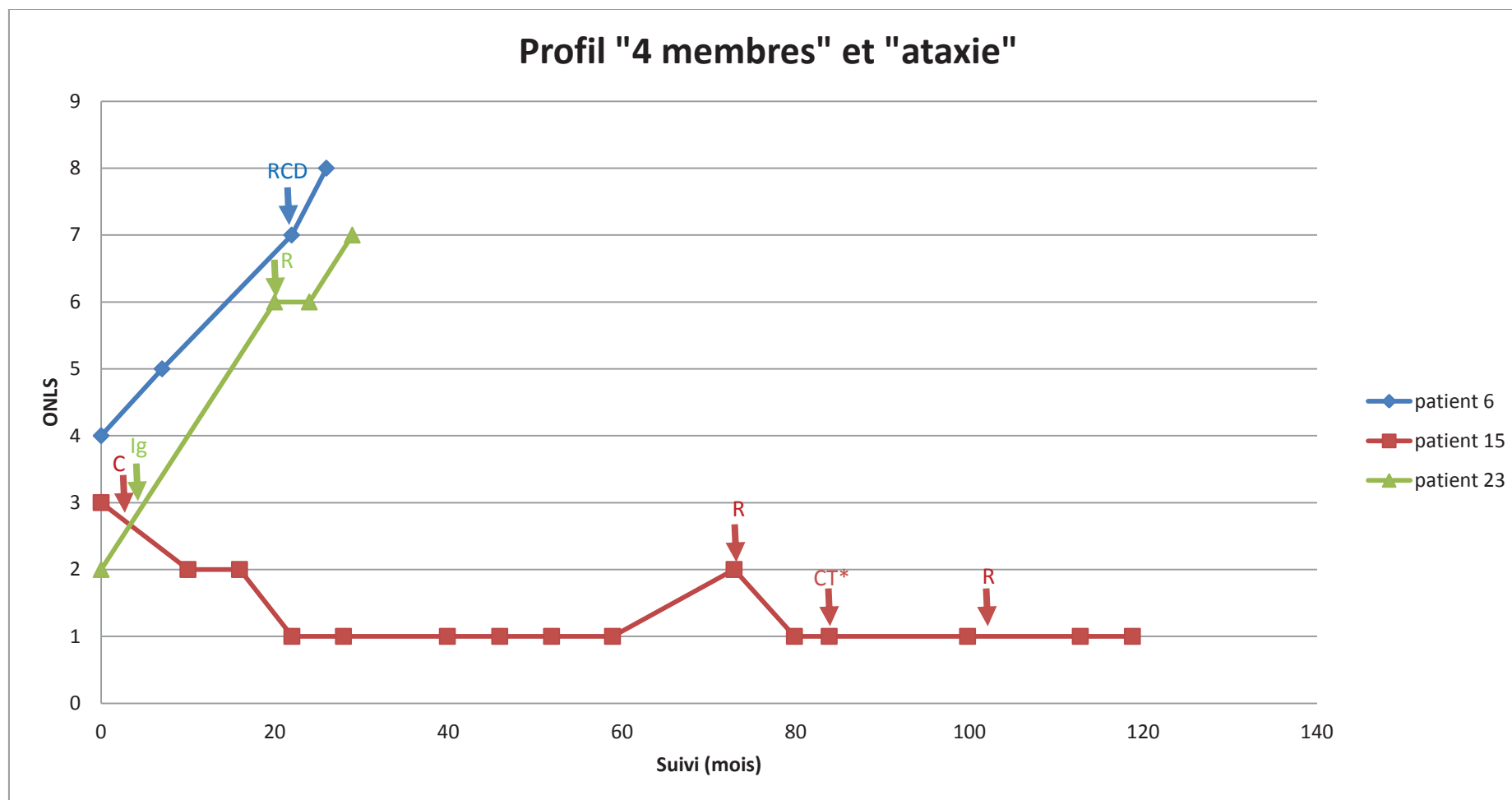


Figure 16 : Évolution du score ONLS au cours du suivi pour les patients au profil « 4 membres » (patients 6 et 15) et « ataxie » (patient 23). Les flèches représentent les traitements effectués pour chaque patient ; ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale* ; C : chlorambucil ; CT* : traitement par corticothérapie pour un purpura thrombopénique idiopathique ; Ig : immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ; R : rituximab ; RCD : rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone.

3. Évolution de l'ENMG

Nous disposons d'au moins deux ENMG au cours du suivi pour 18 patients. L'intervalle moyen entre le premier et le dernier ENMG disponible était de 47,3 mois (de 3,2 à 171 mois). **Aucune différence significative entre la moyenne des mesures initiales et finales n'a été mise en évidence** (tableaux 18 et 19 en appendice). L'évolution de chaque paramètre est détaillée dans les figures 17 et 18. L'amplitude et la vitesse des potentiels d'action moteurs des nerfs fibulaires communs et des potentiels sensitifs des nerfs suraux se sont le plus dégradés au cours du suivi. Sur les 31 nerfs fibulaires communs (droit et gauche) analysés, 16 (51,6%) avaient un potentiel d'action moteur non enregistrable, sans différence significative par rapport au début du suivi (48,8%).

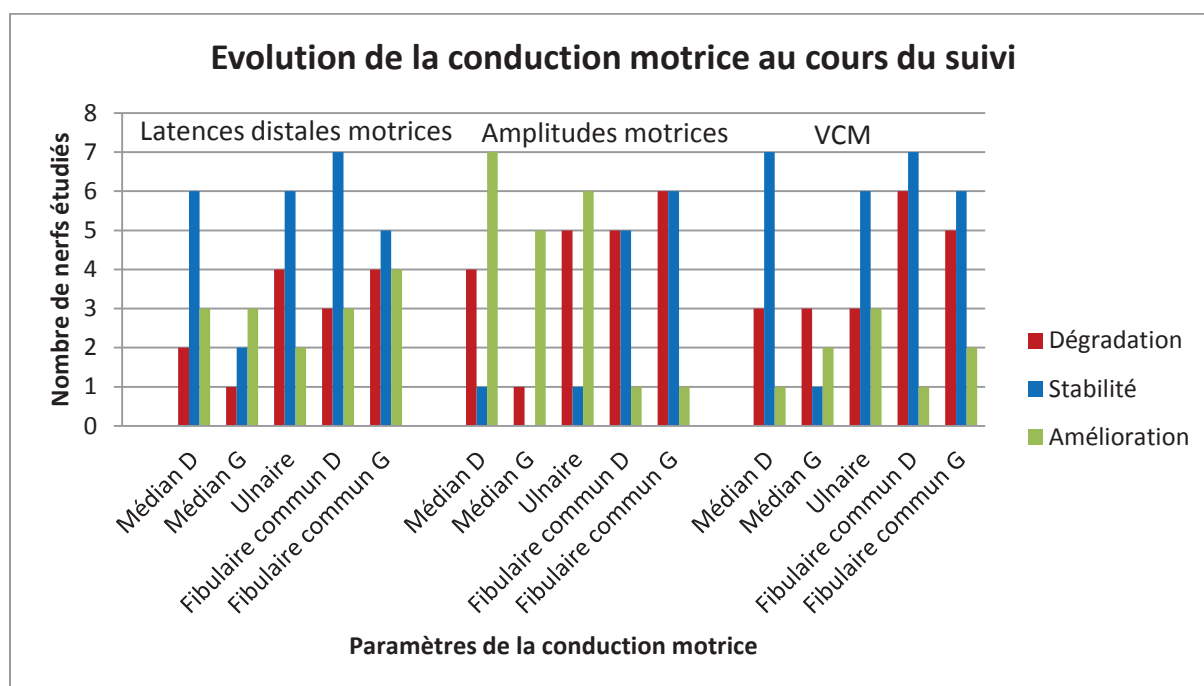


Figure 17 : Évolution des paramètres de la conduction motrice sur l'ENMG entre le début et la fin du suivi.
L'intervalle moyen entre ces deux ENMG était de 47,3 mois (de 3,2 à 171 mois) ; VCM : vitesse de conduction motrice ; D : droit ; G : gauche ; une différence >10% était considérée comme significative.

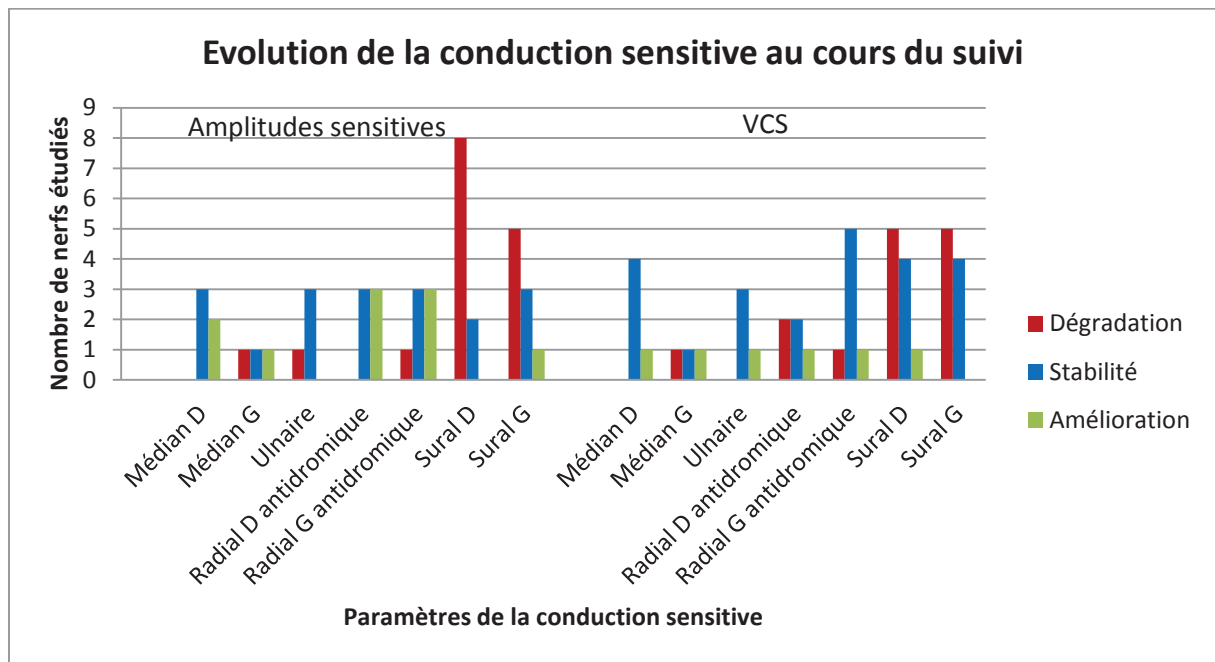


Figure 18 : Évolution des paramètres de la conduction sensitive sur l'ENMG entre le début et la fin du suivi.
 L'intervalle moyen entre ces deux ENMG était de 47,3 mois (de 3,2 à 171 mois) ; VCS : vitesse de conduction sensitive ;
 D : droit ; G : gauche ; une différence >10% était considérée comme significative.

