



HAL
open science

**Étude descriptive d'une cohorte de patients suivis en
Gironde pour une neuropathie associée à une
gammopathie monoclonale de signification indéterminée
avec une activité anti-mag : aspects cliniques,
électrophysiologiques, prise en charge et réponse
thérapeutique**

Hoang Marie-Ange Tang

► **To cite this version:**

Hoang Marie-Ange Tang. Étude descriptive d'une cohorte de patients suivis en Gironde pour une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée avec une activité anti-mag : aspects cliniques, électrophysiologiques, prise en charge et réponse thérapeutique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01975385

HAL Id: dumas-01975385

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01975385>

Submitted on 9 Jan 2019

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2018

Thèse n°3169

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Neurologie

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018

Par **Hoang Marie-Ange TANG**

Née le 20 Mars 1989

ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE COHORTE DE PATIENTS SUIVIS EN GIRONDE
POUR UNE NEUROPATHIE ASSOCIEE A UNE GAMMAPATHIE
MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE AVEC UNE ACTIVITE
ANTI-MAG : aspects cliniques, électrophysiologiques , prise en charge et réponse
thérapeutique

Sous la direction de Monsieur le Professeur Gwendal LE-MASSON

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Igor SIBON	Président du jury
Monsieur le Professeur Laurent MAGY	Rapporteur et Juge
Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU	Juge
Monsieur le Docteur Stéphane MATHIS	Juge
Monsieur le Professeur Gwendal LE-MASSON	Directeur de thèse et Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Igor SIBON,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie de m'avoir fait partager votre passion pour cette belle spécialité qu'est la Neurologie pendant mon internat, et pour votre disponibilité. Je suis très admirative de l'implication que vous avez auprès de nous et de vos patients dans le service de Neurologie. Vous m'avez énormément appris durant mon internat. Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent MAGY,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail, je suis honorée de votre présence dans le jury. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU,

Je vous remercie de faire partie de mon jury de thèse et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Je tiens à vous assurer ici de ma profonde gratitude et de tout mon respect.

A Monsieur le Docteur Stéphane MATHIS,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir transmis autant de connaissances durant mon stage en nerf-muscle. J'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi et je garde un très bon souvenir de ce stage. Merci pour ta gentillesse, ton humour et ta constante bonne humeur.

A Monsieur le Professeur Gwendal LE-MASSON,

Qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail de thèse.

Je vous remercie pour votre implication dans ce travail, pour vos encouragements, votre gentillesse, votre disponibilité, votre optimisme et votre patience. Ce fut un réel plaisir et un honneur de travailler à vos côtés (que cela soit pour ma thèse ou auprès des patients). Vous m'avez beaucoup appris durant mon internat. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

A mes parents, à qui je dois tout. Merci pour votre soutien sans faille et pour les sacrifices que vous avez pu faire pour que l'on en arrive là. Vous êtes des parents géniaux, bienveillants et toujours disponibles quand on a besoin de vous. Je vous aime.

A Solange, ma sœur adorée, qui m'a toujours soutenue et supportée. Tu es ma première confidente, celle à qui je dis tout, celle que me soutient quoi qu'il arrive. Merci d'avoir toujours été là pour moi. **A Samuel**, que je considère comme un frère maintenant.

A Jp, mon fréroty adoré, un grand enfant, qui me fait toujours autant rire avec ses blagues de gamins. Merci d'être là pour moi.

A ma Rose chérie, ma nièce d'amour, mon petit rayon de soleil. Un jour, je t'apprendrai à pêcher les canards sans tricher.

A Charlotte J. et Nicole, mes amies d'enfance, amies de lycée, finalement amies de toujours et meilleures amies. Ce genre d'amitiés qui ne changent pas avec le temps et qui restent si rassurantes et si précieuses. Charlotte merci pour ton écoute et tes conseils si justes, plus particulièrement cette année, à toi je peux tout dire, sans filtre. Nicole, on se connaît depuis l'âge de trois ans, tu parcours le monde et tu me fais voyager en même temps, j'ai toujours pu compter sur toi. J'espère que tu resteras un peu plus longtemps en France cette fois.

Aux copains de Paris, Gautier, Lucile, Charlotte, Alexandra, Rodolphe, Marie, Bastien et François et à nos soirées si mémorables. **Gautier et Bastien** mes grands copains de l'externat, qui m'ont tellement fait rire pendant ces années, j'espère que malgré la distance on restera toujours bons amis. **A ma Charlotte L. adorée**, après ce voyage post ECN à NYC, j'attends avec impatience d'aller vers notre nouvelle destination (Côte Est, Asie ? .. les idées ne manqueront pas)

A Laura, ma grande amie de Bordeaux, pour ton optimisme, ta gentillesse, ton soutien, ta disponibilité, et ton oreille attentive à toutes mes histoires. Merci d'avoir été si présente ces derniers temps. **Merci à Pierre**, pour ses bons conseils et sa bonne humeur.

A Gatou et Manon, mes anciennes collocs. **Gatou**, merci pour ces heures passées à discuter après nos journées de boulot, pour ta bonne humeur et ton côté fêtard et à Manon, tu es une fille géniale, simple sur qui on peut toujours compter. A nos premières soirées sur Bordeaux, mémorables et qui le sont encore aujourd'hui.

A Océane, ma première co-interne, une si belle personne, sans qui ce premier semestre n'aurait pas été le même et qui est devenue une amie si précieuse. Et à **Louise, Jophie, Horti, Marine et Alice** qu'elle m'a permis de rencontrer, toutes aussi géniales les unes que les autres. Nos soirées au Dickens me manquent. Merci à **Jophie** pour ton aide durant cette dernière ligne droite.

A Laure, Béa, Marine, Charlotte, Thomas et Marion, et Claire mes amis de Bayonne, le meilleur semestre de cet internat, sans doute en grande partie grâce à vous. **A ma Laure**, pour ton dynamisme et ton franc parlé, à nos petits godets si sympas. **A ma Bea**, pour ton humour si délicat, tellement heureuse pour toi et Brice, tu mérites tout ce qu'il t'arrive. **A Charlotte D.** pour ton humour pince sans rire qui me fait toujours autant mourir de rire et ta répartie. **A**

Marine, si apaisante et optimiste, toujours motivée pour tout. Merci d'être là. Je vous adore. **A Thomas**, une de mes plus belles rencontres de Bordeaux, j'espère que même quand tu seras à Paris on continuera de se voir. **A Marion T.**, sa merveilleuse chérie qu'il m'a permis de rencontrer. **A ma Claire Guigui**, et à nos petits verres en terrasse bien sympas, je t'attends à Bayonne en Avril 2019 (c'était dit, et maintenant c'est écrit).

A Amandine et Elodie, nos petites soirées en terrasse (qui se sont transformées plus tard en soirées thèses) vont me manquer à Bayonne, mais j'espère que vous viendrez me voir. **Amandine**, reste comme tu es, tu es au top. **Elodie**, la pile électrique, ton énergie m'impressionne, ne change pas.

A Soukayna, TDB, ça ne change pas, enfin pas pour moi, mais pour toi on dirait bien ;) . J'espère qu'on aura vite l'occasion de se revoir. Nos discussions interminables me manquent.

A mes rencontres de la Neurologie :

A Marion S., une si jolie personne pleine de vie, de dynamisme et de joie de vivre, merci d'être là pour moi, c'est grâce à toi j'ai eu l'appart d'Anglet ^^ (tu es prioritaire en été pour venir me voir), je t'adore. **A Hugo** pour tes si bons conseils, ton côté apaisant, et ta façon de voir les choses si positive, pour ces quelques semaines à l'UNV pendant lesquelles j'ai tant rigolé, et à **Alexandre C.** qui y a grandement participé. **A Michel**, une très belle personne à qui tout souri, je suis heureuse pour toi et pour tout ce qu'il t'arrive en ce moment. **A Irene et Nirina**, que j'ai eu le plaisir de rencontrer grâce à vous.

A Léa et Pauline, mes supers co-internes de nerf-muscle qui reste l'un de mes meilleurs stages au CHU. Deux merveilleuses personnes, j'espère que l'on restera en contact encore longtemps.

A mes colocataires de DIU : **Anna, Lidia et à Arnaud** , merci pour ces fous rires pendant ces semaines entières passées ensemble, je me suis un peu sentie en vacances grâce à vous. Et à **Lidia** plus particulièrement, avec qui l'on s'est tant soutenue cette dernière année, dans les fous rires et la souffrance de la thèse. Et oui, on n'y a pas été avec le dos de la main morte. **A Arnaud** pour toutes tes confidences, que tu as finalement peut-être regrettées de nous avouer ^^ . **A Antoine S.**, probablement le neuro le plus apprécié CHU, même si Caliméro dit le contraire, ne change pas, tu es au top !

A Marie, ma première co-interne du CHU, pour ta gentillesse et pour ces bons semestres passés ensemble.

A Isabelle Bientz, tu as été adorable lors de mon passage aux Grands Chênes, tu es un très bon médecin et une très belle personne. J'espère que l'on aura l'occasion de se revoir.

A Guillaume, une très belle rencontre de stage de Neurologie. J'espère que l'on gardera contact.

A mes chefs de cliniques: Sylvain et son rire inimitable et communicatif, à **Benjamin T.** le plus drôle des CCA de neuro, à **Amandine M.**, personne aussi jolie qu'intelligente et à ce

semestre passé en inflammatoire ou j'ai tant appris grâce à toi, à **Idoia**, merci pour ta gentillesse et ton investissement. Un remerciement tout particulier à **Antoine Daubi**, qui a été adorable durant ce dernier stage, merci de nous avoir supportées et encouragées pendant ces dernier mois.

Aux plus jeunes, Théo, Jean-Seb, Chloé, Juliette, Louis C, Louis N. Vous êtes tous au top.

Aux chefs de neurologie avec qui j'ai pris tant plaisir à travailler et avec qui j'ai tant appris : **Fanny, Guilhem, Dominique G., Pr Burbaud, Nathalia, Madame Rouanet, Nathalie, Véronique, Marie DM, Emmanuel, Dr Ouallet, Stéphane O., Mathilde P, Pauline.R, Sabrina D., Dr Marchal, Pr Meissner.**

A mes futures collègues, ceux qui m'ont encore plus fait aimer la Neurologie et qui m'ont donné envie de poursuivre notre collaboration : **Stéphanie Bannier, Olivier Flabeau, Emmanuel Ellie, Julia Potenza, Patricia Bernady, Guillaume Ballan et Benjamin**, et à l'équipe paramédicale du service de Neurologie de Bayonne.

A toutes les équipes paramédicales de Neurologie du CHU.

A toutes les personnes que j'ai pu oublier...

Table des matières

LISTE DES ABBREVIATIONS	9
I) INTRODUCTION.....	10
1) Gammapathie monoclonale et neuropathie	11
A) Les gammopathies monoclonales	11
B) Nature de l'association	13
C) Classification des neuropathies dysglobulinémiques	13
2) La neuropathie associée à une activité anti-MAG.....	15
A) Aspect historique, définition et épidémiologie.....	15
B) Pathologies hématologiques avec gammapathie monoclonale d'isotype IgM associées aux neuropathies anti-MAG	16
C) Physiopathologie de la neuropathie Anti-MAG	20
D) Présentation clinique de la neuropathie anti-MAG	23
E) Eléments paracliniques dans la neuropathie anti-MAG	26
F) Prise en charge thérapeutique des neuropathies associées à une IgM avec activité anti-MAG.....	31
II) OBJECTIFS DE L'ETUDE	41
III) METHODES	43
1) Type d'étude.....	43
2) Population.....	43
3) Données recueillies.....	44
A) Evaluation clinique.....	44
B) Evaluation hématologique	44
C) Evaluation biologique.....	45
D) Evaluation électroneuromyographique.....	45
E) Evaluation thérapeutique	48
F) Protection des données	49
4) Analyse qualitative, quantitative et méthode statistique	49
IV) RESULTATS	50
1) Population étudiée	50
2) Présentation clinique initiale	50
3) Données hématologiques et biologiques	53
4) Données électrophysiologiques :.....	55
5) Données thérapeutiques.....	57
A) Données générales sur les traitements administrés.....	57
B) Traitement par immunoglobulines seules:.....	61

C)	Traitement par échanges seuls.....	62
D)	Traitement par Rituximab.....	63
E)	Effets secondaires graves des traitements	67
6)	Evolution clinique et handicap	67
A)	Evolution clinique au dernier suivi.....	67
B)	Caractéristiques électrophysiologiques (initiales et au dernier suivi) en fonction du handicap au dernier suivi.....	69
7)	Evolution hématologique.....	71
8)	Caractéristiques phénotypiques des patients en fonction de leur pattern électroneuromyographique	72
9)	Analyse en fonction du taux d'anti-MAG :	73
10)	Analyse des patients présentant une Maladie de Waldenström et comparaison aux patients porteurs d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée:	73
V)	DISCUSSION	75
1)	Caractéristiques cliniques,biologiques et électrophysiologiques	75
A)	Cliniques.....	75
B)	Données biologiques et électrophysiologiques.....	77
2)	Données thérapeutiques.....	80
3)	Evolution clinique et évaluation du handicap en fin de suivi.....	84
4)	Intérêts et limites de notre étude.....	87
5)	Perspectives	88
VI)	CONCLUSION	89
VII)	ANNEXES	90
VIII)	BIBLIOGRAPHIE	98

LISTE DES ABBREVIATIONS

BOM : Biopsie ostéo-médullaire
BTU: Bühlmann titer units
CANOMAD : Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, Monoclonal IgM protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies
CMT1A: Charcot Marie Tooth de type 1A
DADSN: Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
ENMG: Electroneuromyogramme
EPS: Électrophorèse des protéines sériques
EP: Echanges plasmatiques
HNK1: Human natural killer 1
INCAT: Incat overall disability sumscore
ISS: Incat sensory sumscore
IgIV: Immunoglobulines
KO: Knock out
LCR: Liquide céphalo-rachidien
MAG: Myelin associated glycoprotein
MGUS: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MRC: Medical research council
mRS: Score de Rankin modifié
N-CAM: Neural cell adhesion molecule
NMMB: Neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction
Nogo-A: Neurite outgrowth inhibitor A
ONLS: Overall neuropathy limitations scale
ODS: Rasch-Built Overall Disability Scale
P0: Protéine de la myéline périphérique 0
PIDC: Polyradiculonévrite inflammatoire dysimmunitaire chronique
PMP22: Peripheral myelin protein 22
POEMS: Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin change
SNC: Système nerveux central
SNP: Système nerveux périphérique
SF-36: Medical Outcome study 36 item Short form health status scale
SGPG: Sulfated-3-glucuronyl lactosaminyl paragloboside
TLI: Index de latence terminale

I) INTRODUCTION

La neuropathie dysglobulinémique associée à une activité anti-MAG (ou par simplification neuropathie anti-MAG) fait partie des neuropathies dysglobulinémiques caractérisées par l'association d'une gammopathie monoclonale à une neuropathie démyélinisante.

Il s'agit d'une pathologie rare dont la prise en charge thérapeutique reste encore hétérogène du fait de la grande variabilité d'efficacité des thérapeutiques proposées.

Notre étude rétrospective vise à décrire une cohorte de 47 patients présentant une neuropathie anti-MAG et suivis en Gironde.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux patients présentant l'association d'une neuropathie et d'une gammopathie monoclonale dite « de signification indéterminée » ou MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), en décrivant plus succinctement les patients atteints de maladie de Waldenström dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique diffère. En effet, il s'agit de la très grande majorité des patients que nous suivons dans nos services de Neurologie, les patients atteints d'hémopathies malignes étant suivis en service d'hématologie avec des prises en charge qui leurs sont propres.

Les caractéristiques cliniques, électrophysiologiques, le parcours diagnostique et thérapeutique de ces patients ainsi que leur évolution en fonction des stratégies thérapeutiques seront présentés.

1) Gammopathie monoclonale et neuropathie

Les neuropathies dysglobulinémiques sont des neuropathies périphériques associées à une gammopathie monoclonale. Elles forment un groupe complexe de neuropathies périphériques notamment en raison d'une importante hétérogénéité clinique et électrophysiologique.

A) Les gammopathies monoclonales

Une gammopathie monoclonale est caractérisée par la sécrétion, par un clone de cellules lymphoïdes, d'une immunoglobuline de structure normale constituée par une chaîne lourde (G, M ou A) et une chaîne légère (lambda ou kappa).

Elle révèle le plus souvent une pathologie hématologique bénigne rentrant dans le cadre des gammopathies monoclonales de signification indéterminée également appelées en anglais, « MGUS » pour « Monoclonal Gammopathy of Indetermined Significance », et plus rarement, une pathologie hématologique maligne tels qu'un myélome multiple, une maladie de Waldenström ou un lymphome sécrétant.

Le diagnostic biologique par électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires permet la caractérisation et la quantification de l'immunoglobuline monoclonale. Dans la population générale, la prévalence d'une gammopathie monoclonale est d'environ 1% avec une prédominance masculine et celle-ci augmente avec l'âge (1,2) .

Les différentes pathologies hématologiques associées à une gammopathie monoclonale sont résumées dans le tableau ci-dessous (3,4).

Affections	Protéine monoclonale sérique	Taux des plasmocytes dans la moelle (myélogramme)	Manifestations systémiques associées
Myélome multiple	IgA ou IgG > 3 g/dl	>10%	lésions osseuses lytiques, anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale
Myélome indolent	IgG ou IgA > 3g/dl	>10%	Pas de manifestation systémique du myélome multiple
Plasmocytome solitaire	IgG ou IgA	<u>Absence</u> (Plasmocytes clonaux à la biopsie osseuse guidée)	Pas de manifestation systémique du myélome multiple
Maladie de Waldenström	IgM	>10% d'infiltrat lymphoplasmocytaire par des petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire ou plasmocytes avec immunophénotypage typique (a) excluant les autres syndromes lymphoprolifératifs (b)	Anémie, hyperviscosité, lymphadénopathie, ou hépatosplénomégalie attribuable au processus monoclonal
Amylose AL	IgG, IgM, IgA, lambda, chaîne légère libre monoclonale	Variable	Atteinte cardiaque, rénale, amaigrissement
POEMS (c)	IgG, IgA Lambda	Plasmocytome solitaire, myélome indolent, myélome multiple	Organomégalie, manifestations cutanées, endocrinopathie, anasarque, amaigrissement
MGUS	<3g/dl	<10% plasmocytes ou lymphoplasmocytes	Aucune manifestation
Lymphome malin	Sécrétion d'une gammopathie monoclonale possible de tout type	Non réalisé en pratique, le diagnostic étant fait sur la biopsie d'une lésion tumorale	Adénopathies périphériques, fièvre, prurit, syndrome cave supérieur, masse abdominale
Leucémie lymphoïde chronique	Dans 10% des cas, présence d'une gammopathie monoclonale, le plus souvent de type IgM	Non réalisé en pratique, le diagnostic étant fait sur l'immunophénotypage des lymphocytes sanguins	Hyperlymphocytose (>4G/L), syndrome tumoral Complications infectieuses Plus rarement : anémie/thrombopénie

Tableau 1: Pathologies hématologiques associées à une gammopathie monoclonale

(a) : CD5+/CD10-/CD19+/CD20+/CD23-

(b) : Leucémie lymphoïde chronique, lymphome du manteau

(c) : Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, anomalies cutanées

(d) : Monoclonal gammopathy of indetermined significance

B) Nature de l'association

Chez les patients suivis pour une dysglobulinémie monoclonale, la prévalence d'une neuropathie serait d'environ 16% (5) sur une étude réalisée sur 74 patients par l'équipe de Nobile-Orazio.

L'association d'une neuropathie périphérique à une dysglobulinémie est peu fréquente mais environ 10% des patients avec une polyneuropathie de cause inconnue ont une gammopathie monoclonale (6).

Chez les patients présentant une neuropathie périphérique associée à une gammopathie monoclonale, l'isotype de chaîne lourde est le plus souvent une IgM (48 à 74%), puis une IgG (18 à 37%) ou une IgA (8 à 15%). La chaîne légère est le plus souvent kappa (7,8).

Différents mécanismes physiopathologiques peuvent être impliqués dans les neuropathies périphériques associées aux immunoglobulines monoclonales. Cela avait été décrit en 1987 par l'équipe du Pr Vallat (9):

- Soit par lien direct :
 - Activité directe de l'immunoglobuline monoclonale sur un constituant du nerf (exemple : neuropathie associée à une activité anti-MAG).
 - Dépôts de chaînes légères monoclonales dans l'endonèvre (exemple : amylose AL).
- Soit par lien indirect :
 - Par l'association à une vascularite (exemple : cryoglobuline).
 - Par l'envahissement par des cellules tumorales de l'endonèvre (Neurolymphomatose) (10).

C) Classification des neuropathies dysglobulinémiques

L'hétérogénéité des mécanismes physiopathologiques, même s'ils ne sont pas encore tous connus, explique que les neuropathies dysglobulinémiques peuvent s'exprimer cliniquement et électrophysiologiquement de façon très variées comme cela avait été démontré par l'équipe de Meier en 1985 (11).

On peut donc retrouver des neuropathies de présentations diverses (7), telles que des formes longueurs dépendantes (12) comme pour la neuropathie associée à une activité anti-

MAG, des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (13), des multinévrites, ou des formes avec atteinte des nerfs crâniens.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de classification bien définie des neuropathies dysglobulinémiques.

Plusieurs études ont cependant tenté de les individualiser, notamment selon le type de gammopathie monoclonale (dans le cadre d'une pathologie hématologique bénigne ou maligne), le pattern électrophysiologique et la présence d'anticorps spécifiques.

Cela a permis de différencier les neuropathies associées aux gammopathies monoclonales de type IgM, de celles associées aux gammopathies de type IgG ou IgA (5,8,11,14). En effet, les équipes de Nobile-Orazio et al. et de Notermans et al. , ont mis en évidence une atteinte sensitive et ataxique plus fréquente chez les patients qui présentaient une neuropathie avec une gammopathie monoclonale d'isotype M.

Plusieurs entités sont actuellement bien caractérisées :

- Les neuropathies dont l'origine est dysimmunitaire :
 - La neuropathie associée à une activité anti-MAG, que nous décrivons par la suite.
 - Les polyradiculonévrites inflammatoires chroniques associées à une gammopathie IgG, IgA ou IgM.
 - le syndrome CANOMAD (Chronic ataxia neuropathy, ophtalmoplegia, monoclonal IgM protein, cold agglutins ans disialosyl antigangliosid antibodies) (15).
 - le syndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes) (16).
- La neuropathie secondaire à l'amylose AL en lien avec des dépôts amyloïdes au sein de l'endonèvre (17).
- La neuropathie associée à une cryoglobulinémie, dont le mécanisme principal est vascularitique (18).
- La neuropathie en lien avec une infiltration nerveuse lymphomateuse également dénommée neurolymphomatose (10).

2) La neuropathie associée à une activité anti-MAG

A) Aspect historique, définition et épidémiologie

a. Aspect historique

En 1980, Latov et al. décrivent pour la première fois un lien de causalité entre la gammopathie monoclonale de type IgM avec une atteinte de la gaine de myéline d'un nerf périphérique par la mise en évidence d'une immuno-réactivité de l'IgM sur la gaine de myéline. Les études morphologiques retrouvaient un aspect de démyélinisation et un élargissement des lamelles de myéline (19).

En 1982, à la suite de cette découverte, la protéine impliquée dans cette interaction (IgM-Myéline) a été identifiée, il s'agissait de la protéine MAG pour Myelin Associated Glycoprotein (20).

La neuropathie associée à une activité anti-MAG a été individualisée pour la première fois en 1983 par l'équipe de Smith (21) puis elle a été largement caractérisée dans d'autres études (22–26).

b. Définition

Il s'agit d'une pathologie neurologique définie par la présence d'une neuropathie démyélinisante distale, d'une gammopathie monoclonale d'isotype M et de la mise en évidence d'anticorps anti-MAG. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique fait donc l'objet d'une collaboration étroite entre neurologues et hématologues.

c. Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie neurologique rare et il n'existe pas pour l'heure de calcul d'incidence, ni de prévalence dans la population générale.

Parmi les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale de type IgM (en grande majorité : maladie de Waldenström et MGUS), 31,6% présenteraient une neuropathie périphérique (23).

Dans cette même population, 50 à 88% auraient un anticorps avec activité anti-MAG (22,27,28).

B) Pathologies hématologiques avec gammopathie monoclonale d'isotype IgM associées aux neuropathies anti-MAG

a. MGUS

1. Définition

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée est définie par la présence dans le plasma ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale chez un patient, sans argument pour une maladie hématologique ou systémique (myélome multiple, maladie de Waldenström, amylose, POEMS ou autre hémopathie maligne).

Elle se caractérise par une protéine monoclonale sérique de taux inférieur à 3g/dl, une plasmocytose inférieure à 10% dans la moelle osseuse, l'absence de lésions osseuses lytiques, d'anémie, d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale.

2. Epidémiologie

La MGUS représente environ 60% des gammopathies monoclonales (29,30).

La prévalence des MGUS est de 3,2% pour les personnes de plus de 50 ans, 5,3% après 70 ans et 7,5% au-delà de 85 ans. L'isotype de chaîne lourde chez les patients présentant une MGUS est le plus souvent une IgG (68,9%), plus rarement une IgA (10,8%) ou une IgM (17,2%). On retrouve une biclonalité dans 3% des cas. La chaîne légère est souvent de type kappa (56%).

Il existe une légère prédominance masculine (1,2).

La prévalence de la neuropathie chez les patients présentant une MGUS d'isotype M (qui est donc impliquée dans les neuropathies anti-MAG) est de 31% (5).

3. Classification, facteurs de risque de transformation maligne et prise en charge

Le risque de transformation maligne chez les patients présentant une MGUS est de 1% par an (31). Plus précisément, il est de 10% à 10 ans, 18% à 20 ans, 28% à 30 ans, 36% à 35 ans et 36% à 40 ans.

Les facteurs de risque de transformation maligne sont: le taux du pic monoclonal ($\geq 15\text{g/dl}$), l'isotype de chaîne lourde de la gammopathie monoclonale (IgA ou IgM), un ratio anormal de chaînes légères sériques, le taux de plasmocytes médullaires ($>5\%$) (32,33).

La MGUS est donc considérée comme un état pré-néoplasique. Elle ne requiert aucun traitement en l'absence de symptômes, mais une surveillance clinique et biologique est recommandée.

Deux types de patients porteurs de MGUS sont distingués en fonction du risque de progression et chacun requiert un bilan initial et de suivi (clinique et paraclinique) adapté selon les recommandations de l'IMWG (International Myeloma Working Group) : (33)

- Bas risque (5% de risque de progression à 20 ans) : en l'absence de facteurs de risque de transformation maligne sus-cités :
 - Bilan initial: NFS, calcémie, urée, créatinémie. Si ce bilan est normal, pas d'indication à réaliser un bilan osseux, ou un myélogramme.
 - Bilan de suivi : EPS à 6 mois, puis si le pic est stable, tous les deux-trois ans. Surveillance plus précoce en cas de modification clinique.
- Risque intermédiaire (bas : si 1 facteur de risque et haut : si 2 facteurs de risque : respectivement 21 et 31% de risque de progression à 20 ans) et haut risque de progression (si 3 facteurs de risque : 58% de risque de progression à 20 ans) :
 - Bilan initial (en plus ce celui de la MGUS de bas risque) : myélogramme et biopsie ostéomédullaire systématiques, scanner thoraco-abdomino-pelvien, LDH, B2microglobuline et CRP.
 - Bilan de suivi : EPS et NFS à 6 mois puis tous les ans, à vie. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire systématiques en cas de modification clinique ou d'anomalies biologiques ou osseuses inexplicées (hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale, lésions osseuses).

b. Maladie de Waldenström (34)

1. Définition

La macroglobulinémie de Waldenström se définit par l'association d'une prolifération médullaire ou lymphatique de lymphocytes polymorphes, de lymphoplasmocytes ou de plasmocytes et d'une gammopathie monoclonale d'isotype M.

Les manifestations cliniques que l'on peut retrouver dans le cadre d'une maladie de Waldenström sont : une hépatomégalie, une splénomégalie (50%) et des adénopathies. Sur le plan hématologique, une anémie normocytaire peut-être présente.

La gammopathie monoclonale peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine, d'une neuropathie périphérique, d'une anémie hémolytique, ou d'une vascularite.

Le diagnostic repose sur la présence d'une gammopathie monoclonale d'isotype M associée à un clone de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle supérieure ou égal à 10%. La mutation du gène MYD 88 (Myeloid Differentiation Primary Response 88) est retrouvée dans plus de 90% des cas.

