HAL
open science

Neuropathies sensitives et anticorps anti-argonautes : étude d'un nouveau biomarqueur de dysimmunité neurologique

Pierre-Baptiste Vallayer

To cite this version:

Pierre-Baptiste Vallayer. Neuropathies sensitives et anticorps anti-argonautes : étude d'un nouveau biomarqueur de dysimmunité neurologique. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03595538

HAL Id: dumas-03595538

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03595538

Submitted on 3 Mar 2022

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.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT D'ÉTUDE EN MÉDECINE

Par

Pierre-Baptiste VALLAYER

Présentée et Soutenue Publiquement le : 30 septembre 2021

NEUROPATHIES SENSITIVES ET ANTICORPS ANTI-ARGONAUTE : ÉTUDE D'UN NOUVEAU BIOMARQUEUR DE DYSIMMUNITÉ NEUROLOGIQUE

Directeur de Thèse : Monsieur Jean-Philippe CAMDESSANCHE, Professeur, CHU de Saint-Etienne (Neurologie)

Président du Jury : Monsieur Marc ANDRE, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand (Médecine Interne Gabriel Montpied)

Membres de Jury : Monsieur Marc RUIVARD, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand (Médecine Interne Estaing) ; Madame Anne-Laure KAMINSKY, Docteur, CHU de Saint-Etienne (Neurologie)

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT D'ÉTUDE EN MÉDECINE

Par

Pierre-Baptiste VALLAYER

Présentée et Soutenue Publiquement le : 30 septembre 2021

NEUROPATHIES SENSITIVES ET ANTICORPS ANTI-ARGONAUTE : ÉTUDE D'UN NOUVEAU BIOMARQUEUR DE DYSIMMUNITÉ NEUROLOGIQUE

Directeur de Thèse : Monsieur Jean-Philippe CAMDESSANCHE, Professeur, CHU de Saint-Etienne (Neurologie)

Président du Jury : Monsieur Marc ANDRE, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand (Médecine Interne Gabriel Montpied)

Membres de Jury : Monsieur Marc RUIVARD, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand (Médecine Interne Estaing) ; Madame Anne-Laure KAMINSKY, Docteur, CHU de Saint-Etienne (Neurologie)

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **FOGLI** Anne
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE	: **HENRARD** Pierre
PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA	
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES : **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN : **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE : **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe -

CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques -

DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM.

LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert -

PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle -

MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre -

SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOUX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale Option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes

M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé Et Prévention
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et De la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie

Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
M.	GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M.	LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M.	MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale

2ème CLASSE

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine

M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale

Remerciements et Dédicaces :

A mes maîtres et membres de jury :

Monsieur le Professeur Marc André, Président du Jury, qui a permis cette étroite collaboration médecine interne- neurologie, clermontoise-stéphanoise, pour conduire mon projet à terme. Merci d'avoir accepté de présider ma thèse.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Camdessanché, Directeur du Jury, qui m'a donné l'envie depuis l'externat de m'intéresser à cette super discipline qui me plaira tout au long de ma carrière. Ce fut un réel plaisir de revenir aux sources stéphanoises pendant 6 mois passés bien trop vite. Veuillez recevoir mon entière gratitude.

Monsieur le Professeur Marc Ruivard, merci pour votre enseignement toujours très pertinent au cours de ces 4 années, et d'avoir accepté de participer à mon jury. Veuillez recevoir toute ma gratitude.

Madame le Docteur Anne-Laure Kaminsky, pour sa pédagogie et son empathie, ses explications sur le monde nébuleux de l'électromyogramme, les visites dans les unités COVID. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury.

A mes amis du début stéphanois :

Sylvain « Poiny » depuis la P1 et la salle Watson et Crick (existe-t-elle toujours), Nico et les parties de golf effrénées, et Charles mon « cousinet ». Merci pour ces 5 années de bonheur.

A mes amis de la seconde D4 : Ugo, Justine, Ségolène, Simon, Pauline, Mathilde pour les bonnes tranches de rire aux pauses café à la BU, et encore maintenant avec les avis farfelus sur la conversation. Et bien sûr Charlinne, future radiologue ardéchoise et mère de famille, une personne extraordinaire sur qui je sais que je pourrais toujours compter malgré les kilomètres.

A mes collègues et amis co-internes :

A Antho, Alex, Alexis, Louns, Callyane avec qui j'ai retourné Moulins City dans cet internat en feu, soirées costumées, les week-ends en campagne ou au ski.

A Olivier « l'expert des semelles et du Nesquik », Aurore, Cam, Marquinhos, Flo « l'expert en fibromyalgie » et Elodie qui m'ont fait découvrir la vie au CHU, les longues journées de travail (de biblio et de cotation) et les bonnes adresses clermontoises.

A Xav (18 mois de vie commune), Marine « La Bauge », Ludo, Alan « la Gauf » et Morgane « Momo », pour avoir supporté mes goûts musicaux et mes préférences footballistiques (que j'assume totalement), entre deux dosages de PCT et gestes techniques en musique (méthode testée et approuvée).

A Vincent « le rageux du sud », « Lady Middle Finger » Anaïs, Jordan « Nounou », « Queen » Jojo, Louis « Mister Braun », pour un stage inoubliable entre patients VIH et Covidiens, transferts en réa et biopsie ostéomédullaire, Monopoly et club lecture.

A Léna « 51115 », Daniel « le paki guitariste », Giordano, Wernouze « le néphrologue refoulé », Apo « la belge violoniste », Islane « fan de curares et de café » et Marie « psytrans-addict », pour mon intoxication hyperaigue au café, leur aide aux poses de KT, les concerts de musique improvisés et les soirées jeux de société (que j'espère renouveler).

A Antoine « sosie vocal officiel de Jean C. », Mél «la siffleuse trop cute », « DJ Maman » Rosatto, Julien « les petits bouchons », Dom et le café à la vinaigrette, pour le retour à la maison chez les neuneus, pour m'avoir initié aux habitus médicales covidiennes stéphanoises, la faradisation, les ponctions lombaires qui ne se passent pas toujours bien et aux patients qui rentrent de leur propre chef chez eux. Merci à toute l'équipe de recherche du laboratoire pour leur aide essentielle dans l'aboutissement de ce travail.

A « Bébé » Solène et Camilia « l'antipass », pour m'avoir sensibilisé à l'importance d'une bonne volémie et aux soirées mémorables de l'Euro et karaoké.

A mes parents, Claudine et Michel, et mes sœurs Cynthia et Ophélie qui ont toujours été présents et m'ont soutenu depuis 29 ans déjà, malgré les kilomètres et les épreuves de la vie.

Table des matières :

Liste des tableaux et figures

Liste des abréviations

I. Introduction…… 18

A. Description clinique des neuropathies périphériques……. 18

B. Description des ganglionopathies……20

C. Fonction de la protéine argonaute……21

D. Caractérisation d'anticorps anti-Ago……22

II. Matériel et Méthodes……...23

A. Design de l'étude……..23

B. Recueil des données……..25

C. Analyse des données…….25

III. Résultats……..26

A. Données générales……....26

B. Comparaison des patients avec ganglionopathie……..28

1. Epidémiologie……28

2. Données cliniques……..30

3. Données électrophysiologiques……..32

4. Sur le plan thérapeutique……33

5. Modélisation multivariée……36

IV. Discussion……..37

A. Caractéristiques de la ganglionopathie avec présence d'anticorps anti-Ago1……....37

B. Comparatif avec la ganglionopathie du syndrome de Gougerot-Sjögren……39

C. Comparatif avec la ganglionopathie anti-FGFR3……40

V. Conclusion……...41

VI. Références……..42

VII. Annexes……45

VIII. Serment d'Hippocrate……..64

IX. Résumé……...66

Liste des tableaux et figures :

TABLEAUX

Tableau I : Distribution clinicopathologique des patients testés

Tableau II : Comparatif des patients présentant une ganglionopathie Ago1 positif versus négatif – Épidémiologie

Tableau III : Comparatif des patients présentant une ganglionopathie Ago1 positif versus négatif – Clinique

Tableau IV : Comparatif des patients présentant une ganglionopathie Ago1 positif versus négatif – Données électrophysiologiques

Tableau V : Traitements immunomodulateurs et leurs effets chez les patients avec une NNS

FIGURES

Figure 1 : Modes d'action du complexe RISC

Figure 2 : Distribution des patients avec neuropathie périphérique, répartis par type de neuropathie en fonction de leur statut Ago1+ ou Ago1-.

Liste des Abréviations

Ago : Argonaute

ANCA : Anticorps anti-nucléaire des polynucléaires neutrophiles.