La première patiente en abstention thérapeutique a bénéficié de plusieurs contrôles de son ENMG, avec un intervalle de 59 mois entre le premier et le dernier. Les latences distales motrices des nerfs fibulaires communs gauche et droit et médian gauche avaient diminué (celles de l'ulnaire et du médian droit restant stables), alors que les vitesses de conduction motrice, initialement à la limite inférieure de la normale étaient toutes devenues pathologiques. De même, l'amplitude motrice avait diminué, surtout aux membres inférieurs. Sur le plan sensitif, le potentiel du nerf médian droit a toujours été aboli, en accord avec la clinique ; les autres potentiels sensitifs ont été fluctuants, avec globalement une baisse des amplitudes et des vitesses de conduction. L'activité spontanée et volontaire musculaire est restée normale au cours du suivi. Le second patient en abstention thérapeutique a eu deux ENMG à trois mois d'intervalle par deux médecins différents, 18 mois après le début des symptômes. Un allongement de la latence distale motrice et de la durée du potentiel d'action motrice a été observé sur les nerfs fibulaire commun gauche et cubital, devenant pathologiques, les amplitudes et vitesses de conduction motrices restant globalement basses. L'examen était inchangé sur le plan sensitif.

Le **retentissement des traitements sur les paramètres électrophysiologiques** était le plus visible sur l'amplitude des potentiels d'action moteurs (figure 22 en appendice). Il était évalué en moyenne 5,6 mois après le début du traitement (de 1 à 9,6 mois). Tous traitements confondus, 29 (20,4%) paramètres sur 142 enregistrés se sont améliorés et 19 sur 84 (22,6%) pour les thérapies à base de rituximab.

4. Évolution du taux d'anticorps anti-MAG

Le taux d'anticorps anti-MAG a globalement baissé de 28%, en moyenne 4,8 mois après réalisation d'un traitement, chez les 17 patients pour lesquels nous disposons d'un dosage pré- et post-traitement (tableau 10). Si l'on considère tous les schémas thérapeutiques comprenant du rituximab, la baisse moyenne du taux d'anticorps était de 29,1%. Pour les neuf patients ayant diminué leur taux d'anticorps sous rituximab, la décroissance moyenne était de 48,2% (de 33,1 à 74,2%). Sous rituximab, le taux a doublé chez une patiente, qui s'est également dégradée sur le plan clinique, et a stagné pour un autre patient, pour lequel les échelles cliniques sont restées stables.

Traitements (nombre de patients)	Évolution moyenne anti-MAG (min/max)	Délai moyen (mois) (min-max)
Azathioprine (n=1)	-40,4%	12,0
Corticothérapie (n=1)	-55,7%	1,0
Fludarabine (n=1)	0,0%	3,9
Immunoglobulines polyvalentes IV (n=3)	-19,6% (-37,4%/+2,7%)	3,3 (1,0-5,0)
Rituximab (n=8)	-21,3% (-65,7%/+103,9%)	5,1(3,0-10)
Rituximab + corticothérapie long cours (n=1)	-74,1%	6,0
Rituximab + fludarabine (n=1)	-35,2%	4,0
Rituximab+fludarabine+cyclophosphamide (n=1)	-40,7%	3,0
Total général (n=17)	-28% (-74,1%/+103,9%)	4,8 (1,0-12,0)

Tableau 10 : Évolution des anticorps anti-MAG après traitement. Le délai moyen représente le temps entre le début du traitement et le dosage des anticorps anti-MAG ; IV : voie intraveineuse.

Un taux bas d'anticorps a été maintenu pendant deux ans après initiation du traitement (sans réalisation d'une nouvelle ligne thérapeutique) chez trois patients sur les neuf pour

lesquels nous disposions de dosages consécutifs à long terme. Ceux-ci avaient été traités, respectivement, par chlorambucil pendant un an, rituximab en entretien tous les trois mois et association d'une cure de rituximab et d'une corticothérapie orale au long cours. La réascension du taux d'anticorps des six autres patients était intervenue en moyenne 12,7 mois (entre 8 et 24 mois) après le début du traitement (corticothérapie orale pendant six mois, trois rituximab et association rituximab et fludarabine d'une part, et rituximab, fludarabine et cyclophosphamide d'autre part). Pour un patient, la dégradation clinique était intervenue de manière concomitante à l'augmentation du taux d'anticorps et un an après pour un autre patient. Les autres patients étaient restés stable sur le plan clinique plus de deux ans après le traitement.

Le taux d'anticorps anti-MAG de la première patiente en abstention thérapeutique est resté stable pendant trois ans puis a augmenté progressivement les deux années suivantes, de 45 348 à 73 000 BTU. Des données comparatives n'étaient pas disponibles pour l'autre patient en abstention thérapeutique.

5. Évolution hématologique

Le pronostic de l'hémopathie était globalement favorable, après une durée moyenne de suivi sur le plan hématologique de 5,7 ans (0,5 à 20 ans). Aucune transformation maligne de MGUS n'a été observée au cours du suivi. Un pic monoclonal supplémentaire est apparu chez deux patients. Des complications systémiques de la gammopathie sont survenues chez deux patients (8,3%), mais étaient connues avant le diagnostic de neuropathie anti-MAG : un purpura thrombopénique, avec une récurrence au cours du suivi traitée efficacement par corticothérapie orale pendant six mois, et une anémie symptomatique, ayant nécessité plusieurs transfusions. L'évolution des échelles cliniques étaient comparables qu'il s'agisse d'une maladie de Waldenström ou d'une MGUS. Aucun décès n'a été constaté au cours du suivi.

Entre le premier et le dernier prélèvement disponible pour chaque patient, soit 69,3 mois en moyenne, le taux moyen d'IgM avait augmenté seulement de 4,8% (de -87,3% à +284%). Sa variation était en moyenne aux environs de 65% en cas d'augmentation ou de diminution. La modification du taux d'IgM chez les patients atteints de maladie de

Waldenström était comparable à celle des MGUS. Le dosage pondéral moyen du pic monoclonal ne s'est pas modifié : +0,4% (de -59,1 à +116,4%).

Le taux d'IgM de la première patiente en abstention thérapeutique est resté faible au cours du suivi, aux alentours de 2g/L, avec un pic stable à 3g/L. Des données comparatives n'étaient pas disponibles pour l'autre patient en abstention thérapeutique.

Le taux d'IgM baissait en moyenne de 21,8% 4,5 mois après le début du traitement (tableau 11). Il a diminué chez tous les patients traités par rituximab. Le pic monoclonal était en moyenne non modifié par les différentes thérapeutiques : -0,3% (de -92,1% à +300% avec du rituximab dans les deux cas). La variation du taux d'IgM et du dosage pondéral du pic monoclonal n'était pas toujours identique pour les sept patients pour lesquels les deux valeurs étaient disponibles (figure 21 en appendice). Le taux de lymphocytes chutait de 15% en moyenne après rituximab (entre -60,5% et +51,1% pour sept patients), contrairement au taux de lymphocytes après une polythérapie comprenant du rituximab.

Traitements (nombre de patients)	Évolution IgM (min/max)	Délai (mois) (min-max)
Azathioprine (n=2)	-5,3% (-10,6%/0,0%)	6,5 (1-12)
Chlorambucil (n=1)	-14,6%	2
Corticothérapie (n=1)	+8,1%	3
Fludarabine + cyclophosphamide (n=1)	-57,4%	2
Immunoglobulines IV (n=4)	+33,0% (-33,3%/+93,5%)	5,2 (2-10)
Rituximab (n=5)	-51,4% (-67,0%/-34,1%)	6,3 (1,3-12)
Rituximab + chlorambucil (n=1)	-47,7%	2
Rituximab + fludarabine (n=1)	-39,0%	4
Total général (n=16)	-21,8% (-67,0%/+93,5%)	4,5 (1-12)

Tableau 11 : Évolution du taux d'IgM en fonction du traitement effectué. Délai : délai entre le début du traitement et le dosage du taux d'IGM ; IV : voie intraveineuse.

6. Confrontations cliniques/biologiques/ENMG après traitement

L'évolution après traitement des paramètres électrophysiologiques, du taux d'anticorps anti-MAG, et d'IgM coïncidait avec la réponse clinique seulement dans

respectivement 60% (tableau 12), 33,3% (tableau 13) et 37,5% (tableau 14) des cas. Aucune corrélation n'était mise en évidence (coefficient de détermination r^2 inférieur à 0,12).

ONLS \ ENMG	ENMG		
	Amélioration	Stabilité	Dégradation
Amélioration	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Stabilité	1 (10%)	3 (30%)	1 (10%)
Dégradation	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)

Tableau 12 : Confrontation de l'évolution de la clinique, mesurée par l'ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*), et des paramètres électrophysiologiques (ENMG) après réalisation d'un traitement pour 10 patients.

ONLS \ anti-MAG	anti-MAG		
	Diminution	Stabilité	Augmentation
Amélioration	2 (13,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Stabilité	5 (33,3%)	1 (6,7%)	0 (0%)
Dégradation	4 (26,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)

Tableau 13 : Confrontation de l'évolution de la clinique mesurée par l'ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) et du taux d'anticorps anti-MAG après réalisation d'un traitement pour 15 patients. Anti-MAG : anticorps anti-MAG.

ONLS \ Taux IgM	Taux IgM		
	Diminution	Stabilité	Augmentation
Amélioration	4 (25%)	1 (6,3%)	0 (0%)
Stabilité	4 (25%)	0 (0%)	2 (12,5%)
Dégradation	2 (12,5%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)

Tableau 14 : Confrontation de l'évolution de la clinique, mesurée par l'ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*), et du taux d'IgM après réalisation d'un traitement pour 16 patients.

La confrontation de ces quatre paramètres après traitement a été possible chez deux patients : le premier est resté stable sur le plan clinique, malgré une amélioration des trois autres éléments, et le second s'est dégradé sur le plan clinique et a majoré son taux d'IgM, alors que l'ENMG et le taux d'anticorps restaient stables.

Nous disposions de trois éléments sur quatre pour neuf autres patients, tous stables ou aggravés sur le plan clinique. Un seul patient avait une évolution similaire de la clinique, de l'ENMG et du taux d'anticorps anti-MAG, à savoir défavorable sous rituximab. Ces trois mêmes facteurs étaient discordants chez un autre patient sous immunoglobulines polyvalentes. La clinique et l'ENMG évoluait conjointement pour quatre patients, contrairement au taux d'anticorps ou d'IgM. Les taux d'IgM et d'anticorps étaient améliorés

chez deux patients dont la clinique à l'inverse s'aggravait ou restait stable. Un patient se dégradant sur le plan clinique a augmenté son taux d'anticorps tandis que le taux d'IgM diminuait.