La survie à 10 ans est d'environ 66%.

Les causes de décès sont liées aux complications de la maladie: thromboses liées au syndrome d'hyperviscosité sanguine, anémie hémolytique auto-immune, cytopénies par envahissement médullaire ou hypersplénisme, complications hémorragiques.

2. Epidémiologie :

Elle est plus fréquente chez l'homme (sexe ratio 3/1) et représente 2% des gammopathies monoclonales (30).

La prévalence d'une neuropathie chez les patients présentant une Maladie de Waldenström est de 47% (35).

3. Facteurs de mauvais pronostic et prise en charge diagnostique et thérapeutique:

En cas de suspicion de maladie de Waldenström, le bilan paraclinique suivant est recommandé :

- électrophorèse des protéines sériques, immunofixation des protéines sériques, dosage des immunoglobulines sériques, dosage des chaînes légères dans le sang, recueil des urines des 24 heures avec électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires, dosage de la B2microglobuline, biopsie ostéomédulelle, scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Et en cas de symptômes évocateurs : mesure de la viscosité sanguine, test de Coombs et cryoglobulinémie.

Les facteurs de mauvais pronostic de cette pathologie sont : l'âge élevé (> 65 ans), le taux bas de plaquettes ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) et d'hémoglobine ($\leq 11,5\text{g/dl}$), le taux élevé de B2microglobuline ($>3\text{ mg/l}$), et de la gammopathie monoclonale ($>7\text{g/dl}$) (International prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia) (36).

Concernant la stratégie thérapeutique, il existe un consensus réalisé par la Mayo Clinic sur la prise en charge des patients présentant une Maladie de Waldenström nouvellement diagnostiquée (réédité en 2015 (34)) :

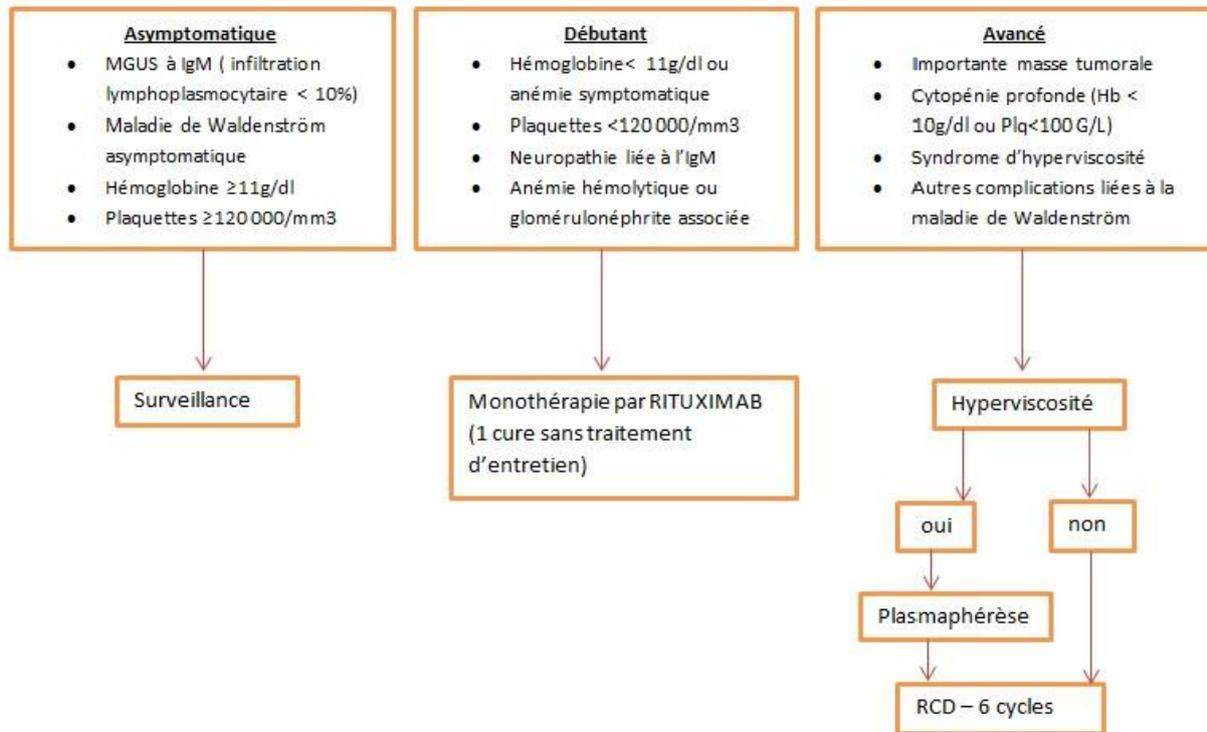


Figure 1: Consensus de la Mayo Clinic pour la prise en charge de la maladie de Waldenström
 (37) Hb: hémoglobine; Plq : plaquettes ; IgM: immunoglobuline d’isotype M; MGUS: gammopathie de signification indéterminée; RCD : Rituximab-Cyclophosphamide-Dexaméthasone.

C) Physiopathologie de la neuropathie Anti-MAG

La neuropathie anti-MAG se caractérise par la présence d'un anticorps qui agit contre un antigène neuronal, la protéine MAG (Myelin Associated Glycoprotein).

Cet anticorps correspond à l'immunoglobuline monoclonale produite par un clone de cellules lymphoplasmocytaires, soit dans le cadre d'une maladie de Waldenström, soit dans le cadre d'une MGUS.

La protéine MAG a été identifiée pour la première fois en 1982 par l'équipe de Braun (20).

Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire de 100 kDa qui fait partie des constituants de la myéline, produite par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et par les oligodendrocytes dans le système nerveux central (38).

Elle se compose d'un domaine extracellulaire constitué de cinq séquences identiques entre elles, d'un domaine transmembranaire unique et d'un domaine cytoplasmique. Les cinq séquences identiques localisées sur la partie extra membranaire de la protéine, sont de type immunoglobulines et portent l'épitope HNK-1 (Human natural Killer 1), que l'on retrouve également sur d'autres composants de la myéline tels que les glycolipides sulfate-3-glucuronyl paragloboside (SGPG) et sulfoglucuronyl-lactosaminyl-paragloboside (SGLPG), la protéine P0 et la protéine PMP22.

On retrouve deux isoformes de cette protéine, résultant d'un épissage alternatif du gène de la MAG sur le chromosome 19, qui sont la S-MAG (Small) et la L-MAG (Large).

Ces dernières diffèrent par leur domaine cytoplasmique et ont une expression variable au cours du développement (39). La L-MAG interviendrait surtout au stade précoce de myélinisation, produite par les oligodendrocytes et disparaîtrait progressivement au cours du développement.

La MAG constitue moins de 1% des protéines myéliniques du SNC et moins de 0,01% du SNP.

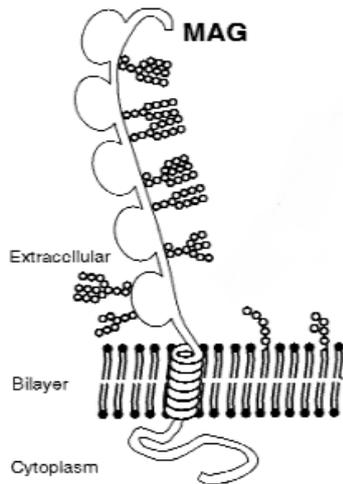


Figure 2: Schéma d'une protéine MAG avec les 5 domaines identiques extracellulaires

(40)

Dans le système nerveux périphérique, elle se situe au sein de la myéline non compacte des incisures de Schmidt-Lanterman, des boucles paranodales et dans le mésaxone externe et interne.

En 2013, Uncini et al. ont proposé un nouveau concept de neuropathies dysimmunes, en identifiant les régions spécifiques où se faisaient les liaisons antigène-anticorps. La gaine de myéline, entourant l'axone agit comme un isolant. Sur un tel axone myélinisé, les nœuds de Ranvier correspondent à de courts segments non isolés entre deux feuillets de myéline, permettant la propagation rapide du potentiel d'action par une conduction saltatoire de nœuds en nœuds. En fonction de la localisation spécifique de l'atteinte, allant du centre du nœud vers la myéline, on distingue, selon Uncini, des nodopathies, des paranodopathies et des juxta-para-nodopathies. Ainsi, dans cette vision, la neuropathie anti-MAG peut être considérée comme une paranodopathie puisque les anticorps anti-MAG se lient sur la protéine MAG qui est localisée au niveau paranodal.

Dans le système nerveux central, elle se localise au niveau des membranes des oligodendrocytes périaxonaux des gaines de myéline non compactées.

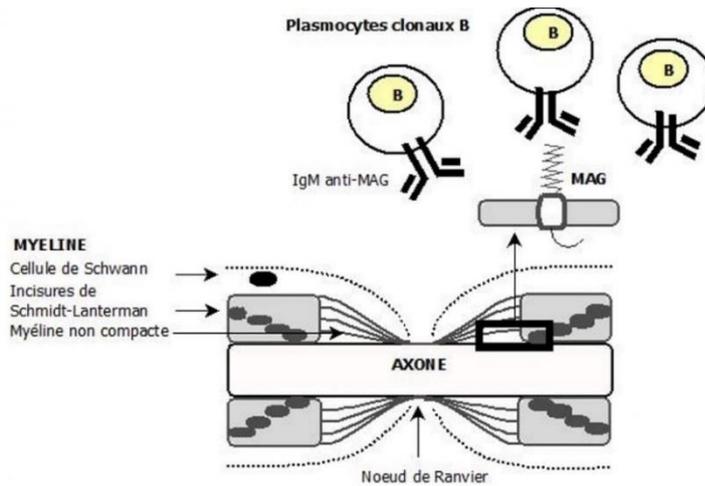


Figure 3:Schéma d'une incisure d'un axone myélinisé avec un nœud de Ranvier, dans le système nerveux périphérique
 (Référence : Dr Svahn – CHU Lyon ; <http://www.neuropathies-peripheriques.org/neuropathies-peripheriques>)

La protéine MAG jouerait différents rôles au sein du système nerveux central et périphérique: (41)

- stabilisation des interactions entre les cellules neuronales et les cellules gliales,
- rôle dans la formation de la myéline, y compris aux stades les plus précoces de la myélinisation,
- stabilisation et maintien de la myélinisation des axones du système nerveux périphérique au cours du temps,
- participation aux interactions intragliales,
- structuration du nœud de Ranvier,
- régulation du cytosquelette axonal et de la cellule de Schwann,
- inhibition de la régénérescence axonale dans le système nerveux central via le corécepteur Nogo-A (Neurit outgrowth inhibitor A) et NgR (Nogo-66 receptor) (42–44).

Des expérimentations sur les souris (45,46), chez qui l'on a réalisé une mutation KO du gène codant pour la MAG, ont montré que cette dernière n'était pas indispensable à la constitution de la myéline compacte dans le système nerveux périphérique, puisque les souris déficientes en protéine MAG avaient une myéline de structure normale mais avec une surexpression de la protéine N-CAM, suggérant un phénomène compensatoire. Cependant, à l'âge adulte, l'organisation périaxonale de cette myéline était anormale avec une réduction du calibre axonal et une dégénérescence myélinique.

Dans le système nerveux central, la myélinisation était retardée et on retrouvait un aspect anormal du contenu du cytoplasme des oligodendrocytes et des lamelles de myéline internes.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de mutation génétique connue sur le gène codant pour la MAG.

La physiopathologie de la neuropathie à anticorps anti-MAG, n'est pas encore clairement établie mais plusieurs éléments nous laissent penser qu'elle est la conséquence d'un processus dysimmunitaire qui perturbe les liaisons des feuillettes de myéline entre eux. En effet, des études ont mis en évidence la présence d'anticorps et de compléments au sein des lamelles de myéline des nerfs affectés. (47,48)

Les antigènes cibles situés sur la MAG sont probablement multiples mais ne sont pas encore tous bien connus. (40,49,50). Cependant, plusieurs patients ayant des AC anti-MAG ont également des AC anti SGPG positifs, ce qui laisse supposer que l'une des cibles des anticorps pourrait être présente sur les protéines MAG et sur le SGPG, comme pour l'épitope HNK-1 (51).

D) Présentation clinique de la neuropathie anti-MAG

a. Présentation clinique

Cette neuropathie touche de façon préférentielle l'homme (Ratio : deux hommes pour une femme), âgé d'une soixantaine d'années, mais elle peut débuter à tout âge (26).

La présentation clinique habituelle est celle d'une neuropathie sensitive chronique (21,22,24,26,52). On retrouve donc :

- Une évolution lentement progressive,
- Une topographie distale et symétrique,
- Une prédominance sensitive : paresthésies des extrémités et hypoesthésie à tous les modes à prédominance distale (87,5%). Dans plus de 75%, les paresthésies des pieds sont le premier symptôme,
- Une ataxie proprioceptive fréquente (70%),
- Un tremblement postural et intentionnel est souvent présent bien que de fréquence variable selon les études allant de 30 à 83% des cas. Ce tremblement est asymétrique, de grande amplitude et de basse fréquence (53),
- Des douleurs neuropathiques de fréquence également variable selon les études (dans 17,5% à 70% des cas),

- une abolition fréquente des réflexes ostéo-tendineux,
- Un déficit moteur souvent tardif, et modéré (steppage, chez environ 30% des patients).

On ne retrouve habituellement pas d'atteinte des paires crâniennes, ni de dysautonomie.

Des études récentes mettent en avant le caractère clinique plus hétérogène de la neuropathie anti-MAG pouvant se manifester dans certains cas par une atteinte évocatrice de polyradiculonévrite inflammatoire chronique, des formes sensibles pures, des formes sensitivo-motrices, ou encore purement douloureuses évocatrices de neuropathies des petites fibres (54–56).

b. Evaluation clinique

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'échelle d'évaluation clinique spécifique pour la neuropathie associée à une activité anti-MAG.

En 2013, un groupe de travail international a établi des recommandations pour le suivi clinique de patients présentant une neuropathie périphérique inflammatoire (PIDC, Syndrome de Guillain Barré, neuropathie anti-MAG, NMMB), par des échelles d'évaluation clinique et d'incapacité (57).

Ces échelles recommandées sont (données en annexes) :

- l'INCAT Sensory Sumscore (ISS) qui teste l'atteinte clinique sensitive avec l'évaluation de plusieurs modalités sensibles (épicrotique, proprioceptive, discriminative),
- le Rasch-Built Overall Disability Scale (ODS) qui évalue la capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne,
- l'échelle INCAT originale sur 10 points qui évalue l'incapacité aux membres supérieurs et inférieurs,
- l'échelle PGIC (Patient Global Impression Of Change),
- l'échelle SF-36 ou Euro-Qof (Quality Of Life).

En pratique clinique, d'autres échelles réalisées dans le but d'avoir une évaluation clinique objective durant le suivi, sont :

- le Medical Research Council score (MRC) qui évalue la force musculaire globale par un testing musculaire analytique des groupes musculaires avec une cotation de 0 à 5,
- le score d'ataxie (0 : pas d'ataxie ; 1 : oscillations légères ; 2 : oscillations marquées ; 3 :

ataxie sévère),

- l'ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) qui quantifie l'incapacité par l'aptitude à réaliser certaines activités de la vie quotidienne pour les membres supérieurs et par l'évaluation de la marche aux membres inférieurs,
- Le score de Rankin modifié, pour l'autonomie globale.

c. Evolution clinique et pronostic :

L'évolution clinique dépend d'une part de la neuropathie périphérique et d'autre part de l'évolution de la pathologie hématologique que nous avons déjà détaillée précédemment. L'évolution de la neuropathie associée à une activité anti-MAG est lente et progressive. En 2000, l'équipe de Nobile-Orazio (58) a publié une étude portant sur l'évolution des patients atteints de cette pathologie :

- après 8,5 ans de suivi en moyenne, 68% (17 patients) étaient encore vivants alors que 32% étaient décédés (8 patients). Parmi ces décès, trois étaient possiblement liés aux traitements administrés,
- le taux patients handicapés était de 16% à 5 ans, 24% à 10 ans et 50% à 15 ans. Le handicap était défini par un score supérieur à 2 sur une échelle d'incapacité établie pour leur étude (0= asymptomatique, 1= symptômes n'interférant pas dans les activités de la vie quotidienne, 2= difficultés mineures pour les activités de la vie quotidiennes, 3= impossibilité de faire certaines activités de la vie quotidienne/marche indépendante avec une aide, 4= impossibilité de manger seul, de s'habiller seul ou de se laver seul/besoin d'aide à la marche 5= aucun geste utile réalisable avec les membres supérieurs/en fauteuil roulant).
- au dernier suivi (ou au décès), 44% des patients étaient handicapés par un tremblement, une ataxie ou les deux.

En 2017, Galassi et al. ont (59) réalisé une étude montrant que l'âge élevé, le pattern démyélinisant sur l'ENMG et l'absence de traitement étaient des facteurs de mauvais pronostic concernant le handicap. De plus, entre le début et la fin du suivi, toutes les évaluations cliniques se sont détériorées (mRS, ISS, MRC). Il faut souligner que dans cette étude, le pattern électromyographique démyélinisant (remplissant les critères de PIDC et de neuropathie démyélinisante dysglobulinémique) correspondait à seulement 20.9% des cas. Les autres patients ayant été considérés comme un pattern axonal ou mixte.

E) Eléments paracliniques dans la neuropathie anti-MAG

a. Présentation électrophysiologique et critères ENMG

La présentation électroneuromyographique habituelle de cette neuropathie est démyélinisante, symétrique à prédominance distale (22,24,26,52).

Elle appartient au sous-groupe des neuropathies démyélinisantes acquises symétriques à prédominance distale (DADSN : Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy) (60).

1. Etude des conductions motrices, sensibles et détection

La particularité électrophysiologique de la neuropathie anti-MAG réside dans la prédominance distale de l'atteinte démyélinisante.

Celle-ci se retranscrit sur l'électroneuromyogramme par un allongement important des latences distales motrices par rapport aux vitesses de conductions proximales avec une atteinte clinique motrice restant discrète ou au second plan.

L'index de latence terminale (Terminal Latency Index : TLI) décrit pour la première fois par l'équipe de Kaku (61) est un outil permettant de comparer la vitesse de conduction motrice distale à la vitesse de conduction motrice plus proximale.

Il se calcule selon la formule suivante :

$$\text{TLI} = \frac{d \text{ (distance entre la stimulation distale et l'électrode de réception)}}{\text{VCM proximale} \times \text{Latence distale motrice}}$$

L'équipe du Pr Attarian a montré une sensibilité à 93% et une spécificité à 90% pour un index de latence terminale retrouvé inférieur à 0,25 dans deux nerfs (62).

Il permettrait de distinguer les neuropathies anti-MAG des PIDC et des neuropathies héréditaires de type Charcot Marie Tooth démyélinisantes de type 1A. En effet, pour les PIDC (polyradiculonévrites inflammatoires chroniques), la démyélinisation est en général plus proximale (avec un TLI normal ou augmenté) tandis que pour la maladie de Charcot Marie-Tooth, elle est homogène touchant à la fois les régions proximales et distales (TLI normal et égal à 1).

Sur le plan moteur :

L'amplitude des potentiels moteurs est souvent normale aux membres supérieurs mais diminuée aux membres inférieurs.

Cependant, comme pour la PIDC, on peut retrouver un ralentissement des vitesses de conduction motrice tronculaires et un allongement de la latence des ondes F aux quatre membres.

En revanche, les blocs de conduction sont très rares. La présence de blocs doit donc faire suspecter l'association, fréquente, d'une neuropathie anti-MAG à une PIDC.

Sur le plan sensitif :

Les potentiels sensitifs sont habituellement diminués et souvent même absents aux membres inférieurs, en particulier pour le nerf sural (22,26,63).

En détection, on peut retrouver des activités spontanées à type de fibrillations en cas d'atteinte motrice axonale secondaire.

En 2017, Gesquière-Dando et al. ont montré une corrélation entre les paramètres électroneuromyographiques et l'atteinte clinique proposant donc d'utiliser l'électroneuromyogramme comme biomarqueur dans le suivi de ces patients. En effet, le CMAP Sum Score, correspondant à la somme des amplitudes des potentiels d'action moteurs des nerfs médians, ulnaires, sciatiques poplités externes et internes, était corrélé au handicap (évalué par l'échelle ONLS) (64).

2. Critères ENMG de la neuropathie anti-MAG

La neuropathie anti-MAG répond donc aux critères électrophysiologiques définis pour la CIDP établis par l'EFNS (European Federation of the EFNS and the PNS) (65) mais y associe d'autres caractéristiques qui lui sont spécifiques par sa topographie distale à savoir (66) (Figure 4) :

- Une réduction des vitesses de conduction symétrique ; plus sévère sur le plan sensitif que moteur.
- Des latences distales augmentées de façon disproportionnée quantifiées par l'index de latence terminal de chaque nerf.
- L'absence de potentiel sensitif sur le nerf sural.

- La rareté des blocs de conduction ou de la dispersion temporelle (hors association avec une authentique PIDC).

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Uniform symmetrical reduction of conduction velocities; more severe sensory than motor involvement 2. Disproportionately prolonged DML. This may be quantified as terminal latency index (defined as distal distance/[motor conduction velocity × DML]; i.e., 'distal velocity'/intermediate segment velocity') ≤ 0.25 3. Absent sural potential (i.e., less likely to have the 'abnormal median, normal sural' sensory action potential pattern) 4. Partial motor conduction block (i.e., proximal/distal CMAP amplitude ratio < 0.5) and marked distal CMAP dispersion are very rare <hr/> <p>CMAP, compound muscle action potential; DML, distal motor latency; PDN, paraproteinemic demyelinating neuropathy.</p> |
|---|

Figure 4: Critères électrophysiologiques des neuropathies associées à une gammapathie monoclonale de type IgM (selon l'EFNS)
(66)

- | |
|---|
| <p>(1) Definite: at least one of the following</p> <ol style="list-style-type: none"> (a) Motor distal latency prolongation $\geq 50\%$ above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or (b) Reduction of motor conduction velocity $\geq 30\%$ below LLN in two nerves, or (c) Prolongation of F-wave latency $\geq 30\%$ above ULN in two nerves ($\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP $< 80\%$ of LLN values), or (d) Absence of F-waves in two nerves if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes $\geq 20\%$ of LLN + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve, or (e) Partial motor conduction block: $\geq 50\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve, or (f) Abnormal temporal dispersion ($> 30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP) in ≥ 2 nerves, or (g) Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in ≥ 1 nerve (median ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peroneal ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms)^b + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve <p>(2) Probable
$\geq 30\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, excluding the posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve</p> <p>(3) Possible
As in (1) but in only one nerve
To apply these criteria, the median, ulnar (stimulated below the elbow), peroneal (stimulated below the fibular head), and tibial nerves on one side are tested. If criteria are not fulfilled, the same nerves are tested at the other side, and/or the ulnar and median nerves are stimulated bilaterally at the axilla and at Erb's point. Motor conduction block is not considered in the ulnar nerve across the elbow and at least 50% amplitude reduction between Erb's point and the wrist is required for probable conduction block. Temperatures should be maintained to at least 33°C at the palm and 30°C at the external malleolus (good practice points).
CMAP, compound muscle action potential; ULN, upper limit of normal values; LLN, lower limit of normal values.</p> |
|---|

Figure 5: Critères électrophysiologiques pour le diagnostic de PIDC (selon l'EFNS)
(4)

b. Biologie

1. Biologie sanguine

a) Gammapathie monoclonale

Comme cité précédemment, on retrouve systématiquement une gammapathie monoclonale de type IgM détectée dans le sang soit par électrophorèse soit par immunofixation des protéines sériques. Cette gammapathie monoclonale est quantifiée par un pic.

Il n'y a pas de corrélation entre le taux du pic et la sévérité de la neuropathie (8,22).
Une chaîne légère y est associée, plus souvent de type Kappa que Lambda.

b) Les anticorps anti-MAG

Leur présence est nécessaire pour poser le diagnostic.

Ils doivent être recherchés dès lors qu'une gammopathie monoclonale de type IgM est associée à une neuropathie démyélinisante.

En effet, 50% à 88% des patients avec une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale à IgM ont des AC anti-MAG, plus souvent associée à une chaîne légère Kappa qu'à une chaîne Lambda (22,27,28).

La méthode de recherche des anticorps la plus utilisée est la technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) avec quatre niveaux de significativité définis par Caudie et al (67):

- < 1000 BTU : négatif
- 1000 -10 000 BTU : faiblement positifs
- 10 000-70 000 BTU: positifs
- >70 000 BTU: fortement positifs

Au seuil de 1000 BTU, la sensibilité était de 97% et la spécificité de 86% alors qu'au seuil de 10 000 BTU, la spécificité était égale à 100%. Entre 1000 et 10 000 BTU, on note une moins bonne spécificité en raison de réactions croisées avec les anticorps anti-gangliosides, nécessitant un contrôle des anticorps par la technique de chromatographie en couche mince.

c) Les autres anticorps « MAG-like »

D'autres protéines constituant la myéline périphérique, peuvent être reconnues par des anticorps dans le cadre de neuropathie dysglobulinémique à IgM. Il s'agit des glycolipides SGPG (sulfoglucuronyl paragloboside) et SGLPG (sulfated-3-glucuronyl lactosaminyl paragloboside). Ces deux protéines ne sont présentes que sur la myéline périphérique et partagent avec la protéine MAG, l'épitope HNK-1 considéré comme l'une des cibles potentielles des anticorps anti-MAG.(49,51)

Les anticorps anti SGLPG et anti SGPG peuvent donc de la même façon que les anticorps anti-MAG, être à l'origine d'une neuropathie périphérique dite « MAG-like » (avec les mêmes caractéristiques cliniques et électrophysiologiques).

d) Biologie sanguine

Dans le cas d'une neuropathie anti-MAG, la protéinorachie est en général modérément augmentée, sans réaction cellulaire associée chez 70 à 80% des patients (22,26,52,68).

La ponction lombaire est surtout utile pour le diagnostic différentiel notamment dans les cas : (66)

- De neuropathie atypique ou d'atteinte axonale. L'augmentation de la protéinorachie pourrait être un élément en faveur d'un processus dysimmunitaire.
- De suspicion de neurolymphomatose avec présence de cellules anormales dans le liquide céphalo-rachidien.

2. Biopsie neuromusculaire (69)

La biopsie neuromusculaire n'est pas réalisée en pratique courante lorsque le diagnostic peut être posé par les éléments cliniques, électrophysiologiques et la présence d'anticorps anti-MAG. Elle doit être réalisée en cas de doute diagnostique.

L'étude en paraffine est souvent sans particularité mais peut parfois mettre en évidence des infiltrats de cellules mononucléées, endo-ou périneuraux.

En microscopie optique, on note une raréfaction du nombre de fibres myélinisées prédominant sur les fibres de grand diamètre avec respect des fibres amyéliniques. On peut également retrouver des lésions de remyélinisation et une prolifération schwannienne en bulbes d'oignons dans les atteintes chroniques et un aspect tomaculaire de certaines fibres (11).

En microscopie électronique, on retrouve un aspect spécifique des neuropathies anti-MAG (50%) qui est l'élargissement des lamelles de myéline prédominant au niveau de la partie externe de la gaine de myéline (régions paranodales et des spires périphériques).

En immunofluorescence directe, on peut observer des dépôts d'IgM et de complément C3 localisés en région paranodale et au niveau des incisures de Schmit-Lanterman.