ENMG : Electroneuromyogramme

FGFR3 : Récepteur 3 de facteur de croissance des fibroblastes

IC : Intervalle de confiance

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

INCAT-S : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment sensitive

MI : Membres inférieurs

MS : Membres supérieurs

MRS : Score de Rankin modifié

Nb : Nombre

NN-Se : Neuronopathy Score

NP : Neuropathie périphérique

NPF : Neuropathie des petites fibres

ONLS : Overall Neuropathy Limitations Scale

PIDC : Polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

RISC: RNA-induced silencing complex

SGS: Syndrome de Gougerot-Sjögren

I. Introduction :

A. Description clinique des neuropathies périphériques :

La neuropathie périphérique est une entité nosologique résultant d'une lésion du système nerveux périphérique (racines, plexus, nerfs) avec des manifestations très hétérogènes, fréquemment rencontrée en neurologie et en médecine interne. Son expression est souvent complexe, de diagnostic difficile, avec de nombreuses causes possibles. Elle regroupe des pathologies extrêmement fréquentes telles que les neuropathies diabétiques, le syndrome du canal carpien, ou des causes beaucoup plus rares telles que les neuropathies ataxiantes **(1)**. Les étiologies sont très diverses : métaboliques, carentielles, toxiques, iatrogènes et, plus rarement, dysimmunitaires, génétiques, infectieuses, mécaniques, tumorales ou paranéoplasiques. Dans le cadre d'une même maladie, l'expression périphérique neurologique de la pathologique n'est de plus pas exclusive. Ainsi, un patient avec un syndrome de Gougerot-Sjögren par exemple peut présenter une neuropathie des petites fibres, une neuropathie ataxiante ou une ganglionopathie alors que la neuropathie diabétique peut s'exprimer par tout type de neuropathie.

Il existe cinq grands groupes de neuropathies distinguables par le mode d'installation et d'évolution de la neuropathie, dont la clinique est corrélée au diamètre de la fibre nerveuse atteinte ainsi que le type d'atteinte : axonale, myélinique ou mixte (**2**) :

- **Neuropathie longueur-dépendante ou polyneuropathie distale symétrique** : neuropathie périphérique liée principalement à la dégénérescence neuronale rétrograde neuronale (dying-back). Il s'agit de l'entité la plus fréquente car elle résulte principalement du diabète ou du syndrome métabolique lié à l'obésité. Elle est le plus souvent symétrique,

avec par définition une atteinte distale initiale, d'évolution lente et en chaussette. Elle sera longtemps sensitive pure avec que le contingent moteur ne soit touché.

- **Mononeuropathie multiple** : elle touche plusieurs nerfs isolés, par infarcissement nerveux lié généralement à une cause mécanique ou ischémique (vascularite associée aux ANCA, vascularite infectieuse, syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, lupus, cryoglobulinémie).
- **Polyradiculoneuropathie :** elle se caractérise par une atteinte proximale et distale simultanée (polyradiculonévrite aigue du syndrome de Guillain-Barré ou du syndrome de Miller-Fisher), associé généralement à une atteinte motrice.
- **Neuropathie des petites fibres** : atteinte uniquement thermoalgique dont la manifestation classique est la sensation de « pieds brûlants ». Le diagnostic est affirmé par la réduction du nombre des petites fibres nerveuses (fibres Aδ et C), à la biopsie cutanée, ou lors d'enregistrement des potentiels évoqués nociceptifs **(3).** Elle peut être liée à une cause génétique, inflammatoire, génétique, toxique, infectieuse ou idiopathique dans 50% des cas **(4)**. L'électroneuromyogramme, examen diagnostic par excellence des neuropathies périphériques, est attendu normal car il n'explore que les grosses fibres nerveuses myélinisées.
- **Neuronopathie sensitive ou ganglionopathie (NNS)** : polyneuropathie sensitive ataxiante (par une atteinte distale sévère fréquente), le plus souvent avec des déficits non longueur dépendant (donc une atteinte le plus souvent non distale), asymétriques ou généralisés. Un début au niveau des membres supérieurs est possible. Elle peut également comporter une dysautonomie, une atteinte trigéminée. Des cas avec une atteinte cérébelleuse sont

également décrits, mais qui correspondent à une atteinte sensitive des voies spino-cérébelleuses (**1**).

B. Description des ganglionopathies :

Elles correspondent à la destruction neuronale dans le ganglion rachidien postérieur, où se situe le corps du neurone sensitif, d'où l'absence d'atteinte motrice. Elle est le plus souvent associées à des causes auto-immunes, des atteintes paranéoplasiques (anticorps anti-Hu ou anti-CV2/CRMP5) ou toxiques, mais il existe aussi des formes dites idiopathiques, pour lesquelles une dysimmunité est suggérée **(Annexe I)**.

Un score permet d'identifier plus facilement les neuropathies périphériques rentrant dans ce cadre nosologique : le Score NNS (NN-Se) qui repose sur 5 items pondérés pour retenir le diagnostic (positif si supérieur à 6,5, sur un total de 12,7) **(Annexe II)**. Il reprend les composantes à la fois cliniques et électriques de cette neuropathie, avec une exclusion des neuropathies avec une atteinte motrice bien présente (**5**). Le liquide cérébrospinal montre souvent un profil inflammatoire, mais est souvent aspécifique et peut être normal.

Le traitement de cette entité n'est encore pas codifié de par sa faible prévalence au sein des neuropathies périphériques et sa proportion importante de cas idiopathiques. Il repose essentiellement sur le traitement étiologique (paranéoplasique, syndrome de Gougerot-Sjögren, carence vitaminique…). En cas de ganglionopathie paranéoplasique, le traitement du cancer ne permet en général pas la rémission de la ganglionopathie, du fait de la destruction des corps

cellulaires. Un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur le plus précoce possible semble nécessaire pour juguler la perte neuronale et permettre une récupération (**6)**.

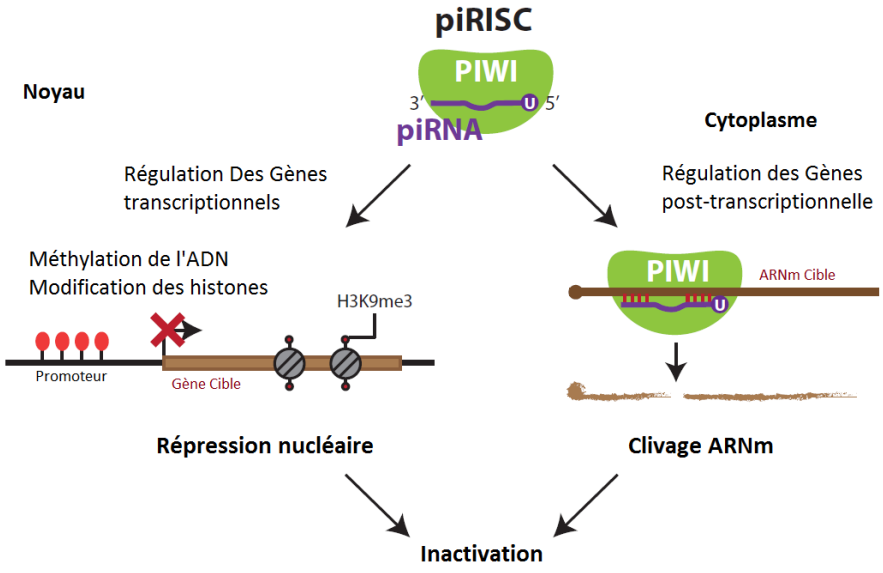
Il existe à l'heure actuelle toujours des ganglionopathies pour lesquelles les anticorps cible ne sont toujours pas identifiés, près de 50% (**7),** et qui pourraient avoir une implication physiopathologique dans la neuropathie et ainsi conduire à un traitement immunoactif adapté en fonction de la cible immunologique. La recherche clinique porte actuellement sur le screening protéique (sérique et du liquide cérébrospinal) des patients atteints pour rechercher des cibles potentielles pathologique. C'est de cette manière qu'a été décrit un anticorps dirigé contre le récepteur 3 de facteur de croissance des fibroblastes (anti-FGFR3) qui est impliqué dans le développement neuronal, pour lequel les études ont déjà bien identifié les caractéristiques des patients porteurs de ce biomarqueur (**8)**.La même méthodologie a permis l'identification d'une nouvelle cible cellulaire potentiellement exprimée dans les noyaux des neurones et impliqué dans les neuropathies dysimmunes, la protéine argonaute (Ago) (**9)** et de son anticorps associé (**10)**.

C. Fonction de la protéine argonaute (Ago) :

Elle est un composant-clé du complexe inhibant les ARN (RNA-induced silencing complex ou RISC), et est présente dans tous les tissus de l'organisme. Elle agit par une activité catalytique sur les microARN (miARN) et les petits ARN interférents (siRNA) (**11)**. Ce complexe est essentiellement localisé dans le compartiment cytoplasmique mais aussi identifié dans le cytoplasme nucléaire (**12-13)**.

Par la localisation nucléaire, le complexe va agir en réprimant les gènes via méthylation de l'ADN ou modification de l'histone **(Figure 1)**. Lorsqu'il se situe dans le cytoplasme, il possède une activité post transcriptionnelle en clivant l'ARN messager cible **(13)**. Il s'agit une famille de 4 protéines : Ago1, Ago2, Ago3 et Ago4.