7. Tolérance des thérapeutiques

Dix-sept patients, soit 80,1% des 21 patients traités, ont présenté au moins un effet secondaire, grave pour six patients (28,6%). Leur nombre est détaillé dans la figure 19, pour chaque traitement effectué. Si l'on s'intéresse au nombre de traitements réalisés, soit 46 au total, le nombre d'effets indésirables était de 16 (34,8%), dont huit (17,4%) graves.

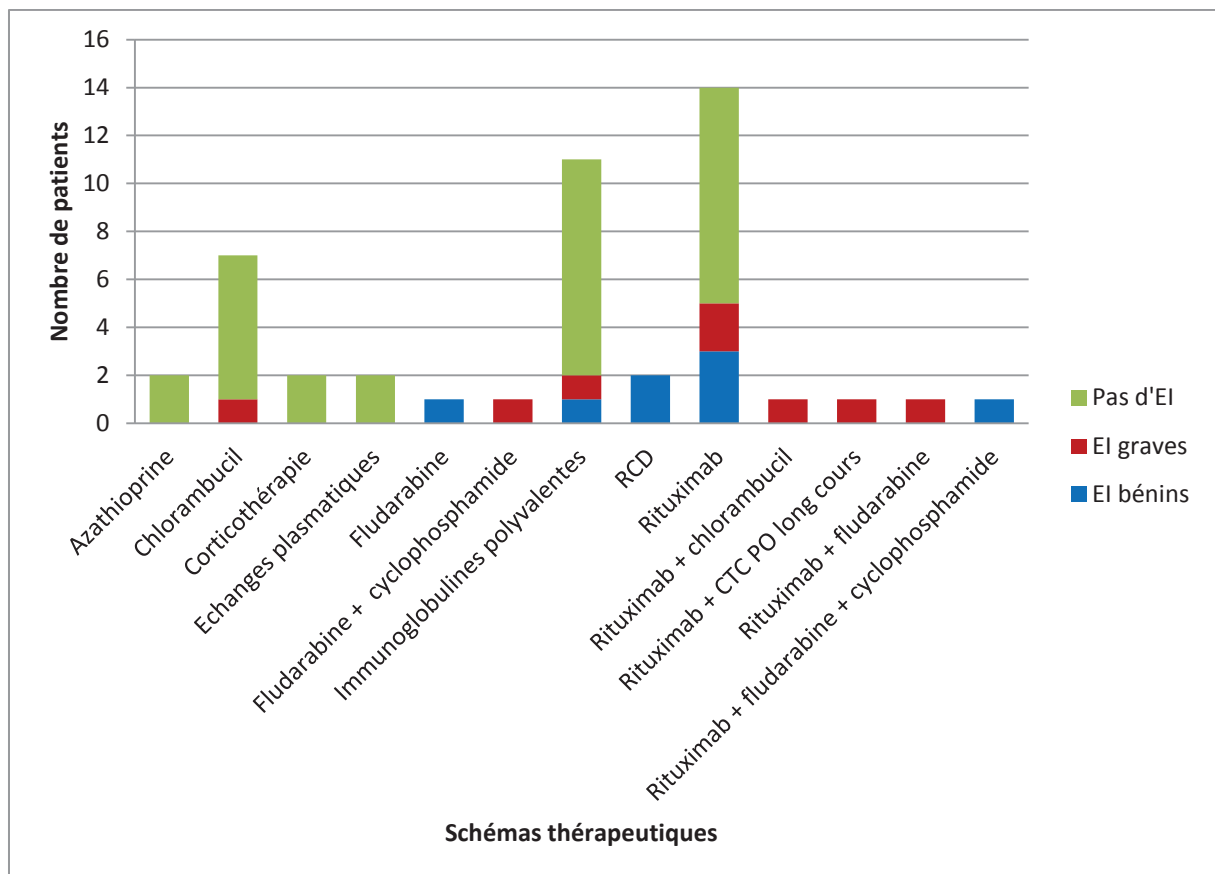


Figure 19 : Effets indésirables répertoriés en fonction des traitements utilisés. EI : effets indésirables ; RCD : traitement par rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone ; CTC PO : corticothérapie orale.

Les effets indésirables hématologiques se résumaient à cinq neutropénies (sous rituximab, fludarabine, RCD, rituximab + fludarabine, rituximab + fludarabine + cyclophosphamide), dont deux ont nécessité une réduction des doses de traitement, et une pancytopénie sous rituximab et chlorambucil ayant conduit à l'arrêt du traitement. Trois patients ont présenté une réaction immuno-allergique lors de la première perfusion de rituximab, sans récurrence. Sur le plan infectieux, une infection herpétique (sous rituximab), un érysipèle (sous rituximab), une septicémie à point d'entrée cutanée, ayant nécessité l'amputation de plusieurs orteils sous chlorambucil et corticothérapie au long cours, une kératite (rituximab et corticothérapie orale au long cours) et une lymphangite (immunoglobulines polyvalentes) ont été observés.

Deux patients ont présenté des néoplasies au cours de leur suivi : deux carcinomes basocellulaires chez un patient de 81 ans ayant reçu plusieurs lignes de traitement (chlorambucil, rituximab, cyclophosphamide, et fludarabine) et un mélanome chez un patient ayant reçu de l'azathioprine puis du rituximab.

Les autres effets indésirables étaient : une uvéite antérieure bilatérale (Ig polyvalentes), un vertige paroxystique bénin (rituximab), un eczéma (Ig polyvalentes), une épistaxis récurrente (RCD), un œdème de la main (rituximab), la rupture des tendons achilléens et rotuliens chez un patient sous chlorambucil et corticothérapie au long cours, et des diarrhées et nausées, compliquées d'un malaise vagal chez un patient (cyclophosphamide et fludarabine).

VI. DISCUSSION

La neuropathie anti-MAG est une pathologie associée à une IgM monoclonale et est décrite comme assez homogène par rapport aux neuropathies associées aux IgA et IgG. Néanmoins, notre étude, incluant 24 patients suivis dans la région depuis 1994, en montre la complexité.

Notre population était conforme à la description classique des neuropathies anti-MAG, notamment pour l'âge de début qui se situe dans la sixième décennie, et le mode de présentation prédominant caractérisé par des paresthésies distales symétriques et une ataxie. Néanmoins, elle présente plusieurs originalités : les hommes représentaient seulement 54% de notre population, contrairement aux descriptions habituelles, où 2/3 des patients étaient de sexe masculin^{2,102}. **Le mode de présentation clinique était atypique chez un quart de nos patients**, conduisant à une augmentation du délai de diagnostic, avec en particulier deux tableaux de polyradiculonévrite subaiguë et un tableau de déficit moteur proximal des quatre membres. Plusieurs cas rapportés dans la littérature illustrent cette diversité clinique, avec en particulier des descriptions de déficits moteurs proximaux^{36,112,113} ou de neuropathies des petites fibres¹¹⁴. Un cas de neuropathie motrice multifocale à blocs avec anticorps anti-MAG persistants a également été décrit¹¹⁵. Ainsi, la recherche d'une gammopathie monoclonale doit être systématique devant toute neuropathie chronique ne faisant pas la preuve de son étiologie et le dosage des anticorps anti-MAG doit être proposé en cas d'IgM monoclonale, quel que soit le mode de début. L'anticorps anti-MAG reconnaît l'épitope HNK-1, partagé par de nombreux glycolipides et protéines, ayant des fonctions diverses, pouvant expliquer l'hétérogénéité clinique de cette pathologie.

Deux de nos patients, ainsi qu'un cas rapporté dans la littérature d'une patiente avec un diagnostic initial de PIDC¹¹⁶, ont eu **un premier dosage d'anticorps négatif**, qui sont devenus fortement positifs lors d'un deuxième prélèvement quelques mois plus tard. L'un de nos patients avait un mode de début subaiguë à type de polyradiculonévrite et le premier prélèvement a peut-être été réalisé trop tôt. Un contrôle à quelques mois peut donc être recommandé en cas de négativité devant un tableau évocateur.

Un autre facteur confondant pour le diagnostic a été dans notre étude la présence d'antécédents familiaux de neuropathie associée à une gammopathie monoclonale ou de neuropathie héréditaire de type CMT1A chez trois de nos patients, et la coexistence d'une

neuropathie d'hypersensibilité à la pression et d'une neuropathie anti-MAG chez un autre patient. Des cas rapportés dans la littérature font état de ces associations¹¹⁷⁻¹²⁰, de même qu'avec une sclérose latérale amyotrophique¹²¹, mais sans qu'aucun lien causal ne puisse être établi.

La pathologie hématologique de nos patients était en accord avec les données de la littérature : 12,5% de maladie de Waldenström et peu de présentations systémiques de la gammopathie monoclonale¹⁷. Cependant une patiente avait une immunofixation des protéines plasmatiques quasiment normale, montrant uniquement une bande d'intensité renforcée dans les IgM, avec un taux d'anti-MAG nettement significatif (49 000 BTU). Une recherche d'anticorps anti-MAG doit donc être effectuée devant un profil électroclinique évocateur même en **l'absence de gammopathie monoclonale**.

L'ENMG semblait dans notre étude plutôt homogène, avec une atteinte démyélinisante sensitivomotrice des quatre membres caractérisée par l'allongement des latences distales chez tous nos patients, quel que soit le tableau clinique et sans corrélation directe avec la sévérité clinique, en accord avec la littérature¹²². Il apportait donc **une orientation diagnostique décisive**. Les amplitudes des potentiels d'action moteurs et sensitifs étaient souvent extrêmement basses, comme rapportées dans d'autres études⁵⁷. Certains auteurs suggèrent un processus de dégénérescence axonale indépendant associé à la démyélinisation, en accord avec des observations anatomopathologiques⁶⁹ et compatible avec les fonctions de la MAG⁵⁴. Une étude en imagerie par résonance magnétique montre des modifications de signal des plexus brachiaux, indépendamment de l'atteinte électrophysiologique distale ou proximale¹²³, révélant une pathologie très diffuse.

Des pistes de recherche pour le diagnostic sont à l'étude : des dépôts d'IgM ont été mis en évidence systématiquement sur les nerfs myélinisés de la peau à partir d'une biopsie cutanée, en particulier sur les extrémités, de manière spécifique par rapport aux PIDC^{124,125}. Cette technique étant facile à réaliser et beaucoup moins invasive que la biopsie neuromusculaire, elle pourrait offrir une première étape pour le diagnostic de cas difficiles. Une étude récente identifie des patterns spécifiques de la neuropathie anti-MAG en

échographie nerveuse : des modifications du diamètre nerveux sont observés et le « score total de nerfs élargis » (*enlarged nerves sum score*) différencierait les neuropathies anti-MAG des autres neuropathies démyélinisantes¹²⁶.