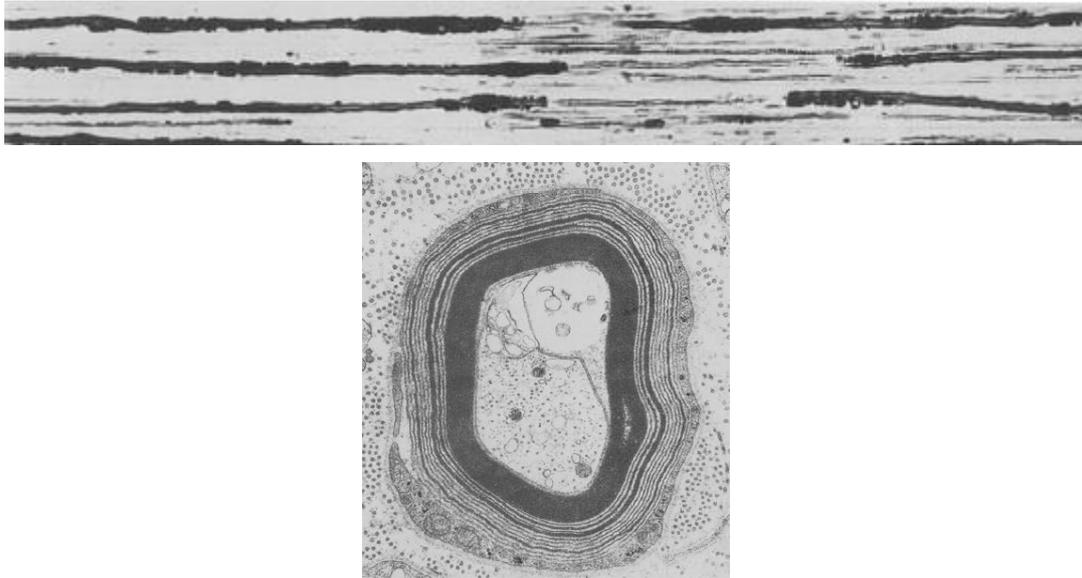


Figure 6: En haut : image du teasing d'une fibre nerveuse en région paranodale avec démyélinisation focale. En bas: coupe transversale d'une fibre nerveuse montrant un élargissement des lamelles de myéline prédominant en région externe

Dr Meier 1985 (11)

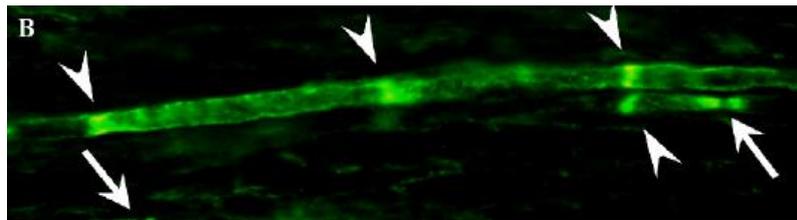


Figure 7: Immunofixation d'une IgM sur un nerf myélinisé

D'après Kawagashira 2010

(70)

F) Prise en charge thérapeutique des neuropathies associées à une IgM avec activité anti-MAG

La prise en charge thérapeutique de la neuropathie-MAG dépend en premier lieu de la pathologie hématologique (66).

En effet, une neuropathie anti-MAG associée à une Maladie de Waldenström de façon isolée, est d'emblée traitée par RITUXIMAB selon le consensus publié par la Mayo Clinic. Si une atteinte hématologique s'y associe, une chimiothérapie est d'emblée débutée (Rituximab-Cyclophosphamide-Dexaméthasone).

A l'inverse, une gammopathie monoclonale de signification indéterminée isolée n'a pas d'indication hématologique à être traitée. Lorsqu'il s'y associe une neuropathie liée à l'activité anti-MAG dont les symptômes sont invalidants, le traitement se justifie pour éviter l'installation d'un handicap, en plus du traitement symptomatique.

Basés sur la physiopathologie de la neuropathie à anti-MAG, les traitements actuellement utilisés visent à faire diminuer le taux d'IgM ou d'anticorps anti-MAG (échanges plasmatiques, les immunoglobulines, les corticoïdes, les immunosuppresseurs ou immunomodulateurs).

Les différentes études contrôlées s'étant intéressées à ces traitements dans la neuropathie anti-MAG, ont été incluses dans la revue Cochrane de 2003 (revue en 2006, 2012 et pour la dernière fois en 2016) : traitements immunomodulateurs incluant les immunoglobulines et les échanges plasmatiques, les corticostéroïdes, le Chlorambucil, le Cyclophosphamide, l'Azathioprine, la Fludarabine, la Cladiribine, l'Interferon alpha, l'Adriamycine, le Mephalan et les biothérapies (71).

a. Les immunoglobulines

La revue Cochrane sur les neuropathies anti-MAG a conclu à l'absence de preuve d'efficacité des immunoglobulines.

Deux essais contrôlés randomisés ont été réalisés contre placebo et n'ont pas montré d'efficacité sur leur critère de jugement principal :

- L'un en 1996, mené par Dalakas (72) : 11 patients présentant une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale IgM ont été inclus. Un bénéfice modeste a été retrouvé chez seulement 18% des patients.

- L'un en 2002 par Comi et al (73) : il comprenait 22 patients avec une neuropathie démyélinisante et une IgM monoclonale, le critère de jugement principal était l'amélioration du score INCAT Disability Scale à 2 semaines.

On retrouvait une amélioration parmi les critères de jugement secondaires (Score de Rankin modifié, hand grip test et test de marche sur 10 mètres). La positivité des anticorps anti-MAG n'influçait pas le résultat. Deux patients ont présenté des effets secondaires sévères (mais dans le groupe placebo). Dans cette étude, un patient a développé une méningite aseptique après le traitement. Des effets secondaires sans gravité, et habituels des traitements par IgIV étaient retrouvés dans le groupe traité.

Le traitement n'a pas été évalué sur le long terme.

Six autres études non randomisées ont retrouvé un peu plus d'un tiers d'amélioration transitoire (74–79).

b. Les échanges plasmatiques

Dans une revue d'études d'essais non contrôlés et de cas rapportés réalisée en 2000 par Nobile-Orazio (58) et dans la revue Cochrane (71), les échanges plasmatiques montraient une efficacité dans environ la moitié des cas seuls et dans 25% des cas associés à d'autres traitements. Cependant, cette efficacité n'a pas été confirmée par deux études contrôlées randomisées.

Dans l'une (réalisée en ouvert), les échanges plasmatiques étaient associés à un traitement par Chlorambucil comparé au Chlorambucil seul (80).

Dans l'autre (réalisée en double aveugle), mais chez des patients porteurs d'une neuropathie (axonale et demyélinisante) et d'une gammopathie monoclonale qu'elle soit IgM, IgA ou IgG, les échanges ont montré une efficacité dans les-sous-groupes de patients IgG et IgA mais pas chez les patients porteurs d'une IgM. Dans cette étude, les anticorps anti-MAG n'avaient pas été dosés (81).

c. Les corticostéroïdes

Dans l'étude de Nobile-Orazio citée précédemment (80), l'effet des corticostéroïdes sur la neuropathie anti-MAG a également été examiné et retrouvait environ 50% d'efficacité s'ils étaient associés à un autre traitement. Ils étaient rarement efficaces seuls.

En 1997, Notermans et al. ont réalisé un essai thérapeutique en ouvert sur six patients, par l'administration mensuelle de bolus de corticoïdes durant 4 jours. Une amélioration clinique a été retrouvée chez deux patients associée à une stabilisation à 3 et 6 mois. Cependant, des effets secondaires invalidants à type de troubles psychiatriques ont été retrouvés dans la moitié des cas.

Il n'y a jamais eu d'étude contrôlée randomisée testant l'efficacité des corticoïdes seuls.

Dans leur revue de la littérature Cochrane, Lunn et Nobile-Orazio ont dénombré 30 cas rapportés d'amélioration clinique sous corticothérapie orale seule et en association à divers traitements (Chlorambucil (82), échanges plasmatiques, Aziathroprine), les effets étaient très hétérogènes (allant de 0 à 100% d'amélioration/stabilisation).

d. L'interféron alpha

Dans une étude randomisée en ouvert menée par Mariette en 1997 (83), les immunoglobulines ont été comparées à l'interféron alpha. 8 patients sur 10 se sont améliorés sur le plan sensitif uniquement dans le groupe Interferon. On retrouvait des effets secondaires à type de syndrome pseudo-grippal chez tous les patients traités par Interféron ayant nécessité une baisse de posologie chez 3 patients, 3 autres ont eu des effets secondaires généralisés d'intensité modérée ayant également amené à diminuer le traitement.

Cette efficacité n'a pas été confirmée par une étude randomisée qui comparait l'interféron alpha à un placebo (84).

e. Le Rituximab

Le Rituximab est une biothérapie aujourd'hui bien connue et utilisée dans le traitement de nombreuses pathologies dont l'origine dysimmune est confirmée ou fortement suspectée.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG chimérique homme-souris, dirigé contre l'antigène CD20, protéine membranaire des lymphocytes B.

Il est responsable d'une diminution du taux de lymphocytes B circulants de façon transitoire, allant de 6 mois à un an et par conséquent génère également une baisse des immunoglobulines d'isotype M.

C'est pour cette raison qu'il a été proposé dans la prise en charge thérapeutique des neuropathies associées à une activité anti-MAG.

Les contre-indications de ce traitement sont principalement cardiaques, infectieuses et carcinologiques (maladies cardiaques, infectieuses ou cancéreuses non contrôlées).

Parmi les effets secondaires fréquents, on peut noter :

- une réaction immuno-allergique lors de la première injection (au cours de la perfusion) à type d'éruption cutanée, de signes respiratoires (bronchospasmes, toux, dyspnée) ou cardiovasculaires (hypotension) causée par un effet de relargage cytokinique. Ils sont prévenus par l'administration avant la perfusion d'un traitement anti-histaminique et de corticoïdes et d'une administration lente du traitement notamment lors de première perfusion.

Deux essais contrôlés randomisés comparant le Rituximab à un placebo ont été réalisés en 2009 et 2013 avec des résultats négatifs sur le critère de jugement principal. En

revanche, des résultats favorables au traitement étaient retrouvés dans les critères de jugement secondaires.

Un tableau récapitulatif des différentes études sur le Rituximab dans la prise en charge des neuropathies anti-MAG est présenté ci-dessous :

Etudes	Nombre de patients	Critères de jugement principal (1) et secondaires (2)	Durée de suivi	Résultats : Critères de jugement (1) principal et (2) secondaires	Effets secondaires
ETUDES RANDOMISEES EN DOUBLE AVEUGLE					
Léger et al, 2013 (85) Essai contrôlé randomisé en double aveugle comparant le RITUXIMAB à un placebo (RIMAG)	54 patients (neuropathie démyélinisante + IgM anti-MAG) - 26 : rituximab (1 perfusion hebdomadaire de 375mg/m ² , 4 semaines) - 28 : placebo	1 : amélioration de la moyenne de l'ISS 2 : ISS supérieur ou égal à 2 ou à 4, évaluation de l'ataxie, évaluation de l'incapacité (SF-36)	12 mois	1 : Pas de différence de l'ISS à 12 mois en intention de traiter 2 : en per protocole, amélioration de l'INCAT disability scale, l'échelle d'autoévaluation et de 2 sous scores de la SF-36.	5 effets indésirables sérieux dans le groupe RITUXIMAB dont un menant à l'arrêt du traitement (bradycardie)
Dalakas et al. 2009 (86) Essai contrôlé randomisé en double aveugle comparant le RITUXIMAB à un placebo	26 patients (neuropathie démyélinisante + IgM anti-MAG) - 13 : rituximab (1 perfusion hebdomadaire de 375mg/m ² , 4 semaines) - 13 : placebo	1 : diminution de 1 point du score INCAT aux membres inférieurs au 8 ^{ème} mois 2 : changement de l'échelle SNS et du score MRC ; 10 m walk time ; changement de l'ENMG	8 mois	1 : négatif car un patient était INCAT à 0 à l'inclusion 2 : Amélioration de l'INCAT : 4/13 patients (31%) ; diminution significative du 10m walk time	1 effet secondaire sérieux dans le groupe RITUXIMAB (bronchospasme) menant à l'arrêt du traitement.
ETUDES NON RANDOMISEES					
Gazzola et al. (87) Rétrospectif RITUXIMAB seul	33 patients (neuropathie anti-MAG) ayant reçu du RITUXIMAB (soit 4 perfusions hebdomadaires à 375mg/m ² soit 1 gramme à J1-J15)	1 : Diminution du Score ONLS de 1 point évalué à la baseline, à 6 mois et au dernier suivi)	42 mois +/-23	1 : 10 patients (30%) se sont améliorés à 6 mois. 6/20 étaient améliorés au dernier suivi . L'amélioration était corrélée une évolution subaiguë et à une atteinte proximale au niveau des membres inférieurs à la baseline.	Effet indésirable non notifié
Ferfaglia et al. (88) Prospectif Suivi de la cohorte RIMAG	15 patients : - 8 Rituximab : 2 ont reçu une immunothérapie durant le suivi - 7 placebo : 6 ont reçu une immunothérapie durant le suivi	1 : amélioration de la moyenne de l'ISS 2 : 10m walk, ISS supérieur à 2, évaluation de l'incapacité (SF-36), échelle d'autoévaluation	6 ans	1 : Pas de différence de l'ISS à 6 ans 2 : pas d'amélioration (aucun des critères)	Effet indésirable non notifié
Campagnolo et al. (25) Rétrospectif Comparaison de MGUS et de MW dans la réponse au traitement par RITUXIMAB	33 patients : (Neuropathie démyélinisante anti-MAG) - 25 MGUS - 8 Maladie de Waldenström	1 : Amélioration d'un point dans 2 des échelles suivantes : INCAT Disability Score , ISS et le MRC à 12 mois.	12 mois	1 : 18 patients améliorés en totalité (54%) 2 : amélioration significative de toutes les échelles dans le groupe MGUS. Pour le groupe MW : amélioration des trois échelles mais non significative. Pas de différence d'efficacité entre les 2 groupes.	Effet indésirable non notifié

Delmont et al. 2011 (89) Prospectif RITUXIMAB seul	6 patients (neuropathie démyélinisante + IgM anti-MAG) ont reçu une perfusion hebdomadaire de 375 g/m2 pendant 4 semaines	1 : diminution de l'ONLS d'un point à 9 mois 2 : Evaluation de l'INCAT, du score MRC et de l'ENMG	9 mois	1 : Diminution de l'ONLS chez trois patients 2 : amélioration du score MRC chez 4 patients, diminution de l'ISS chez 5 patients. Pas de modification de l'ENMG	Pas d'effet indésirable sévère notable
Niermejer et al. 2009 (90) Prospectif RITUXIMAB seul	17 patients (Neuropathie et IgM monoclonale, dont 6 avec AC MAG) Traitement par RITUXIMAB : 375mg/m2 hebdomadaire pendant 4 semaines.	1 : augmentation ≥ 1 point de l'ODS 2 : augmentation ≥ 1 point de l'échelle mRS ; $\geq 5\%$ de du score MRC ; ou $\geq 5\%$ de du score Sensory Sum Score ; $\geq 10\%$ de vitesse de conduction	12-26 mois	1 : pas de changement 2 : mRS amélioré chez 5/17 patients, MRC amélioré chez 4/17, et SSS amélioré chez 9/17 patients et détérioré chez 4/17 patients. Amélioration de l'ENMG chez 4/17 patients (sur un nerf)	Pas d'effet indésirable sévère notable
Benedetti et al, 2007(91) Prospectif RITUXIMAB seul	13 patients (neuropathie anti-MAG) traités par RITUXIMAB : 375mg/m2 hebdomadaire pendant 4 semaines.	1 : Amélioration de l'ISS	12 mois	1 : 8 patients se sont améliorés sur l'ISS , 2% sont restés stables et 3% se sont aggravés (dont 2 le mois du traitement) 2 : amélioration du MRC SS chez 9 patients, stables chez 1 et Aggravé chez 3. INCAT : amélioré chez 7 patients, stable chez 4 et aggravé dans 2 cas.	Pas d'effet indésirable sévère notable
Renaud et al. 2006 (92) Prospectif RITUXIMAB seul	8 patients (les mêmes que de l'étude de 2003) ont reçu du RITUXIMAB à la dose de 750mg/m2 hebdomadaire durant 4 semaines	1 : Evaluation du NDS 2 : Evaluation du NSS ; diminution de la vitesse de conduction motrice du nerf ulnaire de 10%	12 mois	1 : Amélioration du score NDS chez 4 patients dont 2 n'avaient pas été améliorés par le dosage plus faible, stabilité chez 2 et aggravation chez un patient 1 patient de 80 ans décédé à 8 mois (cause inconnue) 2 : Amélioration du NSS chez 2 patients, stabilité chez 3 et aggravation chez 2, amélioration de 10% de la vitesse de conduction motrice d'un nerf ulnaire chez 2 patients et stabilité chez 4 (un patient a refusé de faire l'ENMG)	Pas d'effet indésirable sévère notable Un décès d'un patient de 80 ans, 8 mois après le traitement de cause inconnue.
Renaud et al. 2003 (93) Prospectif RITUXIMAB	9 patients (neuropathie démyélinisante + IgM anti-MAG) ont reçu une perfusion hebdomadaire de 375mg/m2 pendant 4 semaines	1 : amélioration du NDS 2 : amélioration du NSS ; diminution de la vitesse de conduction motrice du nerf ulnaire de 10%	12 mois	1 : Amélioration du score NDS chez 6 patients ; stabilité chez 2 et aggravation chez un patient 2 : Amélioration de 10% de la vitesse de conduction motrice d'un nerf ulnaire chez 7 patients.	Pas d'effet indésirable sévère notable
Pestronsk et al. 2003 (94) Prospectif RITUXIMAB et groupe contrôle	34 patients (neuropathie et IgM) - 21 : traités par RITUXIMAB - 13 contrôles	Evaluation de la force musculaire	24 mois	Amélioration de la force musculaire chez 23% des patients traités par RITUXIMAB à 24 mois	Pas d'effet indésirable sévère notable

Tableau 2: Tableau regroupant les différentes études sur le RITUXIMAB dans la neuropathie à anti-MAG

AC MAG: anticorps anti-Myelin associated glycoprotein; ENMG: Electroneuromyogramme ; ISS : INCAT Sum Score ; mRS: Modified Rankin Scale ; MRC: Médical Research Council Sum Score ; MW: Maladie de Waldenström ; NDS: Neurological Disability Score ; NSS: Neurological Symptoms Score ; ODS: Overall disability Score ; SSS: Sensory Sum Score.

Dans la neuropathie avec anti-MAG, le RITUXIMAB semble donc être un traitement efficace dans environ 30% des cas même si les deux essais contrôlés randomisés ont été négatifs (possiblement en raison d'un critère de jugement principal basé sur une échelle qui n'était pas suffisamment sensible). Cette efficacité est retardée, visible à 12 mois. La tolérance dans ces études reste bonne avec peu d'effet indésirable grave retrouvé. De plus, certaines récentes études ont montré qu'une introduction précoce du Rituximab serait associée à une meilleure efficacité du traitement (54,91,95)

Sur le plan électrophysiologique, la réponse au Rituximab a également été rapportée (91,96).

En revanche, plusieurs cas d'aggravation clinique, en général survenant le mois après la première perfusion de RITUXIMAB ont été décrits telle qu'une aggravation du déficit moteur, une majoration des paresthésies ou une majoration du tremblement (97–101). Cette aggravation pourrait s'expliquer par la libération d'anticorps par les lymphocytes B lysés et par l'altération transitoire des mécanismes de régulation de l'auto-immunité produisant l'interleukine IL6. La grande majorité de ces patients se sont améliorés dans un deuxième temps assez rapidement (habituellement en quelques semaines), avec ou sans traitement.

f. Les immunosuppresseurs:

Les traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés dans la neuropathie anti-MAG, mais principalement lorsqu'il existe une indication hématologique (Maladie de Waldenström ou lymphome notamment) ou une résistance aux traitements sus-cités.

1. Le cyclophosphamide

Dans la littérature, on ne retrouve qu'un seul essai randomisé en double aveugle réalisé étudiant un traitement immunosuppresseur. Il s'agit de l'étude de Neijmeijer publiée en 2007 qui comparait un traitement par corticostéroïdes associés à du cyclophosphamide administré pendant 6 mois à un placebo chez 35 patients présentant une neuropathie périphérique associée à une IgM monoclonale. Le critère de jugement principal qui correspondait à l'amélioration d'un score d'incapacité le RMI (Rivermead Mobility Index) était négatif, mais chez 17 patients, plusieurs critères de jugement secondaires étaient favorables au traitement (amélioration du MRC, du score de Rankin, l'ENMG et la SF36).

D'autres travaux s'intéressant au Cyclophosphamide ont été réalisés. Parmi lesquels on retrouve :

- Blume et al. en 1995 (102) : étude prospective en ouvert, 4 patients avec une neuropathie associée des AC anti-MAG ont été traités durant 5 à 7 mois par des échanges plasmatiques et du cyclophosphamide par voie intraveineuse. Les quatre patients se sont améliorés sur le plan moteur et sensitif dans les 5 à 24 mois après le traitement.
- Notermans et al. en 1996 (103) : étude prospective en ouvert, 16 patients avec une neuropathie et gammopathie monoclonale (11 IgM et 5 IgG) ont été traités par cyclophosphamide (4 jours) et prednisone (5 jours) toutes les 4 semaines durant 6 mois. Amélioration de 8 patients et stabilisation de 6 (sur l'échelle de Rankin et l'EMG) sur un suivi de 3 ans.
- Gorson et al. en 2001(75) : étude rétrospective sur 24 patients, dont 14 ont été traités par Cyclophosphamide, soit en association avec des corticoïdes, soit en association avec des échanges plasmatiques. Une amélioration a été retrouvée dans 36% des cas (amélioration du score de Rankin d'un point).

2. La Fludarabine

La Fludarabine a montré une amélioration chez 9 patients sur 20 sur deux études réalisées en ouvert (104,105).

Dans l'étude de Neirjmeijer et al (105), prospective sur 16 patients, 5 se sont améliorés sur l'échelle de Rankin à un an et dans l'étude de Wilson en 1999 (104), une amélioration a été retrouvée chez quatre patients traités (sur quatre).

3. Aziathroprine / Mycophénolate /Cladiribine/Chlorambucil / Mephalan

Sur les différentes études, les réponses aux traitements étaient variables :

- Aziathroprine : pas d'efficacité démontrée chez 2 patients traités (par 2mg/kg/jour pendant 6 mois) dans l'étude rétrospective de Gorson de 2001 (75).
- Chorambucil : pas d'efficacité démontrée chez 2 patients traités (par 2mg/kg/jour pendant 6 mois) dans l'étude rétrospective de Gorson de 2001, ni en association avec les échanges plasmatiques (80).

L'utilisation de la Cladiribine, du Mycophénolate et du Mephalan a été rapportée dans des petites séries (cases reports) avec des résultats divers.

g. Recommandations

L'EFNS a publié des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de la neuropathie anti-MAG en 2010:

- chez les patients sans incapacité significative ou sans indication hématologique à débiter un traitement, il n'y a pas de preuve qu'un traitement immunomodulateur soit bénéfique. Les patients doivent donc bénéficier d'un traitement symptomatique notamment pour le tremblement, les paresthésies ou les douleurs.

- Chez les patients avec une incapacité significative, un traitement immunosupresseur ou immunomodulateur peut être envisagé bien qu'aucun n'ait clairement démontré son efficacité.

Il n'y a pas de consensus quant à la première ligne de traitement à utiliser. Mais un traitement par immunoglobulines ou par échanges plasmatiques peut être administré en cas de forme rapidement progressive ou de type CIDP-like même si les effets sont de courte durée.

Afin d'obtenir un bénéfice à plus long terme, des traitements plus agressifs peuvent être considérés tels que le Rituximab, le Cyclophosphamide, la Fludarabine, sans qu'un traitement puisse être privilégié en première intention.

II) OBJECTIFS DE L'ETUDE

Dans la littérature médicale, la neuropathie associée à une gammopathie monoclonale IgM avec activité anti-MAG est décrite comme une entité relativement homogène, avec une présentation clinique et électroneuromyographique assez typique comme nous le précisons en introduction.

Des publications plus récentes mettent en avant le caractère plus hétérogène de cette neuropathie périphérique, avec notamment des formes cliniques et électroneuromyographiques compatibles avec un diagnostic de polyradiculonévrite inflammatoire chronique.

De plus, comme nous le disions en introduction, les traitements actuellement recommandés pour la prise en charge de la neuropathie anti-MAG ont une efficacité variable rendant la prise en charge thérapeutique très hétérogène. Ainsi, certains patients peuvent être confrontés à un échec de toutes les thérapeutiques et présenter une évolution progressive vers un handicap (40% des patients) (58) alors que d'autres auront une évolution plutôt lente et bénigne sur le plan du handicap.

Notre premier objectif a donc consisté à **caractériser sur le plan clinique et électroneuromyographique**, les patients suivis pour une neuropathie anti-MAG sur plusieurs centres hospitaliers de la Gironde, afin d'en évaluer l'hétérogénéité comparée aux données de la littérature.

Notre deuxième objectif a été **d'analyser nos pratiques** concernant les choix thérapeutiques, les réponses aux traitements (clinique et électrophysiologique) et de les comparer aux données actuelles de la littérature. Nous avons ainsi recherché des facteurs prédictifs de bonne réponse aux traitements, qu'ils soient cliniques ou électrophysiologiques.

Enfin, notre troisième objectif a été **de comparer les caractéristiques initiales des patients qui présentaient un handicap modéré à sévère en fin de suivi à ceux qui restaient avec un handicap faible afin de dégager des facteurs de bon ou mauvais pronostic.**

Du fait que l'un de nos objectifs était d'analyser notre conduite thérapeutique dans le traitement de la neuropathie anti-MAG et que cette prise en charge initiale diffère selon la pathologie hématologique sous-jacente, nous avons pris en compte dans notre analyse

principale les patients suivis pour une MGUS puis avons réalisé une analyse des patients présentant une maladie de Waldenström de façon séparée.

III) METHODES

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, longitudinale réalisée en Gironde.

Les patients étaient issus des centres suivants : service de Neurologie du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, service de Neurologie du centre hospitalier de Libourne, services de Médecine Interne et d'Hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux (Hôpital Haut Levêque et Saint André).

2) Population

Pour les patients suivis au CHU de Bordeaux, nous avons fait appel à notre laboratoire d'immunologie qui nous a donné la liste **des patients chez qui un dosage des anticorps anti MAG avait été réalisé** par la méthode d'immunofixation directe ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), et **dont le taux était supérieur à 5000 BTU**.

Nous avons choisi ce seuil afin de s'affranchir des faux positifs. En effet, le taux d'AC anti-MAG est considéré comme positif lorsqu'il est supérieur à 10 000 BTU alors qu'entre 1000 et 10 000, le seuil est considéré comme faiblement positif avec une spécificité médiocre en raison de réactions croisées avec d'autres anticorps (notamment des anti-gangliosides)(67).

Nous avons procédé à un examen du dossier médical informatisé de chaque patient. Ceux dont le diagnostic de neuropathie anti-MAG avait été posé étaient inclus dans notre étude. Ils devaient donc avoir une neuropathie périphérique confirmée par un électroneuromyogramme (possiblement réalisé en externe), une gammopathie monoclonale de type IgM et des Ac anti-MAG positifs et supérieurs à 5000 BTU. Les patients sans diagnostic de neuropathie ou qui n'avaient eu aucun suivi sur le CHU ont été exclus.

Pour les patients de Libourne, nous avons demandé à nos confrères neurologues de nous communiquer la liste des patients qu'ils prenaient en charge pour une neuropathie anti-MAG et qui répondaient aux mêmes critères que les patients suivis sur Bordeaux (gammopathie monoclonale de type IgM, neuropathie périphérique et AC anti MAG positifs > 5000 BTU).

Nous avons inclus dans notre analyse principale les patients présentant une MGUS. Les patients présentant une maladie de Waldenström ont été étudiés dans un second temps.

3) **Données recueillies**

A) Evaluation clinique

Nous avons recueilli les données cliniques suivantes à partir des dossiers médicaux informatisés, par la lecture de chaque courrier de consultation et d'hospitalisation:

- l'âge au diagnostic, le sexe, le lieu et la spécialité de la première consultation (neurologie/hématologie /médecine interne/ autres), la durée des symptômes au moment du diagnostic et l'âge au diagnostic,
- les caractéristiques cliniques initiales :
 - la présentation clinique initiale :
 - Sensitive pure : lorsque le patient ne se plaignait que de symptômes sensitifs (paresthésies, dysesthésies, douleurs neuropathiques, hypoesthésie quelle que soit la modalité sensitive testée),
 - Sensitive et ataxique : en cas de symptômes sensitifs, associés à une ataxie caractérisée par une manœuvre de Romberg positive, une ataxie à la marche ou une sensation d'instabilité décrite par le patient,
 - Sensitivo-motrice : en cas de symptômes sensitifs, associés à un déficit moteur côté inférieur ou égal à 4/5 au testing musculaire.
 - la topographie de l'atteinte initiale : quatre membres / deux membres supérieurs / deux membres inférieurs / un membre.
 - le mode d'évolution initial : aigu (apparition en moins de 4 semaines), subaigu (entre 4 semaines et 6 mois), chronique (apparition en plus de 6 mois).
 - la présence de douleurs neuropathiques et d'un tremblement.
- Nous avons évalué en rétrospectif lorsque cela était possible, le score de Rankin modifié initial et en fin de suivi, que nous avons reclassé en sous catégories (handicap absent ou faible 1 : 0-1-2 handicap modéré 2 : 3 et handicap sévère 4 :4- 5-6) pour nous affranchir d'un biais de classement.
- Les caractéristiques cliniques dans le suivi : la présence de douleurs neuropathiques, d'un tremblement ou d'un déficit moteur dans le suivi.
- La survenue d'un décès et sa cause.