Figure 1. Modes d'action du complexe RISC (13)



Récemment a été mis en évidence un anticorps ciblant la protéine nucléaire argonaute ou Ago (**10**).

D. Caractérisation d'anticorps anti-Ago :

Ces anticorps sont reconnus depuis longtemps, mis en évidence dans des maladies auto immunes telles que le lupus érythémateux disséminé, la sarcoïdose, la sclérodermie ou le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) (**14**).

Il s'agit d'un biomarqueur potentiellement utilisable dans la caractérisation d'une dysimmunité, par son activité mise en évidence au niveau neuronal. (**8-9)**.

Dans ce travail, nous allons donc définir l'atteinte neurologique associée à la présence des anticorps anti-Ago, du point de vue épidémiologique, toute neuropathie confondue, puis nous concentrer sur les aspects clinicobiologiques et électrophysiologiques dans les neuronopathies sensitives pour sortir des caractéristiques spécifiques associées à cet autoanticorps.

II. Matériel et Méthodes :

A. Design de l'étude :

L'étude rétrospective cas contrôle multicentrique internationale s'est reposée sur la base de données de sérothèque NeuroBioTech Biobank (Hospices Civils de Lyon BRC, France, AC-20131867, NFS96-900 ; et CRB42 CHU Saint-Etienne, France, AC2018-3372, NFS96-900, N° de collection DC-2010-1108). Les données ont en partie été récupérées des patients déjà inclus dans l'étude sur l'anticorps anti-FGFR3 (**8)**. L'accord de chaque patient a été recueilli par consentement écrit. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne (IRBN742021/CHUSTE, N°2014-27).

Les échantillons de sang ont été prélevés entre octobre 1998 et janvier 2021. Seuls les échantillons provenant de patients avec une neuropathie sensitive pure ont été sélectionnés rétrospectivement pour conduire l'étude. Le dosage d'anti-Ago a été effectué chez des patients présentant les critères de ganglionopathie (tel que précédemment décrit (**15)**), ainsi que d'autres neuropathies

périphériques (polyradiculonévrite démyélinisante chronique, neuropathie des petites fibres, autres neuropathies) comme contrôle.

Le dosage de l'anticorps anti-Ago1 a été effectué tel que décrit dans le travail précédent (**10)**.

Pour étudier la spécificité et la prévalence de cet anticorps, des patients avec contexte auto-immun (sérologique isolé des critères diagnostiques de maladie auto-immune) ont également été inclus à partir de la sérothèque, ainsi que des patients donneurs du sang sains.

Cent trente-deux patients atteints d'une ganglionopathie (avec un NN-Se positif) ont été testés en ELISA, dont 71 avec un contexte dysimmun (présence d'autoanticorps ou avec une maladie auto-immune), 47 n'avaient pas de dysimmunité et les renseignements n'étaient pas disponibles pour 14 patients.

Trois cent trente et un patients avec neuropathie périphérique « non-ganglionopathie » ont également été testés, 116 avec une PIDC, 80 avec une neuropathie des petites fibres et 105 avec une neuropathie périphérique non étiquetée, avec une atteinte sensitivomotrice.

L'anticorps anti-Ago étant présent dans certaines maladies auto-immunes sans neuropathie périphérique, 274 patients (87 Lupus, 146 SGS et 41 autres connectivites) ont été testés.

Tous les sérums inclus des patients de la base ont été testés anti-Ago1 par deux techniques d'identification des anticorps : immunoprécipitation avec spectrométrie de masse puis confirmé par test ELISA telles que décrites dans les études précédentes (**10)**.

B. Recueil des données :

Les données ont été récupérées à partir de l'étude sur les neuropathies associées aux anticorps anti-FGFR3 (patients positifs ou négatifs) ou le cas échéant un questionnaire de renseignements cliniques a été envoyé à chaque neurologue référent pour les patients Ago1+ **(Annexe III)**. Il comporte des données épidémiologiques, cliniques (lors du premier examen, du dernier examen si disponible), biologiques, anatomopathologiques (biopsie des glandes salivaires, de nerf). Les patients étaient décrits avec une neuronopathie si le NN-Se était supérieur à 6,5. La caractérisation de la neuropathie était laissée à la discrétion du neurologue référent, et le cas échéant discutée avec les principaux investigateurs. L'évaluation de l'efficacité des traitements des ganglionopathies était effectuée par l'échelle de Rankin modifié (MRS), avant, pendant et après traitement.

C. Analyse des données :

Les différents critères d'évaluation ont été comparés statistiquement entre les deux effectifs à l'aide du logiciel MedCalc. Les tests paramétriques ont été effectués par test de Kruskall Wallis et les tests non paramétriques par test du chi². La valeur seuil de significativité a été fixée à $p=0,05$. L'analyse multivariée a été effectuée par régression logistique avec une méthode d'entrée du modèle « Enter » et « Backward ».

III. Résultats

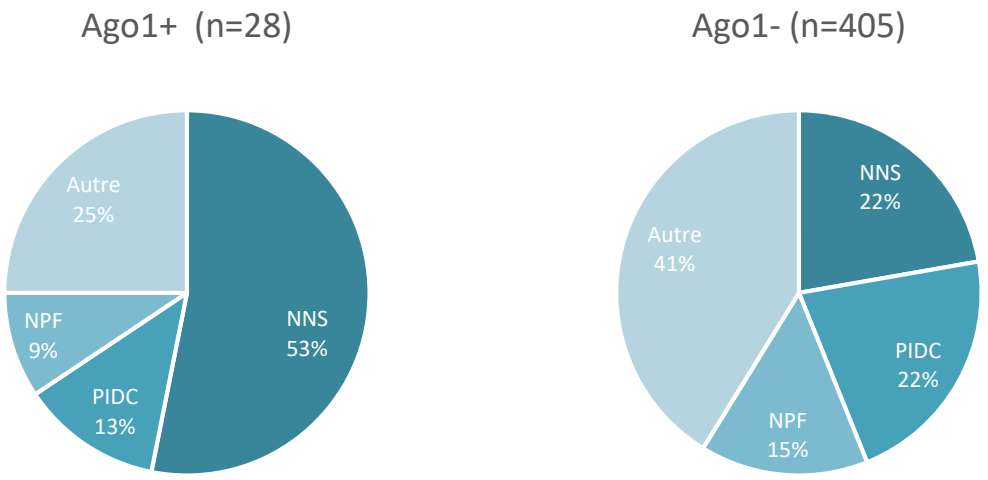
A. Données générales :

Neuf cent un patients (433 neuropathies périphériques, 274 patients avec maladie auto-immune sans neuropathie périphérique, 78 avec une pathologie neurologique centrale et 116 sujets sains) ont été dépistés pour l'anticorps anti-Ago1, 49 sérums étaient positifs (5,8%) au total. Aucun des 116 sujets sains n'était positif. Sur les 132 patients atteints de NNS, 17 (12,9%) étaient anti-AGO1 positifs et sur les 301 patients atteints de neuropathies non-NNS, 11 (3,7%) étaient anti-AGO1 positifs dont 4 (3,6%) sur 116 PIDC, 3 (3,8%) sur 80 NPF, et 4 (4,0%) des 105 patients atteints d'autres types de neuropathies périphériques. Sur les 274 patients atteints de maladies auto-immunes, 16 (5,8%) étaient anti-AGO1 positifs dont 6 (7,4 %) des 87 lupus, 8 (5,8 %) des 146 SGS, et 2 (5,1%) des 41 autres patients atteints d'autres types de maladies auto-immunes. Ainsi, la fréquence des sujets positifs aux anticorps anti-AGO1 était significativement plus élevée dans la cohorte des NNS par rapport aux neuropathies non NNS (p=0,001), aux patients atteints de maladies auto-immunes (p=0,02) et aux donneurs sains (p=0,0001). En considérant les neuropathies périphériques séparément (figure 1), la fréquence des sujets anti-AGO1 positifs était plus élevée dans la cohorte NNS que dans celle des NPF (p=0,03), des PIDC (p=0,01), des autres neuropathies périphériques (p=0,02) et des SGS (p=0,009). Il n'y avait en revanche aucune différence significative avec les lupus.

Tableau I. Distribution clinicopathologique des patients testés

Diagnostic	Patients Ago1 positifs	Patients Ago1 négatifs	Total
NP	28 (6,9%)	405 (93,1%)	433
NNS	17 (12,8%)	115 (87,2%)	132
PIDC	4 (3,4%)	112 (96,6%)	116
NPF	3 (3,8%)	77 (96,2%)	80
Autre	8 (3,6%)	213 (96,4%)	221
Maladies auto-immunes	16 (5,8%)	258 (94,2%)	274
SGS	8 (5,5%)	138 (94,5%)	146
Lupus érythémateux disséminé	6 (6,9%)	81 (93,1%)	87
Autre	2 (5,5%)	34 (94,5%)	36
Pathologies neurologiques centrales	5 (6,4%)	73 (93,6%)	78
Sujets sains	0	116 (100%)	116
Total	49 (5,4%)	852 (94,6%)	901

Figure 2. Distribution des patients avec neuropathie périphérique, répartis par type de neuropathie en fonction de leur statut Ago1+ ou Ago1-



B. Comparaison des patients avec ganglionopathie :

1. Epidémiologie (Tableau II) :

L'âge moyen de début de la NNS avec anticorps anti-Ago1 était de 50 ans (p=0,71), avec une prédominance féminine non significative (71% Ago1+ versus 59% Ago1-, p=0,37). Il n'existait pas de différence entre les deux groupes dans le mode d'installation, majoritairement progressif (59% Ago1+ Vs 67 % Ago1-, p=0,52).