Dans notre étude, **37,5% des patients nécessitaient une aide à la marche** après une durée moyenne d'évolution de 7,9 ans. Ce taux est légèrement supérieur à celui de 25 à 35% après cinq à dix ans de suivi des trois études publiées sur le pronostic fonctionnel à long terme⁷⁰⁻⁷². Aucun décès n'est survenu au cours du suivi. La neuropathie anti-MAG n'est donc pas une pathologie « bénigne ». L'identification de facteurs pronostiques pourrait permettre de déterminer les patients qui nécessiteraient des prises en charge plus « agressives » afin d'éviter ce handicap. Le titre initial d'anticorps anti-MAG n'est pas être un facteur pronostique dans notre étude ni dans la littérature^{127,128}. Dans notre étude, la définition de profils cliniques a permis de mettre en évidence de manière originale que la présence d'un **déficit moteur était un facteur de mauvais pronostic sur l'évolution du score ONLS à long terme**. Une étude portant sur les neuropathies associées à une IgM monoclonale identifie comme facteur protecteur d'une évolution vers un score de Rankin modifié supérieur ou égal à 3 la présence d'un anticorps anti-MAG, et comme facteur de risque un âge de début supérieur à 60 ans et la présence d'une démyélinisation sur l'ENMG¹²⁸. Les auteurs en déduisent un modèle qui calcule ce risque à cinq, dix et quinze ans. Par exemple, pour un patient présentant une neuropathie démyélinisante avec anticorps anti-MAG, le risque d'avoir un score de Rankin au moins égal à 3 sera à 5 ans de 49% en cas de début de la maladie entre 40 et 50 ans, contre 89% en cas de début après 70 ans. Après 15 ans d'évolution, ce risque atteint 100%, quel que soit l'âge de début. Dans notre étude, l'âge de début ne constituait pas un facteur pronostique.

Les **critères actuels pour débiter un traitement** en cas de neuropathie avec anticorps anti-MAG émanent de sociétés de neurologie et d'hématologie distinctes et leurs recommandations diffèrent sur certains points. Les indications hématologiques se résument aux macroglobulinémies de Waldenström symptomatiques : amyloïdose, maladie des agglutinines froides, cryoglobulinémie, syndrome d'hyperviscosité, organomégalie ou adénopathies volumineuses, cytopénie. La présence d'une neuropathie, quel que soit son étiologie et son retentissement, est considérée par les sociétés d'hématologie comme une

complication directe de la pathologie et justifie à ce titre un traitement. En cas de neuropathie d'évolution lente et sans retentissement important, un traitement par rituximab seul est préconisé. En cas de neuropathie modérée à sévère ou d'aggravation rapide, des combinaisons sont recommandées, de type RCD^{6,111}. Pour les sociétés de neurologie^{13,37}, une abstention thérapeutique peut être considérée devant un faible retentissement clinique en l'absence d'indication hématologique. En cas d'aggravation rapide ou de tableau de PIDC typique, les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et les échanges plasmatiques ont la priorité. Dans les autres cas, aucune molécule n'est privilégiée. Ainsi, la prise en charge peut varier en fonction de la spécialité du médecin qui prend la décision du traitement. Dans notre étude, les immunoglobulines polyvalentes et le rituximab seul représentaient 54% de l'ensemble des traitements réalisés, avec une efficacité équivalente. Le retentissement fonctionnel semblait peu influencer le choix de la molécule en première intention.

De nombreuses échelles d'évaluation sont utilisées, notamment dans les essais thérapeutiques, rendant la lecture comparative des études très ardue : l'INCAT, l'ISS, le score de Rankin modifié, le R-ODS, le *Total Neuropathy Score (TNS)*, score composite clinique et électrophysiologique¹²⁹ ou le *Rotterdam Nine-items handicap scale*¹³⁰. Elles ont souvent été mises au point pour les neuropathies dysimmunitaires mais prennent peu en compte certaines caractéristiques fondamentales de la neuropathie anti-MAG, comme le tremblement, les paresthésies, l'ataxie ou les troubles proprioceptifs. Or ces éléments semblent être sensibles aux thérapeutiques, notamment au rituximab¹⁰². L'ONLS semble plus sensible que l'INCAT aux modifications cliniques dans la littérature⁴⁶ et dans notre étude, mais n'a été utilisé comme objectif primaire que dans un seul essai thérapeutique sur le rituximab⁹⁷. Le développement d'échelles plus spécifiques ainsi que leur utilisation plus homogène pourrait permettre d'évaluer plus précisément l'efficacité de certaines thérapeutiques. Des groupes de travail visent donc à élaborer des **sets d'échelles pertinents et reproductibles par des examinateurs différents**, pour la pratique clinique et la recherche⁴³.

Dans notre étude, **une amélioration d'un point de l'ONLS a été observée dans 23,8% des cas** (dix cas sur 42 traitements), tous traitements confondus et dans 25% pour chacun des deux traitements les plus prescrits, à savoir les immunoglobulines polyvalentes (deux cas sur huit) et le rituximab (trois sur 12). Ces chiffres sont dans les fourchettes d'efficacité observées dans les études : entre 18 et 50% pour les Ig polyvalentes^{81,83,84} et entre 0 et 84% pour le rituximab (tableau 1), mais la comparaison brute et des extrapolations supplémentaires sont délicates. L'efficacité des polythérapies était similaire : amélioration

dans 25% des cas (deux cas sur huit). Ces chiffres confirment une efficacité modérée des thérapeutiques disponibles. Néanmoins, en cas **d'amélioration clinique après traitement, celle-ci se maintenait sans nouveau traitement pendant un temps médian de 41,7 mois** dans notre étude. L'efficacité des traitements est donc durable mais survient souvent de manière retardée. Dans les deux études randomisées sur l'efficacité du rituximab, l'amélioration clinique était constatée respectivement huit et 12 mois après le début du traitement^{101,102}.

L'identification de marqueurs précoces d'efficacité pourrait ainsi guider le praticien. Par exemple, les taux d'anticorps et d'IgM débutent leur décroissance environ deux mois après le début du traitement¹⁰¹. Nous avons donc évalué l'intérêt du **contrôle post-thérapeutique de l'ENMG, des taux d'anticorps anti-MAG et d'IgM comme marqueurs de la réponse clinique** : l'évolution clinique était similaire avec celle des éléments paracliniques dans 60% des cas pour l'ENMG, 33,3% pour les anticorps et 37,7% pour les IgM, sans corrélation possible. Aucun patient ne s'est amélioré sur le plan clinique en cas d'élévation des marqueurs biologiques. En pratique, le suivi de ces marqueurs n'aurait donc d'intérêt qu'en cas d'évolution défavorable de l'un d'eux : cela signerait une chance quasi nulle d'amélioration clinique, et amènerait à considérer un changement de traitement. Une étude a rapporté une amélioration clinique sans diminution du taux d'anticorps chez un patient³³. La corrélation entre la baisse des taux d'anticorps anti-MAG et d'IgM avec l'amélioration clinique est également débattue dans la littérature^{131,132}. L'intérêt de ces marqueurs pour évaluer de manière précoce de traitement reste à démontrer, avec une étude prospective au design spécifique.

Concernant le rituximab, des facteurs pronostiques de la réponse au traitement ont été identifiés dans diverses études : un déficit sensitif sévère¹⁰¹, une durée d'évolution inférieure à dix ans⁹⁸ et un taux d'anticorps anti-MAG soit faible (<100 000 BTU) dans une étude⁹⁴, soit élevé dans une autre¹⁰¹. Le *B-cell Activating Factor* (BAFF), acteur de l'homéostasie des cellules B et augmenté dans plusieurs pathologies auto-immunes, a été étudié comme marqueur pronostique de la réponse au rituximab dans les neuropathies anti-MAG¹³³. Ainsi, le statut de répondeur était caractérisé par un taux bas avant traitement puis par une importante augmentation après un mois de traitement. Des rechutes cliniques étaient observées chez les répondeurs lorsque le taux de BAFF revenait à l'état basal. Ainsi, nous pourrions être tentés d'administrer le rituximab de manière régulière et adaptée pour chaque patient. Aucun essai thérapeutique n'a encore été mené avec ce type de schéma mais cette possibilité existe avec

une bonne tolérance^{134,135}. Trois de nos patients ont reçu des perfusions régulières de rituximab tous les deux à trois mois pendant 2, 4 et 7 ans respectivement, permettant une relative stabilité clinique, sans complication notable. Un autre patient a reçu quatre cures « à la demande » en cas de dégradation clinique. Les marqueurs guidant la fréquence des perfusions sont à déterminer : ascension des cellules B, du taux d'IgM, dégradation clinique ou modification du taux de BAFF, par exemple.

Au moins un effet indésirable a été observé pour 16 traitements effectués (34,8%) sur 46, dont huit (17,4%) événements graves, surtout en cas d'association de plusieurs chimiothérapies. En revanche si l'on s'intéresse aux patients, 17 patients (81%) sur 21 traités ont été victimes d'au moins un effet secondaire, grave pour six patients (28,6%), au cours de leurs différentes lignes de traitement. Pour le rituximab seul, un effet secondaire a été observé lors de cinq traitements (35,7%) sur 14 réalisés, dont deux étaient graves. Ce chiffre global est similaire aux essais thérapeutiques réalisés, qui montraient une bonne tolérance, identique à celle du placebo^{101,102}. Néanmoins, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans ces études, contrairement à la nôtre. Il s'agissait d'une neutropénie sévère chez un patient recevant du rituximab au long cours, résolutive spontanément après plusieurs mois, sans arrêt du traitement, et d'un érysipèle du membre inférieur nécessitant une hospitalisation, six mois après une cure de quatre perfusions de rituximab. L'imputabilité de ces effets indésirables est souvent difficile à déterminer. La balance bénéfice/risque doit être consciencieusement évaluée avant l'instauration d'un traitement au bénéfice incertain dans cette population plutôt âgée avec des comorbidités, et renforce la nécessité de marqueurs pronostiques de l'évolution à long terme de la neuropathie et d'une meilleure évaluation des traitements disponibles. Des techniques utilisées dans d'autres pathologies sont testées. Par exemple, la stimulation cérébrale profonde unilatérale du thalamus a permis une amélioration du tremblement chez deux patientes^{136,137}. L'utilisation répétée de toxine botulique a également été efficace sur ce symptôme chez une patiente¹³⁸.