B) Evaluation hématologique

Nous avons recueilli le diagnostic hématologique de chaque patient établi par les hématologues après réalisation d'un bilan complet (myélogramme et/ou d'une biopsie ostéoméduleaire, scanner thoraco-abdomino-pelvien et un bilan sanguin) : MGUS ou Maladie de Waldenström ou Lymphome hodgkinien ou non hodgkinien.

Nous avons également recueilli les taux d'IgM et du pic monoclonal initiaux.

Enfin nous avons recherché une évolution hématologique maligne chez nos patients porteurs de MGUS.

C) Evaluation biologique

Nous avons collecté les informations biologiques suivantes :

- Les taux d'anticorps anti MAG lors du diagnostic.
- La présence d'anticorps anti-gangliosides.
- La protéinorachie.
- Les résultats de biopsie neuromusculaire lorsqu'elle avait été faite.

D) Evaluation électroneuromyographique

Nous avons repris les électroneuromyogrammes initiaux et de suivi de chaque patient, lorsqu'ils étaient disponibles.

Pour chaque ENMG, nous avons donc collecté les données suivantes :

- Pour la conduction motrice : la latence distale motrice, l'amplitude des potentiels d'action moteurs, la présence ou non de blocs de conduction ou d'un allongement des ondes F et la vitesse de conduction du nerf médian entre la stimulation au coude et au poignet.
- Pour la conduction sensitive : l'amplitude des potentiels d'action sensitifs (sur les nerfs sensitifs suivants : nerfs musculo-cutanés aux membres inférieurs, suraux, médians et ulnaires).
- Nous ne disposons pas de l'index de latence terminale pour la très grande majorité des ENMG. Ce paramètre n'étant pas calculable a posteriori, nous n'avons pas pu inclure cette donnée.
- enfin, lorsque cela était possible, nous avons calculé **un CMAP Sum Score (Compound Muscle Action Potential Sum Score)** (64):
- Correspondant à la somme des moyennes d'amplitude de potentiels d'action moteurs des nerfs ulnaires, médians, SPE et SPI (soit : CMAP Sum Score = Moyenne d'amplitude des

deux nerfs médians + moyenne d'amplitude des deux nerfs ulnaires + moyenne d'amplitude des deux nerfs SPE+ moyenne d'amplitude des deux nerfs SPI)

et **un SNAP Sum Score (Sensory Nerve Action Potential)** correspondant à la somme des moyennes d'amplitude de potentiels d'action sensitifs des nerfs médians , ulnaires, musculo-cutanés et suraux (soit : SNAP Sum Score = Moyenne d'amplitude des deux nerfs médians + moyenne d'amplitude des deux nerfs ulnaires + moyenne d'amplitude des deux nerfs musculo-cutanés+ moyenne d'amplitude des deux nerfs suraux) pour l'EMG initial et pour l'EMG final.

Lorsque nous ne disposons que d'un nerf sur les deux, nous prenons l'amplitude du potentiel d'action donc nous disposons (exemple : nous connaissons l'amplitude du potentiel d'action du nerf médian droit, mais le gauche n'a pas été fait. Nous prenons alors pour le calcul la valeur du potentiel d'action du nerf moteur droit uniquement).

$$\text{CMAP Sum Score} = \sum \left(\frac{\sum \text{CMAP Médian}}{2} + \frac{\sum \text{CMAP Ulnaire}}{2} + \frac{\sum \text{CMAP SPE}}{2} + \frac{\sum \text{CMAP SPI}}{2} \right)$$
$$\text{SNAP Sum Score} = \sum \left(\frac{\sum \text{SNAP Médian}}{2} + \frac{\sum \text{SNAP Ulnaire}}{2} + \frac{\sum \text{SNAP musculocutané}}{2} + \frac{\sum \text{SNAP Sural}}{2} \right)$$

Nous avons classé les patients en fonction de leurs électroneuromyogrammes (initiaux ou du suivi) en pattern « PIDC » ou « anti MAG » ou dans la catégorie « axonale », si les données de ces ENMG étaient considérées comme suffisantes.

Étaient considérés comme suffisants pour cette classification, les ENMG qui se composaient de :

- l'étude de conceptions nerveuses de deux nerfs moteurs et d'un nerf sensitif aux membres inférieurs.
- l'étude de conceptions nerveuses de deux nerfs moteurs et de deux nerfs sensitifs aux membres supérieurs.

Les électroneuromyogrammes initiaux étaient privilégiés pour la classification des patterns, s'ils n'étaient pas disponibles, l'ENMG le plus précoce dont nous disposions était utilisé comme référence.

Les blocs de conceptions étaient définis par une réduction de l'amplitude du potentiel d'action moteur d'au moins 50% aux membres inférieurs et 30% aux membres supérieurs si le PGAM (potentiel global d'action musculaire) distal était supérieur à 20% de la limite inférieure normale.

L'allongement des ondes F était défini par augmentation de la latence de plus de 30% au-dessus de la limite normale supérieure (ou de plus de 50% si le PGAM était inférieur à 80% de la limite inférieure normale).

Nous avons défini le pattern électroneuromyographique « PIDC » :

- Lorsque l'ENMG remplissait les critères diagnostiques de l'EFNS (pour la PIDC certaine/probable) (65).
- Et/ou lorsque l'on retrouvait un bloc de conduction dans au moins un nerf (PIDC possible).
- Et/ou lorsque les amplitudes des potentiels sensitifs aux membres inférieurs étaient normales ou subnormales.

Nous avons défini le pattern électroneuromyographique « anti-MAG » si l'ENMG remplissait toutes les caractéristiques suivantes :

- Latence distale supérieure à 50% de la normale dans au moins 2 nerfs.
- Atteinte symétrique.
- Diminution voire disparition des potentiels d'action sensitifs aux membres inférieurs
- Absence de bloc de conduction.

Lorsque l'ENMG ne répondait pas à l'une de ces catégories, il était classé dans la catégorie du pattern « axonal ».

En ce qui concerne le suivi électroneuromyographique, notamment pour évaluer la réponse thérapeutique aux différents traitements, nous avons classé les électroneuromyogrammes en 3 catégories :

- Amélioration :
 - Amélioration des vitesses de conduction motrices ou sensitives dans au moins 2 nerfs (définie par une augmentation de la vitesse d'au moins 20% par rapport à l'ENMG précédent).
 - Réapparition d'un potentiel d'action sensitif du nerf sural ou d'un potentiel d'action d'un nerf moteur qui étaient auparavant inexcitable, ou augmentation d'amplitude de potentiels moteurs de deux nerfs d'au moins 20%.
 - Amélioration de 20% des latences distales motrices dans 2 nerfs par rapport à l'ENMG précédent.
- Dégradation :

- Réduction des vitesses de conduction motrices ou sensibles dans au moins 2 nerfs (définie par une réduction de la vitesse de plus de 20% par rapport à l'ENMG précédent).
- Disparition d'un potentiel d'action sensitif qui était présent ou d'un potentiel d'action moteur d'un nerf, ou diminution de l'amplitude de potentiels moteurs de deux nerfs d'au moins 20%.
- Augmentation de 20% des latences distales motrices dans 2 nerfs par rapport à l'ENMG précédent.
- Stabilité lorsque l'ENMG ne remplissait pas les critères d'amélioration ou de dégradation.

Tous les électroneuromyogrammes disponibles ont été relus et évalués selon ces critères.

E) Evaluation thérapeutique

Pour chaque patient, nous avons collecté tous les traitements reçus au cours de leur suivi.

Nous avons dénombré le nombre de lignes de traitements qu'ils avaient reçu et les avons classées en trois catégories : une ligne de traitement, deux lignes de traitement, trois lignes de traitement ou plus.

Pour les traitements par immunoglobulines (seules), échanges plasmatiques (seuls) et RITUXIMAB (seul et en association), nous avons recueilli :

- Le délai entre l'introduction du traitement et le diagnostic.
- Les données cliniques : amélioration, stabilité ou aggravation clinique.

Il s'agissait d'une évaluation clinique globale recueillie telle que précisée dans le compte rendu de consultation ou d'hospitalisation (associant l'évaluation du patient et de l'examineur ainsi que les données électrophysiologiques lorsqu'elles étaient disponibles) Malheureusement, dans l'ensemble des dossiers médicaux étudiés, nous n'avons pu retrouver de façon systématique la réalisation de scores cliniques ce qui ne nous a pas permis de quantifier l'évolution clinique des patients sur des échelles validées.

- Les données électroneuromyographiques : amélioration, stabilité ou aggravation (par l'étude des ENMG avant et après chaque traitement selon les critères décrits précédemment).
- Les effets secondaires s'ils ont conduit à un arrêt du traitement.

F) Protection des données

Les patients ont été informés qu'en l'absence d'opposition, leurs données médicales pourraient être utilisées à des fins de recherche. Ces informations sont consignées par écrit dans le livret d'accueil du CHU de Bordeaux qui est remis à chaque patient à son arrivée. La connaissance de ces données est soumise au respect de la confidentialité dans le cadre du secret professionnel. Les droits d'accès, de rectification et d'opposition sont applicables et pourront être exercés auprès de l'auteur.

4) Analyse qualitative, quantitative et méthode statistique

Les analyses statistiques des données cliniques, électroneuromyographiques et biologiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 20 et le logiciel R v3.5.0.

En ce qui concerne les statistiques descriptives :

- Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage.
- Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum.

En ce qui concerne les statistiques comparatives :

- Les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes par le test du Chi-deux ou de Fisher exact, selon les valeurs des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance.
- Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par le test de Student si les conditions de validité du test étaient respectées (distribution normale, variances homogènes). Lorsque les variances étaient inégales entre les deux groupes, nous utilisons un test de Student pour variances inégales. Lorsque la distribution n'était pas normale, nous utilisons un test de Wilcoxon. Dans le cas où la variable à étudier présentait plus de deux modalités, les variables quantitatives étaient comparées à l'aide du test d'ANOVA (sous condition de normalité et d'homoscédasticité) ou de Kruskal-Wallis.

Nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée en raison de nos trop faibles effectifs, rendant la probabilité de mettre en évidence une différence significative entre les groupes quasi-nulle.

Pour toutes les analyses, une différence était considérée comme significative si la p-value était inférieure à 0,05.

IV) RESULTATS

1) Population étudiée

Entre Janvier 2006 et Mars 2018, 47 patients correspondaient aux critères d'inclusion. On retrouvait une majorité d'hommes avec un sexe ratio à 1,47. La durée des symptômes au moment du diagnostic était d'environ trois ans et l'âge moyen au diagnostic était de 64 ans +/- 9,5 ans.

La grande majorité des patients était vue lors de leur première consultation à l'hôpital, dans un service de Neurologie (78,7%) ou de médecine interne (19,1%). Le seul patient ayant consulté la première fois en hématologie avait été adressé au service par un neurologue libéral pour la réalisation du bilan hématologique de gammopathie monoclonale découverte lors du bilan de paresthésies des pieds.

Le diagnostic de neuropathie avec anticorps anti-MAG était posé par l'atteinte clinique évocatrice de neuropathie périphérique, confirmée par la réalisation d'un électromyogramme et la présence d'anticorps anti-MAG positifs. Tous les patients présentaient une gammopathie monoclonale de signification indéterminée de type IgM.

CARACTERISTIQUES GENERALES		n=
Âge moyen au moment du diagnostic		45
• Moyenne (années) / Médiane (années)	64.31 / 66	
• Minimum-maximum (années)	40-82	
Durée des symptômes au moment du diagnostic de neuropathie anti-MAG		38
• Moyenne/ Médiane (années)	3.06 / 1.75	
Sexe ratio		47
• Hommes / Femmes	28 (59.6%) / (40.4%)	
Durée de suivi		47
• Moyenne/médiane (années)	3.8 / 2.58	
Première consultation au centre hospitalier		47
• Neurologie / Médecine interne / Hématologie	37 (78.7%) / 9 (19.1%) / 1 (2.1%)	

Tableau 3: Caractéristiques générales de la population incluse

2) Présentation clinique initiale

La présentation clinique initiale était sensitive pure pour 45.2% des patients et sensitive ataxique pour 47.6% des patients. On retrouvait un déficit moteur uniquement dans 7.1% des cas (associé à une ataxie).

Chez tous nos patients, cette neuropathie prédominait en distalité, et touchait principalement les deux membres inférieurs (72.1%), de façon symétrique (90.7%). La plainte la plus fréquente étant les paresthésies des pieds.

Chez 2 patients (4.5%) une évolution aiguë a été retrouvée, alors que pour 95.5% des patients, elle était chronique.

La présentation était atypique (par la présence d'un déficit moteur, le mode d'installation aigu et l'asymétrie) chez 17.4% des patients.

Le tremblement n'était relevé initialement que chez 10.9% des patients et les douleurs neuropathiques, chez un peu plus d'un tiers de notre cohorte.

Lors du diagnostic, le handicap était léger pour la majorité des patients (83,3%), mais déjà modéré à sévère pour 16.7% (Score de Rankin modifié de 3 à 5).

CARACTERISTIQUES CLINIQUES INITIALES		
Présentation clinique initiale	n=42	Nombre de patients (%)
<ul style="list-style-type: none"> • sensitive pure • sensitive et ataxique • sensitivo-motrice 		19 (45.2%) 20 (47.6%) 3 (7.1%)
Evolution initiale	n=42	
<ul style="list-style-type: none"> • Aigue (< 4 semaines) • Subaigue (entre 4 semaines à 6 mois) • Chronique (> 6 mois) 		2 (4.5%) 0 40 (95.5%)
Topographie initiale	n=38	
<ul style="list-style-type: none"> • Distale • Proximale • Proximale et distale 		38 (100%) 0 0
Membres concernés	n=43	
<ul style="list-style-type: none"> • 2 membres inférieurs • 2 membres supérieurs • 4 membres • 1 membre 		31(72.1%) 7 (16.3%) 1 (2.3%) 4 (9.3%)
Symétrie	n=43	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui / Non 		39 (90.7%) / 4 (9.3%)
Ataxie	n=42	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui / Non 		23(54.8%) / 19(45.2%)
Tremblement	n=46	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui / Non 		5 (10.9%) / 41(89.1%)
Douleurs neuropathiques	n=44	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui / Non 		16 (34.6%) / 28 (63.6%)
Score de Rankin initial modifié	n=42	
<ul style="list-style-type: none"> • Handicap faible (Rankin 0-1-2) • Handicap modéré (Rankin 3) • Handicap sévère (Rankin 4-5-6) 		35 (83.3%) 4 (9.5%) 3 (7.1%)
Handicap modéré à sévère :	n=42	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui / Non 		7 (16.6%) / 35 (83.3%)
Présentation atypique (par l'asymétrie, le déficit moteur initial ou le mode d'évolution)	n= 46	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui • non 		8 (17.4%) 38 (82.6%)

Tableau 4: Caractéristiques cliniques initiales des patients présentant une neuropathie anti-MAG avec MGUS

Parmi les patients dont la présentation était aigue, le premier patient signalait l'apparition de paresthésies brutales au niveau des membres inférieurs en distalité, faisant suite à un accident de la voie publique. L'EMG retrouvait une neuropathie démyélinisante (l'ENMG n'a pu être vu), et le bilan sanguin une gammopathie monoclonale IgM Kappa. La biopsie ostéo-médullaire et le scanner thoraco-abdomino-pelvien ne retrouvaient pas d'argument pour une maladie de Waldenström. L'évolution par la suite a été lentement progressive. Il présentait dans ses antécédents un adénocarcinome du larynx opéré 20 ans plus tôt, puis traité 10 ans plus tard par radiothérapie. Un an après son bilan en Neurologie, le patient décédait d'une rechute de son cancer ORL.

Le deuxième patient a présenté des paresthésies des deux mains de façon bilatérale suite à un traumatisme cervical. L'IRM médullaire retrouvait un canal cervical étroit sans

compression médullaire ni conflit disco-radicaire raison pour laquelle un ENMG a été pratiqué. Celui-ci trouvait une neuropathie démyélinisante avec un pattern de type « PIDC » avec un allongement des latences distales prédominant aux membres inférieurs, des blocs de conduction (deux au niveau des nerfs ulnaires), une diminution des vitesses de conduction sensibles et motrices, les potentiels sensitifs étaient discrètement diminués aux membres inférieurs, et certains potentiels d'action sensitifs étaient abolis aux membres supérieurs (ulnaires et médians). L'évolution est restée stable pendant 3 ans puis il s'est plaint de l'apparition d'une ataxie et de douleurs neuropathiques raison pour laquelle un traitement par immunoglobulines a été débuté dès le diagnostic de neuropathie anti-MAG. Il est poursuivi depuis. Le patient est resté stable sur le plan clinique et électroneuromyographique.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative concernant le pattern électroneuromyographique, le taux d'anti-MAG et l'évolution clinique (Score de Rankin) entre les groupes de patients de présentation clinique typique et atypique.

3) Données hématologiques et biologiques

Sur le plan hématologique, tous nos patients présentaient une gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

L'isotype de gammopathie monoclonale était M chez tous nos patients. Dans 93.6% des cas elle était isolée, et dans 6.4% elle était associée à une autre gammopathie monoclonale (un patient avec une autre IgM Lambda, un patient avec une IgG Kappa et un patient avec une IgG lambda).

Dans la majorité des cas, elle était associée à une chaîne légère Kappa (72.3%). Dans une moindre proportion on retrouvait une chaîne légère lambda (12.8%) ou une association de chaînes légères (lambda et kappa : 14.9%).

Le taux d'IgM moyen au diagnostic était de 4.04g/l et le pic d'IgM à 4.01g/l.

Le taux moyen d'anticorps anti MAG était de 40081.81 BTU (+/- 22886), selon la méthode ELISA. Ils étaient dosés comme faiblement significatifs (<10 000 BTU) dans 16.3% des cas (7 patients), très fortement positifs (< 70 000 BTU) dans la même proportion et intermédiaires chez 29 patients (67.4%). Le seuil de significativité étant établi comme supérieur à 10 000 BTU, nous avons donc 83.7% des patients avec un taux significatif.

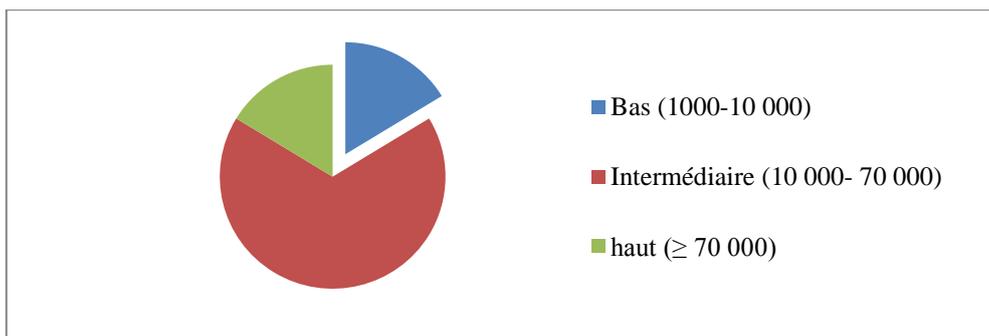


Figure 8: Taux d'anticorps anti-MAG au diagnostic. 83.7% des patients avaient un taux considéré comme significatif (>10 000 BTU).

Les anticorps anti-gangliosides étaient positifs dans environ un tiers des cas (32.3%), sans prédominance d'un type d'anticorps (GM1 ; GD1a ; GD1b ; GM2 ; GQ1b).

La ponction lombaire réalisée chez 35 de nos patients retrouvait une hyperprotéïnorachie en moyenne à 0.80 g/l (+/- 0.6) et il n'y avait habituellement pas de réaction cellulaire.

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES INITIALES		
Type de gammopathie	n=47	Nombre de patients (%)
<ul style="list-style-type: none"> • IgM seule • IgM et une autre gammopathie 		44 (93.6%) 3 (6.4%)
Type de chaîne légère	n=47	
<ul style="list-style-type: none"> • Kappa • Lambda • Association de Kappa et Lambda 		34 (72.3%) 6 (12.8%) 7 (14.9%)
Pic initial (g/l)	n=38	
<ul style="list-style-type: none"> • Moyenne / Médiane 		4.01 / 4
Taux d'IgM initial (g/l)	n=40	
<ul style="list-style-type: none"> • Moyenne / Médiane 		4.0/ 3.5
Taux d'anti-corps MAG initial (BTU)	n=43	
<ul style="list-style-type: none"> • Moyenne / Médiane 		40081/ 39067
Anticorps antigangliosides	n=31	
<ul style="list-style-type: none"> • positifs 		10 (32.3%)
Protéïnorachie (g/l)	n=35	
<ul style="list-style-type: none"> • Moyenne / Médiane 		0.80/ 0.55

Tableau 5: Caractéristiques biologiques initiales des patients présentant une neuropathie anti-MAG avec MGUS

Quatre patients ont bénéficié d'une biopsie neuromusculaire au cours de leur suivi dont les caractéristiques apparaissent dans le tableau suivant :

CARACTERISTIQUES DES BIOPSIES NEUROMUSCULAIRES							
<i>Patients</i>	<i>Infiltrat de lymphocytes en région périneurale</i>	<i>Elargissement des lamelles de myéline les plus externes</i>	<i>Fixation d'IgM sur les gaines de myéline</i>	<i>Raréfaction des fibres myélinisées</i>	<i>Hypertrophie schwannienne</i>	<i>Taux de MAG initial (BTU)</i>	<i>Chaîne légère</i>
<i>Patient 8</i>	-	+	+	+	+	70 000	Lambda
<i>Patient 25</i>	+	+	+	+	+	70 000	Kappa
<i>Patient 31</i>	-	+	+	+	-	21301	Kappa
<i>Patient 47</i>	-	+	+	+	-	5330	Kappa

Tableau 6: Caractéristiques des biopsies musculaires des patients présentant une neuropathie anti-MAG et une MGUS

En dehors du patient 8, tous avaient un pattern électroneuromyographique de type « anti-MAG ». Pour le patient 8, il s'agissait un pattern « axonal ».

On retrouvait sur les quatre biopsies neuromusculaires les éléments typiques de la neuropathie anti-MAG, à savoir, la mise en évidence de la fixation de l'IgM sur la gaine de myéline et l'élargissement de lamelles de myéline externes. Sur le plan électrophysiologique, en dehors du patient 8 qui avait un pattern « axonal », tous avaient un pattern électroneuromyographique de type « anti-MAG ».

4) Données électrophysiologiques :

Nous disposions d'au moins un électromyogramme (initial ou réalisé au cours du suivi) pour 41 de nos patients. Quand nous ne disposions pas du compte rendu complet de l'ENMG initial, nous utilisons le plus ancien que nous avons comme électroneuromyogramme de référence. La très grande majorité d'entre eux, remplissaient les critères de démyélinisation nous permettant de les classer en pattern « PIDC » ou pattern « anti-MAG », respectivement pour 34.2% et 61% d'entre eux.

Concernant l'ENMG de référence, deux de nos patients avaient une atteinte sévère, avec abolition de la quasi-totalité des potentiels moteurs et sensitifs et des activités de repos spontanées. Ils ont été classés dans la catégorie pattern « axonal » (4.9%). Pour ces deux patients, le délai entre la réalisation de l'ENMG de référence et le diagnostic était respectivement de 18 mois (patient 3) et 1 mois (patient 8) et le délai entre le début des symptômes et le diagnostic était de respectivement de 36 et 24 mois (pour les deux patients).

Pour le patient 3, la présentation clinique était sensitive et ataxique d'évolution chronique. Pour le patient 8, l'évolution était également chronique avec une forme sensitivo-motrice.

Sur le plan moteur, nous avons noté la présence de blocs de conduction chez environ 20% de nos patients (prédominant aux membres supérieurs, aux nerfs ulnaires). De plus les amplitudes des potentiels d'action moteurs étaient en général, abaissées aux membres inférieurs et conservées aux membres supérieurs.

Les latences d'ondes F aux membres inférieurs étaient allongées ou absentes pour la grande majorité des patients (89.3%) et de façon plus importante qu'aux membres supérieurs ou elles l'étaient dans 65% des cas.

La vitesse moyenne du nerf médian à l'avant-bras était diminuée à 38.74 m/seconde.(+/- 9.7 m/s)

Le CMAP Sum Score était abaissé en moyenne à 14.9 mV. (+/- 6.8) (la valeur normale étant calculée selon les valeurs de référence de notre service des explorations fonctionnelles comme étant supérieure à 21 mV).

Sur le plan sensitif, les amplitudes des potentiels sensitifs étaient globalement diminuées tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Concernant les nerfs suraux, ils étaient abolis chez environ 40% des patients. La médiane du SNAP Sum Score était abaissée à 20.39 (+/- 22 μ V) (la valeur normale étant calculée selon les valeurs de référence de notre service des explorations fonctionnelles comme étant supérieure à 45 μ V).

Potentiels d'action moteurs sur l'ENMG initial (Moyenne des deux nerfs de façon bilatérale)		Amplitudes (mV)		Potentiels d'action sensitifs sur l'ENMG initial (Moyenne des deux nerfs de façon bilatérale)		Amplitudes (mV)	
		Moyenne	Médiane			Moyenne	Médiane
<i>Médian</i>	n=40	5.22	5.05	<i>Médian</i>	n=40	4.7	2.4
<i>Ulnaire</i>	n=38	5.69	5.32	<i>Ulnaire</i>	n=33	3.2	1.15
<i>SPE</i>	n=39	1.55	0.7	<i>Musculo-Cutané</i>	n=27	4.1	1.55
<i>SPI</i>	n=39	1.9	1.1	<i>Sural</i>	n=41	5.07	1.85

Tableau 7: Amplitudes des potentiels d'actions moteurs et sensitifs sur l'ENMG de référence dans notre population globale de neuropathie anti-MAG avec MGUS

DONNEES ELECTROPMYOGRAPHIQUES de l'ENMG de référence				
Pattern ENMG		Nombre de patients (%)		
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-MAG • PIDC • Axonale 		25 (61%)		
		14 (34.1%)		
		2 (4.9%)		
Présence de blocs de conduction		Nombre de patients (%)		
<ul style="list-style-type: none"> • Oui / Non 		8 (19%) / 31 (81%)		
Latences des ondes F aux membres inférieurs		Nombre de patients (%)		
<ul style="list-style-type: none"> • Normales • Allongées / Absentes 		3 (10.7%)		
		25 (89.3%)		
Latences des ondes F aux membres supérieurs		Nombre de patients (%)		
<ul style="list-style-type: none"> • Normales • Allongées / Absentes 		13 (35.1%)		
		24 (64.9%)		
Potentiels d'action sensitifs des nerfs suraux		Nombre de patients (%)		
<ul style="list-style-type: none"> • Absents / Présents 		16 (39%) / 25 (61%)		
CMAP Sum Score (mV)		n=35	Moyenne	Médiane
			14.9	14.21
SNAP Sum Score (µV)		n=23	Moyenne	Médiane
			20.39	14.3
Vitesse moyenne du nerf médian moteur à l'avant-bras (m/s)		n=40	Moyenne	Médiane
			38.74	39.83

Tableau 8: Caractéristiques de l'ENMG de référence dans notre population globale de neuropathie antu-MAG avec MGUS

5) Données thérapeutiques

A) Données générales sur les traitements administrés

Sur nos 47 patients, 10 ont bénéficié d'une abstention thérapeutique. 90% d'entre eux avaient un handicap faible ou léger (sur l'échelle de Rankin modifiée 0-1 ou 2), raison pour laquelle aucun traitement n'avait été entrepris. Seul un patient avait un Rankin évalué à 3, en raison d'un steppage du membre inférieur gauche. La gêne fonctionnelle a été considérée comme peu importante et une abstention thérapeutique a été préférée par le patient

37 patients ont bénéficié d'au moins un traitement. Une ligne de traitement a été suffisante chez 15 patients (40.5%), 2 chez 11 patients (29.7%) et 3 ou plus chez 11 patients (29.7%).

Le traitement utilisé en première intention correspondait aux immunoglobulines pour 83.6% (31) des patients. En moindre mesure on retrouvait le RITUXIMAB seul pour 2 patients (5.4%).