Concernant la présence d'une maladie auto-immune associée, le SGS était plus fréquent chez les patients anti-AGO1 positifs que chez les patients négatifs (6/8 (75%) vs 12/28 (43%), p=0,01). En revanche, il n'y avait aucune différence de fréquence pour les lupus ou les autres maladies auto-immunes associées. Parmi les 17 patients AGO1-positifs, aucune maladie auto-immune systémique ou aucun autoanticorps n'avait été mis en évidence pour 5 patients.

Tableau II. Comparatif des patients présentant une ganglionopathie Ago1 positif versus négatif Epidémiologie			
	Ago1 positif	**Ago1 négatif**	**P-value**
Nb	**17**	**115**	
Caractéristiques cliniques au début de la neuropathie			
Age – médian (25ème -75ème percentile)	50 (42,5-54,2)	49,5 (37,1-61)	0,71
Sexe - F/H (% of F)	12/5 (71%)	62/43 (59%)	0,37
Rapidité d'installation – Nb (%)			
Aigue	3/17 (18%)	8/79 (10%)	0,38
Subaiguë	4/17 (24%)	18/79 (23%)	0,95
Progressive	10/17 (59%)	53/79 (67%)	0,52
Maladies auto-immunes associées- Nb (%)			
Syndrome de Gougerot-Sjögren	6/8 (75%)	12/28 (43%)	**0,01**
Lupus érythémateux diffus	0/8 (0%)	3/28 (11%)	0,47
Autre	2/8 (25%)	13/28 (46%)	0,90
Total	8/17 (47%)	28/101 (28%)	0,11
Autoanticorps sans maladie auto-immune - Nb (%)	4/17 (24%)	31/101 (31%)	0,55
Anti-Ago1 - Nb de positif sans maladie auto-immune ou autoanticorps	5/17 (29%)	-	
Anti-FGFR3 - Nb de positifs (%)	4/12 (33%)	38/111 (34%)	0,80
Autres maladies associées - Nb (%)			
Cancer	2/17 (12%)	7/101 (7%)	0,49
Diabète	0/17 (0%)	7/101 (7%)	0,27

2.Données cliniques (Tableau III) :

Les neuronopathies sensitives recrutées (qu'elles soient anti-Ago1 positive ou négative) se traduisaient cliniquement par une neuropathie douloureuse (59%Ago1+ Vs 47% Ago1-), ataxiante (67% Vs 61%), avec des paresthésies (94% Vs 79%), touchant généralement les 4 membres (65% Vs 55%).

Le NN-Se était significativement plus élevé chez les patients anti-AGO1 positifs (médiane 12,2 [IQR : 11-12,7] vs 11,0 [8,2-11], p= 0,004). L'atteinte sensitive à tous les modes (protopathique et thermoalgique) est majoritaire dans les deux groupes (82% Ago1+ Vs 72% Ago1-, p=0,32). L'atteinte de la face est significativement plus présente chez les patients Ago1+ (8/17 47%, p= 0,01), avec une aréflexie globale (13/17, 76 % p=0,01). La dysautonomie est peu présente (31% Vs 22%, p=0,45).

Tableau III. Comparatif des patients présentant une ganglionopathie Ago1 positif versus négatif Clinique			
	Ago1 positif	**Ago1 négatif**	**P-value**
A. Caractéristiques cliniques au début d'installation de la neuropathie			
Symptômes exprimés par le patient - Nb (%)			
Paresthésies/Dysesthésie	16/17 (94%)	60/76 (79%)	0,15
Douleur	10/17 (59%)	36/76 (47%)	0,40
Ataxie	10/15 (67%)	46/76 (61%)	0,66
Topographie des symptômes rapportés - Nb (%)			
Membres inférieurs uniquement	3/17 (18%)	27/77 (35%)	0,17
Incluant les membres supérieurs	11/17 (65%)	42/77 (55%)	0,45
Asymétrie	9/17 (53%)	32/73 (44%)	0,50
B. Caractéristiques cliniques au développement complet de la neuropathie			
Délai- médian (25ème-75ème percentile)	2 (0,3-9,8)	3,1 (1-6)	0,65
NN-Se - médian (25ème -75ème percentile)	12,2 (11-12,7)	11 (8,2-11)	**0,004**
Symptômes rapportés par le patient - Nb (%)			
Paresthésies	15/17 (88%)	59/76 (78%)	0,33
Dysesthésie	12/17 (71%)	39/76 (51%)	0,15
Douleur	9/17 (53%)	38/76 (50%)	0,83
Topographie des symptômes rapportés - Nb (%)			
Membres inférieurs uniquement	0/17 (0%)	12/76 (16%)	0,08
Incluant les membres supérieurs	17/17 (100%)	63/76 (83%)	0,07
Asymétrie	8/17 (47%)	34/76 (45%)	0,86
Signes cliniques à l'examen clinique - Nb (%)			
Sensibilité thermoalgique atteinte exclusivement (fibres amyélinisées)	1/15 (7%)	3/74 (4%)	0,40
Sensibilité protopathique atteinte (Fibres myélinisées)	3/15 (20%)	18/74 (24%)	0,56
Atteinte thermoalgique et protopathique simultanée	14/17 (82%)	53/74 (72%)	0,32
Atteinte de la face	8/17 (47%)	14/75 (19%)	**0,01**
Atteinte du tronc	5/16 (31%)	15/75 (20%)	0,33
Ataxie des membres supérieurs	13/16 (81%)	43/74 (58%)	0,09
Ataxie des membres inférieurs	14/16 (88%)	53/74 (72%)	0,19
Aréflexie globale	13/17 (76%)	29/75 (39%)	**0,01**
Dysautonomie	5/16 (31%)	17/76 (22%)	0,45

3.Données électrophysiologiques (Tableau IV) :

Concernant l'atteinte motrice, il n'existe pas de différence entre les deux échantillons. Les nerfs moteurs sont étaient très peu touchés (79,7% de nerfs avec un tracé enregistrement normal non pathologique chez les Ago1 +, 77,4% chez les Ago1-). En revanche, concernant l'atteinte sensitive, les patients Ago1+ présentaient une abolition plus marquée des amplitudes aux membres inférieurs (2,6 µV ± 0,4 (72,1%) Vs 1,8 µV ± 0,2 (55,9%), p=0,046). Le nombre d'amplitudes sensitives anormales (p=0,19) et abolies (p=0,11) aux membres supérieurs ne présente pas de différence significative.

Tableau IV. Comparatif des patients présentant une ganglionopathie Ago1 positif versus négatif Données électrophysiologiques

	Ago1 positif	Ago1 négatif	P-value
Résultats électrophysiologiques (ENMG)			
Délai - Année moyenne ± Écart type	7,1 ± 2,3	6,4 ± 0,8	0,58
Conduction nerfs sensitifs - Nb moyen ± Écart type (% moyen)			
MS			
Nb de nerfs testés	5,4 ± 0,3	4,8 ± 0,2	0,17
Nombre d'amplitudes sensitives anormales	4,9 ± 0,3 (91,7%)	4,2 ± 0,2 (86,6%)	0,19
Nombre d'amplitudes sensitives abolies	2,6 ± 0,5 (50%)	1,8 ± 0,2 (38,8%)	0,11
MI			
Nb de nerfs testés	3,5 ± 0,3	3,1 ± 0,1	0,17
Nombre d'amplitudes sensitives anormales	3,2 ± 0,3 (88,2%)	2,6 ± 0,2 (83,2%)	0,06
Nombre d'amplitudes sensitives abolies	2,6 ± 0,4 (72,1%)	1,8 ± 0,2 (55,9%)	**0,046**
Conduction nerfs moteurs (tous les membres) - Nb moyen ± Écart type (% moyen)			
Nb de nerfs testés	5,3 ± 0,6	6,2 ± 0,2	0,20
Nb de nerfs normaux	4,6 ± 0,6 (79,7%)	4,8 ± 0,2 (77,4%)	0,59
Nb de nerfs avec un tracé axonal	0,5 ± 0,2 (10%)	0,6 ± 0,1 (8,9%)	0,85
Nb de nerfs avec un tracé de démyélinisation	0,1 ± 0,1 (1,9%)	0 ± 0 (0,7%)	0,08
Nb de nerfs avec une atteinte mixte (axonale et démyélinisante)	0,4 ± 0,2 (8,4%)	0,8 ± 0,1 (13,1%)	0,20

4. Sur le plan thérapeutique (Tableau V) :

Concernant le traitement, les patients NNS anti-AGO1 positifs ont reçu un traitement immunomodulateur plus souvent que les patients anti-AGO1 négatifs (15/16 [94%] vs 42/77 [55%], p=0,004, Tableau 5). Pour les patients traités, les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) et d'autres traitements immunomodulateurs comme le rituximab ou les échanges plasmatiques ont été plus fréquemment utilisés chez les patients NNS anti-AGO1 positifs que chez les négatifs. Nous avions ensuite observé l'effet de la thérapie immunomodulatrice d'abord en évaluant l'évolution globale du score clinique de la Modified Rankin Scale (MRS). Avant traitement, le MRS était significativement plus élevé chez les patients SNN anti-AGO1 positifs que chez les patients NNS anti-AGO1 négatifs (3,5 ± 0,3 vs 2,4 ± 0,2, p=0,004). Aucune différence significative n'a été observée dans le MRS après la fin du traitement (2,9 ± 0,3 vs 2,5 ± 0,2, p=0,24). Cependant, le MRS a significativement diminué dans le groupe de patients NNS anti-AGO1 positifs (p=0,02) et n'a pas été modifié dans le groupe de patients anti-AGO1 négatifs (p=0,76).