En parallèle, le développement de **nouvelles voies thérapeutiques** s'impose. Le mode d'action du rituximab dans les neuropathies anti-MAG n'est pas clairement établi et une induction de lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ a été observée après l'injection de rituximab, indiquant d'autres voies d'action possibles¹⁰¹. La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques est en cours pour les PIDC et pourra être également étendue aux neuropathies

anti-MAG. La modulation du système immunitaire, notamment par des anticorps monoclonaux, issus des essais sur les hémopathies d'une part, ou sur d'autres pathologies neurologiques inflammatoires comme la sclérose en plaque, est actuellement la piste la plus explorée¹³⁹. D'autres voies pourraient viser la prévention de la dégénérescence et la facilitation de la réinnervation des fibres nerveuses atteintes, comme celle des récepteurs de la famille *Toll-Like* (TLR). Ceux-ci seraient impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire innée, conduisant à l'élimination rapide et efficace des débris myéliniques et à la régénération nerveuse après une lésion d'un nerf chez la souris¹⁴⁰. Ces fonctions sont perturbées chez les souris mutées sur les gènes de ces récepteurs et sur *MYD88* (*Myeloid differentiation primary response 88*), un élément de la voie de signalisation des TLR. Elles sont restaurées par l'injection de TLR. Par ailleurs, les mutations de *MYD88* induisent une activation chronique inappropriée de la voie de signalisation des TLR, à l'origine d'une inflammation chronique, et donc du facteur de transcription NFκB (*Nuclear Factor-κB*), qui promeut la survie et la prolifération cellulaire, à l'origine de néoplasies¹⁴¹. Ainsi, la mutation de *MYD88* L265P a récemment été identifiée dans 87% des cas de macroglobulinémie de Waldenström et des MGUS de type IgM¹⁴², contrairement à d'autres hémopathies et aux autres types de MGUS. Plusieurs molécules régulant cette voie de signalisation sont en cours de développement dans le traitement de certaines hémopathies malignes et de maladies inflammatoires chroniques. La possible action protectrice sur le système nerveux pourrait rendre ces molécules intéressantes dans la neuropathie anti-MAG. Par ailleurs, la présence d'une mutation de *MYD88* pourrait influencer la réponse au traitement. Les essais thérapeutiques dans la maladie de Waldenström prennent en compte à l'heure actuelle dans l'analyse de l'efficacité de la molécule testée la présence de la mutation *MYD88* L265P¹⁴³. La détermination du taux de patients atteints de neuropathie anti-MAG porteurs de cette mutation et son influence éventuelle sur l'efficacité des traitements ouvrent des pistes de recherche intéressantes.

Notre étude présente plusieurs intérêts. Tout d'abord, la population étudiée est non sélectionnée, les critères d'inclusion requérant uniquement une neuropathie associée à la présence d'anticorps anti-MAG à un taux spécifique. Cela permet d'avoir un reflet fidèle de la réalité et des différents aspects de cette pathologie et de sa prise en charge en pratique courante, en dehors des essais cliniques, aux critères d'inclusion restrictifs. La longue durée de suivi permet d'aborder des problématiques peu étudiées, comme l'évolution à long terme,

le taux de handicap, le nombre de traitements réalisés, et la durée de leur efficacité. Cette étude permet de mettre en perspective notre pratique, afin de la rendre plus homogène.

Notre étude comporte également **certaines limites**. Le faible effectif, en rapport avec la faible incidence présumée de la pathologie, ne permet pas de réaliser des groupes suffisants pour faire des analyses poussées, notamment dans la comparaison des profils cliniques ou de l'efficacité des traitements. De nombreux acteurs sont intervenus dans la prise en charge des patients, la prise en charge hétérogène. Les premiers patients, diagnostiqués en 1994, n'ont pas reçus les mêmes traitements que les derniers inclus, du fait de l'évolution des traitements disponibles et des recommandations. La comparaison des ENMG est très délicate car l'électrophysiologiste ou l'appareil n'étaient pas toujours les mêmes et qu'une même mesure n'est pas toujours reproductible, en fonction de conditions internes ou externes au patient, comme la température extérieure ou le délai par rapport à un traitement par exemple. Du fait d'un recueil rétrospectif, certains éléments sont manquants, notamment une étude du tremblement, souvent peu décrit. Nous ne disposions pas non plus de score MRC pour coter le déficit moteur, ni de score EVA pour la douleur. Ces éléments mériteraient d'être plus approfondis. De même, l'ONLS, l'INCAT et le score de Rankin modifié étaient souvent calculés à posteriori, induisant un biais certain. Des évaluations post-thérapeutiques étaient également manquantes. Un autre problème est le délai d'évaluation de l'efficacité d'un traitement. En effet, plusieurs traitements, comme le rituximab ou les immunoglobulines polyvalentes, peuvent avoir une action retardée et un délai de six mois est parfois nécessaire pour évaluer la réponse. Ce délai était hétérogène dans notre étude et parfois insuffisant, pouvant conduire à sous-estimer l'efficacité de certains traitements.

Notre étude est préliminaire à la création d'une **base de données nationale des neuropathies anti-MAG, COFRAMAG** (Cohorte Francophone MAG), qui pourra répondre à plusieurs des questions soulevées par notre travail, grâce à une large population et un recueil systématique. Cette cohorte pourra servir de base commune aux neurologues et hématologues pour de futures études.

VII. CONCLUSION

La neuropathie anti-MAG est un diagnostic qu'il faut évoquer devant toute neuropathie démyélinisante sensitivomotrice symétrique des quatre membres avec un allongement des latences distales à l'ENMG. Notre étude a identifié plusieurs présentations cliniques en dehors des paresthésies des pieds associées à une ataxie : atteinte des quatre membres ou des membres supérieurs d'emblée, déficit moteur, proximal ou distal, ou ataxie isolée. Le tableau clinique était atypique dans près d'un tiers des cas. Un handicap à la marche était présent chez environ 40% des patients après près de huit ans d'évolution. Un traitement doit être débuté en cas de macroglobulinémie de Waldenström symptomatique et/ou de neuropathie invalidante ou d'évolution progressive significative. Les immunoglobulines polyvalentes et le rituximab, seul ou en association, étaient les molécules les plus souvent prescrites, avec une efficacité clinique chez 25% des patients. Le contrôle régulier systématique des taux d'IgM et d'anticorps anti-MAG comme marqueur précoce de l'efficacité des traitements n'a pas prouvé son intérêt dans notre étude. L'identification de facteurs pronostiques et la recherche de nouvelles voies thérapeutiques restent nécessaires, au vu de l'efficacité modérée des thérapeutiques disponibles actuellement. Une base de données nationale est en cours d'élaboration, permettant des études de plus grande envergure, sur le plan clinique, pronostique et thérapeutique.

VIII. APPENDICE

Name: _____
 Date: _____

Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

Instructions: The examiner should question **and** observe the patient in order to determine the answers to the following questions. Note should be made of any other disorder other than peripheral neuropathy which limits function at the foot of the page.

ARM SCALE

Does the patient have any symptoms in their hands or arms, eg tingling, numbness or weakness? Yes No
 (if "no", please go to "legs" section)

Is the patient affected in their ability to:

	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Wash and brush their hair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Turn a key in a lock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Use a knife and fork together (or spoon, if knife and fork not used)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do or undo buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dress the upper part of their body excluding buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If all these functions are prevented can the patient make purposeful movements with their hands or arms? Yes No Not applicable

Arm Grade

0-Normal
 1-Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed
 2-Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed
 3-Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed
 4-Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible
 5-Disability in both arms preventing all purposeful movements

SCORE= _____

LEG SCALE

	Yes	No	Not applicable
Does the patient have difficulty running or climbing stairs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient have difficulty with walking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does their gait look abnormal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
How do they mobilise for about 10 metres (ie 33 feet)?			
Without aid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With a wheelchair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they use a wheelchair, can they stand and walk 1 metre with the help of one person?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they cannot walk as above are they able to make some purposeful movements of their legs, eg reposition legs in bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient use ankle foot orthoses/braces? (please circle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> If yes: (please circle) right/left

Leg grade

0-Walking/climbing stairs/running not affected
 1-Walking/climbing stairs/running is affected, but gait does not look abnormal
 2-Walks independently but gait looks abnormal
 3-Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)
 4-Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm, frame)
 5-Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metre with the help of one person
 6-Restricted to wheelchair, unable to stand and walk 1 metre with the help of one person, but able to make some purposeful leg movements
 7-Restricted to wheelchair or bed most of the day, unable to make any purposeful movements of the legs

SCORE= _____

Overall Neuropathy Limitation Scale—arm scale (range 0 to 5)+leg scale (range 0 to 7);
 (range: 0 [no disability] to 12 [maximum disability])

TOTAL SCORE= _____

Is there any disorder, other than peripheral neuropathy, which affects the above functions Yes No
 If yes please describe: _____

Figure 20 : Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS). L'incapacité globale résulte de la somme de l'incapacité aux membres supérieurs et aux membres inférieurs, allant de 0 à 12. D'après Graham⁴⁷.

Arm disability

0	No upper limb problems
1	Symptoms, in one or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: doing all zips and buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; handing small coins
2	Symptoms, in one or both arms, affecting but not preventing any of the functions listed
3	Symptoms, in one or both arms, preventing one or two of the functions listed
4	Symptoms, in one arm or both arms, preventing three or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible
5	Inability to use either arm for any purposeful movement

Leg disability

0	Walking not affected
1	Walking affected, but walks independently outdoors
2	Usually uses unilateral support (stick, single crutch, one arm) to walk outdoors
3	Usually uses bilateral support (sticks, crutches, frame, two arms) to walk outdoors
4	Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help
5	Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help

Tableau 15 : INCAT Overall Disability Sum Score (INCAT). L'incapacité globale résulte de la somme de l'incapacité aux membres supérieurs et aux membres inférieurs, allant de 0 à 10. D'après Merkies⁴⁴.

Pinprick sensation (sites of examination and corresponding grades)		Vibration sensation (sites of examination and corresponding grades)		Two-point discrimination (sites of examination and corresponding grades)
Arms	Legs	Arms	Legs	Index finger ^K
Normal sense 0 at index finger ^A	Normal sense 0 at hallux ^F	Normal sense 0 at index finger ^A	Normal sense 0 at hallux ^F	Normal sense 0, < 4 mm
Abnormal sense 1, at index finger ^B	Abnormal sense 1, at hallux ^G	Abnormal sense 1, at index finger ^B	Abnormal sense 1, at hallux ^G	Abnormal sense 1, 5-9 mm
2, at wrist ^C	2, at ankle ^H	2, at wrist ^C	2, at ankle ^H	2, 10-14 mm
3, at elbow ^D	3, at knee ^I	3, at elbow ^D	3, at knee ^I	3, 15-19 mm
4, at shoulder ^E	4, at groin ^J	4, at shoulder ^E	4, at groin ^J	4, > 20 mm

Tableau 16 : INCAT Sensory Sum Score (ISS), d'après Merkies⁴⁹. A,B: index finger (dorsum distal interphalangeal joint); C: ulnar styloid process; D: medial humerus epicondyle; E: acromioclavicular joint; F,G: hallux (dorsum inter-phalangeal joint); H: medial malleolus; I: patella; J: anterior superior iliac spine; K: index finger (ventral side: distal phalanx). **The ISS ranges from 0 (normal sensation) to 20 (most severe sensory deficit).** Pinprick is tested with the sharp end of an esthesiometer, subjects indicate normal or abnormal. Paresthesia, dysesthesia or hyperesthesia are to be scored as abnormal. Normal reference point: face. Vibration sense is tested using the graduated Rydel-Seiffer tuning fork, measures obtained are compared with the reported normative threshold values. Pinprick and vibration sense examination take place distal to proximal and only the highest extension of dysfunction of the most affected arm and leg are recorded separately for both qualities.