Pour l'un des deux patients, l'abstention thérapeutique avait été choisie pendant 3 ans, en raison d'un faible retentissement clinique, puis devant une aggravation de ses troubles sensitifs et de son ataxie sur plusieurs mois, un traitement par RITUXIMAB a été débuté.

Dans le dossier, il n'a pas été notifié la raison pour laquelle il n'avait pas reçu d'immunoglobulines ou d'échanges plasmatiques. Son ENMG était cependant sévère avec une disparition des potentiels sensitifs aux quatre membres et des potentiels moteurs aux membres inférieurs associée à une diminution des potentiels moteurs aux membres supérieurs et un allongement des latences distales. Il n'y avait pas d'activité de repos en détection.

Pour l'autre patient, le Rituximab a été proposé d'emblée car il avait refusé l'administration d'immunoglobulines en raison de la contrainte d'être régulièrement hospitalisé.

Le traitement le plus fréquemment utilisé en deuxième ligne était le RITUXIMAB pour 10 patients (45%), puis les échanges pour cinq patients (22.7%). 3 autres patients ont reçu des corticoïdes par voie orale (à la dose de 1 mg/kg rapidement dégressive jusqu'à 20 mg par jour), un patient a reçu du Chloraminophène. Trois autres patients ont reçu des immunoglobulines en deuxième ligne. Les traitements de première ligne chez ces patients étaient le chloraminophène pour deux et des échanges plasmatiques pour un.

Enfin, en troisième ligne, on retrouvait également le RITUXIMAB chez 6 patients (54.6%), puis les échanges chez 4 patients (36.3%). Le dernier patient a reçu de l'IMUREL.

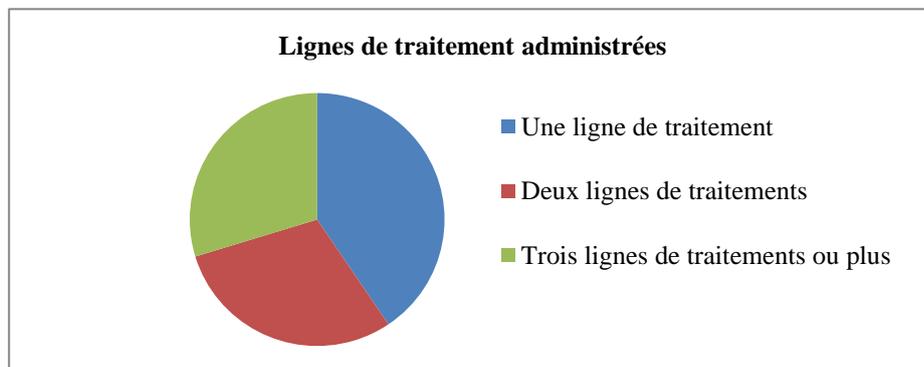


Figure 9: nombre de lignes de traitements administrées pour la neuropathie anti-MAG dans notre population de patients

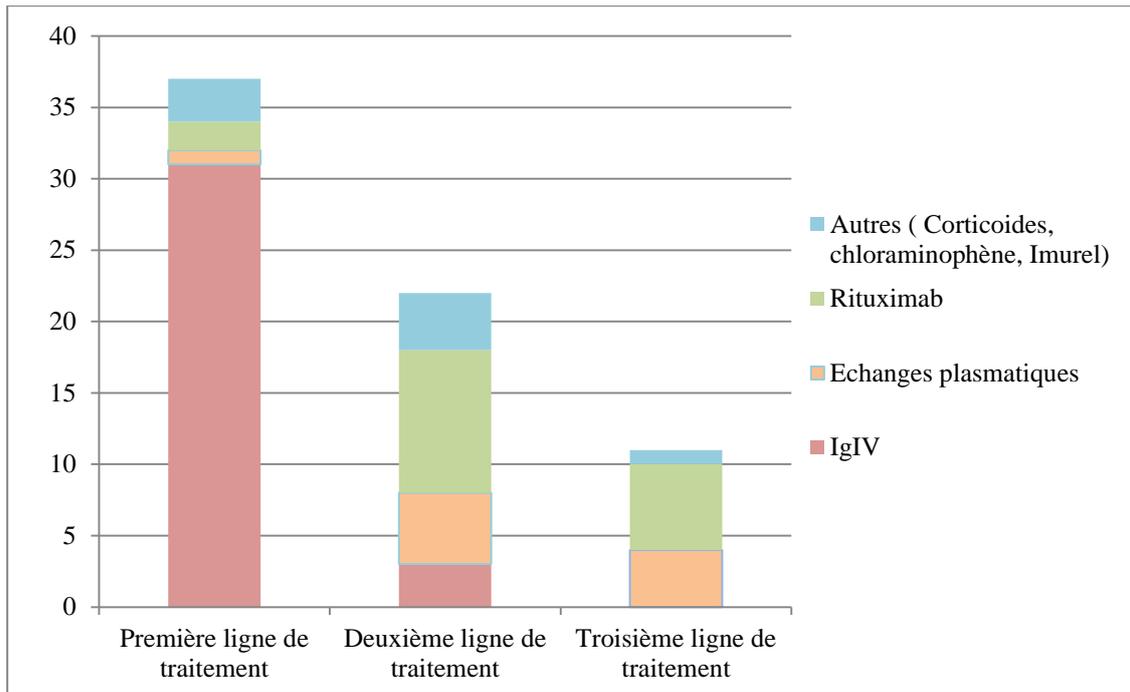


Figure 10: Traitements administrés selon la ligne de traitement. En ordonnées : nombre de patients, en abscisses : lignes de traitements.

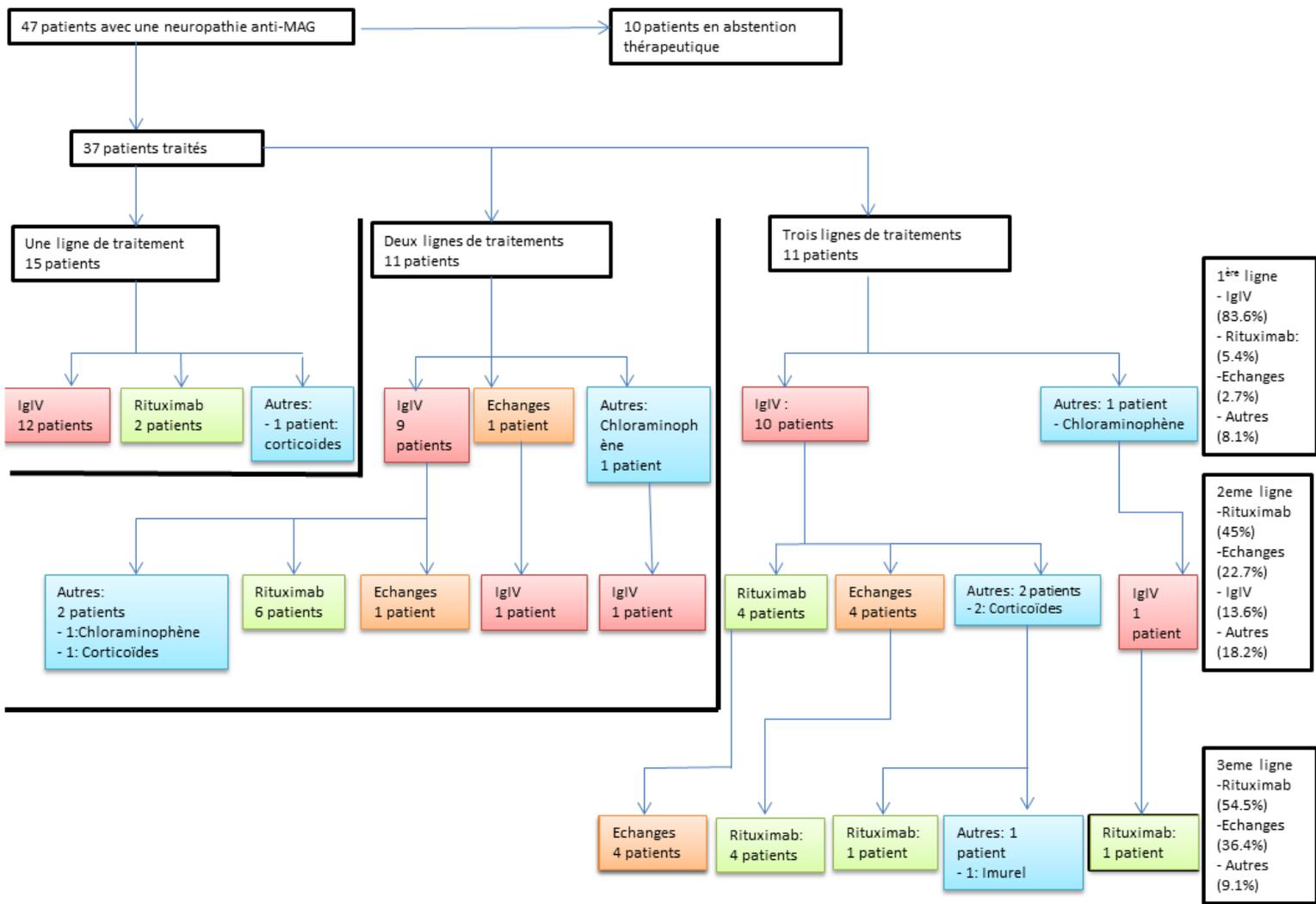


Figure 11: Traitements des patients suivis pour une neuropathie anti-MAG avec MGUS

B) Traitement par immunoglobulines seules:

34 patients (72.3%) ont été traités par immunoglobulines seules, pour la plupart en première intention. La durée moyenne entre l'introduction du traitement et le diagnostic était de 3.62 mois (+/- 7.41) et de 13.28 mois depuis le début des symptômes. La durée du traitement était en moyenne de 23,81 mois.

Cliniquement, 41,2% des patients (14) se sont améliorés, alors que 58,8% sont restés stables ou se sont dégradés (respectivement 7 et 11).

Sur le plan électrophysiologique, nous avons un électromyogramme comparatif pour 13 patients (c'est-à-dire avant et après traitement par IgIV). Parmi eux, seuls trois (23.1%) se sont améliorés selon les critères définis de notre étude (voir méthodes), six sont restés stables (46.2%) et 4 se sont dégradés (30.8%). Parmi ces patients, l'évolution clinique n'était pas corrélée à l'évolution électroneuromyographique. En effet, l'évolution clinique ne correspondait à l'évolution électroneuromyographique que dans 31% des cas (tableau 5).

EMG \ CLINIQUE	Amélioration	Stabilité	Aggravation
Amélioration	1 (7.7%)	3 (23.1%)	1(7.7%)
Stabilité	2 (15.4%)	1(7.7%)	1(7.7%)
Aggravation	0 (0%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)

Tableau 9: Comparaison de l'évolution clinique des patients sous immunoglobulines à l'évolution électroneuromyographique.

Concordance des données cliniques et électromyographiques dans 31% des cas.

Nous avons comparé le groupe de patients améliorés (14 patients) cliniquement au groupe de patients non améliorés (18 patients: stabilité ou dégradation) sur le plan clinique et paraclinique (tableau 19 en annexe).

Concernant la présentation clinique :

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative, entre les groupes notamment concernant la durée des symptômes au moment du diagnostic, l'évolution, la présence d'un tremblement ou de douleur à la phase initiale et la présentation clinique initiale (sensitive pure, sensitivo-ataxique, sensitivo-motrice).

Nous n'avons pas trouvé non plus de différence significative entre les groupes concernant le délai entre le début du traitement par immunoglobulines et le diagnostic.

Deux patients ayant manifesté un déficit sensitivo-moteur à la phase initiale, ont été traités par immunoglobulines. Ils se sont cliniquement tous les deux améliorés. Sur le plan électroneuromyographique l'un est resté stable et l'autre s'est amélioré. La durée entre l'introduction du traitement par immunoglobulines et le diagnostic était respectivement de 1 mois et 26 mois.

Concernant les données biologiques, aucune différence entre les deux groupes n'a été relevée (selon le taux d'anti-MAG, le taux d'IgM, le type de gammopathie monoclonale, et de chaînes légères, la présence d'anticorps anti-gangliosides).

Concernant les données électrophysiologiques, nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence entre les deux groupes selon plusieurs paramètres étudiés (la présence de bloc de conduction, le CMAP Sum Score initial, le SNAP Sum Score, l'allongement ou l'absence des latences des ondes F, le pattern ENMG anti-MAG ou PIDC).

Concernant le suivi, il n'y avait pas de différence significative concernant le Rankin de fin de suivi entre le groupe de patients répondeurs et non répondeurs.

Au total, environ 44% des patients avec une neuropathie anti-MAG se sont améliorés après l'introduction du traitement par immunoglobulines. Cette amélioration clinique n'était pas toujours corrélée à l'amélioration électroneuromyographique. Nous n'avons retrouvé aucune différence significative entre les groupes de patients répondeurs et non répondeurs concernant les caractéristiques cliniques et électroneuromyographiques initiales. Il n'y avait pas non plus de différence significative en termes de handicap en fin de suivi.

C) Traitement par échanges seuls

Onze patients (23.4%), ont été traités par échanges plasmatiques seuls. Pour la majorité d'entre eux, il s'agissait au moins du traitement de deuxième ligne.

Pour 5 patients, il s'agissait du traitement de deuxième ligne. Ils avaient tous été traités initialement par immunoglobulines. Pour 4 patients, les échanges intervenaient en troisième ligne thérapeutique après un traitement par RITUXIMAB.

La durée moyenne entre l'introduction du traitement et le diagnostic était de 42.25 mois (+/- 62 ; médiane à 20) et de 46.50 mois (+/- 19.6 ; médiane à 47.50), depuis le début des symptômes. La durée moyenne du traitement était de 51.33 mois (médiane à 35).

Sur le plan clinique, un seul patient a été amélioré (9.1%), 6 sont restés stables (54.5%) et 4 (36.4%) se sont dégradés.

Sur le plan électrophysiologique, nous disposions d'un électromyogramme comparatif pour 6 patients. Un seul était en amélioration (il s'agissait du patient qui s'était amélioré cliniquement), les autres étaient stables.

Parmi les patients ayant eu un électroneuromyogramme stable, deux patients s'étaient dégradés cliniquement, les trois autres étaient stables.

Nous n'avons pas réalisé d'analyse comparative chez les patients traités par échanges en fonction de leur réponse thérapeutique compte tenu de notre faible effectif (un seul patient amélioré).

D) Traitement par Rituximab

18 patients (38.3%) de notre cohorte ont été traités par Rituximab seul ou en association. Nous n'avons pas distingué dans notre analyse, les patients traités par Rituximab seul ou en association car pour la majorité des patients, le Rituximab intervenait en deuxième ou troisième ligne, et était associé au traitement que le patient avait reçu auparavant (échanges ou immunoglobulines) mais qui n'était pas considéré comme suffisamment efficace.

Il s'agissait du traitement de première intention pour deux patients (que nous avons présenté précédemment), de deuxième intention pour 10 patients et de troisième intention pour 5 patients. Les patients traités en deuxième intention par le Rituximab avaient tous été traités antérieurement par immunoglobulines. Le Rituximab a été utilisé en troisième intention, chez 5 patients.

La durée moyenne entre l'introduction du traitement et le diagnostic était de 21 mois (+/- 16.5 ; médiane 17.5) et de 54.9 mois (+/- 45; médiane à 39.50), depuis le début des symptômes.

Cliniquement, en comparant l'état clinique des patients avant et après traitement par Rituximab, 50% des patients (9) se sont améliorés, alors que 50 % sont restés stables ou se sont détériorés (respectivement 6 et 3).

Sur le plan électrophysiologique, nous disposons d'électroneuromyogrammes comparatifs (réalisés avant et après traitement par Rituximab) pour 12 patients. Parmi eux, six (50%) se sont améliorés, cinq autres sont restés stables (41.7%) et un seul s'est dégradé (8.3%). Parmi ces patients, l'évolution clinique était concordante à l'évolution électroneuromyographique dans la moitié des cas.

EMG \ CLINIQUE	Amélioration	Stabilité	Aggravation
Amélioration	3 (25%)	2 (16.7%)	0 (0%)
Stabilité	1 (8.3%)	3 (25%)	1 (8.3%)
Aggravation	2 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)

Tableau 10: Comparaison de l'évolution clinique des patients sous Rituximab à l'évolution électroneuromyographique
Concordance des données cliniques et électroneuromyographiques dans 50% des cas.

Parmi les patients ayant reçu le traitement par Rituximab, nous avons comparé le groupe de patients améliorés cliniquement (soit 9 patients) au groupe de patients non améliorés (9: stabilité ou dégradation) sur le plan clinique et paraclinique.

Comme pour les immunoglobulines, concernant la présentation clinique, nous n'avons mis en évidence aucune différence significative, entre les groupes de patients répondeurs et non répondeurs (présentation clinique initiale, Score de Rankin initial notamment). Il n'a pas été retrouvé de différence concernant la durée entre l'introduction du traitement et le diagnostic (tableau 20 en annexe) .

Sur le plan biologique, nous avons retrouvé une différence significative en ce qui concerne le taux d'anti-MAG initial qui était moins élevé chez les patients répondeurs (en moyenne à 32184 (+/- 12364) BTU) que celui des patients non répondeurs (en moyenne à 54956 (+/- 23914) BTU), avec une p-value à 0.02. Nous n'avons pas relevé de différence entre les groupes en ce qui concerne le taux d'IgM ou le pic initial, avant et après Rituximab.

Caractéristiques biologiques	n=	Patients répondeurs	n=	Patients non répondeurs	n=	p-value
<i>Taux de MAG initial (BTU)</i>	16		9		7	0.022
• Moyenne / Médiane		32184 /34451		53456/59948		
<i>Taux de MAG avant le Rituximab (BTU) (dans les 6 mois)</i>	8		7		1	
• Moyenne / Médiane		40551/36327		21187		0.28
<i>Taux de MAG après le Rituximab (BTU) (dans les 6 à 12 mois)</i>	4		3		1	
• Moyenne / Médiane		29747/25248		13041		0.18

Tableau 11: Caractéristiques biologiques des patients traités par Rituximab, selon l'efficacité du Rituximab.

Il existe une différence significative du taux d'anti-MAG initial, qui semble plus bas chez les patients répondeurs.

Sur le plan électrophysiologique, nous constatons que les patients répondeurs au traitement par Rituximab ont de façon générale de meilleurs paramètres électrophysiologiques sur l'ENMG de référence que les patients non répondeurs, notamment en ce qui concerne la vitesse de conduction motrice du nerf médian, l'amplitude des potentiels d'action moteurs et sensitifs aux membres inférieurs (Nerfs SPE, SPI, Suraux), le CMAP Sum Score et le SNAP Sum Score (tableau 12).

Nous avons pu noter des différences significatives entre les groupes répondeurs et non répondeurs en termes de potentiel d'action du nerf SPE, plus élevé dans le groupe de patients répondeurs ($p=0.05$) et de SNAP Sum Score ($p=0.05$).

Concernant le suivi, il n'y avait pas de différence significative concernant le Rankin de fin de suivi entre le groupe de patients répondeurs et non répondeurs.

Un patient s'est rapidement dégradé après la première perfusion de Rituximab. En effet, lors de la première cure de RITUXIMAB, il est survenu progressivement en deux semaines, (après la deuxième perfusion hebdomadaire), une faiblesse généralisée des quatre membres associée à une majoration de ses paresthésies et de son tremblement. La ponction lombaire retrouvait une protéinorachie à 0.6g/dl sans élément. Le dosage des IgM était à 5.34g/l. Le patient a été traité par une cure d'immunoglobulines avec retour à son état antérieur puis s'est progressivement amélioré, tant sur le plan clinique qu'électrophysiologique.

Chez une patiente, une majoration du tremblement pendant les mois qui ont suivi la première perfusion de RITUXIMAB, a pu être relevée alors que sur le plan moteur et sensitif elle évoluait favorablement.

Enfin, chez une autre patiente, le tremblement du chef et des deux membres supérieurs s'améliorait quelques mois après chaque cure de Rituximab puis réapparaissait progressivement. Cela fait 8 ans que le traitement par Rituximab lui est régulièrement administré et la patiente est stable sur le plan clinique et électrophysiologique.

Caractéristiques de l'ENMG de référence	n=	Patients répondeurs	n=9	Patients non répondeurs	n=9	p-value
<i>Vitesse de conduction moyenne du nerf médian sur l'ENMG initial (m/s)</i>	15		6		9	0.27
• Moyenne / Médiane		36.2 / 41.6		32.5/34.9		
<i>Potentiel d'action moteur du nerf médian (mV)</i>	15		6		9	0.96
• Moyenne / Médiane		5 / 5.2		5.1/5.3		
<i>Potentiel d'action moteur du nerf ulnaire (mV)</i>	15		6		9	0.15
• Moyenne / Médiane		5.5 / 5.8		4.8/5.1		
<i>Potentiel d'action moteur du nerf SPE (mV)</i>	15		6		9	0.05
• Moyenne / Médiane		2.4 / 2.3		0.7/0		
<i>Potentiel d'action moteur du nerf SPI (mV)</i>	14		6		8	0.28
• Moyenne / Médiane		2.9/ 1.6		0.8/0.1		
<i>CMAP Sum Score (mV)</i>	14		6		8	0.37
• Moyenne / Médiane		15.9 / 16.6		11.2/11		
<i>Potentiel d'action sensitif du nerf sural (µV)</i>	16		7		9	0.09
• Moyenne / Médiane		6.6 / 5.2		0.8/0		
<i>SNAP Sum Score (µV)</i>	9		2		7	
• Moyenne / Médiane		19.2 / 10.2		2.8/3.9		0.05
<i>Durée entre le diagnostic et l'EMNG de référence (mois)</i>						
• Moyenne / Médiane	16	24.9 / 1	9	74/72	7	0.9

Tableau 12: Comparaison des caractéristiques électrophysiologiques de l'électroneuromyogramme de référence entre le groupe de patients répondeurs au Rituximab au groupe de patients non-répondeurs.

Les paramètres électrophysiologiques des patients non répondeurs sont de manière générale plus altérés.

Au total, environ 50% des patients avec une neuropathie anti-MAG se sont améliorés après l'introduction du traitement par Rituximab sur le plan clinique et électrophysiologique. Les patients répondeurs ont de façon générale de meilleurs paramètres électrophysiologiques sur l'électromyogramme de référence (initial ou le plus précoce que nous ayons dans le suivi) avec une différence significative entre les groupes en termes d'amplitude du potentiel d'action moteur du nerf SPE et de SNAP Sum Score (p=0.05).

Les patients répondeurs ont également un taux d'anticorps MAG initialement plus bas (p=0.02).

Nous n'avons en revanche pas retrouvé de différence significative en termes de handicap en fin de suivi.

E) Effets secondaires graves des traitements

Deux patients ont eu des effets secondaires graves qui ont mené à un arrêt du traitement. Un patient a développé une septicémie à SARM qui s'est compliquée d'une infection de prothèse de hanche, après une perfusion d'immunoglobulines (la sixième). Il a été ensuite traité par échanges plasmatiques et ENDOXAN avec une évolution stable.

Une patiente a présenté une méningite aseptique lors de la première cure d'IGIV d'évolution favorable mais nécessitant un arrêt du traitement. Une deuxième ligne thérapeutique par échanges plasmatiques a été débutée par la suite.

6) Evolution clinique et handicap

Nous avons étudié l'évolution clinique et électrophysiologique de nos patients à l'aide du score de Rankin modifié (réadapté dans notre étude).

La durée moyenne de suivi était de 45,62 +/- 39 mois (soit 3.8 ans).

A) Evolution clinique au dernier suivi

CARACTERISTIQUES CLINIQUES AU DERNIER SUIVI		
		Nombre de patients (%)
Déficit moteur	n=44	
• Oui / Non		21 (47.7%) / 43 (52.3%)
Tremblement	n=44	
• Oui / Non		8 (17%) / 36 (81.8%)
Douleurs neuropathiques	n=44	
• Oui / Non		32 (72.7%) / 12 (27.3%)
Score de Rankin initial modifié	n=45	
• Handicap faible (Rankin 0-1-2)		22 (49.8%)
• Handicap modéré (Rankin 3)		12 (26.7%)
• Handicap sévère (Rankin 4-5-6)		11 (24.4%)
Handicap modéré à sévère :	n=45	
• Oui / Non		22 (48.9 %) / 23 (51.1%)

Tableau 13: Caractéristiques cliniques des patients au dernier suivi. Le handicap modéré à sévère correspond aux patients avec un score de Rankin supérieur ou égal à 3

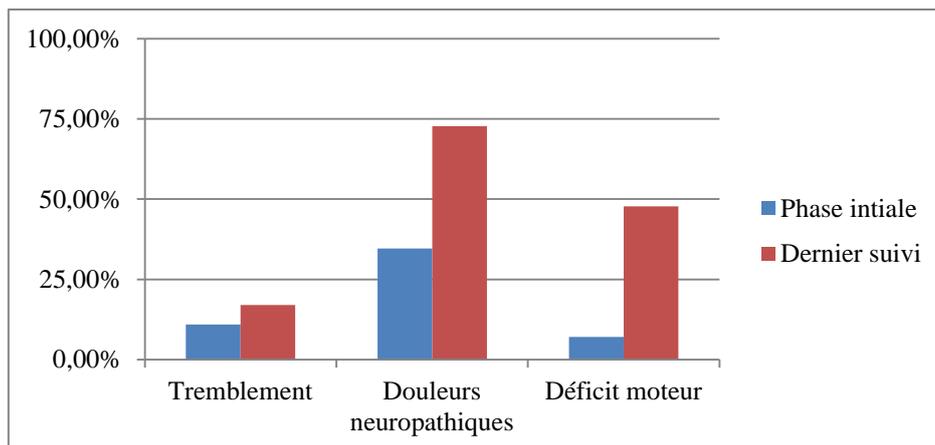


Figure 12: Comparaison des caractéristiques cliniques initiales de l'ensemble de notre cohorte de neuropathie à anti-MAG aux caractéristiques cliniques au dernier suivi

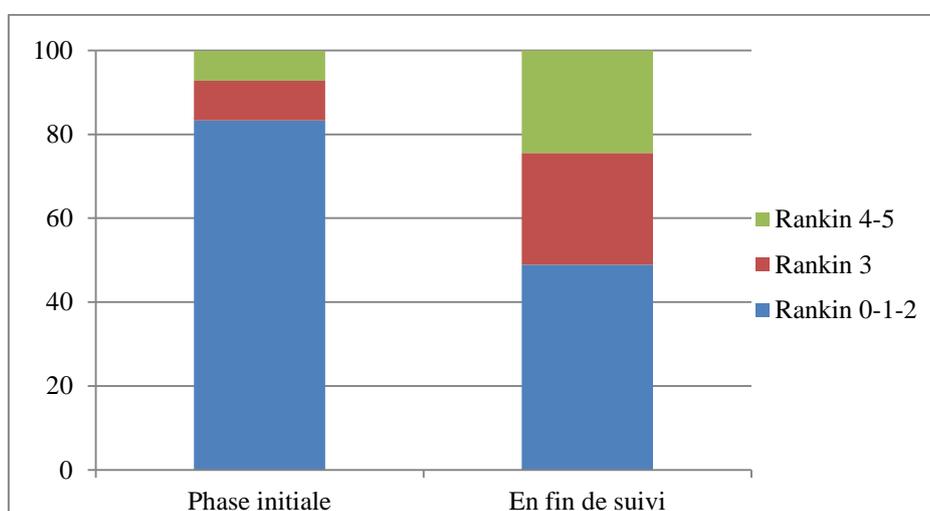


Figure 13: Score de Rankin à la phase initiale et au dernier suivi de l'ensemble de notre cohorte de neuropathie à anti-MAG (en pourcentage)

Dans notre cohorte, les patients se sont globalement aggravés en comparaison de la présentation clinique initiale sur le déficit moteur et les douleurs neuropathiques, en moindre mesure sur le tremblement.

Alors qu'en début de suivi, la plupart des patients avaient un handicap léger (83.3%) et qu'une faible proportion avait un handicap modéré à sévère (Echelle de Rankin modifiée supérieure à 3) (16, 6%), on constate une majoration handicap en fin de suivi avec une proportion de handicap modéré à sévère qui atteint 51.1% (23 patients) contre 48.9% de patients avec un handicap faible.