Ces changements de MRS ont été vérifiés par une analyse multivariée (ANOVA à mesures répétées) qui a confirmé la différence entre les deux groupes de patients NNS (p=0,01) et a montré qu'il y avait une différence entre les MRS avant et après le traitement (p=0,01) et que cette différence était liée à la présence d'anticorps anti-AGO1 (p=0,004).

Pour approfondir ces premiers résultats, nous avons évalué l'évolution du MRS chez chaque patient. Ainsi, le pourcentage de patients pour lesquels le traitement immunomodulateur a entraîné une réduction d'au moins 1 point était significativement plus important dans le groupe de patients NNS anti-AGO1 positifs que dans le groupe de patients NNS anti-AGO1 négatifs (7/ 13 [54 %] vs 6/37 [16 %], p=0,02, tableau V). Ces données ont ainsi montré qu'un traitement

immunomodulateur permettait une réduction du MRS uniquement chez les patients NNS anti-AGO1 positifs. Une réduction du score MRS chez les patients NNS anti-AGO1 positifs a été associée aux IGIV (6/11 [55 %] vs 4/22 [18 %], p = 0,03) et à d'autres traitements immunomodulateurs dont le rituximab, l'azathioprine ou aux échanges plasmatiques (6/12 [50 %] vs 2/19 [11 %], p=0,02) mais pas avec les corticoïdes (3/8 [38 %] vs 3/20 [15 %], p=0,32).

Tableau V. Traitements immunomodulateurs et leurs effets chez les patients avec une NNS			
Paramètres	Ago1 positif	Ago1 négatif	P-value
Traitement – Nb (%)	15/16 (94%)	42/77 (55%)	**0,004**
IGIV	13/15 (87%)	24/42 (57%)	**0.0002**
IGIV	2/15 (13%)	8/42 (19%)	0.62
IGIV avec d'autres traitements immunomodulateurs	11/15 (73%)	16/42 (38%)	**0.02**
IGIV et Corticoïdes	0/15 (0%)	6/42 (14%)	0.13
IGIV et Corticoïdes avec d'autre traitements immunomodulateurs	8/15 (53%)	7/42 (17%)	**0.006**
Corticoïdes	9/15 (60%)	28/42 (67%)	0.11
Corticoïdes seuls	0/15 (0%)	8/42 (19%)	0.07
Corticoïdes avec d'autres traitements immunomodulateurs	9/15 (60%)	20/42 (48%)	0.41
Corticoïdes et IGIV avec d'autres traitements immunomodulateurs	8/15 (53%)	7/42 (17%)	**0.006**
Autres traitements immunomodulateurs	13/15 (87%)	20/42 (48%)	**0.009**
Autre traitement immunomodulateur que IGIV et Corticoïdes	1/15 (7%)	3/42 (7%)	0.95
Corticoïdes avec d'autres traitements immunomodulateurs (sans IGIV)	1/15 (7%)	7/42 (17%)	0.34
IGIV avec d'autres traitements immunomodulateurs (sans Corticoïdes)	3/15 (20%)	3/42 (7%)	0.17
IGIV/Corticoïdes avec d'autres traitements immunomodulateurs	8/15 (53%)	7/42 (17%)	**0.006**
Cyclophosphamide	2/15 (13%)	4/42 (5%)	0.30
Rituximab	6/15 (40%)	1/42 (1%)	**<0.0001**
Mycophenolate mofetil	0/15 (0%)	5/42 (7%)	0.29
Azathioprine	5/15 (33%)	14/42 (19%)	0.26
Échange plasmatique	2/15 (13%)	1/42 (1%)	**0.02**
MRS chez les patients recevant le traitement immunomodulateur			
MRS Avant traitement- Moyenne ± Écarts-type	3.5 ± 0.3	2.4 ± 0.2	**0.004**
MRS Après traitement- Moyenne ± Écarts-type	2.9 ± 0.3	2.5 ± 0.2	0.24
Diminution du MRS ≥1 - Nb (%)	7/13 (54%)	6/37 (16%)	**0.02**
IGIV	6/11 (55%)	4/22 (18%)	**0.03**
IGIV seules	1/1 (100%)	1/7 (14%)	0.08
IGIV avec d'autres traitements immunomodulateurs	5/10 (50%)	3/15 (20%)	0.12
IGIV et Corticoïdes seul	0/0 (0%)	1/6 (17%)	0.10
IGIV et Corticoïdes avec d'autres traitements immunomodulateurs	3/7 (43%)	2/7 (29%)	0.59
Corticoïdes	3/8 (38%)	5/25 (20%)	0.32
Corticoïdes seuls	0/0 (0%)	2/5 (40%)	0.65
Corticoïdes avec d'autres traitements immunomodulateurs	3/8 (38%)	3/20 (15%)	0.20
Autre traitement immunomodulateur	6/12 (50%)	2/19 (11%)	**0.02**
Autre traitement immunomodulateur sans IGIV ou Corticoïdes	1/1 (100%)	0/3 (0%)	0.08
IGIV/Corticoïdes avec d'autres traitements immunomodulateurs	3/7 (43%)	2/7 (29%)	0.59

IGIV : Immunoglobulines intraveineuses ; MRS : Score de Rankin modifié ; Nb : nombre

5. Modélisation multivariée :

La régression logistique multivariée ajustée en fonction de l'âge et du sexe a révélé que les patients NNS anti-AGO1 positifs avaient un MRS significativement plus élevé avant le traitement (rapport de cotes (OR) 3,63, 1,74-7,57 IC à 95 %, p = 0,001), une aréflexie globale plus fréquente (OR 5,06, 1,00-25,6 IC à 95 %, p=0,05) et une association plus fréquente avec un SGS (OR 6,63, 1,26-34,96 IC à 95 %, p=0,03). L'aire sous la courbe (AUC) du modèle de régression logistique était de 0,90 (IC à 95 % : 0,81-0,95, p<0001) suggérant que le profil clinique des patients NNS anti-AGO1 positifs était assez distinct de celui des patients NNS anti-AGO1 négatifs.

IV. Discussion :

A. Caractéristiques de la ganglionopathie associée aux anticorps anti-Ago1 :

Notre étude permet d'identifier plusieurs caractéristiques de la ganglionopathie associée aux anticorps anti-Ago1. Il s'agit d'une neuropathie ataxiante, d'installation progressive, douloureuse avec atteinte des quatre membres. Elle se distingue de la NNS anti-Ago1 négatives par une atteinte plus fréquente de la face et une sensibilité accrue aux traitements immunoactifs employés fréquemment en neurologie (immunoglobulines intraveineuses, échanges plasmatiques ou rituximab).

Elle se caractérise donc par une atteinte des grosses et des petites fibres nerveuses se situant au niveau des ganglions dorsaux. Comme attendu dans le cadre d'une NNS, l'atteinte motrice est absente ou uniquement présente à l'ENMG, y compris chez les patients présentant l'anticorps anti-Ago1. La présence d'anti-Ago1 n'est cependant pas corrélée à l'âge des sujets, le sexe par rapport aux NNS anti-Ago1 négatives. Seuls 29% (5/17) des patients Ago1+ ne présentaient pas d'autre anticorps ou de maladie auto-immune isolée, ce qui renforce l'idée d'une dysimmunité associée. Il ne caractérise pas un syndrome paranéoplasique (prévalence à 12% de cancer dans notre série). Dans notre étude, les patients Ago1 positifs sans ganglionopathie représentaient 34% de tous les patients Ago1, avec aucun patient sain Ago1 positif.

Il existe une différence significative du nombre de patients traités selon la présence d'anti-Ago1 (15/16 [94%] Vs 42/77 [55%] , p=0,004), probablement liée au caractère idiopathique de la ganglionopathie qui incite peu les praticiens à initier un traitement immunomodulateur de manière empirique.

Par conséquent, les anticorps anti-Ago1 d'après notre expérience témoignent d'un mécanisme dysimmunitaire (notamment par son association avec le syndrome de Gougerot-Sjögren) (**10)** sans argument à ce stade de notre recherche pour un rôle pathogène intrinsèque, compte tenu de la fréquence d'autres auto-anticorps associés, ainsi que le nombre de patients Ago1 positifs qui présentent une maladie auto-immune, avec ou sans neuropathie périphérique.

L'anticorps anti-Ago1 a également été décrit dans plusieurs autres cadres pathologiques sortant du domaine des neuropathies périphériques : encéphalopathies limbiques auto-immunes (**10)**., maladies auto-immunes sans association systématique avec une neuropathie périphérique : lupus érythémateux disséminé, sclérodermie systémique, syndrome de Gougerot–Sjögren, rhumatismes inflammatoires chroniques, myopathies inflammatoires, syndrome des antiphospholipides (**16-17)** ainsi que l'hépatite C (**18)**.

Du fait de la faible prévalence des neuronopathies sensitives au sein des neuropathies périphériques, une étude avec des effectifs plus importants de patients atteints de NNS semble nécessaire pour confirmer les résultats.

Le questionnaire permettait un recueil le plus exhaustif possible des données concernant les patients. Cependant il peut exister des données manquantes du fait de la nature rétrospective de l'étude. L'effet du traitement est de plus seulement évalué par l'échelle de handicap MRS, compte tenu du nombre de données manquantes sur d'autres scores cliniques des neuropathies périphériques, qui permettent de plus un suivi plus objectif de la maladie (ONLS, RODS, INCAT

et INCAT-S). Par conséquent l'effet des traitements est à l'heure actuelle mal évalué chez les patients présents a priori une séropositivité à Ago1.

B. Comparatif avec la ganglionopathie du syndrome de Gougerot-Sjögren :

La ganglionopathie d'origine auto-immune a initialement été décrite dans le SGS avant de s'étendre dans le lupus ou les hépatites auto-immunes (**19)**, étant donné sa fréquence prédominante parmi les maladies auto-immunes (prévalence du SGS à 1/10000 dans la population générale). L'atteinte neurologique du SGS est présente dans 5 à 15% des cas (centrale, périphérique ou système nerveux autonome). Les atteintes périphériques constituent environ les deux tiers des atteintes neurologiques du SGS. La neuronopathie sensitive pure est une manifestation neurologique moins fréquente du SGS estimée à 25%, alors que l'atteinte la plus classique est la polyneuropathie sensitivomotrice axonale (60% des atteintes totales) (**20)**.

Le mécanisme physiopathologique serait une dysfonction de la régulation immunitaire médiée par le lymphocyte T, notamment CD8. Les anticorps classiques du SGS anti-SSA et anti-SSB sont présents uniquement dans 10 à 50% des neuronopathies sensitives associées au SGS **(21).**

Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de stratégie thérapeutique validée dans le traitement de la neuropathie périphérique du SGS **(22)**, avec peu d'études étudiant l'efficacité et la tolérance sur le long terme des immunosuppresseurs. La corticothérapie reste le traitement de 1ère ligne actuellement employé, avec un taux de réponse à 18% des ganglionopathies, et des rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement **(23).**

Il serait donc intéressant d'étudier la prévalence de l'anticorps anti-Ago1 dans les atteintes neurologiques périphériques des maladies auto-immunes (connectivites principalement) et notamment le SGS afin d'étudier les formes cliniques, le degré de sévérité de la neuropathie et la réponse aux différents traitements conventionnels.

C. Comparatif avec les ganglionopathies anti-FGFR3 :

A notre connaissance, peu d'anticorps non paranéoplasiques ont été mis en évidence dans les ganglionopathies auto-immunes **(Annexe I)**. Une NNS décrite récemment est liée aux anticorps anti-FGFR3. Elle est également associée aux maladies auto-immunes **(8)**.

La NNS anti-FGFR3 partage plusieurs points communs avec celle associée aux anti-Ago1 : un âge moyen à 50 ans, une prédominance féminine, une atteinte des nerfs principalement sensitive myélinique et amyélinique. Elle est faiblement associée à un cancer et l'électroneuromyogramme retrouve une atteinte principalement sensitive. Cependant l'association avec les maladies auto-immunes et notamment le SGS semble moins marquée. Dans notre étude, tous les patients ont été testés anti-FGFR3 auparavant. La séropositivité anti-FGFR3 est identique entre les deux cohortes Ago1 (4/12 [33%] Ago1+ Vs 38/111 [34%] Ago1-, p=0,8). Une étude comparative semble donc nécessaire pour approfondir la caractérisation des deux ganglionopathies (travail actuellement en cours de rédaction).

V. Conclusion :

L'anticorps anti-Ago1 représente un biomarqueur sérique pertinent dans l'identification des ganglionopathies avec un caractère dysimmunitaire, et ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension physiopathologique et thérapeutique des neuropathies périphériques auto-immunes. Les principaux critères caractérisant la ganglionopathie aux anticorps anti-Ago1 sont l' atteinte faciale, l'aréflexie globale et un terrain auto-immun sous-jacent (essentiellement le syndrome de Gougerot-Sjögren).

La prescription de la recherche sérique d'anti-Ago1 doit donc être faite lorsque le diagnostic de neuronopathie sensitive est posé, la séropositivité étant en faveur d'une bonne réponse aux traitements immunomodulateurs.

VI. Références bibliographiques :

1. Graham Gwathmey K, Pearson KT. Diagnosis and management of sensitive polyneuropathy. BMJ. 2019 Mai 8; 365: l1108
2. Barrell K, Gordon Smith A. Peripheral Neuropathy. Med Clin N Am. 2019 Mar;103(2):383-97
3. Créac'h C, Convers P, Robert F et al. Neuropathies sensitives des petites fibres: intérêt des potentiels évoqués laser. Rev Neurol 2011 Jan;167(1):40-5.
4. Pal E, Fülöp K, Tóth P et al. Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. Behav Neurol 2020 Jan 2;2020: 8796519.
5. Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case- control study. Brain. 2009 Jul;132(Pt 7):1723-33
6. Berzero G, Karantoni E, Dehais C et al. Early intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with onconeural antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jul;89(7):789-792.
7. Amato A, Ropper A. Sensory ganglionopathy. N Engl J Med. 2020 Oct 22; 383(17)1657-62
8. Tholance Y, Moritz CP, Rosier C et al. Clinical characterization of sensory neuropathy with anti-FGFR3 autoantibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91:49-57
9. Do LD, Honnorat J, Pinto AL, Moritz CP, Antoine JC, Camdessanche JP. Anti-Argonaute Protein Autoantibodies as Biomarkers of Autoimmune Neurological Diseases. Ref. B75827EP D40275 – LUV. Dépôt le 15 Septembre 2020.

10. Do LD, Moritz CP, Muñiz-Castrillo S et al. Argonaute Autoantibodies as Biomarkers in Autoimmune Neurologic Diseases. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Juil 28; 8: e1032.
11. Peters L, Meister G. Argonaute Proteins: Mediators of RNA Silencing. Molecular Cell. 2007 Juin 8; 26:611-23
12. Huang V, Li LC. Demystifying the nuclear function of Argonaute proteins. RNA Biology. 2014 Jan;11(1):18-24
13. Kim KW. PIWI Proteins and piRNAs in the Nervous System. Mol Cells. 2019 Dec 16; 42(12):828-835
14. Satoh M, Chan JYF, Ceribelli et al. Autoantibodies to Argonaute 2 (Su Antigen). Adv Exp Med Biol. 2013; 768:45-59.
15. Antoine JC, Robert-Varvat F, Maisonobe T et al. Testing the validity of a set of diagnostic criteria for sensory neuronopathies: a francophone collaborative study. 2014 Août 10; 261:2093-2100
16. Ceribelli A, Tincani A, Cavazzana I et al. Anti-argonaute2 (Ago2/Su) and –Ro antibodies identified by immunoprecipitation in primary anti-phospholipid syndrome (PAPS). 2010 Juin 7; 44(2): 90-97
17. Ogawa-Momohara M, Muro Y, Satoh M et al. Autoantibodies to Su/Argonaute 2 in Japanese patients with inflammatory myopathy. Clin Chim Acta. 2017 Août; 471:304-307.
18. Vázquez-Del Mercado M, Sánchez-Orozco LV, Pauley BA et al. Autoantibodies to a miRNA-binding protein Argonaute2 (Su antigen) in patients with hepatitis C virus infection. Clin Exp Rheumatol. 2010 Nov-Dec;28(6):842-8

19. Amato A, Sheikh S. The dorsal root ganglion under attack: the acquired sensory ganglionopathies. Pract Neurol. 2010 Nov 20; 10: 326-334
20. De Seze J, Delalande S, Vermersch P. Les manifestations neurologiques du Gougerot-Sjögren. La revue de médecine interne. 2005 Fev 27; 26 :624-636
21. Gwathmey K. Sensory Neuronopathies. Muscle Nerve. 2016; 53 :8-19
22. Ricardo Pereira P, Viala K, Maisonobe T. Sjögren Sensory Neuronopathy (Sjögren Ganglionopathy). Medicine. 2016 Mai; 95(16):1-6
23. Mori K, Iijima M, Koike H et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. Brain. 2005 Juil 27; 128: 2518-2534

VII. Annexes :

Annexe I : Étiologies des ganglionopathies **(1)**

Cause	Mode d'évolution	Étiologies
Immunitaire	Subaiguë/ Chronique	Lupus Erythémateux Disséminé
		Syndrome de Gougerot-Sjögren
		Maladie cœliaque
		Hépatite Auto-immune
		Associée à anti-FGFR3
		Paranéoplasique (anti-Hu, anti-CV2/CRMP5)
Toxique	Subaiguë/ Chronique	Vitamine B6 (pyridoxine)
		Chimiothérapie (Sels de Platine, Taxol)
		Inhibiteurs de checkpoint
Héréditaire	Chronique	Ataxie de Friedreich
		Neuropathie sensitive ataxiante, dysarthrie, ophtalmoplégie
		Abetalipoprotéinémie, déficit en transporteur de la Vitamine E
		Neuropathie, Ataxie, Rétinopathie Pigmentaire
Infectieuse	Chronique	Lèpre
		Virose (VIH, HTLV-1, EBV et VZV)
Autre	Chronique	Syndrome d'Ataxie cérébelleuse avec neuropathie et aréflexie vestibulaire bilatérale (CANVAS)
		Idiopathique

Annexe II : Critères diagnostiques des neuronopathies sensitives selon le NN-Se **(5)**

Items	*Score*
Ataxie dans les membres inférieurs ou supérieurs au début ou au cours du développement de la neuropathie	+ 3,1
Distribution asymétrique du déficit sensitif au début ou au cours du développement de la neuropathie	+ 1,7
Perte sensitive non restreinte aux membres inférieurs lorsque la neuropathie est installée	+ 2,0
Au moins un nerf sensitif non enregistrable ou 3 nerfs sensitifs avec un potentiel d'action sensitif <30% de la normale au niveau des membres supérieurs	+ 2,8
Moins de deux nerfs moteurs anormaux au niveau des membres inférieurs	+ 3,1
Total positif si	≥ 6,5

Annexe III Questionnaire de renseignements épidémiologiques, cliniques, biologiques, électrophysiologiques de la neuropathie périphérique avec anticorps anti-Ago1 positif

Formulaire d'évaluation du patient

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

NOM	
PRENOM	
SEXE	
Date de Naissance (Jour/Mois/Année)	
Age de Début	
Investigateur	
Centre	

Quel est votre diagnostic final retenu pour ce patient ?

NEUROPATHIE SENSITIVE	OUI	NON
Neuronopathie sensitive/ Ganglionopathie	☐	☐
Score NN-Se, quel que soit le diagnostic :		
Ataxie dans les membres inférieurs ou supérieurs au début ou au cours du développement de la neuropathie	☐ +3.1	☐
Distribution asymétrique du déficit sensitif au début ou au cours du développement de la neuropathie	☐ +1.7	☐
Perte sensitive non restreinte aux membres inférieurs lorsque la neuropathie est installée	☐ +2.0	☐
Au moins un nerf sensitif non enregistrable ou 3 nerfs sensitifs avec un potentiel d'action sensitif <30% de la normale au niveau des membres supérieurs	☐ +2.8	☐
Moins de deux nerfs moteurs anormaux au niveau des membres inférieurs	☐ +3.1	☐
TOTAL	**….** **/12.7**	

Autre Neuropathie Sensitive	☐ **OUI**	☐ **NON**
Si Oui, préciser :		
Polyneuropathie longueur dépendante	☐	☐
Mononeuropathie multiple	☐	☐
Polyradiculopathie	☐	☐
PIDC	☐	☐
Neuropathie des petites fibres	☐	☐
Autre (préciser) :	☐	☐
…….		
	☐	☐

Autre Neuropathie sensitivomotrice	☐ **OUI**	☐ **NON**
Si Oui, préciser :		
Polyneuropathie longueur dépendante	☐	☐
Mononeuropathie multiple	☐	☐
Polyradiculopathie	☐	☐
PIDC	☐	☐
Neuropathie des petites fibres	☐	☐
Autre (préciser) :	☐	☐
…….		
	☐	☐

INSTALLATION DE LA NEUROPATHIE

	OUI	NON
Date de début : Mois/année	…../……/	
Vitesse d'installation ▪ Aigue : ≤1 mois ▪ Subaiguë : > 1 mois < 6 mois ▪ Progressive: ≥ 6 mois	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Distribution initiale de la neuropathie : ▪ Membres supérieurs ○ Distale (< coude) ○ Proximale (> coude) ▪ Membres inférieurs ○ Distale (< genou) ○ Proximale (> genou) ▪ Face ▪ Tronc ▪ Symétrique	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Symptômes initiaux ▪ Paresthésie/dysesthésie ▪ Douleur ▪ Ataxia ▪ Trigeminal nerve neuralgia ▪ Motor deficit	☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐

EXAMEN CLINIQUE : Choisir l'examen clinique le plus pertinent (avant traitement si le patient en a reçu un)

Date d'examen	**…./…./**

	OUI	**NON**
Symptômes sensitifs **reportés par le patient**		
▪ Paresthésie	☐	☐
▪ Dysesthésie	☐	☐
▪ Douleur	☐	☐
Si douleur:		
○ Score VAE si réalisé (1-10) …. /……		
○ Brûlures	☐	☐
○ Décharges électriques	☐	☐
○ Allodynie au contact	☐	☐
○ Allodynie au froid	☐	☐
▪ Atteinte du nerf trigéminé	☐	☐
Distribution des manifestations sensitives **reportées par le patient**		
▪ Membres supérieurs		
○ Distale (< coude)	☐	☐
○ Proximale (> coude)	☐	☐
▪ Membres inférieurs		
○ Distale (< genou)	☐	☐
○ Proximale (> genou)	☐	☐
▪ Face		

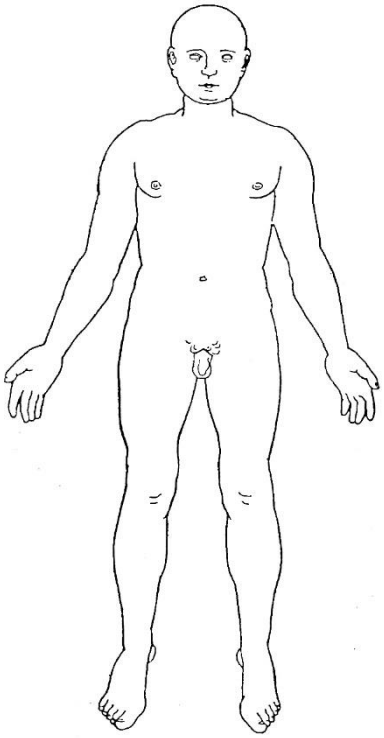
▪ Tronc ▪ Symétrique	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Distribution des manifestations sensitives objectivées **par l'examen** ▪ Membres supérieurs ○ Distale (< coude) ○ Proximale (> coude) ▪ Membres ○ Distal (< knee) ○ Proximal (> knee) ▪ Face ▪ Trunk	**Sensibilité profonde et superficielle** ☐ oui ☐ oui ☐ oui ☐ oui ☐ oui ☐ oui	**Sensibilité thermo-algique** ☐ Oui ☐ Oui ☐ Oui ☐ Oui ☐ Oui ☐ Oui
Symétrique	**OUI** ☐	**NON** ☐

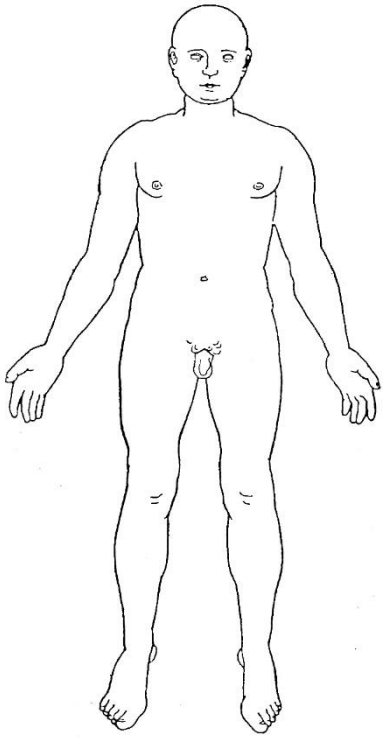
Distribution du déficit moteur **objectivé par l'examen** ▪ Membres supérieurs ○ Distale (< coude) ○ Proximale (> coude) ▪ Membres inférieurs ○ Distal (< knee)	☐ Oui ☐ Oui	☐ non ☐ non

○ Proximal (> knee) ▪ Atteinte oculomotrice ▪ Nerf facial ▪ Tronc	 ☐ Oui ☐ Oui ☐ Oui ☐ Oui ☐ Oui	☐ non ☐ non ☐ non ☐ non ☐ non
Symétrique	**OUI** ☐	**NON** ☐

Score MRC Maximal:

Topographie du score MRC maximal :





Merci de colorer les régions avec manifestations sensitives anormales

Reportées par le patient A l'examen clinique

Ataxie	**OUI**	**NON**
▪ Membres supérieurs ▪ Membres inférieurs	☐ ☐	☐ ☐

Réflexes ostéotendineux	**Normal**	**Réduits**	**Abolis**
▪ Achiléen Droite	☐	☐	☐
Gauche	☐	☐	☐
▪ Rotulien Droite	☐	☐	☐
Gauche	☐	☐	☐
▪ Styloradial Droite	☐	☐	☐
Gauche	☐	☐	☐
▪ Bicipital Droite	☐	☐	☐
Gauche	☐	☐	☐
▪ Tricipital Droite	☐	☐	☐
Gauche	☐	☐	☐

	☐	☐	☐

Presence d'une dysautonomie	☐ **OUI**	☐ **NON**
Si oui, préciser		
Hypotension orthostatique : (perte de plus de 2 cm Hg après 3 minutes)	☐	
Variation anormale de l'intervalle R-R entre le 15ème et le 30ème espace	☐	
Anomalies pupillaires	☐	
Trouble de sudation	☐	
Constipation	☐	
Impuissance	☐	
Dysurie	☐	

Scores fonctionnels

Score MRS :

☐ 0 Asymptomatique

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

Autres scores si disponibles :

Score INCAT sensitif :

Score MRC :

INCAT :

ONLS :

RODS :

Autre (préciser) :

MALADIES ASSOCIEES

		Date du diagnostic
☐	Diabète sucré type 1 ☐ type 2 ☐	
☐	Cancer, type de cancer: …….	
☐	Maladie chronique inflammatoire de l'intestin ▪ Maladie de Crohn ☐ ▪ Rectocolite hémorragique ☐ ▪ Autre (préciser) ……	
☐	Maladie cœliaque	
☐	Hépatite auto-immune ▪ Confirmée à la biopsie ☐ oui ☐ non ▪ Anticorps spécifique positif : ……	
☐	Rhumatisme inflammatoire chronique ▪ Polyarthrite rhumatoïde ☐ ▪ Spondylarthrite ankylosante ☐ ▪ Autre (préciser): …….	
☐	Lupus ▪ Lésion cutanée ☐ ▪ Manifestation rhumatologique ☐ ▪ Rein ☐ ▪ Thrombose ☐ ▪ Autre (préciser): …….	

☐	Syndrome de Gougerot-Sjögren ▪ Syndrome sec ☐ ▪ Manifestation rhumatologique ☐	
☐	Syndrome de Sharp	
☐	Sclérodermie	
☐	Sarcoidosis	
☐	Autre maladie cutanée Si oui, préciser : ……	
☐	Maladie rénale Si oui, préciser : ……	
☐	Autre pathologie potentiellement pertinente Si oui, préciser : ……	

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

Ponction lombaire ☐ **OUI** ☐ **NON**
Si oui, préciser : Protéinorachie (g/L) : IgG (%, index IgG) : Bandes oligoclonales : ☐ oui ☐ non Cellules/mm3 : Type cellulaire:

Biopsie de nerf ☐ **oui** ☐ **non** Résultat : Merci de fournir une copie
Biopsie cutanée ☐ **oui** ☐ **non**

Résultat : Merci de fournir une copie
Autre biopsie ☐ **oui** ☐ **non** Préciser : Résultat :

	Normal	**Anormal**	**Si anormal, préciser**
Numération formule	☐	☐	
CRP	☐	☐	
Glucose	☐	☐	
HbA1c	☐	☐	
Créatinine	☐	☐	
ALAT	☐	☐	
ASAT	☐	☐	
GGT	☐	☐	
PAL	☐	☐	
Hormones thyroïdiennes	☐	☐	
Complément			
Sérologie VIH	☐ positive	☐ negative	

Presence de:	**OUI**	**NON**	Si oui, préciser:
Gammapathie monoclonale	☐	☐	
▪ IgG	☐		
▪ IgM	☐		
▪ IgA	☐		
Anticorps onconeuronal	☐		
Anticorps antigangliosides	☐	☐	
Anticorps anti-nucléaires	☐	☐	
Anticorps anti-ADN	☐	☐	
Anticorps anti-SSA ou SSB	☐	☐	
Anticorps anti-mitochondries	☐	☐	
ANCA	☐	☐	
Anticorps anti-peptide citrulliné	☐	☐	
Anticorps anti-transglutaminase	☐	☐	
Facteur rhumatoïde	☐	☐	
Cryoglobulinémie	☐	☐	
Anticoagulant lupique	☐	☐	
Anticorps anti-bêta2microglobuline			

Autres explorations réalisées	**OUI**	**<u>Si oui, préciser:</u>**
Biopsie des glandes salivaires	☐	Score de Chisolm:
Test de Schirmer	☐	
Production salivaire	☐	
Scanner pulmonaire:	☐	
TEP Scanner:	☐	
Autres renseignements importants:		

TRAITEMENTS : **Oui** ☐ **Non** ☐

Si oui, spécifier :

Type	**Dose initiale fréquence**	**Date of début & fin**	**Monothérapie**	**Efficacité du traitement**		
				Stabilité	**Echec**	**Amélioration**
Corticoïdes (oraux)			☐ oui	☐	☐	☐

Corticoïdes (intraveineux)			☐ oui	☐	☐	☐
Immunoglobulines intraveineuses			☐ oui	☐	☐	☐
Cyclophosphamide			☐ oui	☐	☐	☐
Rituximab			☐ oui	☐	☐	☐
Mycophenolate			☐ oui	☐	☐	☐
Azathioprine			☐ oui	☐	☐	☐
Échange plasmatique			☐ oui	☐	☐	☐
Autre: ……..			☐ oui	☐	☐	☐

Évaluation globale du traitement (Tous les traitements combinés)

☐ Amélioration

☐ Stabilité

☐ Échec/ Aggravation

☐ Incertaine

Score MRS	Date d'évaluation
Avant traitement : Meilleur score sous traitement (tout traitement) : Score à la fin du traitement ou lors du suivi si le traitement est poursuivi :	

ENMG

Date

Merci de fournir une copie des rapports

Si le patient a eu plusieurs enregistrements, vous pouvez tous nous les envoyer ou seulement le plus représentatif

Biopsie nerveuse si disponible :

Date

Merci de fournir une copie des rapports

(Conseil national de l'ordre des médecins)

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.

Nom, Prénom	Signature
VALLAYER Pierre-Baptiste	

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom	Signature
VALLAYER Pierre-Baptiste	

NEUROPATHIES SENSITIVES ET ANTICORPS ANTI-ARGONAUTE : ÉTUDE D'UN NOUVEAU BIOMARQUEUR DE DYSIMMUNITÉ NEUROLOGIQUE

CONTEXTE : Les neuronopathies sensitives comportent une grande proportion de mécanismes physiopathologiques inexpliqués, avec une suspicion de dysimmunité sous-jacente. Le screening protéique a permis de mettre en évidence une potentielle responsabilité des anticorps anti-Argonaute1, protéine régulant l'expression de l'ARN messager et des micro ARN.

OBJECTIF : Caractériser l'atteinte neurologique des patients présentant l'anticorps anti-Argonaute1 (clinique, biologique, électrophysiologique).

METHODE : Une sérologie par ELISA indirect pour recherche d'anti-Ago1 a été effectuée chez 132 patients avec ganglionopathie, 330 patients avec une neuropathie périphérique non-ganglionopathie, 274 patients avec une maladie auto-immune sans neuropathie périphérique, 78 pathologies neurologiques centrales et 116 sujets sains. Un questionnaire de renseignements permettait de recueillir les données auprès du neurologue traitant.

RESULTATS : 17/132 (12,9%) des patients avec une ganglionopathie étaient Ago1 positif. Le syndrome de Gougerot-Sjögren était plus associé à une séropositivité anti-Ago1 (6/8 (75%) vs 12/28 (43%), p=0,01). Cliniquement, la ganglionopathie Ago1 positive se démarquait des autres ganglionopathies par une atteinte faciale (8/17 47%, p= 0,01) et une aréflexie globale plus fréquentes (13/17, 76 % p=0,01). Elle est également améliorée par un traitement par immunoglobulines intraveineuses seules (6/11 [55 %] vs 4/22 [18 %], p = 0,03) ou en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs (rituximab, l'azathioprine ou aux échanges plasmatiques (6/12 [50 %] vs 2/19 [11 %], p=0,02)).

CONCLUSION : L'anticorps anti-Ago1 est un biomarqueur intéressant pour identifier les patients avec une ganglionopathie auto-immune, notamment par son association avec le syndrome de Gougerot-Sjögren et sa réponse aux traitements immunosuppresseurs.

Mots-clés :

- Neuronopathie périphérique
- Neuronopathie sensitive/ Ganglionopathie
- Biomarqueur
- Protéine Argonaute
- Syndrome de Gougerot-Sjögren