Valeur	Symptômes
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

Tableau 17 : Score de Rankin modifié. D'après Quinn⁵².

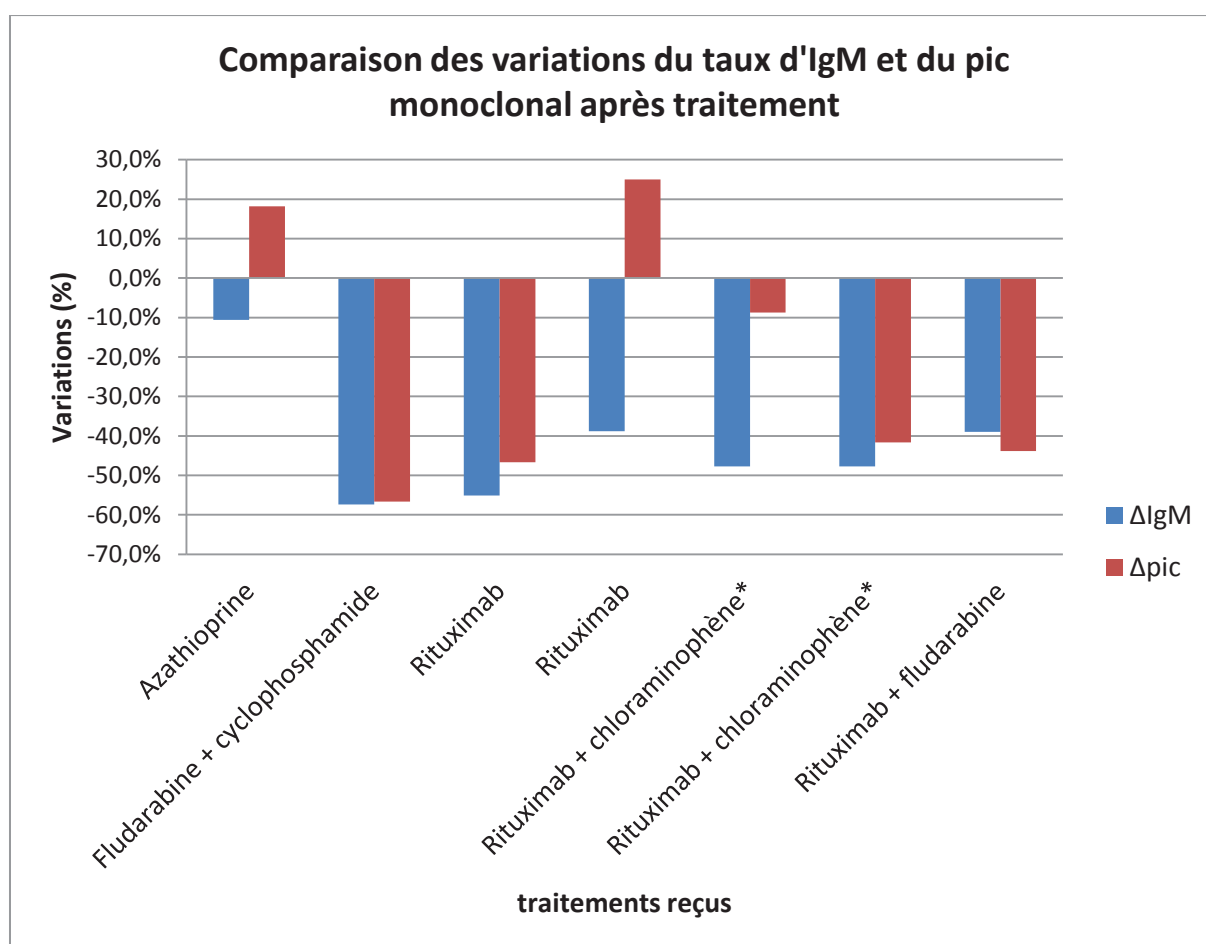


Figure 21 : Comparaison des variations du taux d'IgM et du dosage pondéral du pic monoclonal chez six patients.
* : description des deux pics monoclonaux d'un même patient ; Δ : variation après un traitement du taux d'IgM et du pic monoclonal.

NERFS MOTEURS	LD moyenne (ms) (min-max)	Amplitude moyenne (mV) (min-max)	VCM moyenne (m/s) (min-max)
Médian D	9,18 (5,0-15,1)	5,47 (1,0-19,38)	34,98 (16,3-59,2)
Médian G	9,57 (5,15-18,1)	3,50 (0-9,2)	28,67 (0-50,5)
Ulnaire	5,40 (3,65-12,7)	6,86 (1,10-14,0)	38,79 (6,4-60,4)
Fibulaire commun D	7,60 (6,8-8,5)	0,36 (0-1,4)	8,46 (0-26,9)
Fibulaire commun G	6,79 (2,6-12,1)	0,63 (0-2,8)	13,19 (0-37,9)

Tableau 18 : Étude de la conduction motrice sur l'ENMG à la fin du suivi. LD : latence distale ; VCM : vitesse de conduction motrice en m/s. D : droit ; G : gauche.

NERFS SENSITIFS	Amplitude moyenne (µV) (min-max)	VCS moyenne (m/s) (min-max)
Médian droit	1,02 (0-6,7)	8,21 (0-37,8)
Médian gauche	0,85 (0-3,8)	9,07 (0-27,4)
Ulnaire	1,31 (0-4,6)	14,04 (0-34,8)
Radial droit antidromique	7,71 (0-18,2)	30,60 (0-51,2)
Radial gauche antidromique	11,73 (0-33,2)	43,68 (0-60,9)
Sural droit	2,75 (0-15)	19,22 (0-46,2)
Sural gauche	3,86 (0-21,2)	13,01 (0-36,5)

Tableau 19 : Étude de la conduction sensitive sur l'ENMG à la fin du suivi. VCS : vitesse de conduction sensitive.

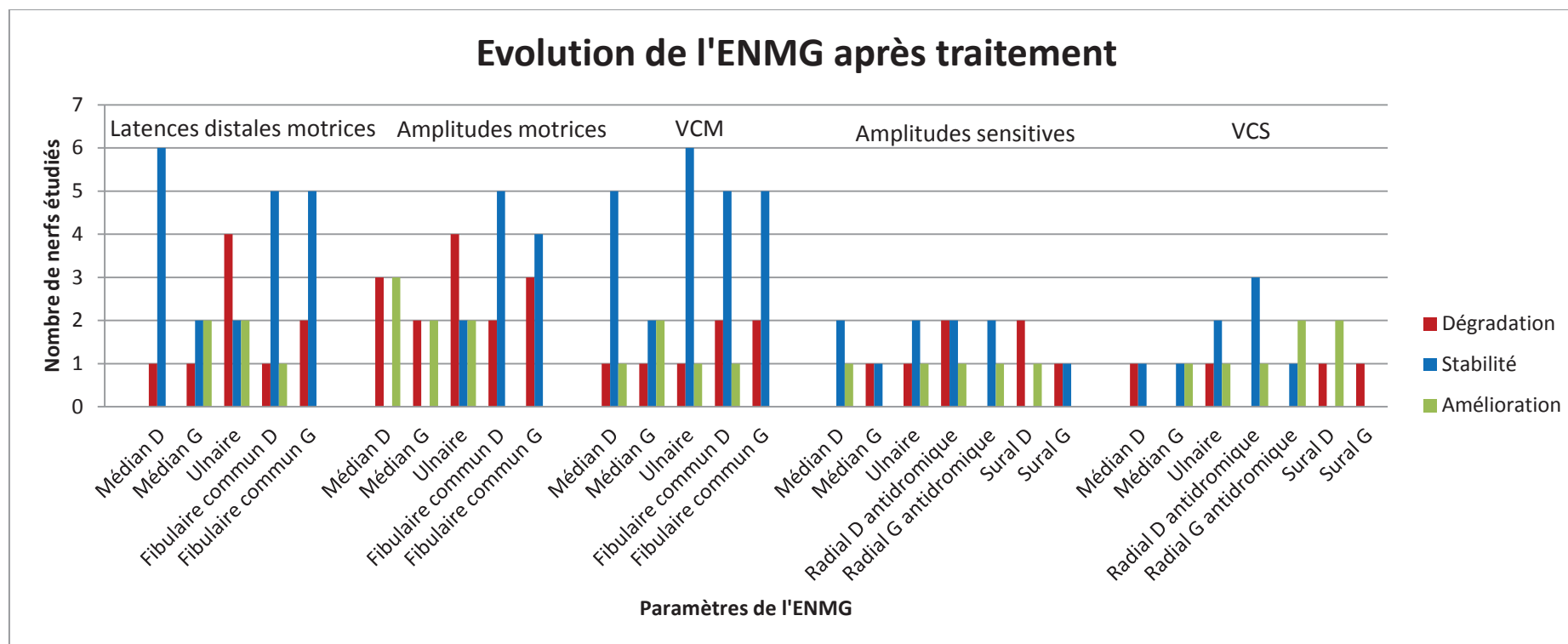


Figure 22 : Modifications des différents paramètres de l'ENMG après réalisation d'un traitement. L'ENMG a été réalisé en moyenne 5,6 mois (de 1 à 9,6 mois) après le traitement réalisé ; 5 patients ont reçu du rituximab, 1 du rituximab + chlorambucil, 1 du rituximab + fludarabine, 4 des immunoglobulines polyvalentes, et 1 de la fludarabine + cyclophosphamide ; VCM : vitesse de conduction motrice ; VCS : vitesse de conduction sensitive ; D : droit ; G : gauche.

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug;10(8):435–446.
2. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000 Feb 8;54(3):615–620.
3. Latov N, Sherman WH, Nemni R, et al. Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral-nerve myelin. *N Engl J Med*. 1980 Sep 11;303(11):618–621.
4. Smith IS, Kahn SN, Lacey BW, et al. Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. *Brain J Neurol*. 1983 Mar;106 (Pt 1):169–195.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006 Mar 30;354(13):1362–1369.
6. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013 Aug;88(8):703–711.
7. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–3734.
8. Van de Donk NWCJ, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):984–996.
9. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1121–1127.
10. Levine T, Pestronk A, Florence J, et al. Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):224–228.
11. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2009 Oct;22(5):480–485.
12. Steck AJ, Stalder AK, Renaud S. Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006 Oct;19(5):458–463.
13. European Federation of Neurological Societies, Peripheral Nerve Society, Hadden RDM, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2006 Aug;13(8):809–818.
14. Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand*. 1992 Jun;85(6):383–390.
15. Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin H, Malm C, Holmgren H, Ernerudh J. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *J Neurol Sci*. 1993 Feb;114(2):193–199.

16. Kelly JJ. Peripheral neuropathies associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Rev Neurol Dis.* 2008;5(1):14–22.
17. Eurelings M, Lokhorst HM, Kalmijn S, Wokke JHJ, Notermans NC. Malignant transformation in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology.* 2005 Jun 28;64(12):2079–2084.
18. Alkhawajah NM, Dunnigan SK, Bril V. Comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance-associated neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *J Neurol.* 2014 May 7;261(8):1485–1491.
19. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol.* 1994 Sep;36(3):416–424.
20. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006828.
21. Latov N, Renaud S. Effector mechanisms in anti-MAG antibody-mediated and other demyelinating neuropathies. *J Neurol Sci.* 2004 May 15;220(1-2):127–129.
22. Monaco S, Bonetti B, Ferrari S, et al. Complement-mediated demyelination in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N Engl J Med.* 1990 Mar 8;322(10):649–652.
23. Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem.* 1982 Nov;39(5):1261–1265.
24. Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond. *J Neurochem.* 2007 Mar;100(6):1431–1448.
25. Schnaar RL, Lopez PHH. Myelin-associated glycoprotein and its axonal receptors. *J Neurosci Res.* 2009 Nov 15;87(15):3267–3276.
26. Keita M, Magy L, Heape A, Richard L, Piasser M, Vallat J-M. Immunocytological studies of L-MAG expression regulation during myelination of embryonic brain cell cocultures. *Dev Neurosci.* 2002;24(6):495–503.
27. Schachner M, Bartsch U. Multiple functions of the myelin-associated glycoprotein MAG (siglec-4a) in formation and maintenance of myelin. *Glia.* 2000 Jan 15;29(2):154–165.
28. Huang J-Y, Wang Y-X, Gu W-L, et al. Expression and function of myelin-associated proteins and their common receptor NgR on oligodendrocyte progenitor cells. *Brain Res.* 2012 Feb 9;1437:1–15.
29. Pernet V, Joly S, Christ F, Dimou L, Schwab ME. Nogo-A and myelin-associated glycoprotein differently regulate oligodendrocyte maturation and myelin formation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2008 Jul 16;28(29):7435–7444.
30. Quarles RH. A hypothesis about the relationship of myelin-associated glycoprotein's function in myelinated axons to its capacity to inhibit neurite outgrowth. *Neurochem Res.* 2009 Jan;34(1):79–86.
31. Fujita N, Kemper A, Dupree J, et al. The cytoplasmic domain of the large myelin-associated glycoprotein isoform is needed for proper CNS but not peripheral nervous system myelination. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1998 Mar 15;18(6):1970–1978.

32. Blume G, Pestronk A, Goodnough LT. Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1577–1580.
33. Oksenhendler E, Chevret S, Léger JM, Louboutin JP, Bussel A, Brouet JC. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Sep;59(3):243–247.
34. Ilyas AA, Gu Y, Dalakas MC, Quarles RH, Bhatt S. Induction of experimental ataxic sensory neuronopathy in cats by immunization with purified SGPG. *J Neuroimmunol*. 2008 Jan;193(1-2):87–93.
35. Chassande B, Léger JM, Younes-Chennoufi AB, et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve*. 1998 Jan;21(1):55–62.
36. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron JM, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with “benign” anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol*. 1996 Jan;243(1):34–43.
37. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2010 Sep;15(3):185–195.
38. Capasso M, Torrieri F, Di Muzio A, De Angelis MV, Lugaresi A, Uncini A. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2002 Mar;113(3):346–353.
39. Maisonobe T, Chassande B, Vérin M, Jouni M, Léger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jul;61(1):36–42.
40. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain J Neurol*. 1996 Jun;119 (Pt 3):789–799.
41. Pedersen SF, Pullman SL, Latov N, Brannagan TH. Physiological tremor analysis of patients with anti-myelin-associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. *Muscle Nerve*. 1997 Jan;20(1):38–44.
42. Klein CJ, Moon J-S, Mauermann ML, et al. The neuropathies of Waldenström’s macroglobulinemia (WM) and IgM-MGUS. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2011 Mar;38(2):289–295.
43. Vanhoutte EK, Faber CG, Merkies ISJ, PeriNomS study group. 196th ENMC international workshop: Outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies 8-10 February 2013, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD*. 2013 Nov;23(11):924–933.
44. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):195–201.

45. Merkies ISJ, Schmitz PIM. Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):970–972.
46. Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA, Samijn JPA, van Doorn PA, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):596–601.
47. Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):973–976.
48. Van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 2011 Jan 25;76(4):337–345.
49. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):943–949.
50. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991 Nov;14(11):1103–1109.
51. Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA, Samijn JPA, van Doorn PA, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Quality of life complements traditional outcome measures in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology*. 2002 Jul 9;59(1):84–91.
52. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke J Cereb Circ*. 2009 Oct;40(10):3393–3395.
53. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2010 Mar;15(1):1–9.
54. Franssen H, Notermans NC. Length dependence in polyneuropathy associated with IgM gammopathy. *Ann Neurol*. 2006 Feb;59(2):365–371.
55. Radziwill AJ, Steck AJ, Renaud S, Fuhr P. Distal motor latency and residual latency as sensitive markers of anti-MAG polyneuropathy. *J Neurol*. 2003 Aug;250(8):962–966.
56. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain J Neurol*. 1994 Oct;117 (Pt 5):941–947.
57. Attarian S, Azulay JP, Boucraut J, Escande N, Pouget J. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2001 Mar;112(3):457–463.
58. Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, et al. Terminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody. *Muscle Nerve*. 2001 Oct;24(10):1278–1282.
59. Lupu VD, Mora CA, Dambrosia J, Meer J, Dalakas M, Floeter MK. Terminal latency index in neuropathy with antibodies against myelin-associated glycoproteins. *Muscle Nerve*. 2007 Feb;35(2):196–202.

60. Trojaborg W, Galassi G, Hays AP, Lovelace RE, Alkaitis M, Latov N. Electrophysiologic study of experimental demyelination induced by serum of patients with IgM M proteins and neuropathy. *Neurology*. 1989 Dec;39(12):1581–1586.
61. Stork ACJ, van der Pol W-L, Franssen H, Jacobs BC, Notermans NC. Clinical phenotype of patients with neuropathy associated with monoclonal gammopathy: a comparative study and a review of the literature. *J Neurol*. 2014 Jul;261(7):1398–1404.
62. Kuijf ML, Eurelings M, Tio-Gillen AP, et al. Detection of anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. 2009 Sep 1;73(9):688–695.
63. Caudie C, Kaygisiz F, Jaquet P, et al. [Diagnostic value of autoantibodies to MAG by ELISA Bühlmann in 117 immune-mediated peripheral neuropathies associated with monoclonal IgM to SGPG/SGLPG]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006 Aug;64(4):353–359.
64. Van den Berg L, Hays AP, Nobile-Orazio E, et al. Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle Nerve*. 1996 May;19(5):637–643.
65. Weiss MD, Dalakas MC, Lauter CJ, Willison HJ, Quarles RH. Variability in the binding of anti-MAG and anti-SGPG antibodies to target antigens in demyelinating neuropathy and IgM paraproteinemia. *J Neuroimmunol*. 1999 Mar 1;95(1-2):174–184.
66. Dalakas MC. Pathogenesis and Treatment of Anti-MAG Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2010 Mar;12(2):71–83.
67. Lunn MPT, Crawford TO, Hughes RAC, Griffin JW, Sheikh KA. Anti-myelin-associated glycoprotein antibodies alter neurofilament spacing. *Brain J Neurol*. 2002 Apr;125(Pt 4):904–911.
68. Vallat JM, Tabaraud F, Sindou P, Preux PM, Vandenberghe A, Steck A. Myelin widenings and MGUS-IgA: an immunoelectron microscopic study. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):808–811.
69. Mendell JR, Sahenk Z, Whitaker JN, et al. Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy: studies on the pathogenetic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Ann Neurol*. 1985 Mar;17(3):243–254.
70. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain J Neurol*. 2000 Apr;123 (Pt 4):710–717.
71. Notermans NC, Wokke JH, Lokhorst HM, Franssen H, van der Graaf Y, Jennekens FG. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. A prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities. *Brain J Neurol*. 1994 Dec;117 (Pt 6):1385–1393.
72. Smith IS. The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. A clinical and neurophysiological study. *Brain J Neurol*. 1994 Oct;117 (Pt 5):949–957.
73. Ponsford S, Willison H, Veitch J, Morris R, Thomas PK. Long-term clinical and neurophysiological follow-up of patients with peripheral neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve*. 2000 Feb;23(2):164–174.
74. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, et al. Immunoglobulin m monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Apr;13(2):184–186.

75. Kristinsson SY, Björkholm M, Landgren O. Survival in monoclonal gammopathy of undetermined significance and Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Apr;13(2):187–190.
76. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol*. 2010 Jul;150(1):28–38.
77. Decaux O, Laurat E, Perlat A, Cazalets C, Jego P, Grosbois B. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med*. 2009 Sep;20(5):457–461.
78. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):824–833.
79. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD002827.
80. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1482–1486.
81. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve*. 2001 Jun;24(6):778–786.
82. Notermans NC, Vermeulen M, Lokhorst HM, et al. Pulsed high-dose dexamethasone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *J Neurol*. 1997 Jul;244(7):462–463.
83. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol*. 2002 Oct;249(10):1370–1377.
84. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol*. 1996 Nov;40(5):792–795.
85. Mariette X, Brouet JC, Chevret S, et al. A randomised double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of alpha-interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):279–280.
86. Mariette X, Chastang C, Clavelou P, Louboutin JP, Leger JM, Brouet JC. A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. The IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Jul;63(1):28–34.
87. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2006;(2):CD002827.
88. Niermeijer JMF, Eurelings M, van der Linden MW, et al. Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. 2007 Jul 3;69(1):50–59.
89. Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H, et al. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology*. 1996 Nov;47(5):1227–1233.

90. Niermeijer JMF, Eurelings M, Lokhorst H, et al. Neurologic and hematologic response to fludarabine treatment in IgM MGUS polyneuropathy. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):2076–2079.
91. Wilson HC, Lunn MP, Schey S, Hughes RA. Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 May;66(5):575–580.
92. Ghosh A, Littlewood T, Donaghy M. Cladribine in the treatment of IgM paraproteinemic polyneuropathy. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1290–1291.
93. Rudnicki SA, Harik SI, Dhodapkar M, Barlogie B, Eidelberg D. Nervous system dysfunction in Waldenström's macroglobulinemia: response to treatment. *Neurology*. 1998 Oct;51(4):1210–1213.
94. Benedetti L, Briani C, Grandis M, et al. Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin M. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2007 Jun;12(2):102–107.
95. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005 Oct;31(6):456–473.
96. Tan CS, Korálnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):425–437.
97. Delmont E, Jeandel PY, Benaïm C, Rosenthal E, Fuzibet JG, Desnuelle C. Treatment with rituximab in patients with polyneuropathy with anti-MAG antibodies. *J Neurol*. 2011 Sep;258(9):1717–1719.
98. Niermeijer JMF, Eurelings M, Lokhorst HL, et al. Rituximab for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):1036–1039.
99. Renaud S, Gregor M, Fuhr P, et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve*. 2003 May;27(5):611–615.
100. Renaud S, Fuhr P, Gregor M, et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):742–744.
101. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. 2009 Mar;65(3):286–293.
102. Léger J-M, Viala K, Nicolas G, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2217–2225.
103. Kodaira M, Yamamoto K. Rituximab Improves Subclinical Temporal Dispersion of Distal Compound Muscle Action Potential in Anti-MAG/SGPG Neuropathy Associated with Waldenström Macroglobulinemia: A Case Report. *Case Rep Neurol*. 2013 Jan;5(1):34–39.
104. Gironi M, Saresella M, Ceresa L, et al. Clinical and immunological worsening in a patient affected with Waldenström macroglobulinemia and anti-mag neuropathy after treatment with rituximab. *Haematologica*. 2006 Jun;91(6 Suppl):ECR17.
105. Sala E, Robert-Varvat F, Paul S, Camdessanché J-P, Antoine J-C. Acute neurological worsening after Rituximab treatment in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci*. 2014 Aug 2;2014(in press): 10.1016/j.jns.2014.07.055.

106. Stork ACJ, Notermans NC, Vrancken AFJE, Cornblath DR, van der Pol W-L. Rapid worsening of IgM anti-MAG demyelinating polyneuropathy during rituximab treatment. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2013 Jun;18(2):189–191.
107. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M “flare” after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2593–2598.
108. Hospital M-A, Viala K, Dragomir S, et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):e155–e157.
109. Gruson B, Ghomari K, Beaumont M, et al. Long-term response to rituximab and fludarabine combination in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2011 Sep;16(3):180–185.
110. Pestronk A, Florence J, Miller T, Choksi R, Al-Lozi MT, Levine TD. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr;74(4):485–489.
111. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström’s macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2012 Oct 1;10(10):1211–1219.
112. Antoine JC, Steck A, Michel D. [Fatal peripheral neuropathy with predominant motor involvement associated with anti-MAG IgM monoclonal gammopathy]. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(8-9):496–499.
113. Kawagashira Y, Kondo N, Atsuta N, et al. IgM MGUS anti-MAG neuropathy with predominant muscle weakness and extensive muscle atrophy. *Muscle Nerve*. 2010 Sep;42(3):433–435.
114. Luigetti M, Madia F, Conte A, Tonali P, Sabatelli M. Neuropathy with predominant small fiber involvement associated with abnormal anti-MAG titer. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(23):2627–2629.
115. Bridel C, Horvath J, Kurian M, Truffert A, Steck A, Lalive PH. Multifocal motor neuropathy with high titers of anti-MAG antibodies. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2014 May 26; doi: 10.1111/jns5.12069.
116. Valdeoriola F, Graus F, Steck AJ, et al. Delayed appearance of anti-myelin-associated glycoprotein antibodies in a patient with chronic demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1993 Sep;34(3):394–396.
117. Gregory R, Thomas PK, King RH, et al. Coexistence of hereditary motor and sensory neuropathy type Ia and IgM paraproteinemic neuropathy. *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):649–652.
118. Jensen TS, Schröder HD, Jønsson V, et al. IgM monoclonal gammopathy and neuropathy in two siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Oct;51(10):1308–1315.
119. Manschot SM, Notermans NC, van den Berg LH, Verschuuren JJ, Lokhorst HM. Three families with polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Arch Neurol*. 2000 May;57(5):740–742.

120. Piscoquito G, Salsano E, Ciano C, Palamara L, Morbin M, Pareyson D. Coexistence of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and anti-MAG neuropathy. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2013 Jun;18(2):185–188.
121. Jurici S, Laquerrière A, Bedat-Millet A-L, et al. An Autopsy Case of Amyotrophic Lateral Sclerosis with Waldenström Macroglobulinemia and Anti-MAG Gammopathy. *Case Rep Neurol*. 2011 Sep;3(3):294–300.
122. Luigetti M, Padua L, Mazza S, Rossini PM, Sabatelli M, Lo Monaco M. Clinical-neurophysiological correlations in a series of patients with IgM-related neuropathy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2013 Sep;124(9):1899–1903.
123. Eurelings M, Notermans NC, Franssen H, et al. MRI of the brachial plexus in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve*. 2001 Oct;24(10):1312–1318.
124. Lombardi R, Erne B, Lauria G, et al. IgM deposits on skin nerves in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Ann Neurol*. 2005 Feb;57(2):180–187.
125. Stalder AK, Erne B, Reimann R, et al. Immunoglobulin M deposition in cutaneous nerves of anti-myelin-associated glycoprotein polyneuropathy patients correlates with axonal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Feb;68(2):148–158.
126. Lucchetta M, Padua L, Granata G, et al. Nerve ultrasound findings in neuropathy associated with anti-myelin-associated glycoprotein antibodies. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2014 Sep 1; doi: 10.1111/ene.12554.
127. Eurelings M, Moons KG, Notermans NC, et al. Neuropathy and IgM M-proteins: prognostic value of antibodies to MAG, SGPG, and sulfatide. *Neurology*. 2001 Jan 23;56(2):228–233.
128. Niermeijer JMF, Fischer K, Eurelings M, Franssen H, Wokke JHJ, Notermans NC. Prognosis of polyneuropathy due to IgM monoclonal gammopathy: a prospective cohort study. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5):406–412.
129. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1660–1664.
130. Merkies ISJ, Schmitz PIM, Van Der Meché FGA, Samijn JPA, Van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new handicap scale in immune-mediated polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2002 Mar;25(3):370–377.
131. Broglio L, Lauria G. Worsening after rituximab treatment in anti-mag neuropathy. *Muscle Nerve*. 2005 Sep;32(3):378–379.
132. Rojas-García R, Gallardo E, de Andrés I, et al. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1814–1816.
133. Benedetti L, Zardini E, Briani C, et al. B-cell-activating factor in rituximab-treated patients with anti-MAG polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Nov;82(11):1291–1294.
134. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3135–3143.
135. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):3896–3908.

136. Bayreuther C, Delmont E, Borg M, Fontaine D. Deep brain stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus for severe tremor in anti-MAG neuropathy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2009 Oct 30;24(14):2157–2158.
137. McMaster J, Gibson G, Castro-Prado F, Vitali A, Honey CR. Neurosurgical treatment of tremor in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 2009 Nov 17;73(20):1707–1708.
138. Latino P, Pellicano C, Pontieri FE, Giovannelli M. Treatment with botulinum toxin for anti-MAG neuropathy-related arm tremor. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2014 Aug 5; doi : 10.1007/s10072-014-1890-6.
139. Hartung H-P, Lehmann HC, Kieseier BC, Hughes RAC. Novel treatment for immune neuropathies on the horizon. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2011 Jun;16(2):75–83.
140. Boivin A, Pineau I, Barrette B, et al. Toll-like receptor signaling is critical for Wallerian degeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007 Nov 14;27(46):12565–12576.
141. Wang JQ, Jeelall YS, Ferguson LL, Horikawa K. Toll-Like Receptors and Cancer: MYD88 Mutation and Inflammation. *Front Immunol*. 2014;5:367.
142. Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2013 Aug;27(8):1722–1728.
143. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2014 Jul 24;124(4):503–510.

RÉSUMÉ

Titre : Étude descriptive d'une cohorte normande de neuropathies anti-MAG : aspects cliniques, électrophysiologiques et réponse aux traitements.

Introduction et objectifs : La neuropathie démyélinisante associant une gammopathie monoclonale de type M (IgM) et des anticorps anti-Myelin-Associated Glycoprotein (MAG) est caractérisée par des paresthésies distales et une ataxie. Des cas atypiques sont rapportés. Les résultats des essais thérapeutiques sont hétérogènes et n'apportent pas de preuve suffisante pour recommander une molécule. Nos objectifs étaient de décrire une cohorte de patients atteints d'une neuropathie anti-MAG, sur le plan clinique, électrophysiologique et thérapeutique, de caractériser des profils électrocliniques particuliers et d'identifier des potentiels marqueurs d'efficacité des traitements.

Patients et méthodes : L'étude, descriptive rétrospective multicentrique, portait sur une cohorte normande de patients atteints de neuropathie avec un taux spécifique d'anticorps anti-MAG, soit supérieur à 10 000 BTU. Nous avons collecté systématiquement les données cliniques, électrophysiologiques, biologiques et les traitements effectués.

Résultats : Vingt-quatre patients ont été inclus, avec une durée moyenne d'évolution de 7,9 ans. La présentation clinique était atypique pour 7 patients (29,3%). L'ENMG initial était typique chez 21 patients (91,3%), caractérisé par un allongement des latences distales. La présence d'un déficit moteur était un facteur de mauvais pronostic à long terme. Neuf patients (37,5%) nécessitaient une aide à la marche à la fin du suivi. Une efficacité clinique était observée après 10 traitements (23,8%). La discordance entre l'évolution post-thérapeutique clinique d'une part et celle de l'ENMG, des taux d'anticorps et d'IgM d'autre part était respectivement de 40%, 66,7% et 63,3%.

Discussion et conclusion : Un dosage des anticorps anti-MAG est indiqué devant un profil ENMG typique, quelle que soit la présentation clinique. La prise en charge doit être discutée entre le neurologue et l'hématologue. Un contrôle post-thérapeutique des taux d'anti-MAG et d'IgM ne semblait pas apporter de bénéfice comme marqueur précoce d'efficacité.

Mots-clés : neuropathie démyélinisante dysimmunitaire chronique, anticorps anti-MAG, gammopathie monoclonale IgM, rituximab.