Nous avons comparé les populations de patients avec un handicap faible en fin de suivi à ceux ayant un handicap modéré à sévère sur le plan clinique.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre ces deux populations sur le plan clinique en dehors d'un déficit moteur dans le suivi plus fréquent chez les patients ayant un handicap modéré, à sévère $p=0.01$ et du Score de Rankin initial plus élevé, $p=0.006$. La durée de suivi moyenne n'était pas significativement différente.

Caractéristiques des patients	n=	Patients ayant un handicap léger au dernier suivi		Patient ayant un handicap modéré à sévère au dernier suivi		p-value
		%	n=	%	n=	
<i>Déficit moteur dans le suivi</i>	20	18.2	4	72.7	16	0.01
<i>Abstention thérapeutique</i>	10	8.7	2	31.8	5	0.058
<i>Handicap initial (Rankin 3-4-5)</i>	20	15.1	5	45.5	15	0.006
<i>Durée de suivi (mois) : Moyenne / médiane</i>	45	37.4/24.5	22	56.2/37	23	0.212

Tableau 14: Comparaison des caractéristiques cliniques des patients présentant un handicap faible par rapport aux patients qui présentent un handicap modéré à sévère en fin de suivi

B) Caractéristiques électrophysiologiques (initiales et au dernier suivi) en fonction du handicap au dernier suivi

Nous avons comparé les caractéristiques des électroneuromyogrammes de référence et de dernier suivi, entre le groupe de patients avec un handicap faible et le groupe de patients avec un handicap modéré à sévère en fin de suivi.

Caractéristiques de l'ENMG de référence	n =	Patients ayant un handicap léger au dernier suivi	n =	Patients ayant un handicap modéré à sévère au dernier suivi	n =	p-value
<i>Durée entre le diagnostic et l'EMNG de référence (mois)</i>	43		22		21	0.301
• Moyenne / Médiane		17.7 / 1		46.29/ 9		
<i>Absence de nerf sural</i>	16	31%	5	69%	11	0.03
<i>Potentiel d'action moteur du nerf médian (mV)</i>	39	5.6 / 5.6	20	4.8 / 4.7	19	0.148
• Moyenne / Médiane						
<i>Potentiel d'action moteur du nerf SPE (mV)</i>	38		20		18	0.003
• Moyenne / Médian		2.10 / 1.54		0.89 / 0.16		
<i>Potentiel d'action moteur du nerf SPI (mV)</i>	38		20		18	0.04
Moyenne / Médiane		2.88 / 1.74		1.06 / 0.12		
<i>CMAP Sum Score (mV)</i>	34		18		16	0.59
Moyenne / Médiane		16.74/ 15.67		12.81/11.04		
<i>Potentiel d'action sensitif du nerf médian (µV)</i>	39		19		20	0.015
• Moyenne / Médiane		6.9/ 3.2		2.87/0.77		
<i>Potentiel d'action sensitif du nerf sural (µV)</i>	40		20		20	0.001
• Moyenne / Médiane		8.01 / 7.85		2.29 / 0		
<i>SNAP Sum Score (µV)</i>	32		14		8	0.029
• Moyenne / Médiane		28.59 / 28.7		8.13 / 2.32		

Tableau 15: Comparaison des caractéristiques de l'ENMG de référence des patients présentant un handicap faible en fin de suivi par rapport aux patients qui présentent un handicap modéré à sévère en fin de suivi

Les patients présentant un handicap léger en fin de suivi ont de manière générale de meilleurs paramètres électrophysiologiques initiaux. Cependant l'électroneuromyogramme de référence était fait plus tardivement chez les patients plus handicapés en fin de suivi, même si l'on ne retrouve aucune différence significative (p=0.3).

Une différence significative a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne: l'absence de potentiel d'action sensitif du nerf sural plus fréquente chez les patients avec un handicap en fin de suivi (p=0.029), l'amplitude des potentiels d'action moteurs et sensitifs sur les nerfs SPE (p=0.003), SPI (p=0.04), suraux (p=0.001), et médians (sensitifs ; p=0.015), et le SNAP Sum Score (p=0.029) qui sont meilleurs chez les patients avec un handicap faible en fin de suivi.

De plus, les patients présentant un handicap léger en fin de suivi ont de façon attendue, des meilleurs paramètres électrophysiologiques en fin de suivi (tableau 20 en annexes). La différence apparaît significative en ce qui concerne : l'amplitude du potentiel d'action moteur du nerf SPE (p=0.01), SPI (p=0.01), le CMAP Sum Score (p=0.03), l'amplitude du potentiel d'action sensitif du nerf sural (p=0.007).

Il apparaît logique que la présence d'un handicap initial modéré à sévère influence le handicap final. Nous avons donc mené une analyse en sous-groupe parmi les patients qui avaient un handicap léger en début de suivi et nous retrouvons les mêmes résultats (tableau 16).

ENMG de référence	n =	Patients ayant un handicap léger au dernier suivi	n =	Patients ayant un handicap modéré à sévère au dernier suivi	n =	p-value
<i>Durée entre le diagnostic et l'EMNG de référence (mois)</i>	31		18		13	
• Moyenne / Médiane		16.3 / 1		54 / 0		0.9
<i>Potentiel d'action moteur du nerf SPE (mV)</i>	28		17		11	0.013
• Moyenne / Médiane		2/1.5		0.51/0.2		
<i>Potentiel d'action moteur du nerf SPI (mV)</i>	29		17		12	0.06
• Moyenne / Médiane		2.7/1.4		0.6/0.1		
<i>CMAP Sum Score (mV)</i>	25		15		10	0.031
• Moyenne / Médiane		16.2/ 15.7		10.6/ 10		
<i>Potentiel d'action sensitif du nerf médian (μV)</i>	28		16		12	0.029
• Moyenne / Médiane		7.6/ 4.1		2/ 0		
<i>Potentiel d'action sensitif du nerf sural (μV)</i>	29		17		12	0.003
• Moyenne / Médiane		8.4/ 10.3		1.5/ 0		
<i>SNAP Sum Score (μV)</i>	18		11		7	0.027
• Moyenne / Médiane		32.7 / 34.9		5.9/ 1.2		
<i>Durée de suivi</i>	33		22		11	
• Moyenne / Médiane		37.6/24.5		54.7/34		0.401

Tableau 16: Comparaison des caractéristiques de l'ENMG de référence des patients présentant un handicap faible en fin de suivi par rapport aux patients qui présentent un handicap modéré à sévère en fin de suivi, dans le sous-groupe de patients ayant un handicap faible en début de suivi

La durée de suivi dans ce sous-groupe (patients avec un faible handicap en début de suivi) était en moyenne de 37.7 mois (médiane 20).

Entre les deux groupes (handicap léger / handicap modéré à sévère), la durée de suivi était plus longue dans le groupe de patients avec un handicap modéré à sévère en fin de suivi mais de façon non significative.

Au total, les patients qui présentent un handicap modéré à sévère en fin de suivi, ont des paramètres électrophysiologiques plus altérés sur leur ENMG de référence, y compris dans le sous-groupe de patients avec un handicap léger en début de suivi.

7) Evolution hématologique

Nous avons relevé l'évolution d'un seul patient avec une MGUS vers un lymphome B à grandes cellules avec localisations osseuses.

8) Caractéristiques phénotypiques des patients en fonction de leur pattern électroneuromyographique

Nous avons comparé les patients présentant un pattern électromyographique anti-MAG aux patients ayant un pattern électroneuromyographique de type PIDC.

Parmi les 47 patients, 25 avaient un pattern anti-MAG et 14 avaient un pattern PIDC. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'âge, le sexe et la durée des symptômes au moment du diagnostic dans ces deux populations.

Sur le plan clinique, aucune différence n'a été relevée entre les deux populations en dehors de la présence de douleurs neuropathiques semblant plus fréquentes à la phase initiale chez les patients porteurs d'un pattern PIDC ($p=0.0097$)

Sur le plan biologique, le taux d'anticorps anti-MAG était plus élevé dans le groupe de patients avec le pattern anti-MAG comparativement au groupe de patients avec le pattern PIDC, sans que cette différence ne soit significative ($p=0.083$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence en ce qui concerne la présence d'anticorps antigangliosides.

En revanche, on retrouvait de façon plus fréquente chez les patients avec un pattern anti-MAG une chaîne légère kappa seule. Chez les patients avec un pattern PIDC, une association de chaînes légères était plus souvent retrouvée ($p=0.032$).

Sur le plan thérapeutique, nous n'avons pas relevé de différence concernant la réponse aux thérapeutiques (immunoglobulines, échanges plasmatiques et Rituximab).

	n=	Pattern Anti-MAG	25	Pattern PIDC	14	p-value
Caractéristiques cliniques :			n =		n =	
• Douleurs neuropathiques initiales : oui / non	32	5 (21.7%) /18 (78.3%)	18	9(64.3%)/5 (35.7%)	14	0.0097
• Tremblement initial: oui /non	38	3(12.5%) /21 (87.5%)	24	1 (7.1%)/13(92.9%)	14	1
• Présentation clinique initiale - Sensitive pure - Sensitive ataxique - Sensitivo-motrice	35	7 (33.3%) 11 (52.4%) 3 (14.3%)	21	8 (57.1%) 6 (42.9%) 0	14	0.335
• Score de Rankin initial - Rankin 1-2 - Rankin 3 - Rankin 3-4	34	18 (81.8%) 2 (9.1%) 2 (9.1%)	22	12 (100%) 0 0	12	0.377
• Score de Rankin final - Rankin 1-2 - Rankin 3 - Rankin 3-4	38	13 (52%) 8 (32%) 4 (16%)	25	7 (53.8%) 2 (15.4%) 4 (30.8%)	13	0.497
Caractéristiques biologiques :	39		25		14	0.032
• Type de chaînes légères - Kappa - Lambda - Kappa et lambda		22 (88%) 1 (4%) 2 (8%)		7 (50%) 3 (21.4%) 4 (28.5%)		
Taux d'anti-MAG (BTU)	36		22		14	0.083
• Moyenne/Médiane		40246/44627		34298/21904		
Caractéristiques thérapeutiques : Efficacité clinique						
• IgIV: oui / non	21	9 (47.4%) /10 (52.6%)	19	2(25%)/6(75%)	2	0.532
• Echanges: oui / non	9	1 (14.3%)/6 (85.7%)	7	0/2 (100%)	2	1
• Rituximab: oui / non	14	3 (30%) /7 (70%)	10	3 (75%)/1(25%)	4	0.139

Tableau 17: Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques de notre cohorte de patients avec une neuropathie anti-MAG avec MGUS selon le pattern électrophysiologique

9) Analyse en fonction du taux d'anti-MAG :

Nous n'avons retrouvé aucune différence significative chez les patients sur le plan clinique ou paraclinique en fonction du taux d'anti-MAG initial.

Sur le plan thérapeutique, comme nous l'avons décrit précédemment, nous avons relevé une différence significative concernant le taux d'anti-MAG initial entre les patients répondeurs et non répondeurs au Rituximab (plus élevé chez les patients non répondeurs).

10) Analyse des patients présentant une Maladie de Waldenström et comparaison aux patients porteurs d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée:

Nous avons réalisé une analyse en sous-groupe chez les patients suivis pour une neuropathie anti-MAG dans le cadre d'une maladie de Waldenström et nous les avons

comparés à notre population de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Tableau 20 en annexe)

Sur le plan clinique, les patients atteints d'une maladie de Waldenström étaient plus âgés au moment du diagnostic ($p=0,03$) avec une moyenne d'âge à 69.6 (+/- 9.6) ans alors que le groupe de patients avec une MGUS avaient une moyenne d'âge à 64.4 (+/- 9.7) ans. Aucune autre différence n'a été retrouvée concernant la présentation clinique initiale, le score de Rankin modifié en début et fin d'étude.

Sur le plan biologique, le groupe « Waldenström » avait un taux d'anticorps anti-MAG plus élevé ($p=0.021$)

Enfin sur le plan électrophysiologique, le potentiel d'action sensitif du nerf sural sur l'ENMG de référence était plus élevé dans le groupe « MGUS » ($p=0.041$) de façon significative. Il en était de même pour le SNAP Sum Score et le CMAP Sum Score, mais sans significativité (respectivement $p=0.06$ et $p=0.053$)

Deux patients dans le groupe « maladie de Waldenström » sont décédés de cause hématologique au cours de leur suivi.

Au total, dans notre population de patients avec une neuropathie à activité anti-MAG, l'âge au diagnostic était plus élevé dans le groupe de patients avec une maladie de Waldenström, les paramètres électrophysiologiques étaient moins bons dans ce même groupe en comparaison au groupe de patients avec une MGUS (de façon significative pour le potentiel d'action du nerf sural de l'ENMG de référence), et le taux d'anticorps anti-MAG était plus élevé dans le groupe « Maladie de Waldenström ».

V) DISCUSSION

1) Caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques

A) Cliniques

Dans cette étude sur 47 patients atteints de neuropathie anti-MAG (avec MGUS), les données démographiques étaient comparables à celles des séries déjà publiées en termes de durée moyenne des symptômes au moment du diagnostic (3,06 ans +/- 3,1), d'âge moyen au diagnostic (64 ans +/- 9,5 ans) et de sexe ratio (=1.47) (22,26,54,106). La durée moyenne de suivi était de 3,8 années et le handicap au dernier suivi était faible dans 49.8% et modéré à sévère dans 51.1% (58).

Concernant la présentation clinique initiale, elle est dominée par une présentation initiale sensitive et ataxique dans 47.6% des cas, sensitive pure dans 45.2% des cas (soit un total de 92.8% de formes sensibles) et sensitivomotrice dans 7.1% (avec ataxie). L'ataxie était retrouvée chez un peu plus de la moitié de nos patients (54.8%) valeur comparable à l'étude d'Ellie et al. (environ 45%) (22), et restait un peu moins fréquente que dans les études de Chassande et al, et Svahn et al, où elle était présente respectivement dans 70% et 67 % des cas.

En revanche, nous avons noté une que le tremblement initial ou présent au cours du suivi était moins fréquent dans notre étude, respectivement 10.9% des patients à la phase initiale et 18.2% en fin de suivi alors que pour Chassande et al. et Yeung et al. (7,26), il était retrouvé dans 30% des cas, pour Ellie et al. (22), dans 51% des cas et pour Smith et al, dans 89% des cas. Il s'agit en général d'un tremblement de posture de faible amplitude, pouvant être discret, et donc peu gênant pour les patients au moins à la phase initiale. D'autre part son amplitude et sa gêne sont très variables. Ils ne sont peut-être pas systématiquement mentionnés ce qui pourrait expliquer notre faible taux et les importantes variations de sa fréquence dans les données de la littérature (21,22,24,26,68).

Concernant les présentations cliniques atypiques, que nous avons définies dans notre étude par la présence d'un déficit moteur initial, d'une asymétrie et d'une évolution initiale aigue ou subaiguë, elle était retrouvée chez 17% de nos patients, ce qui concorde avec les dernières données de la littérature (54). En effet, l'étude de Svahn et al. retrouvait un taux comparable dans la série de 202 patients publiée en 2018. Dans cette étude, la présentation

atypique était définie par une présentation clinique de type polyradiculonévrite chronique sensitivo-motrice, une neuropathie asymétrique, une présentation douloureuse type « neuropathie des petite fibres ». A noter un tableau de sclérose latérale amyotrophique avec neuropathie sensitive associée. Tout comme dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de présentation typique et atypique concernant le taux d'anti-MAG.

Dans l'étude de Magy et al. (55), il était relevé une présentation sensitivo-motrice prédominante dans 53% des cas, contre 7.1% dans notre cohorte. Cependant, contrairement à notre étude où la présentation clinique était définie à la phase initiale, dans l'étude de Magy et al., elle était évaluée tout au long du suivi. Si nous prenons le pourcentage de patients ayant une forme sensitivomotrice en fin de suivi on retrouve 51.1% ce qui est proche également de l'étude de Ellie et al. (65%). On peut considérer qu'il y a donc plus d'expression motrice au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. De plus, la durée des symptômes avant le diagnostic semble plus importante pour le groupe avec atteinte sensitivo-motrice (même si la différence n'était pas statistiquement significative).

D'autres présentations atypiques ont été décrites dans la littérature sous forme de case report avec un phénotype de neuropathie des petites fibres ou d'atteinte motrice prédominante sévère (107,108) mais nous n'en avons pas mis en évidence dans notre série.

Concernant les douleurs neuropathiques, nous les avons fréquemment retrouvées chez nos patients, à la fois en début de suivi (34.6%) et de façon encore plus importante en fin de suivi (72.7%). Les données actuelles de la littérature pour ce symptôme, sont hétérogènes, probablement car il s'agit d'une plainte qui peut être très variable en intensité. De plus, la définition de la douleur neuropathique peut-être différente selon les études (dysesthésies, paresthésies, allodynies). Dans son travail, Chassande et al., n'en relevaient que dans 17,5% des cas, alors que Rajabally et al. (9), ont retrouvé la présence de douleurs (de tout type) chez 80% des patients suivis pour une neuropathie anti-MAG stabilisés (sur une étude, il est vrai, centrée sur les douleurs neuropathiques et les crampes), avec dans 70% des cas, des paresthésies ou dysesthésies. Ils ont également montré qu'il existait une corrélation entre les douleurs neuropathiques et la qualité de vie.

Ainsi décrite comme une entité homogène sur le plan clinique jusqu'il y a quelques années, notre étude rejoint les publications plus récentes (54–56), portant sur les neuropathies anti-MAG en les voyant comme une entité finalement plus homogène même si une

présentation sensitivo-motrice est fréquemment retrouvée au cours du suivi (50% des cas), et que des formes asymétriques d'évolution aiguë existent (de façon exceptionnelle dans notre étude). La recherche d'anticorps anti-MAG doit donc être systématiquement réalisée en cas de neuropathie associée à une gammopathie monoclonale d'isotype M, quelle que soit la présentation clinique de la neuropathie.

B) Données biologiques et électrophysiologiques

La neuropathie anti-MAG a longtemps été décrite comme une neuropathie démyélinisante à prédominance distale (22,24,26,52) et des critères diagnostiques électrophysiologiques ont été établis par l'EFNS en 2010 (66).

Parmi ces critères, on note notamment l'absence habituelle de blocs de conduction et l'absence de potentiels sensitifs suraux.

Nous avons classé nos patients selon le pattern électrophysiologique soit en pattern « anti-MAG », soit en pattern « PIDC », soit en pattern « axonal ». Concernant la classification en pattern « anti-MAG » ou pattern « PIDC », nous avons utilisé les critères établis par l'EFNS. Cependant, nous ne disposons pas de l'index de latence terminale qui est impossible à calculer a posteriori, et qui fait partie des critères pour définir une neuropathie anti-MAG (TLI inférieur à 0,25 pour au moins deux nerfs). Nous avons utilisé les autres critères disponibles, à savoir l'absence de potentiel d'action sensitif sur le nerf sural (ou une forte diminution du potentiel d'action du nerf sural, comparativement aux potentiels sensitifs aux membres supérieurs) et l'atteinte sensitive prédominante notamment en termes de vitesse de conduction nerveuse.

Nous avons retrouvé une proportion de pattern PIDC chez 34% de nos patients, de pattern anti-MAG chez 61% ce qui était concordant avec l'étude de Magy et al. (pattern « PIDC » : 30% ; pattern « anti-MAG » 66%).

Dans l'étude de Capasso et al. en 2000 (63), qui comparait 10 patients avec une neuropathie anti-MAG à 22 patients présentant une polyradiculonévrite inflammatoire chronique, aucun bloc de conduction n'était retrouvé sur les 10 neuropathies anti-MAG. Mais le critère utilisé pour définir un bloc de conduction était plus restrictif dans son étude avec une diminution de 50% du potentiel (30% dans notre étude pour les membres supérieurs et 50% pour les membres inférieurs). Ellie et al. en retrouvaient chez 2/33 patients (6%) et

Chassande et al., 3/40 (8%). Dans l'étude de Magy et al., qui s'est intéressée aux patterns électrophysiologiques de patients avec une neuropathie anti-MAG, sur les 60 patients, 30% avaient un pattern électrophysiologique de type « PIDC » et parmi eux, la majorité présentaient des blocs de conduction et/ou une dispersion temporelle, sans que la proportion n'apparaisse dans l'article. Enfin dans le travail de Svahn et al., sur les 202 patients, les blocs de conduction (définis selon les critères de l'EFNS) étaient retrouvés dans 3.9 à 12.5% des cas.

Notre étude retrouve une proportion de blocs de conduction plus importante que ce qui est habituellement décrit (22,26,54,55,63), mais cela est probablement lié à notre définition du bloc de conduction qui était moins restrictive aux membres supérieurs (30% de variation d'amplitude). Nous avons comparé le groupe de patients avec blocs de conduction et sans bloc, sans retrouver de différence significative quant à l'évolution clinique et l'efficacité des traitements.

Un élément intéressant sur le plan clinique est la différence significative retrouvée concernant la présence de douleurs neuropathiques à la phase initiale associée à un pattern ENMG de type « CIDP » pour 64.2% des patients ($p=0.0097$) par rapport à un pattern typique « anti-MAG », retrouvée pour 21,7% des patients. Comme nous le disions précédemment, les données de la littérature concernant les douleurs neuropathiques dans la neuropathie associée à une activité anti-MAG sont très hétérogènes allant de 17.5% à 80%. Dans la CIDP, habituellement la fréquence des douleurs neuropathiques, atteint environ 30% (110). Des cas de neuropathies des petites fibres avec activité anti-MAG ont été décrits (54,107). Luigetti rapportait le cas d'un patient avec une atteinte clinique évocatrice de neuropathie des petites fibres, confirmée à la biopsie cutanée. Son ENMG montrait une discrète diminution de l'amplitude des potentiels d'action moteurs et sensitifs sans signe de démyélinisation. Son taux d'anti-MAG initial était à 9568 BTU initialement reconstrôlé à 12000 BTU. La biopsie neuromusculaire montrait une diminution des fibres myélinisées (sans élargissement des lamelles de myéline, et l'absence d'immunofluorescence indirecte). Parmi les mécanismes physiopathologiques en cause, ils évoquaient l'altération des fibres nerveuses myélinisées au niveau du derme, ou une atteinte directe des axones fibres non myélinisées de l'épiderme par l'absence de l'action protectrice de la protéine MAG. Le cas de neuropathie des petites fibres avait juste été mentionné dans l'étude de Svahn.

Concernant le taux d'anti-MAG, les patients avec un pattern « anti-MAG » avaient un taux en moyenne plus élevé que les patients du groupe « PIDC » sans que la différence soit significative ($p=0.083$) contrairement à l'étude de Magy, possiblement en raison d'un manque de puissance dans notre étude. Dans cette même étude, il existait une différence significative en ce qui concerne l'histopathologie des biopsies neuromusculaires. En effet, dans le groupe « PIDC », l'aspect typique d'élargissement des lamelles de myéline et l'immunofluorescence indirecte était moins fréquemment retrouvé que dans le pattern « anti-MAG ».

Nous n'avons que quatre biopsies neuromusculaires dans notre étude, ce qui ne nous a pas permis de réaliser de comparaisons statistiques valides. Les quatre biopsies montraient un élargissement des lamelles de myéline et une immunofluorescence indirecte positive avec chez 3 patients un pattern électrophysiologique « anti-MAG » et chez un patient un pattern « axonal ».

En 1996, Vallat et al (1996) (9) ont étudié les biopsies neuromusculaires chez 16 patients qui présentaient une neuropathie associée à une dysglobulinémie IgM et des anticorps anti-SGPG (pas de données sur les anticorps anti-MAG). L'élargissement des lamelles de myéline était présent chez 11 patients (68%), et l'immunofluorescence indirecte était positive chez 10 patients (66%). Dans l'étude de Launay et al. (68), réalisée chez 13 patients présentant une neuropathie avec une activité anti-MAG, 7 avaient bénéficié d'une biopsie neuromusculaire : dans 2 cas, l'immunofluorescence directe était négative, et dans 2 cas il n'y avait pas l'élargissement des lamelles de myéline. De même, dans l'étude d'Ellie et al. (74), chez 33 patients présentant une neuropathie associée à une activité anti-MAG, l'immunofluorescence indirecte était positive dans 68% des cas et l'aspect d'élargissement des lamelles de myéline était présent chez 96% des patients.

Ces données cliniques et histologiques hétérogènes, peuvent être expliquées par des mécanismes physiopathologiques probablement différents (antigènes ciblés et mécanismes auto-immuns différents) intervenant dans la neuropathie associée à une activité anti-MAG et pourraient expliquer les différents patterns électroneuromyographiques que nous avons observés.

Toutefois, ces résultats sont à prendre avec précaution compte tenu des différences de critères de classification en termes de patterns électroneuromyographiques « CIDP » et « anti MAG » en fonction des études.

2) Données thérapeutiques

Nous nous sommes intéressés à la prise en charge thérapeutique des patients présentant une neuropathie anti-MAG.

Des recommandations de prise en charge ont été établies par l'EFNS en 2010, avec notamment la préconisation d'une abstention thérapeutique en cas d'absence d'incapacité significative et l'absence d'indication hématologique à traiter. Dans notre étude, sur 47 patients, 13 n'ont pas été traités et aucun ne présentait de handicap.

Chez les patients traités, la première ligne de traitement était dans plus de 80% des cas des immunoglobulines. En deuxième ligne et en troisième ligne, le Rituximab était utilisé respectivement dans 53% et 54,6% des cas ce qui est conforme aux recommandations de l'EFNS.

Nous avons étudié de manière plus détaillée les traitements par immunoglobulines, échanges plasmatiques et Rituximab notamment en termes d'efficacité clinique et électrophysiologique.

Nous n'avons pas de scores cliniques systématiquement réalisés en pré et post-thérapeutique dans les dossiers médicaux informatisés. Pour juger de l'évolution clinique, nous nous sommes donc appuyés sur une évaluation clinique globale (par le patient, par le médecin, et par les données électrophysiologiques) telle que notifiée dans le dossier médical. L'absence de scores cliniques sur une échelle validée et réalisée de façon systématique est une limite à notre étude. Toutefois, il faut souligner que dans la neuropathie avec une activité anti-MAG, aucune échelle clinique n'a pu montrer sa validité notamment dans les deux essais thérapeutiques randomisés sur le Rituximab (85,86).

Par ailleurs, nous avons recherché si l'efficacité des traitements avait un impact sur le handicap sur le long terme en s'appuyant sur le score de Rankin modifié entre la phase initiale et le dernier suivi. Nous avons adapté cette échelle dans notre étude, pour s'affranchir d'un biais de classement, de la façon suivante : handicap léger : Score de Rankin à 0-1-2, handicap modéré : Score de Rankin à 3 et handicap sévère : Score de Rankin à 4-5. Nous ne pouvons donc pas via cette échelle détecter les changements cliniques modestes (intra-groupe, exemple : changement du score de Rankin de 1 à 2 correspondant à une aggravation clinique, mais restant dans notre étude en handicap léger). Cette modification de l'échelle peut donc manquer de sensibilité pour détecter un changement clinique modéré mais notre travail visait surtout à déterminer si les traitements avaient un impact sur l'installation du handicap.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés au traitement par immunoglobulines. Parmi nos 34 patients traités par immunoglobulines, 43.8% se sont améliorés cliniquement sur le suivi réalisé à court terme après l'introduction du traitement. L'ENMG était disponible pour 13 patients, et montrait une amélioration dans 23.1% des cas. Nous n'avons trouvé aucune différence significative sur les caractéristiques cliniques, biologiques ou électrophysiologiques entre les groupes de patients améliorés et non améliorés. Nos données d'efficacité des immunoglobulines sont concordantes avec les résultats de l'essai thérapeutique randomisé de Comi et al. en 2002 (73), qui comparait les immunoglobulines à un placebo chez 22 patients présentant une neuropathie dysglobulinémique à IgM. La moitié des patients traités tiraient un bénéfice clinique (score de Rankin, Sensory Sum Score) à 2 et 4 semaines de l'introduction du traitement par immunoglobulines (critère de jugement secondaire de l'étude, le critère de jugement principal étant la diminution de l'Incat Disability Scale à 2 semaines, qui était négatif). On retrouvait des résultats similaires dans l'étude de Ellie et al (22).

Cependant, malgré l'amélioration à court terme sous le traitement par immunoglobulines, nous n'avons pas retrouvé dans notre population de différence significative quant à la présence d'un handicap au dernier suivi entre les patients répondeurs et non répondeurs au traitement ($p=0.303$).

Cette absence de corrélation pourrait être expliquée d'une part, par un manque de puissance de notre étude en raison d'un faible nombre de patients. En effet, le taux de handicap en fin de suivi, reste plus important chez les patients non-répondeurs aux immunoglobulines que chez les patients répondeurs (66 % contre 53%). Par ailleurs, dans notre groupe de patients répondeurs, le taux de handicap initial était légèrement plus élevé que dans le groupe de patients non répondeurs (23% contre 14%). Enfin, notre échelle de handicap selon le Score de Rankin modifié (en 3 catégories dans notre étude), pouvait également manquer de sensibilité pour détecter les changements cliniques comme nous le précisions précédemment.

Nous avons réalisé le même travail concernant le traitement par Rituximab. Dans notre étude, il était administré chez les patients, principalement en deuxième ou troisième intention en cas d'échec du traitement antérieur ce qui en accord avec les recommandations de l'EFNS.

Nous n'avons pas distingué les patients traités par Rituximab seul ou en association car dans la majorité des cas, le Rituximab était soit administré en association d'emblée (le Rituximab étant une intensification du traitement qui n'était pas considéré comme efficace), soit en association dans les mois suivants son introduction (en attendant son délai d'efficacité

qui se situe souvent entre 2 à 3 mois post-traitement). Les traitements les plus souvent administrés en association étaient les immunoglobulines et les échanges plasmatiques. Nous n'avons pas non plus distingué les patients traités par Rituximab en première, deuxième ou troisième ligne en raison de nos faibles effectifs.

Parmi nos 18 patients traités par Rituximab, pour la grande majorité en deuxième ou troisième intention, 47.1% des patients se sont améliorés cliniquement (groupe de patients répondeurs). Sur les 12 patients, dont l'électromyogramme a pu être comparé (avant et après traitement), les paramètres s'amélioraient chez 5 patients 41.1%. Nous avons comparé les caractéristiques cliniques, biologiques et électroneuromyographiques des patients répondeurs au Rituximab à ceux non répondeurs.

Nous avons mis en évidence chez les patients répondeurs au Rituximab de meilleurs paramètres électrophysiologiques sur l'ENMG de référence concernant le potentiel d'action moteur du SPE ($p=0.05$). Le potentiel d'action du nerf sural était plus élevé dans le groupe de patients répondeurs (moyenne à $6.6\mu V$ contre 0.8 dans le groupe de patients non répondeurs) mais de façon non significative ($p=0.09$). Le SNAP Sum score était significativement plus élevé ($p=0.05$) chez les patients répondeurs mais nous n'avons qu'un effectif de 2 patients pour ce paramètre d'évaluation. Le délai entre la réalisation de l'EMNG de référence était plus important dans le groupe de patients non répondeurs comparativement au groupe de patients répondeurs sans qu'une différence significative ne soit présente. Cette différence (concernant les paramètres électrophysiologiques initiaux) n'avait jusqu'alors pas été retrouvée dans les différentes études sur le Rituximab dans la neuropathie anti-MAG. En effet, Gazzola et al. (87) avaient étudié les paramètres électrophysiologiques avant traitement mais uniquement sur le nerf médian, chez 33 patients avec une neuropathie avec activité anti-MAG (10 patients améliorés). Dans l'étude de Delmont et al. (111), sur 13 patients, tous les paramètres électrophysiologiques moteurs avaient été recueillis chez 6 patients dont la moitié s'étaient améliorés sous Rituximab. La probabilité de mettre en évidence une différence significative sur un petit effectif était possiblement trop faible. Cependant, comme pour les immunoglobulines, nous n'avons pas retrouvé dans notre population de patients traités par Rituximab de variation du handicap au dernier suivi entre les patients répondeurs et non répondeurs au traitement alors que la durée de suivi était similaire.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence sur le plan clinique, concernant le déficit moteur ou l'atteinte prédominante proximale comme cela avait été décrit par Dalakas et al et par Gazzola et al. (87,112).

Sur le plan biologique, nous avons trouvé une différence significative en termes de taux d'anti-MAG à la phase initiale. En effet, ils étaient significativement plus bas chez les patients répondeurs au Rituximab (32184 +/- 12364 en moyenne contre 54956 +/- 23914 chez les patients non répondeurs, $p=0.02$).

Dans la littérature, les données concernant ce taux sont contradictoires. En effet, les études de Dalakas et al. (112) et de Benedetti (113) étaient discordantes, pour la première, un haut taux d'anti-MAG était retrouvé chez les patients répondeurs, alors que c'était l'inverse pour l'autre étude. Cette donnée doit donc être vérifiée dans une étude réalisée en prospectif.

Au total, nous retrouvons dans notre étude que les patients répondeurs au Rituximab ont de meilleures caractéristiques électrophysiologiques sur leur électromyogramme de référence, ce qui pourrait laisser supposer que les paramètres électrophysiologiques pourraient être considérés comme des facteurs prédictifs de bonne réponse au Rituximab. Ces résultats plaident en faveur de l'utilisation assez précoce du Rituximab (au moins en 2nd ligne) chez des patients évolutifs dont les paramètres ENMG ne sont encore trop altérés. De la même façon, il semblerait que les anticorps anti-MAG soit plus bas dans ce groupe de patients. Toutefois dans cette étude comparative, nous n'avons pas pris en compte les traitements antérieurement administrés d'une part, et d'autre part, l'amélioration clinique n'était pas définie par un score clinique validé. Ces résultats sont donc à vérifier par une étude prospective.

Que cela soit pour le traitement par Rituximab ou par immunoglobulines, aucune différence en termes de handicap dans le suivi n'a été mise en évidence entre les groupes de patients répondeurs et non répondeurs au traitement, ce qui avait déjà été constaté par l'équipe de Nobile et Orazio (58). Dans cette étude, 26 patients présentant une neuropathie anti-MAG ont été analysés sur le long terme avec une moyenne de suivi de 12 ans. Aucune différence en ce qui concerne le handicap n'avait été retrouvée entre les groupes de patients traités et non traités. Il est également possible que cette absence de différence en termes de handicap soit liée à notre score de Rankin modifié qui manquait de sensibilité ou à un manque de puissance.

Nos résultats restent à prendre avec précaution car nos critères de jugement d'amélioration clinique sont tirés d'une évaluation rétrospective, sans préjuger des traitements antérieurement reçus. Par conséquent, les constatations que nous faisons doivent être vérifiées dans le cadre d'une étude prospective.

3) Evolution clinique et évaluation du handicap en fin de suivi

Nous avons noté dans notre étude, une aggravation de plusieurs paramètres cliniques au dernier suivi s'inscrivant dans un contexte plus global de majoration du handicap.

En effet, entre le début de la maladie et le dernier suivi, avec une durée moyenne de suivi d'environ 4 ans, nous constatons une augmentation du nombre de patients avec un déficit moteur (52.3% contre 7.1% en début de maladie) et des douleurs neuropathiques (81.8% contre 34.6% en début de maladie). Le handicap, défini dans notre étude par un score de Rankin supérieur ou égal à 3 était également plus important en fin de suivi (51.1% des patients contre 16.6%).

Nous avons comparé les données cliniques, biologiques et électroneuromyographiques initiales des patients présentant un handicap faible (Rankin 0-1-2) aux groupes de patients présentant un handicap modéré à sévère en fin de suivi (Rankin >3). Alors qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la durée de suivi et le délai entre la date de l'ENMG de référence et la date du diagnostic, on retrouvait des paramètres électrophysiologiques initiaux plus altérés dans le groupe de patients présentant un handicap modéré à sévère en fin de suivi. Cette différence était significative entre les deux groupes pour le potentiel d'action moteur des nerfs SPE, SPI, le potentiel d'action du nerf sensitif sural, le SNAP Sum Score, et l'absence de potentiel du nerf sural. Nous avons réalisé une analyse en sous-groupe au sein des patients présentant un handicap initial faible (en excluant de l'analyse les patients avec un handicap déjà présent en début de suivi). Cette différence est significative pour le potentiel d'action moteur des nerfs SPE, SPI, le potentiel d'action du nerf sensitif sural et le devenait pour le CMAP Sum Score. Le SNAP Sum Score n'était en revanche plus significatif, mais il n'y avait que 4 patients dans le groupe de patients avec un handicap modéré à sévère en fin de suivi ce qui a pu diminuer la puissance de l'analyse. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes en ce qui concerne les traitements.

Ces résultats peuvent laisser supposer que certains paramètres électrophysiologiques initiaux (notamment le potentiel d'action des nerfs SPE, SPI et sural) pourraient être des facteurs prédictifs de l'apparition d'un handicap. Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'étude qui étudiait les paramètres électroneuromyographiques de référence et l'apparition d'un handicap.

Peu d'études ont étudié le pronostic à long terme des patients présentant une neuropathie anti-MAG. Parmi ces études, on retrouve celle de Nobile-Orazio en 2000 et de Galassi et al. en 2017. Les données concernant l'âge et le sexe au diagnostic étaient comparables. En revanche, dans les deux études les patients avec une maladie de Waldenström étaient inclus, contrairement à la nôtre.

Dans l'étude de Nobile-Orazio et al (2000)(58), 25 patients avec une neuropathie anti-MAG ont été analysés avec une durée moyenne de suivi de 12 ans. En fin de suivi, 17 avaient bénéficié d'un examen clinique, les 8 autres restants avaient été contactés par téléphone avec réalisation d'un score de handicap adapté (s'ils étaient décédés, les proches étaient interrogés). Au terme du suivi, 32 % des patients étaient décédés. Aucune cause de décès n'était en lien directe avec la neuropathie. Pour 4 patients, le décès était secondaire à une complication hématologique, pour deux, il était secondaire à une cause cardiaque (pour un des patients, le décès survenait 3 jours après avoir reçu une forte dose de corticoïdes en raison d'un œdème aigu du poumon), un patient est décédé d'une infection pulmonaire et un, d'un cancer du poumon. Leur taux de décès était plus élevé que le nôtre pour deux raisons : d'une part, ils avaient inclus dans leur étude les patients avec une maladie de Waldenström dont le pronostic évolutif est moins favorable que les patients avec une MGUS, et d'autre part, la durée de suivi de leurs patients était plus longue.

Dans leur étude, le handicap était défini par un score supérieur à 3 sur leur échelle de 0 à 5 (0= asymptomatique ; 3= impossibilité de faire certaines activités manuelles/marche de façon indépendante mais avec un support ; 5 = aucune tâche réalisable avec les membres supérieurs/en fauteuil roulant). En fin de suivi, il atteignait 44% des patients alors qu'en début de suivi, il ne concernait que 8% des patients. Il n'y avait pas de différence du handicap au dernier suivi entre les patients traités et les patients non traités alors même que la moitié des patients traités (47%), avaient rapporté une amélioration clinique. Ces données sont concordantes avec nos résultats. Concernant les effets secondaires sévères des traitements, ils en rapportaient chez 53% des patients alors que nous n'en rapportons que chez deux de nos patients traités (6%). Cette différence peut s'expliquer par des thérapeutiques moins agressives chez nos patients (MGUS) que chez les leurs (MGUS et Maladie de Waldenström).

L'étude de Galassi et al (2017) (114), a évalué l'évolution de 43 patients avec une neuropathie associée à une activité anti-MAG sur une durée de suivi moyenne de 93 mois. Ils ont étudié l'évolution des scores MRC, ODS, l'ISS et l'échelle de Rankin modifiée entre le début et la fin du suivi. En fin de suivi, 7 patients étaient décédés (16.2%) (de cause non hématologique excepté pour un patient). En fin de suivi, la progression du handicap évaluée

sur l'échelle de Rankin modifiée était présente chez 58.1% des patients, et chez 86% des patients lorsqu'elle était évaluée par l'échelle ODS.

Comme facteurs de mauvais pronostic d'évolution du handicap évalué par l'ODS, ils avaient retrouvé (en analyse univariée): l'absence de traitement, l'âge élevé et le pattern électroneuromyographique initial axonal.

Ces différences n'étaient pas retrouvées significatives dans notre étude. Toutefois, nous n'avions que 4% de pattern électrophysiologique de type « axonal » contre 53 % dans l'étude de Galassi, en raison d'une définition différente et nous n'avions pas inclus les patients avec une maladie de Waldenström, ce qui peut également expliquer nos résultats différents.

Au total, d'après ces données, il semblerait que l'évolution de la neuropathie anti-MAG soit péjorative, en termes de handicap chez la moitié des patients. Dans notre étude, nous avons retrouvé comme facteurs de mauvais pronostiques, des paramètres électrophysiologiques plus altérés sur l'EMNG de référence.

Concernant l'impact des traitements sur l'évolution du handicap, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans notre étude (tous traitements confondus) ce qui concorde avec l'étude de Nobile-Orazio, mais pas avec celle de Galassi. Ces résultats hétérogènes peuvent être expliqués par d'une part, par le fait que notre population (MGUS) différait de leur population (MGUS et Maladie de Waldenström), et d'autre part, de l'absence d'analyse selon un traitement particulier, mais une analyse faite tout traitement confondu.

Par conséquent, nos résultats et les données actuelles de la littérature, soulignent le fait qu'il persiste toujours une incertitude quant au bénéfice de traiter un patient avec une neuropathie anti-MAG sur son pronostic à long terme (pour les patients MGUS), alors que les traitements peuvent être à l'origine d'effets secondaires graves. Il faudrait donc réaliser une étude prospective dans ce sens, afin de vérifier que les patients tirent un vrai bénéfice du traitement sur le long terme.

Au total, les paramètres électrophysiologiques initiaux altérés pourraient être considérés comme des facteurs de mauvais pronostic et guider notre décision thérapeutique. En effet, nous pourrions nous questionner sur le bénéfice éventuel de traiter plus précocement les patients dont les paramètres électrophysiologiques sont déjà altérés ou de les traiter de façon plus intensive d'emblée car ils seraient plus à risque de développer un handicap sur le long terme. Ces dernières données sont à vérifier au sein d'une étude prospective.

4) Intérêts et limites de notre étude

Notre travail permet de réfléchir sur la prise en charge thérapeutique des patients présentant une neuropathie anti-MAG associée à une MGUS en Gironde. D'une façon générale, elle semble en accord avec les recommandations publiées par l'EFNS. De plus, elle a permis de dégager l'hypothèse que les paramètres électrophysiologiques initiaux pourraient être des marqueurs de bons ou mauvais pronostics sur l'apparition d'un handicap à long terme et pourraient donc intervenir dans nos décisions thérapeutiques. Ces résultats sont à vérifier sur une étude réalisée de manière prospective.

Notre étude comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, il y avait donc beaucoup de données manquantes dans notre recueil.

Notre analyse principale portait sur des patients avec une neuropathie associée à une activité anti-MAG dans un contexte de MGUS. Nous avons exclu les patients avec une maladie de Waldenström. Or, dans les études publiées sur les neuropathies avec une activité anti-MAG, les patients ayant une maladie de Waldenström sont le plus souvent inclus. Nos populations ne sont donc pas parfaitement comparables, notamment en termes d'évolution et de suivi. Toutefois, dans ces études, aucune différence clinique ou électrophysiologique n'était retrouvée entre ces deux groupes en dehors d'un âge plus élevé chez les patients avec une maladie de Waldenström.

Concernant l'évolution clinique sous traitement, nous ne disposons pas d'échelle validée réalisée de façon systématique chez les patients, nous n'avons donc pas d'évaluation objective, mais une évaluation rétrospective globale ce qui peut constituer un biais de classement supplémentaire. Mais rappelons qu'aucune échelle clinique n'a montré sa validité dans la neuropathie avec activité anti-MAG, notamment dans les essais thérapeutiques randomisés (85,86).

En ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité des traitements, nous n'avons pas pris en compte l'administration d'un traitement antérieur, ce qui pourrait influencer la réponse aux thérapeutiques ultérieures.

Enfin, en ce qui concerne le handicap, notre échelle manquait de sensibilité. En effet, elle ne détectait pas les patients peu handicapés à la phase initiale qui s'amélioraient, ni les patients avec un handicap modéré à sévère en début de suivi, qui s'aggravaient. Toutefois, le

but de notre étude était surtout d'analyser de façon globale l'évolution de nos patients et d'évaluer le taux de handicap en fin de suivi par rapport à la phase initiale.

5) Perspectives

La suite de notre travail, pourra être réalisé de façon prospective, à travers le suivi clinique et électrophysiologique de nos patients avec une neuropathie associée à une activité anti-MAG, en s'attachant notamment à comparer l'évolution des patients traités et non traités, pour répondre à la question de l'intérêt des traitements et de leur introduction précoce. Des traitements dont les effets secondaires peuvent être graves, alors même que l'évolution sur le long terme reste incertaine. Il serait également intéressant d'analyser la qualité de vie des patients, en parallèle de leur handicap (paramètre que nous n'avons pas étudié dans notre analyse).

VI) CONCLUSION

La neuropathie anti-MAG est une neuropathie démyélinisante sensitivo-motrice symétrique à prédominance distale et d'évolution progressive. Notre étude, en accord avec les publications les plus récentes souligne le fait qu'il existe des formes cliniques atypiques dans certains nombres de cas (17% dans notre étude). Il en est de même pour la présentation électroneuromyographique qui peut adopter un pattern « CIDP-like » chez 30% des patients, différent du pattern « anti-MAG » habituellement décrit.

Ces données confortent la pratique de recherche systématique d'une activité anti-MAG devant toute neuropathie démyélinisante associée à une IgM.

Sur le plan thérapeutique, la plupart de nos patients étaient traités conformément aux recommandations de l'EFNS. Nous avons constaté une bonne réponse clinique à court terme chez environ 40 à 50% de nos patients traités par immunoglobulines et par Rituximab, sans qu'il n'y ait de différence en termes d'apparition de handicap entre les patients répondeurs et non répondeurs aux traitements. L'évolution clinique de nos patients concernant le handicap à long terme restait péjorative chez 51.1% des patients, et ce indépendamment de l'administration d'un traitement. Nous avons retrouvé chez ces patients, des paramètres électrophysiologiques initiaux plus altérés que chez les patients peu handicapés en fin de suivi, ce qui suggérerait qu'ils pourraient constituer des facteurs de mauvais pronostic dans cette pathologie et donc pourraient être des éléments à discuter quant à l'introduction d'un traitement. La confirmation de cette hypothèse reste nécessaire.

La recherche de nouvelles voies thérapeutiques dans la neuropathie anti-MAG est indispensable compte tenu de l'absence de traitement ayant prouvé son réel bénéfice.

VII) ANNEXES

Score des membres supérieurs	Non affecté	Affecté mais possible	Impossible
▪ Habillage du haut (sauf boutons/fermetures éclair)			
▪ Lavage et brossage des cheveux			
▪ Tourner une clé dans une serrure			
▪ Utiliser un couteau et une fourchette (cuillère si le patient n'utilise jamais les autres couverts)			
▪ Faire/défaire boutons et fermetures éclair			

SCORE = /5

Grade Membres Supérieurs :

- 0 = Normal
- 1 = Symptômes mineurs ou signes dans un ou les deux bras n'affectant aucune des fonctions listées
- 2 = Symptômes modérés ou signes dans un ou les des bras affectant mais n'empêchant aucune des fonctions listées
- 3 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant au moins l'1 des fonctions listées mais pas toutes
- 4 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant toutes les fonctions listées mais certains mouvements utiles sont possibles
- 5 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant tous les mouvements utiles

core des membres inférieurs	Non	Oui	Non applicable
Avez-vous des problèmes pour courir ou monter des escaliers ?			
Avez-vous des problèmes pour marcher ?			
Utilisez-vous une aide à la marche ?			
Comment parcourez-vous habituellement 10 mètres ?			
Sans aide			
Avec une canne ou au bras de quelqu'un			
Avec deux cannes ou une canne et au bras de quelqu'un			
En fauteuil roulant			
Si vous utilisez un fauteuil roulant, pouvez-vous vous lever et marcher quelques pas avec aide ?			
Si vous êtes confiné au lit la plupart du temps, pouvez-vous faire quelques mouvements utiles ?			

SCORE = /7

Grade Membres Inférieurs :

- 0 = La marche/montée des escaliers/course n'est pas affectée
- 1 = La marche/montée des escaliers/course est affectée mais la démarche n'a pas l'air anormale
- 2 = Marche seul mais la démarche paraît anormale
- 3 = Utilise habituellement une aide unilatérale pour marcher 10 mètres (canne ou bras)
- 4 = Utilise habituellement une aide bilatérale pour marcher 10 mètres (cannes ou deux bras)
- 5 = Utilise habituellement un fauteuil roulant pour parcourir 10 mètres, mais capable de marcher 1 mètre avec de l'aide
- 6 = Confiné au fauteuil, incapable de tenir debout et marcher quelques pas sans aide mais capable de faire quelques mouvements utiles des jambes
- 7 = Confiné au fauteuil ou au lit la plupart du temps, incapable de faire des mouvements utiles des jambes (ex : incapable de positionner ses jambes dans le lit)

SCORE D'INVALIDITE = /12

ONLS = grade membres sup (0-5) + grade membres inf (0-7) ; de 0 (aucune incapacité) à 12 (incapacité maximale)

Figure 14: Echelle ONLS

Score	Description du handicap
0	Aucun symptôme
1	Pas de handicap malgré la présence de symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités quotidiennes habituelles
2	Léger handicap : incapable d'effectuer les tâches du point précédent mais capable de s'occuper de lui-même
3	Handicap modéré : nécessite une aide, mais capable de marcher seul
4	Handicap modérément sévère : nécessite une aide pour ses soins quotidiens, incapable de marcher sans aide
5	Handicap sévère : grabataire, incontinent, nécessitant l'aide et les soins d'une infirmière

Figure 15: Echelle de Rankin modifiée

Rasch-built overall disability scale for Multifocal Motor Neuropathy (RODS-MMN)

		T		
Are you able to:		unable to perform	able to perform, but with difficulty	able to perform without difficulty
		0	1	2
1	Read a newspaper?			
2	Eat?			
3	Make a telephone call?			
4	Open or close a door?			
5	Brush your teeth?			
6	Drink out of a glass?			
7	Turn a key in a lock?			
8	Use knife and fork (spoon)?			
9	Wash upper body?			
10	Wash lower body?			
11	Dress upper body?			
12	Shave/epilate?			
13	Clean after toilet visit?			
14	Zip trousers?			
15	Fill in a form?			
16	Get money from a cash point?			
17	Work on a computer?			
18	Vacuum cleaning?			
19	Dress lower body?			
20	Catch an object (e.g., ball)?			
21	Slice vegetables?			
22	Handle small objects (e.g., coin)?			
23	Tie laces?			
24	Clip nails?			
25	Serve coffee/tea on a tray?			

Figure 16: Rasch-Built Overall Disability Scale

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

Figure 17: INCAT Sensory Sum Score

SCORE INCAT (DE 0 A 10 POINTS)

<p>Handicap des bras</p>	<p>Les sujets sont interrogés et classés leur handicap est gradé selon leur capacité à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faire et défaire les fermetures éclair et boutons • Se laver ou se brosser les cheveux • Utiliser un couteau et une fourchette ensemble • Manipuler (rammasser) des petites pièces de monnaie <p>Classification:</p> <p>0 = Pas de problèmes des membres supérieurs</p> <p>1 = symptômes mineurs, dans l'un ou les deux bras, sans incidence sur la capacité à accomplir l'une des fonctions suivantes: fermer toutes les fermetures éclair et les boutons, se laver ou se brosser les cheveux, utiliser un couteau et une fourchette en même temps, manipuler de la petite monnaie</p> <p>2 = invalidité, dans un bras ou deux bras, affectant mais n'empêchant pas la réalisation des actions mentionnées ci-dessus</p> <p>3 = invalidité, dans un bras ou deux bras, empêchant la réalisation de 1 ou 2 actions énumérées ci-dessus</p> <p>4 = invalidité, dans un bras ou deux bras, empêchant la réalisation de 3 ou de toutes les actions énumérées ci-dessus, mais certains mouvements volontaires sont encore possibles</p> <p>5 = incapacité à utiliser ses bras pour tout mouvement volontaire.</p> <p>Score INCAT pour les bras :</p>
<p>Handicap des jambes</p>	<p>Classification:</p> <p>0 = la marche n'est pas affecté</p> <p>1 = la marche est affectée, mais marche indépendamment à l'extérieur</p> <p>2 = utilise habituellement un soutien unilatéral (bâton, béquille simple, 1 bras) pour marcher à l'extérieur</p> <p>3 = utilise habituellement un appui bilatéral (bâtons, béquilles, cadre, 2 bras) pour marcher à l'extérieur</p> <p>4 = utilise habituellement un fauteuil roulant pour se déplacer à l'extérieur, mais capable de se tenir debout et marcher quelques pas.</p> <p>5 = limité au fauteuil roulant, n'est pas capable de se tenir debout ni de marcher quelques pas</p> <p>Score INCAT pour les jambes :</p>
	<p>Score INCAT total (somme des score Bras et Jambes)</p>

Figure 18: Score INCAT

	n=	Patients répondeurs	14	Patients non répondeurs	18	p-value
Caractéristiques cliniques :						
• Durée entre le diagnostic et l'introduction du traitement par IgIV (mois) - Moyenne / médiane	24	7.23 / 3	13	21.3/7	11	0.138
• Age au diagnostic (années) - Moyenne/ médiane	30	65.7/67	14	61.2/62.5	16	0.279
• Evolution clinique initiale -aigüe -subaigüe -chronique	30	0 0 14 (100%)	14	1 (6.3%) 0 15 (93.8%)	16	1
• Présentation clinique initiale - Sensitive pure - Sensitive ataxique - Sensitivo-motrice	27	4 (36.4%) 4 (36.4%) 3 (27.3%)	11	5 (31.1%) 11 (68.8%) 0	16	0.377
• Score de Rankin initial - Rankin 1-2 - Rankin 3 - Rankin 3-4	27	10 (76.9%) 2 (15.4%) 1 (7.7%)	13	12 (85.7%) 0 2 (14.3%)	14	0.932
• Handicap initial - Léger - Modéré à sévère	27	10 (76.9%) 3 (23.1%)	13	11(85.7%) 2 (14.3%)	14	0.648
• Score de Rankin final - Rankin 1-2 - Rankin 3 - Rankin 3-4	31	6 (46.2%) 5(38.5%) 2 (15.4%)	13	6 (33.3%) 5 (27.8%) 7 (38.9%)	18	0.230
• Handicap final - Léger - Modéré à sévère	31	6 (46.2%) 7 (53.8%)	13	6 (33.3%) 12 (66.7%)	18	0.362
• Delai entre le diagnostic et la dernière évaluation (mois) - moyenne/médiane	30	55.1/37.5	14	83/78	16	0.261
Caractéristiques biologiques :						
Taux d'anti-corps anti-MAG (BTU) - Moyenne/ médiane	30	39098/38712	14	37095/21750	16	0.724
Caractéristiques électrophysiologiques :						
• Durée entre le diagnostic et l'EMNG de référence (mois) - Moyenne / Médiane	30	25.3 /0.5	14	37.9/7	16	0.394
• Pattern ENMG - Anti MAG - PIDC - Axonale	29	9 (75%) 2 (16.7%) 1 (8.3%)	12		17	0.562
• Potentiel d'action moteur du nerf SPE ENMG de référence - Moyenne/ médiane	27	1.4/0/9	12	1.3/0.6	15	0.728
• CMAP Sum Score ENMG de référence - Moyenne/ médiane	27	16.7/16.2	10	13.7/12.8	17	0.219
• Potentiel d'action sensitif du nerf sural sur l' ENMG de référence - Moyenne/ médiane	29	5.3/2.8	12	3.3/0	17	0.341
• SNAP Sum Score ENMG de référence - Moyenne / médiane	14	16.3/19	4	9.7/6.6	10	0.454

Tableau 18: Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques de notre cohorte de patients avec une neuropathie anti-MAG selon la réponse clinique au traitement par immunoglobulines

	n=	Patients répondeurs	9	Patients non répondeurs	9	p-value
Caractéristiques cliniques :						
• Durée entre le diagnostic et l'introduction du traitement par Rituximab (mois) - Moyenne / médiane	14	22.4/18	8	18.2/16	6	0.897
• Age au diagnostic (années) - Moyenne/ médiane	16	62.9/65	9	60/63	7	0.458
• Evolution clinique initiale -aigüe -subaigüe -chronique	16	0 0 8 (100%)	8	0 0 8 (100%)	8	-
• Présentation clinique initiale - Sensitive pure - Sensitive ataxique - Sensitivo-motrice	14	5 (71.4%) 1 (14.3%) 1 (14.3%)	7	3 (42.9%) 0 4 (57.1%)	7	0.681
• Score de Rankin initial - Rankin 1-2 - Rankin 3 - Rankin 4-5	15	7 (87.5%) 1 (12.5%) 0	8	6 (85.7%) 0 1 (14.3%)	7	0.580
• Handicap initial - Léger - Modéré à sévère	15	1 (12.5%) 7 (87.5%)	8	6(85.7%) 1(14.3%)	7	0.733
• Score de Rankin final - Rankin 1-2 - Rankin 3 - Rankin 4-5	17	4 (50%) 0 4 (50%)	8	3 (33.3%) 4 (44.4%) 2 (22.2%)	9	0.799
• Handicap final - Léger - Modéré à sévère	17	4 (50%) 4 (50%)	8	3 (33.3%) 6 (66.7%)	9	0.419
• Delai entre le diagnostic et la dernière évaluation (mois) - moyenne/médiane	16	91.67/75	9	115/120	7	0.368
Caractéristiques biologiques :						
Taux d'anti-corps anti-MAG (BTU) - Moyenne/ médiane	16	32184/34451	9	53456/59948	7	0,022
Caractéristiques électrophysiologiques :						
• Durée entre le diagnostic et l'EMNG de référence (mois) - Moyenne / Médiane	16	24.9/1	9	74.6/72	7	0.076
• Pattern ENMG - Anti MAG - PIDC - Axonale	15	3 (50%) 3 (50%) 0	6	7(85.7%) 1 (11.1%) 1 (11.1%)	9	0.617
• Potentiel d'action moteur du nerf SPE ENMG de référence - Moyenne/ médiane	15	2.4/2.3	6	0.67/0	9	0.05
• CMAP Sum Score ENMG de référence - Moyenne/ médiane	14	15.86/16.6	6	11.2/11	8	0.366
• Potentiel d'action sensitif du nerf sural sur l' ENMG de référence - Moyenne/ médiane	16	6.6/5.2	7	0.81/0	9	0.089
• SNAP Sum Score ENMG de référence - Moyenne / médiane	7	19.2/19.2	2	2.7 /1.15	5	0.05

Tableau 19: Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques de notre cohorte de patients avec une neuropathie anti-MAG selon la réponse clinique au traitement par Rituximab

Caractéristiques du dernier ENMG	n =	Patients ayant un handicap léger au dernier suivi	n =	Patients ayant un handicap modéré à sévère au dernier suivi	n =	p-value
Potentiel d'action moteur du nerf SPE (mV)	28		14		14	0.01
• Moyenne / Médiane		2.51/ 1.7		0.5/ 0		
Potentiel d'action moteur du nerf SPI (mV)	26		13		13	0.01
• Moyenne / Médiane		2.8/2.		0.5/0		
CMAP Sum Score (mV)	19		7		12	0.03
• Moyenne / Médiane		19 / 15.1		12.5 / 9.6		
Potentiel d'action sensitif du nerf médian (μV)	25		13		12	0.225
• Moyenne / Médiane		6.3 / 5.3		3.4 / 2.6		
Potentiel d'action sensitif du nerf sural (μV)	25		12		13	0.007
• Moyenne / Médiane		7.92 / 8.2		3.02 / 0		
SNAP Sum Score (μV)	10		4		6	0.257
• Moyenne / Médiane		26.3/ 26		13.7/ 7.3		

Tableau 20: Comparaison des caractéristiques du dernier ENMG des patients présentant un handicap faible en fin de suivi par rapport aux patients qui présentent un handicap modéré à sévère en fin de suivi

	n =	MGUS	47	Maladie de Waldenström	25	p-value
Caractéristiques cliniques :						
			n =		n =	
• Durée des symptômes au moment du diagnostic (mois) - Moyenne / médiane	58	37/21	38	38/17	20	0.948
• Age au diagnostic (années) - Moyenne/ médiane	70	64.31 / 66	45	69.6/ 70	25	0.03
• Douleurs neuropathiques initiales - oui / non	68	16(36.4%)/28(63.6%)	44	11(50%)/11(50%)	22	0.288
• Tremblement - oui /non	69	5 (10.9%)/41 (89.1%)	46	2(8.7%)/21 (91.3%)	23	0.571
• Evolution clinique initiale -aigüe -subaigüe -chronique		2 (4.5%) 0 42 (95.5%)	44	1 (4.3%) 4 (17.4%) 18 (78.3%)	23	0.159
• Présentation clinique initiale - Sensitive pure - Sensitive ataxique - Sensitivo-motrice	63	19 (45.2%) 19 (45.2%) 4 (9.5%)	42	6 (28.6%) 14 (66.7%) 1 (4.8%)	21	0.272
• Score de Rankin initial - Rankin 1-2 - Rankin 3 - Rankin 4-5	63	35 (83.3%) 4 (9.5%) 3 (7.1%)	42	16 (76.2%) 5 (23.8%) 0	21	0.17
• Score de Rankin final - Rankin 1-2 - Rankin 3 - Rankin 4-5	62	22 (48.9%) 12 (26.7%) 11 (24.4%)	45	8 (47.1%) 3 (17.6%) 6 (35.3%)	17	0.62
Caractéristiques biologiques :						
• Type de chaînes légères - Kappa - Lambda - Kappa et lambda	72	34 6 7	47	20 3 2	25	0.685
• Taux d'anti-corps anti-MAG (BTU) - Moyenne/ médiane	67	40081 / 39067	43	51707/ 70000	24	0.021
Caractéristiques électrophysiologiques :						
• Durée entre le diagnostic et l'EMNG de référence (mois) - Moyenne / Médiane	62	30.24/ 1	45	14.84/ 0	25	0.114
• Pattern ENMG - Anti MAG - PIDC - Axonale	62	25 (61%) 14 (34.1%) 2 (4.9%)	41	11 (52.4%) 8 (38.1%) 2 (9.5%)	21	0.704
• Potentiel d'action moteur du nerf SPE ENMG de référence - Moyenne/ médiane	58	1.55/ 0.7	39	1.1/ 0.49	19	0.191
• CMAP Sum Score ENMG de référence - Moyenne/ médiane	52	14.9/ 14.2	35	11.13/ 9.9	17	0.053
• Potentiel d'action sensitif du nerf sural sur l'ENMG de référence - Moyenne/ médiane	61	5.1/ 1.9	41	1.6/ 0	20	0.041
• SNAP Sum Score ENMG de référence - Moyenne / médiane	36	20.3 / 14.3	23	5.9/ 1.3	13	0.06

Tableau 21: Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques de notre cohorte de patients avec une neuropathie anti-MAG selon la pathologie hématologique

VIII) BIBLIOGRAPHIE

1. Axelsson U, Bachmann R, HäLLÉN J. Frequency of Pathological Proteins (M-components) in 6,995 Sera from an Adult Population. *Acta Medica Scandinavica*. 24 avr 2009;179(2):235-47.
2. Kyle RA, Terry MT, Rajkumar V. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *n engl j med*. 2006;8.
3. Adams D, Lozeron P, Théaudin M, Adam C, Lacroix C. Neuropathies périphériques au cours des dysglobulinémies. *EMC - Neurologie*. janv 2011;8(3):1-14.
4. 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. *Journal of the Peripheral Nervous System*. mars 2010;15(1):1-9.
5. Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, Marmioli P, Carpo M, Premoselli S, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1992;85(6):383-90.
6. Kelly J. J, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology*. 1981;
7. Yeung KB, Thomas PK, King RHM, Waddy H, Will RG, Hughes RAC, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia: Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *Journal of Neurology*. 1991;238(7):383-91.
8. Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Annals of Neurology*. juill 1991;30(1):54-61.
9. Vallat JM, Jauberteau MO, Bordessoule D, Yardin C, Preux PM, Couratier P. Link between peripheral neuropathy and monoclonal dysglobulinemia: a study of 66 cases. *Journal of the Neurological Sciences*. mai 1996;137(2):124-30.
10. Diaz-Arrastia R, Younger DS, Hair L. Neurolymphomatosis: a clinicopathologic syndrome re-emerges. *Neurology*. 1992;
11. Meier C. Polyneuropathy in paraproteinaemia. *Journal of Neurology*. août 1985;232(4):204-14.
12. Franssen H, Notermans NC. Length dependence in polyneuropathy associated with IgM gammopathy. *Annals of Neurology*. févr 2006;59(2):365-71.
13. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy Comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology*. 1993;
14. Notermans NC, Wokke JHJ, Lokhorst HM, Franssen H, van der Graaf Y, Jennekens FGI. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: A prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities. *Brain*. 1994;117(6):1385-93.

15. Willison HJ. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 1 oct 2001;124(10):1968-77.
16. Dispenzieri A. POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management: POEMS syndrome. *American Journal of Hematology*. oct 2015;90(10):951-62.
17. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Denier C, Fagniez O, Rerat K, et al. Varied patterns of inaugural light-chain (AL) amyloid polyneuropathy: a monocentric study of 24 patients. *Amyloid*. juin 2011;18(sup1):98-100.
18. Nemni R, Corbo M, Fazio R, Quattrini A, Comi G, Canal N. CRYOGLOBULINAEMIC NEUROPATHY: A CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOCYTOCHEMICAL STUDY OF 8 CASES. *Brain*. 1988;111(3):541-52.
19. Latov N, Sherman W, Nemni R, Galassi G. Plasma-Cell Dyscrasia and Peripheral Neuropathy with a Monoclonal Antibody to Peripheral-Nerve Myelin. *The New England Journal Of Medicine*. 1980;
20. Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-Associated Glycoprotein Is the Antigen for a Monoclonal IgM in Polyneuropathy. *Journal of Neurochemistry*. nov 1982;39(5):1261-5.
21. Smith IS, Kahn SN, Lacey BW, King RHM, Eames RA, Whybrew DJ, et al. CHRONIC DEMYELINATING NEUROPATHY ASSOCIATED WITH BENIGN IGM PARAPROTEINAEMIA. *Brain*. 1983;106(1):169-95.
22. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron J-M, 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. *Journal of Neurology*. 1995;243(1):34-43.
23. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guffanti A, Barbieri S, Carpo M, Cro L, et al. Peripheral neuropathy in IgM monoclonal gammopathy and waldenström's macroglobulinemia: A frequent complication in elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal component. *American Journal of Hematology*. janv 1994;45(1):25-31.
24. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Annals of Neurology*. 1994;36(3):416-24.
25. Campagnolo M, Zambello R, Nobile-Orazio E, Benedetti L, Marfia GA, Riva N, et al. IgM MGUS and Waldenström-associated anti-MAG neuropathies display similar response to rituximab therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. déc 2017;88(12):1094-7.
26. Chassande B, Leger J-M, Younes-Chennoufi AB, Bengoufa D, Maisonobe T, Bouche P, et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: Correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle & Nerve*. janv 1998;21(1):55-62.
27. Yeung KB, Thomas PK, King RHM, Waddy H, Will RG, Hughes RAC, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia: Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *Journal of Neurology*. 1991;238(7):383-91.

28. Nobile-Orazio E, Marmiroli P, Baldini L, Spagnol G. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia Incidence and antigen-specificity of M proteins. *Neurology*. 1987;
29. Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B. Facteurs pronostiques des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. 2008;14:11.
30. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. févr 1997;11(1):71-87.
31. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *European Journal of Haematology*. 1989;43(S51):70-5.
32. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*. 18 janv 2018;378(3):241-9.
33. on behalf of the International Myeloma Working Group²², Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, 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*. juin 2010;24(6):1121-7.
34. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management: Update on Waldenström macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*. avr 2015;90(4):346-54.
35. Levine T. Peripheral neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 févr 2006;77(2):224-8.
36. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 30 avr 2009;113(18):4163-70.
37. Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*. sept 2007;138(6):700-20.
38. Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond. *Journal of Neurochemistry*. 4 janv 2007;0(0):070214184024009-???
39. 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. *Developmental Neuroscience*. 2002;24(6):495-503.
40. Quarles RH, Weiss MD. Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. *Muscle & Nerve*. juill 1999;22(7):800-22.
41. Schnaar RL, Lopez PHH. Myelin-associated glycoprotein and its axonal receptors. *Journal of Neuroscience Research*. 15 nov 2009;87(15):3267-76.
42. Huang J-Y, Wang Y-X, Gu W-L, Fu S-L, Li Y, Huang L-D, et al. Expression and function of myelin-associated proteins and their common receptor NgR on oligodendrocyte progenitor cells. *Brain Research*. févr 2012;1437:1-15.

43. Domeniconi M, Cao Z, Spencer T, Sivasankaran R, Wang KC, Nikulina E, et al. Myelin-Associated Glycoprotein Interacts with the Nogo66 Receptor to Inhibit Neurite Outgrowth. *Neuron*. juill 2002;35(2):283-90.
44. McKerracher L. Identification of Myelin-Associated Glycoprotein as a Major Myelin-derived Inhibitor of Neurite Growth. *Neuron*. 1994;7.
45. Montag, Giese, Bartsch. Montag 1994.pdf. *Neuron*. 1994;
46. Li C, Tropak M. Myelination in the absence of myelin associated glycoprotein. *Nature*. 1994;
47. Monaco S, Bonetti B, Ferrari S. Complement dependent demyelination in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N Engl J Med*.
48. Takatsu M, Hays AP, Latov N, Abrams GM, Nemni R, Sherman WH, et al. Immunofluorescence study of patients with neuropathy and IgM M proteins. *Annals of Neurology*. août 1985;18(2):173-81.
49. van den Berg LH, Hays AP, Nobile-Orazio E, Kinsella LJ, Manfredini E, Corbo M, et al. Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle & Nerve*. mai 1996;19(5):637-43.
50. Weiss M., Dalakas M., Lauter C., Willison H., Quarles R. Variability in the binding of anti-MAG and anti-SGPG antibodies to target antigens in demyelinating neuropathy and IgM paraproteinemia. *Journal of Neuroimmunology*. mars 1999;95(1-2):174-84.
51. McGarry R, Helfand S, Quarles R. Recognition of myelin-associated glycoprotein by the monoclonal antibody HNK-1. *Nature*. 1983;
52. Maisonobe T, Chassande B, Verin M, Jouni M, Leger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 juill 1996;61(1):36-42.
53. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, Thompson PD, Rothwell JC, Thomas PK, et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain*. 1996;119(3):789-99.
54. Svahn J, Petiot P, Antoine J-C, Vial C, Delmont E, Viala K, et al. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. mai 2018;89(5):499-505.
55. Magy L, Kaboré R, Mathis S, Lebeau P, Ghorab K, Caudie C, et al. Heterogeneity of Polyneuropathy Associated with Anti-MAG Antibodies. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:1-9.
56. Luigetti M, Conte A, Montano N, Del Grande A, Madia F, Lo Monaco M, et al. Clinical and pathological heterogeneity in a series of 31 patients with IgM-related neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*. août 2012;319(1-2):75-80.
57. Vanhoutte EK, Faber CG, Merkies ISJ. 196th ENMC international workshop: Outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies 8-10 February 2013, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. nov 2013;23(11):924-33.
58. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Troia AD, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. :8.

59. Galassi G, Tondelli M, Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P, Valzania F. Long-term disability and prognostic factors in polyneuropathy associated with anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) antibodies. *International Journal of Neuroscience*. 4 mai 2017;127(5):439-47.
60. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 8 févr 2000;54(3):615-615.
61. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucurohyl paragloboside. 1994;7.
62. Attarian S, Azulay JP, Boucraut J, Escande N, Pouget J. Terminal latency index and modi@ed F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies. *Clinical Neurophysiology*. 2001;7.
63. Capasso M, Torrieri F, Muzio AD, Angelis MVD, Lugaresi A, Uncini A. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Clinical Neurophysiology*. 2002;8.
64. Gesquière-Dando A, Delmont E, Launay M, Boucraut J, Attarian S. Are electrophysiological features related to disability in patients with anti-MAG neuropathy? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. févr 2017;47(1):75-81.
65. 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. *Journal of the Peripheral Nervous System*. mars 2010;15(1):1-9.
66. 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 Socie. *Journal of the Peripheral Nervous System*. sept 2010;15(3):185-95.
67. Caudie C, Kaygisiz F, Jaquet P, Petiot P. Les autoanticorps IgM anti-MAG par Elisa Bühlmann : apport diagnostique dans 117 neuropathies périphériques auto-immunes associées à une IgM monoclonale à activité anti-SGPG/SGLPG. *Ann Biol Clin*. 2006;64:7.
68. Launay M, Delmont E, Benaim C, Sacconi S, Butori C, Desnuelle C. Les polyneuropathies avec IgM monoclonale anti-MAG : étude descriptive clinique, biologique, électrophysiologique et anatomopathologique d'une cohorte de 13 patients. *Revue Neurologique*. déc 2009;165(12):1071-9.
69. Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Nakamura T, et al. Morphological Progression of Myelin Abnormalities in IgM-Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance AntiYMyelin-Associated Glycoprotein Neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(11):15.
70. Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Nakamura T, et al. Morphological Progression of Myelin Abnormalities in IgM-Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance AntiYMyelin-Associated Glycoprotein Neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(11):15.
71. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Neuromuscular Group*, éditeur.

Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 4 oct 2016 [cité 8 avr 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002827.pub4>

72. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Annals of Neurology*. nov 1996;40(5):792-5.
73. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *Journal of Neurology*. 1 oct 2002;249(10):1370-7.
74. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron J-M, 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. *Journal of Neurology*. 1995;243(1):34-43.
75. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle & Nerve*. juin 2001;24(6):778-86.
76. Huang-Xuan K, Leger JM, Ben Younes-Chennoufi A. Treatment of immune deficient neuropathies with intravenous polyvalent immunoglobulins. An open study of 16 cases. *La Revue neurologique*. 1993;
77. Leger JM, Younes-Chennoufi AB, Chassande B, Davila G, Bouche P, Baumann N, et al. Human immunoglobulin treatment of multifocal motor neuropathy and polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 nov 1994;57(Suppl):46-9.
78. Cook D, Dalakas M., Galdi A, Biondi D, Porter H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology*. 1990;
79. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology*. 1 févr 1997;48(2):321-8.
80. E Oksenhendler, Chevret S, Leger J-M. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *Journal of Neurology*.
81. Dyck P, Low P, Windebank A. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 1991;
82. Niermeijer JMF, Eurelings M, van der Linden MW, Lokhorst HM, Franssen H, Fischer K, et al. Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. 3 juill 2007;69(1):50-9.
83. Mariette X, Chastang C, Louboutin J-P, Leger J-M, Clavelou P, Brouet J-C. A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 juill 1997;63(1):28-34.

84. Mariette X, Brouet J, Chevret S. A randomised double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of α -interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
85. Leger J-M, Viala K, Nicolas G, Creange A, Vallat J-M, Pouget J, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 11 juin 2013;80(24):2217-25.
86. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Annals of Neurology*. mars 2009;65(3):286-93.
87. Gazzola S, Delmont E, Franques J, Boucraut J, Salort-Campana E, Verschueren A, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*. juin 2017;377:144-8.
88. Iancu Ferfoggia R, Guimarães-Costa R, Viala K, Musset L, Neil J, Marin B, et al. Long-term efficacy of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: RIMAG follow-up study: Long-term efficacy of rituximab in IgM. *Journal of the Peripheral Nervous System*. mars 2016;21(1):10-4.
89. Delmont E, Jeandel PY, Benaïm C, Rosenthal E, Fuzibet JG, Desnuelle C. Treatment with rituximab in patients with polyneuropathy with anti-MAG antibodies. *Journal of Neurology*. sept 2011;258(9):1717-9.
90. Niermeijer JMF, Eurelings M, Lokhorst HL, van der Pol W-L, Franssen H, Wokke JHJ, et al. Rituximab for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 sept 2009;80(9):1036-9.
91. Benedetti L, Briani C, Grandis M, Vigo T, Gobbi M, Ghiglione E, et al. Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin M. *Journal of the Peripheral Nervous System*. juin 2007;12(2):102-7.
92. Renaud S, Fuhr P, Gregor M. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. *Neurology*. 2006;
93. Renaud S, Gregor M, Fuhr P, Lorenz D, Deuschl G, Gratwohl A, et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle & Nerve*. mai 2003;27(5):611-5.
94. Pestronk A. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 avr 2003;74(4):485-9.
95. Kawagashira Y, Koike H, Ohyama K, Hashimoto R, Iijima M, Adachi H, et al. Axonal loss influences the response to rituximab treatment in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Journal of the Neurological Sciences*. janv 2015;348(1-2):67-73.
96. Al-Bustani N, Weiss MD. Marked and sustained improvement on nerve conduction study of anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy following rituximab therapy: Letters to the Editor. *Muscle & Nerve*. mars 2016;53(3):489-90.

97. Doneddu PE, Kazmi M, Samuel M, Mahdi-Rogers M, Hadden RDM. Deterioration of tremor after treatment with rituximab in anti-MAG neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*. févr 2017;373:344-5.
98. 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. *Journal of the Neurological Sciences*. oct 2014;345(1-2):224-7.
99. Broglio L, Lauria G. Worsening after rituximab treatment in anti-mag neuropathy. *Muscle & Nerve*. sept 2005;32(3):378-9.
100. Gironi M, Saresella M. Clinical And Immunological Worsening In A Patient Affected With Waldenstrom Macroglobulinemia And Anti-Mag Neuropathy After Treatment With Rituximab. *Haematologica*. 2006;
101. Stork ACJ, Notermans NC, Vrancken AFJE, Cornblath DR, van der Pol W-L. Rapid worsening of IgM anti-MAG demyelinating polyneuropathy during rituximab treatment: Letter to the Editor. *Journal of the Peripheral Nervous System*. juin 2013;18(2):189-91.
102. Blume G, Pestronk A, Goodnough LT. Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies: Improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology*. 1 août 1995;45(8):1577-80.
103. Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H, Van der Graaf Y, Teunissen LL, Jennekens FGI, et al. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology*. 1 nov 1996;47(5):1227-33.
104. Wilson HC, Lunn MPT, Schey S, Hughes RAC. Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mai 1999;66(5):575-80.
105. Niermeijer JMF, Eurelings M, Lokhorst HL. Neurologic and hematologic response to fludarabine treatment in IgM MGUS polyneuropathy. *Neurology*. 2006;
106. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guffanti A, Barbieri S, Carpo M, Cro L, et al. Peripheral neuropathy in IgM monoclonal gammopathy and waldenstrom's macroglobulinemia: A frequent complication in elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal component. *American Journal of Hematology*. janv 1994;45(1):25-31.
107. Luigetti M, Madia F, Conte A, Tonali P, Sabatelli M. Neuropathy with Predominant Small Fiber Involvement Associated with Abnormal Anti-MAG Titer. *Internal Medicine*. 2010;49(23):2627-9.
108. Kawagashira Y, Kondo N, Atsuta N, Iijima M, Koike H, Katsuno M, et al. IgM MGUS anti-MAG neuropathy with predominant muscle weakness and extensive muscle atrophy. *Muscle & Nerve*. sept 2010;42(3):433-5.
109. Rajabally YA, Delmont E, Hiew FL, Aubé-Nathier A-C, Grapperon A-M, Cassereau J, et al. Prevalence, correlates and impact of pain and cramps in anti-MAG neuropathy: a multicentre European study. *European Journal of Neurology*. janv 2018;25(1):135-41.
110. Bouchard C, Lacroix C, Plante V, Adams D, Chedru F, Guglielmi J-M, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1 févr 1999;52(3):498-498.

111. Delmont E. ENMG des neuropathies anti-MAG : intérêt diagnostique et corrélations cliniques. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. juin 2017;47(3):197.
112. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Annals of Neurology*. mars 2009;65(3):286-93.
113. Benedetti L, Zardini E, Briani C, Beronio A, Gastaldi S, Jarius S, et al. B-cell-activating factor in rituximab-treated patients with anti-MAG polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 nov 2011;82(11):1291-4.
114. Galassi G, Tondelli M, Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P, Valzania F. Long-term disability and prognostic factors in polyneuropathy associated with anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) antibodies. *International Journal of Neuroscience*. 4 mai 2017;127(5):439-47.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

ABSTRACT :

TITLE:

Descriptive study of a cohort of patients followed in Gironde for neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance with anti-MAG activity: clinical, electrophysiological aspects, management and therapeutic responses.

INTRODUCTION:

Paraproteinemic neuropathy associated with anti-MAG activity is a rare pathology characterized by distal paresthesias, proprioceptive ataxia and distal demyelinating neuropathy. Its therapeutic plan is still heterogeneous due to the significant variability of effectiveness for available treatments. Additional heterogeneous clinical and electrophysiological presentations have recently been reported. Our objectives were to describe a cohort of patients with anti-MAG neuropathy thanks to clinical, electrophysiological, biological, features and to evaluate our therapeutic plan and response to different treatments.

METHODS:

This monocentric, retrospective study focused on a population of patients followed in Gironde. They had been diagnosed with anti-MAG neuropathy following the completion of an ENMG showing peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance IgM and the positivity of anti-MAG antibodies. The clinical, electrophysiological, biological and therapeutic data of these patients were analyzed.

RESULTS: 47 patients were included with a mean follow-up of 3.8 years. The initial clinical presentation was atypical in 17.4% of our patients. The study of electroneuromyography revealed 61% patient with an "anti-MAG" pattern and 34.2% with a "CIDP" pattern. 78% of the patients were treated. Immunoglobulins and Rituximab were the most commonly used treatments with clinical efficacy respectively of 41.2% and 50%. Rituximab-responders patients had greater initial electrophysiological features. At the end of follow-up, 51.1% of our patients had a moderate to severe disability. These patients had more impaired initial electrophysiological features suggesting that they could be factors of poor prognosis

CONCLUSION: The anti-MAG neuropathy is an entity more heterogeneous clinical and electrophysiological phenotypes than previously known. The altered initial electrophysiological features could be factors of poor prognosis. This is the reason why they could be integrated to the discussion concerning the initiation of treatment.

**ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE COHORTE DE PATIENTS SUIVIS EN GIRONDE POUR
UNE NEUROPATHIE ASSOCIEE A UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE
SIGNIFICATION INDETERMINEE AVEC UNE ACTIVITE ANTI-MAG : aspects cliniques,
électrophysiologiques , prise en charge et réponse thérapeutique**

Introduction : La neuropathie dysglobulinémique associée à une activité anti-MAG est une pathologie rare caractérisée par des paresthésies distales, une ataxie proprioceptive et une atteinte démyélinisante distale dont la prise en charge thérapeutique reste encore hétérogène du fait de la grande variabilité d'efficacité des thérapeutiques proposées. Des présentations cliniques et électrophysiologiques plus hétérogènes ont récemment été rapportées. Nos objectifs visaient à décrire une cohorte de patients présentant une neuropathie anti-MAG, sur le plan clinique, électrophysiologique, biologique, et à évaluer notre prise en charge thérapeutique et la réponse aux différents traitements.

Matériel et méthodes: Cette étude monocentrique, rétrospective portait sur une population de patients suivie en Gironde dont le diagnostic de neuropathie anti-MAG avait été posé suite à la réalisation d'un ENMG montrant une neuropathie périphérique, associé à la présence d'une gammopathie monoclonale de type IgM dans un contexte de MGUS et à la positivité des anticorps anti-MAG. Les données cliniques, électrophysiologiques, biologiques et thérapeutiques de ces patients ont été analysées.

Résultats : 47 patients ont été inclus avec une durée moyenne de suivi de 3,8 ans. La présentation clinique initiale était atypique chez 17,4% de nos patients. Sur le plan électroneuromyographique, 61% avaient un pattern « anti-MAG » et 34,2% un pattern « PIDC ». 78% des patients ont été traités. Les immunoglobulines et le Rituximab étaient les traitements les plus utilisés avec une efficacité clinique chez respectivement 41,2% et 50% des patients. Les patients répondeurs au Rituximab avaient de meilleurs paramètres électrophysiologiques initiaux. En fin de suivi, 51,1% de nos patients présentaient un handicap modéré à sévère. Ces patients avaient des paramètres électrophysiologiques initiaux plus altérés suggérant qu'ils pourraient constituer des facteurs de mauvais pronostic.

Conclusion: La neuropathie anti-MAG peut donc revêtir des phénotypes cliniques et électrophysiologiques hétérogènes. Les paramètres électrophysiologiques initiaux altérés pourraient constituer des facteurs de mauvais pronostic, et pourraient, à ce titre, participer à la discussion quant à l'introduction d'un traitement.

DISCIPLINE : Neurologie

MOTS CLES : Anticorps anti-MAG, neuropathie démyélinisante, gammopathie monoclonale de type IgM, immunoglobulines, Rituximab, échanges plasmatiques

UFR :
Université de Bordeaux Segalen – UFR des Sciences Médicales
146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex