



HAL
open science

Profil clinique, électrophysiologique et biologique des neuropathies anti-MAG en fonction du statut mutationnel MYD88 et de l'hémopathie sous-jacente

Alexandre Gueremy

► To cite this version:

Alexandre Gueremy. Profil clinique, électrophysiologique et biologique des neuropathies anti-MAG en fonction du statut mutationnel MYD88 et de l'hémopathie sous-jacente. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04243632

HAL Id: dumas-04243632

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04243632v1>

Submitted on 16 Oct 2023

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.

Profil clinique, électrophysiologique et biologique des neuropathies anti-MAG en fonction du statut mutationnel MYD88 et de l'hémopathie sous-jacente

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2023

Par Monsieur Alexandre GUEREMY

Né le 18 avril 1996 à Suresnes (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ATTARIAN Shahram

Président

Monsieur le Docteur DELMONT Emilien

Directeur

Monsieur le Docteur BOUCRAUT Joseph

Assesseur

Madame le Docteur FARNAULT DE LASSUS Laure

Assesseur

Monsieur le Docteur FORTANIER Etienne

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC	:	Pr. Gabrielle SARLON
➤ Développement DPC	:	Pr. Frédéric CASTINETTI Pr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PASS - LAS	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Pr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Patrick DESSI
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Lily BLANC-PACCHIONI

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur	:	Pr. Bruno FOTI
Directeurs adjoints	:	Pr. Michel RUQUET
	:	Pr. Anne RASKIN
Chargés de mission		
▪ Formation initiale	:	Pr. Michel RUQUET
▪ Recherche	:	Pr. Anne RASKIN
▪ Formation continue	:	Pr. Frédéric BUKIET
▪ Relations internationales	:	Pr. Hervé TASSERY
▪ Internat et diplômes d'études spécialisées	:	Pr. Virginie MONNET-CORTI
▪ Affaires générales	:	Dr. Alain TOSELLO

ÉCOLE DE MAIEUTIQUE

Directrice	:	Madame Carole ZAKARIAN
Chargés de mission		
▪ 1 ^{er} cycle	:	Madame Estelle BOISSIER
▪ 2 ^{ème} cycle	:	Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur	:	Pr. Laurent BENSOUSSAN
Directrice Adjointe	:	Pr. Valérie AGHABABIAN

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur	:	Pr. Sébastien COLSON
------------------	---	-----------------------------

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DALMAS Henri	MM	LACHARD Jean
	ALBANESE Jacques		DEJOU Jacques		LAFFARGUE Pierre
	ALDIGHIERI René		F GNCTS WG'Crk		LAUGIER René
	ALESSANDRINI Pierre		F GNRGTQ'Igcp/Tqdgvt		LE TREUT Yves
	ALLIEZ Bernard		DE MICO Philippe		LEGRE Régis
	AQUARON Robert		DESSEIN Alain		LEVY Samuel
	ARGEME Maxime		F GXK' Tqdgvt		LOUCHET Edmond
	ASSADOURIAN Robert		F GXTGF'Rj kkr r g		LOUIS René
	AUFFRAY Jean-Pierre		F IKCP'GRkgtg		LUCIANI Jean-Marie
	AUTILLO-TOUATI Amapola		F QP'PGV'Xkpepv		MAGALON Guy
	AZORIN Jean-Michel		F WECUUQW'Lces wgu		MAGNAN Jacques
	BAILLE Yves		F WHQWT'O lej gn		MALLAN- MANCINI Josette
	BARDOT André		F WO QP'J gptk		MALMEJAC Claude
	BARDOT Jacques		F WTCPF'Igcp/O cte		MARANINCHI Dominique
	BERARD Pierre		GP'LCNDGT'V'Crk		MARIANI Paul
	BERGOIN Maurice		GTCTF'Lces wgu		MARTIN Claude
	BERLAND Yvon		HCW'GTGI' 2tctf		MARTINI Louis
	BERNARD Dominique		HCXTGT'qi gt		MATTEI Jean François
	BERNARD Jean-Louis		HIGEJ'KO ctkw		MERCIER Claude
	BERNARD Pierre-Marie		HCTP'CTIGT'I gqti gu"		MICHEL Jean
	BERTRAND Edmond		HK'CTGNNC'Lces wgu"		MICHOTÉY Georges
	BISSET Jean-Pierre		HK'CTGNNC/DTCP'I GT'F qo kpls wg"		MIRANDA François
	BLANC Bernard		HQP'VGU'O lej gn		MONFORT Gérard
	BLANC Jean-Louis		HQWTGN'Igcp		MONGES André
	BOLLINI Gérard		H'CP'EGU'J xgu		MONGIN Maurice
	BONGRAND Pierre		H'CP'EQK'I gqti gu		MUNDLER Olivier
	BONNEAU Henri		HWGP'VGU'Rkgtg		NAZARIAN Serge
	BONNOIT Jean		I CDT'IGN'Dgtptcf		NICOLI René
	BORY Michel		I CNK'IGT'Nqwk		NOIRCLERC Michel
	BOTTA Alain		I CNNC'K'J gtx ²		OLMER Michel
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		I CO'GIT'G'O cte		OREHEK Jean
	BOUBLI Léon		I CTEK'O lej gn		ORTHLIEB Jean Daniel
	BOURGEADE Augustin		I CTP'IGT'Igcp/O cte		PANUEL Michel
	BOUVENOT Gilles		I CWJ'IGT'CPft ²		PAPY Jean-Jacques
	BOUYALA Jean-Marie		I GTCTF'Tc{o qpf		PAULIN Raymond
	BREMOND Georges		I GTQNCOKUCP'VCP'FTGC'CPft ² "		PELOUX Yves
	BRICOT René		I KW'KEGNK'U ² deukgp"		PENAUD Antony
	BRUNET Christian		I QWF'CTF'Crk		PENE Pierre
	BUREAU Henri		I QW'K'Hcp±qk		PIANA Lucien
	CAMBOULIVES Jean		I TKNQ'Igcp/O ctlg		PICAUD Robert
	CANNONI Maurice		I TKOCWF'Igcp/Ej ctrgu		PIGNOL Fernand
	CARTOUZOU Guy		I TKQNK'Hcp±qk		POGGI Louis
	CAU Pierre		I TQWNKGT'Rkgtg		POITOUT Dominique
	CHABOT Jean-Michel		I W'U'Igcp/O lej gn		PONCET Michel
	CHAMLIAN Albert		J CF'K'CIUC[CI'Lces wgrkpg"		POUGET Jean
	CHARPIN Denis		J CTNG'Igcp/Tqdgvt		PRIVAT Yvan
	CHARREL Michel		J CUUQWP'Lces wgu		PROUST Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		J GK'O cte		QUILICHINI Francis
	CHOUX Maurice		J QWGN'Igcp		RANQUE Jacques
	CIANFARANI François		J WG'Qrkxkgt		RANQUE Philippe
	CLAVERIE Jean-Michel		J W'WGV'Igcp/Hcp±qk		RAOULT Didier
	CLEMENT Robert		JAQUET Philippe		REBOUL Maurice
	COMBALBERT André		JAMMES Yves		RICHAUD Christian
	CONTE-DEVOLX Bernard		JOUVE Paulette		RIDINGS Bernard
	CORRIOL Jacques		JUHAN Claude		ROCHAT Hervé
	COULANGE Christian		JUIN Pierre		ROHNER Jean-Jacques
	CURVALE Georges		KAPHAN Gérard		
			KASBARIAN Michel		
			KLEISBAUER Jean-Pierre		
			KOUBI Gilles		

PROFESSEURS HONORAIRES

MM ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2017
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2017
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2021

2020

M. le Professeur	DEJOU Jacques	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	DEJOU Jacques	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023
M. le Professeur	DEJOU Jacques	31/08/2023
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2023

EMERITAT

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1972

M. le Professeur
J.N. NALLY (Suisse)

1973

M. le Professeur
Edward FOREST (U.S.A.)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
L.J. BAUME (Suisse)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1984

M. le Professeur
H. GOLDMAN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs
J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs
J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs
H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs
G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs
D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs
C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs
O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs
J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs
D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs
P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs
M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

DOCTEURS HONORIS CAUSA

2003

M. le Professeur
T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur
M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur
L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur
A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur
S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HOUVENAEGHEL Gilles
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HRAIECH Sami
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	JACQUIER Alexis
<i>AMBROSI Pierre (Surnombre)</i>	CUISSET Thomas	JOURDE-CHICHE Noémie
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JOUVE Jean-Luc
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	KAPLANSKI Gilles
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	KARSENTY Gilles
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	<i>KERBAUL François (Détachement)</i>
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KRAHN Martin
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	LAFFORGUE Pierre
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	LAGIER Jean-Christophe
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAMBAUDIE Eric
<i>BAILLY Daniel (Retraite au 2/11/2022)</i>	DEHARO Jean-Claude	LANCON Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LA SCOLA Bernard
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle (Surnombre)</i>	LAUNAY Franck
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LE CORROLLER Thomas
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LECHEVALLIER Eric
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LE GALL Michel
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEONE Marc
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONETTI Georges
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEPIDI Hubert
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	<i>LEVY Nicolas (Disponibilité)</i>
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	LOOSVELD Marie
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	MACE Loïc
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MANCINI Julien
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MEGE Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MERROT Thierry
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLIN Olivier	FOTI Bruno	MEYER/DUTOUR Anne
BLONDEL Benjamin	FOUILLOUX Virginie	MICCALEF-ROLL Joëlle
BOISSIER Romain	FOURNIER Pierre-Edouard	MICHEL Fabrice
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FRANCESCHI Frédéric	MICHEL Gérard
BONELLO Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Justin
BONNET Jean-Louis	GABERT Jean	<i>MICHELET Pierre (Disponibilité)</i>
BOUFI Mourad	GABORIT Bénédicte	MILH Mathieu
BOYER Laurent	GAINNIER Marc	MILLION Matthieu
BREGEON Fabienne	<i>GARCIA Stéphane (Disponibilité)</i>	MOAL Valérie
BRETELLE Florence	GARIBOLDI Vlad	MONNET-CORTI Virginie
BROUQUI Philippe	GAUDART Jean	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GENTILE Stéphanie	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
BUKIET Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NGUYEN Karine
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	OLIVE Daniel
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLLIVIER Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OUAFIK L'Houcine
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean-Michel	PADOVANI Laetitia
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PAGANELLI Franck
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAPAZIAN Laurent
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAROLA Philippe
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	<i>GROB Jean-Jacques (Retraite au 1/10/2022)</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
GREILLIER Laurent	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHARREL Rémi	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHAUMOITRE Kathia	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHIARONI Jacques	GUYE Maxime	PETIT Philippe
CHINOT Olivier	GUYOT Laurent	PHAM Thao
CHOSSEGROS Cyrille	HABIB Gilbert	
COLLART Frédéric	HARDWIGSEN Jean	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	RUQUET Michel	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
POINSO François	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCAVARDA Didier	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SCHLEINITZ Nicolas	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SEBAG Frédéric	VILLANI Patrick
RASKIN Anne	SIELEZNEFF Igor	VITON Jean-Michel
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITTON Véronique
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	<i>VIEHWEGER Heide Elke (Dépachement)</i>
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	VIVIER Eric
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TARDIEU Corinne	XERRI Luc
TAIEB David	TARDIVO Delphine	ZIELESKIEWICZ Laurent
RICHERI Raphaëlle	TASSERY Hervé	
ROCHE Pierre-Hugues	TERRER Elodie	
ROCH Antoine	THOMAS Pascal	
ROCHWERGER Richard	THUNY Franck	
ROLL Patrice	TOSELLO Barthélemy	
ROSSI Dominique	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROSSI Pascal	TROPIANO Patrick	
	<i>TSIMARATOS Michel (Dépachement)</i>	
	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ABOUT Imad
ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat général - RH

MAJ 23.03.2023

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOUDHARAM Gérard	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
AHERFI Sarah	GAUBERT Jacques	PHILIP-ALLIEZ Camille
ANGELAKIS Emmanouil (<i>Disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	POMMEL Ludovic
ANTEZACK Anjeline	GELSI/BOYER Véronique	PRECKEL Bernard-Eric
APPAY Romain	GIRAUD Thomas	RÉ Jean-Philippe
ATLAN Catherine (<i>Disponibilité</i>)	GIRAUDEAU Anne	RESSEGUIER Noémie
BEGE Thierry	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BELLONI Didier	GOURIET Frédérique	ROBERT Thomas
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	ROCHE-POGGI Philippe
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	ROMANET Pauline
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SABATIER Renaud
BOHAR Jacques	GUIVARC'H Maud	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	SAULTIER Paul
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	SAVEANU Alexandru
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	SILVESTRI Frédéric
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	STELLMANN Jan-Patrick
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	STEPHAN Grégory
BUFFAT Christophe	JACQUOT Bruno	SUCHON Pierre
CAMILLERI Serge	JARROT Pierre-André	TABOURET Emeline
CAMOIN Ariane	KASPI-PEZZOLI Elise	TOGA Isabelle
CAMPANA Fabrice	L'OLLIVIER Coralie	TOMASINI Pascale
CARRON Romain	LABIT-BOUVIER Corinne	TOSELLO Alain
CASSAGNE Carole	LABORDE Gilles	TROUDE Lucas
CATHERINE Jean-Hugues	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	LAGARDE Stanislas	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	<i>LAGIER Aude (Disponibilité)</i>	VELY Frédéric
COZE Carole	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VENTON Geoffroy
CUNY Thomas	LAMBERT Isabelle	VION-DURY Jean
<i>DADOUN Frédéric (Disponibilité)</i>	LAN Romain	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LAURENT Michel	
DARIEL Anne	LENOIR Marien	
<i>DEGEORGES-VITTE Joelle (Disponibilité)</i>	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEHARO Pierre	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DELTEIL Clémence	MAILLE Gérard	
DESPLAT-JEGO Sophie	MALISSEN Nausicaa	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUONSEIL Pauline	MEGE Diane	
DUFOUR Jean-Charles	MENSE Chloé	
ELDIN Carole	MORAND-HUGUET Aurélie	
FOLETTI Jean-Marc	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FRANKEL Diane	NINOVE Laetitia	
FROMNOT Julien	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI-SALLE Anna	POGGI Marjorie
BALLESTER Benoît	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	VERNA Emeline
	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (<i>Retraite au 1/10/2022</i>)	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

Secrétariat général - RH

23.03.2023

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES

BALLESTER Benoît
BLANCHET Isabelle
CASAZZA Estelle

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 et Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE-DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 20/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

TARDIEU Corinne (PU-PH) BLANCHET Isabelle (MCF ASS)
 LE GALL Michel (PU-PH)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

BOHAR Jacques (MCU-PHU)
 CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)
 PHILIP-ALLIEZ Camille (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
 BELLONI Didier (MCU-PH)
 CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
 ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 TARDIVO Delphine (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

BUKIET Frédéric (PU-PH)
 TASSERY Hervé (PU-PH)
 TERRER Elodie (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 65

ABOUT Imad (PU)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH) PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH) RÉ Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIRAUDEAU Anne (MCU-PH) SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
 GUIVARCH Maud (MCU-PH) STEPHAN Grégory (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH) TOSELLO Alain (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH) BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 MENSE Chloé (MCU-PH) CASAZZA Estelle (MCF ASS)
 POMMEL Ludovic (MCU-PH)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe

PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

Secrétariat général - RH

MAJ 23.03.2023

ABREVIATIONS

AS-PCR : Allele Specific- Polymerase Chain Reaction

BAFF : B-cell Activating Factor

BCR : B Cell Receptor

BOM : biopsie ostéomédullaire

BTU : Bühlmann Titer Units

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

CD : Cluster of Differentiation

CMT : Charcot-Marie-Tooth

CXCR4 : C-X-C Chemokine Receptor type 4

CXCL12 : C-C-C motif chemokine ligand 12

DADS : Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy

EFNS/PNS : European Federation of neurological Societies/Peripheral Nerve Society

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ENMG : electroneuromyogramme

HNK-1 : Human Natural Killer-1 Ig :

IMWG : International Myeloma Working Group

INCAT : Inflammatory Neuropathy Case And Treatment

IRAK : IL1 Receptor Associated Kinase

IRF : Interferon Regulatoy Factor

ISS : INCAT Sensory Sum Score

KO : Knock-Out

LCM : Lymphome à Cellule du Manteau

LCR : liquide céphalo-rachidien

LDH : Lactate déshydrogénase

LDM : ligne dense majeure

LIP : Ligne Intra-Périodique

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

LZM : Lymphome de la Zone Marginale
MABP1 : Microtubule Associated Protein 1B
MAG : Myelin Associated Glycoprotein
MAPK : Mytogen Activated Protein Kinase
MBP : Myelin-Binding Protein
MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MRC : Medical Research Council
MRS : Score de Rankin Modifié
MUNIX : Motor Unit Number Index
MUSIX : Motor Unit Size Index
MYD88 : Myeloid Differentiation primary response 88
NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B
ONLS : Overall Neuropathy Limitations Scale
PO : Protéine de la myéline périphérique 0
PGAM : Potentiel Global d'Action Musculaire distal
PGIC : Patient Global Impression of Change
PIDC : Polyradiculopathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique
PMP22 : Peripheral Myelin Protein 22
PLP : Proteolipid Protein
POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin modification
RCD : Rituximab, Cyclophosphamide, Dexaméthasone
RCPG : Récepteurs Couplés aux protéines G
R-ODS : Rash-Built Overall Disability Scale
SGLPG : Sulfated-3-Glucuronyl Lactosaminyl Paragloboside
Siglec : Sialic acid-binding Ig-like lectins
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
TIR : Toll Interleukin 1 Receptor
TLI : Terminal Latency Index
TLR : Toll-Like Receptor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

SOMMAIRE

Introduction

1) Epidémiologie

2) Gammopathie monoclonale et hémopathies

2.1) Définitions

2.2) Principes de la maturation des lymphocytes B

2.3) Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

2.4) Maladie de Waldenström

2.5) Autres lymphomes non hodgkiniens (LNH) et leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

2.6) Dysglobulinémie et neuropathie

3) La neuropathie anti-MAG en pratique clinique :

3.1) Aspects cliniques

3.2) Aspects électrophysiologiques

3.3) Aspects histologiques

3.4) Autres outils de diagnostic et de suivi

4) Particularités physiologiques

4.1) La gaine de myéline

4.2) La protéine anti-MAG

4.3) Modèles animaux

5) Génétique

5.1) La mutation MYD88L265P

5.2) La mutation CXCR4

6) Pronostic et traitements

6.1) Pronostic

6.2) Rituximab

6.3) Nouvelles approches thérapeutiques

7) Article en anglais

8) Article en français

INTRODUCTION

Les neuropathies associées aux anticorps anti-MAG sont des neuropathies démyélinisantes du sujet âgé qui se manifestent par l'installation lentement progressive de troubles sensitivomoteurs, symétriques et ascendants.

Elles appartiennent au sous-groupe des neuropathies démyélinisantes acquises, symétriques et à prédominance distale (*Distal Acquired Demyelinating Symetric Neuropathy : DADS*). Les symptômes les plus fréquemment observés, en lien avec une atteinte des grosses fibres myélinisées, sont une ataxie proprioceptive, une hypoesthésie et des paresthésies progressivement ascendantes. Un tremblement d'attitude est également fréquemment retrouvé ainsi que des douleurs neuropathiques et des crampes. Les troubles moteurs, plus rares, débutent souvent aux loges antéro-externes des membres inférieurs, à un stade avancé de la maladie et suivent également une évolution ascendante. D'autres présentations de la maladie sont également décrites. Ainsi la neuropathie peut parfois se présenter sur un mode d'installation aigu, prenant alors la forme d'une polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).

Une gammopathie monoclonale est régulièrement mise en évidence chez des patients présentant une neuropathie non secondaire à une pathologie générale. Inversement, une neuropathie est régulièrement observée chez des patients avec une gammopathie monoclonale. Ceci est d'autant plus vrai qu'il s'agit d'une immunoglobuline d'isotype IgM. Il est maintenant bien établi que, dans le cas des neuropathies anti-MAG, l'immunoglobuline (de type IgM) joue un rôle directement pathogène dans le développement de la maladie. Si dans la plupart des cas, la gammopathie est bénigne et de faible risque évolutif (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance : MGUS*), elle peut aussi être l'expression biologique de véritables syndrome lymphoprolifératifs comme la maladie de Waldenström (WM) ou plus rarement d'autres lymphomes non hodgkiniens...). En outre, ces hémopathies résultent généralement d'un dysfonctionnement de la chaîne de maturation des lymphocytes B suite à un évènement mutationnel ou à une anomalie chromosomique acquise.

Bien que l'évolution naturelle de la maladie soit très lente, la majorité des patients atteints de neuropathie anti-MAG se plaignent d'une impotence fonctionnelle majeure après plusieurs années d'évolution. Les traitements immunosuppresseurs, et notamment le rituximab (RTX), sont aujourd'hui largement utilisés comme traitements de la neuropathie anti-MAG avec une efficacité médiocre et variable en fonction des individus. La découverte récente des mutations pro-oncogènes du gène MYD88 (et notamment la mutation MYD88^{L265P}) et CXCR4 respectivement impliquées dans l'activation de la voie du NF-κB et MAPK a permis l'introduction de nouvelles alternatives thérapeutiques ciblant directement ces voies de signalisation. Ainsi les inhibiteurs des tyrosines kinase comme l'ibrutinib, ont montré leur efficacité dans la prise en charge de la MW et certains lymphomes prolifératifs mais également dans celle de neuropathies anti-MAG associées aux mutations MYD88^{L265P}.

A ce jour, il existe peu d'informations sur les caractéristiques phénotypiques des neuropathies anti-MAG chez les patients porteurs de mutations MYD88^{L265P} et CXCR4. L'objectif de notre étude est de déterminer si le profil mutationnel MYD88, CXCR4 ou l'hémopathie sous-jacente affectent le phénotype clinique, biologique, électrophysiologique et la réponse au traitement des neuropathies anti-MAG.

1) EPIDEMIOLOGIE

Nous tâcherons de donner des définitions de l'ensemble notions abordées dans ce travail de thèse. Par ailleurs, une description épidémiologique des différentes pathologies qui y sont traitées sera faite dans ce chapitre.

Les neuropathies ont une prévalence qui augmente avec l'âge et affectent jusqu'à 8% des sujets de plus de 60 ans¹. La neuropathie anti-MAG est une maladie rare, dont l'incidence demeure inconnue. Une surreprésentation masculine est toutefois retrouvée avec un sex-ratio de 1.56 hommes pour 1 femme² et un âge moyen au début des symptômes se situant autour de 64,7 ans³.

Les gammopathies (ou dysglobulinémies) ont également une prévalence qui augmente avec l'âge, et affectent jusqu' 10% des patients de plus de 80 ans⁴. Si l'association d'une gammopathie et d'une neuropathie périphérique peut être fortuite, dans de nombreuses situations, il existe un lien direct causal entre ces deux pathologies. Une gammopathie monoclonale est ainsi retrouvée chez 10%²⁷ des patients qui présentent une neuropathie et inversement, une neuropathie est retrouvée chez 3%⁵ des patients présentant une gammopathie. Lorsque cette dernière est associée à une IgM la prévalence des neuropathies avoisine 50% des patients⁶. La MW est l'hémopathie maligne la plus souvent retrouvée chez les patients présentant une neuropathie et une gammopathie de type IgM. De façon beaucoup plus rare, la neuropathie peut être associée à certains lymphomes non hodgkiniens (LNH), dont il existe plus de 60 sous-types. Cependant, dans la majorité des cas, la neuropathie est associée à une hémopathie bénigne qui produit une immunoglobuline monoclonale et que l'on nomme MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined signifiante*). L'incidence de cette pathologie augmente proportionnellement à l'âge (jusqu'à 1,7% des individus de plus de 70 ans et 6% des individus de 90 ans⁷).

2) GAMMAPATHIE MONOCLONALE ET HEMOPATHIES

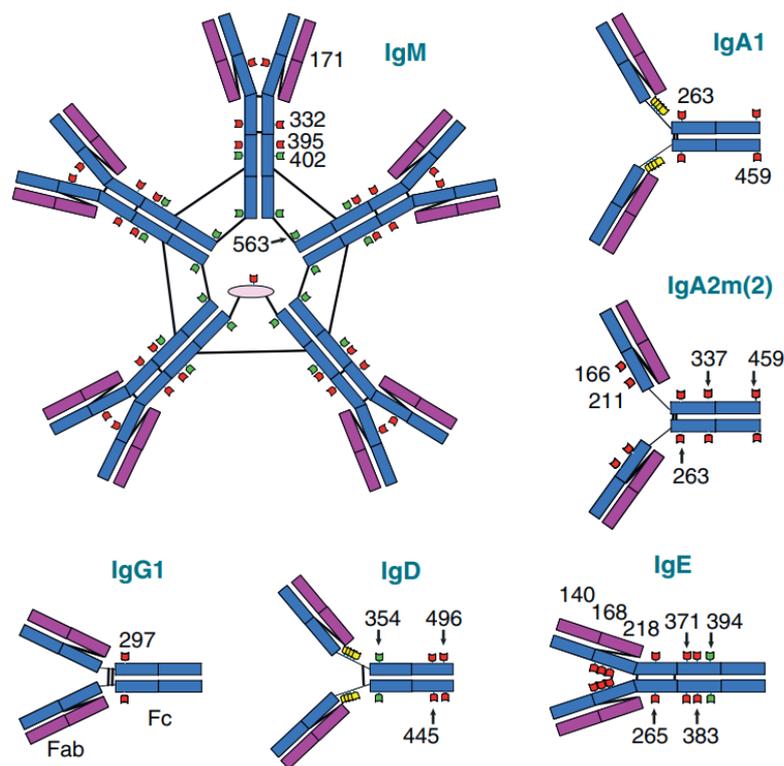
2.1) Définitions

Une gammopathie monoclonale est définie par l'association d'une prolifération d'un clone plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire et d'une synthèse d'une population homogène d'immunoglobulines, pouvant être complète (IgM, IgG, IgA ou IgD), ou incomplète (chaînes légères *kappa* ou *lambda*). Elle est le plus souvent mise en évidence sur une électrophorèse des protéines sériques sous la forme d'une bande étroite sur le gel d'agarose dans la région de migration gamma, bêta ou plus rarement alpha-2.

Chaque isotype d'immunoglobuline n'est pas synthétisé de façon équivalente et leur répartition est comparable selon les séries. Ainsi, retrouve-t-on par ordre décroissant de

fréquence les IgG (65%), IgA (15%), IgM (10%), les chaînes légères libres monoclonales (5%) et les IgD (1%)¹⁰. La chaîne légère est plus souvent de type kappa (60%) que lambda (40%)⁸.

Les gammopathies sont dites de formes malignes quand elles sont associées à certaines hémopathies : myélome multiple, lymphome hodgkiniens et non hodgkiniens. Elles sont de formes indéterminées (MGUS) en l'absence de prolifération secondaire maligne.



Différents isotypes d'immunoglobulines

Figure 1 : Schéma représentant les différents isotypes d'immunoglobulines (IgM, IgA1, IgA2m(2), IgE, IgD et IgG1 tous constitués de deux domaines (variable et constant) formés par les chaînes lourdes ou légères et reliés entre eux par des ponts disulfides, représentés par des traits noirs. La chaîne J permettant la formation d'un complexe pentamérique d'IgM, est représentée en rose sur le schéma.

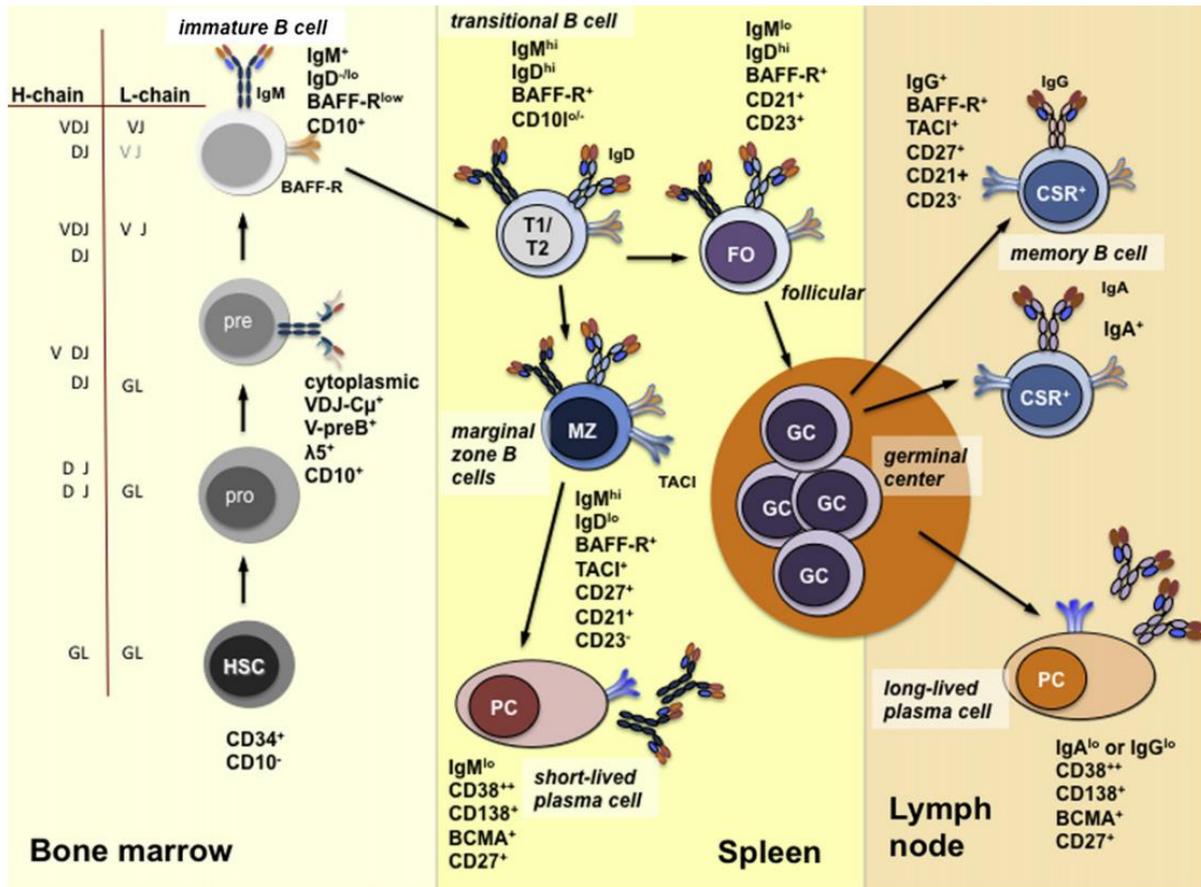
Image issue de Arnold JN et al⁹

2.2) Principes de la maturation des lymphocytes B

Les lymphocytes dérivent tous de progéniteurs lymphoïdes communs issus des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Les progéniteurs B immatures au contact des cellules endostéales de la moelle osseuse se différencient en lymphocytes pro-B puis pré-B et enfin en lymphocytes B immatures. Ces lymphocytes sont dits naïfs car ils ne sont pas encore rentrés en contact avec un antigène et sont alors munis d'une simple immunoglobuline membranaire, le BCR (*B Cell Receptor*). Dans la moelle osseuse, ces cellules B vont subir de nombreux réarrangements des chaînes lourdes de leur BCR puis de leurs chaînes légères. A l'issue de ces remaniements, une large gamme d'anticorps est exprimée par l'ensemble de ces cellules. Les BCR sont fonctionnels et a priori non auto-réactif, la cellule est prête à rentrer en contact avec un antigène.

La prolifération de ces cellules est régulée par l'action de la BTK (*Bruton Tyrosine kinase*) et l'activation de la voie NF- κ B. A partir du sinus veineux central, elles passent en périphérie et se dirigent vers les organes lymphoïdes secondaires. Il persiste néanmoins à ce stade un taux d'auto-réactivité élevé et environ 40% des cellules qui sortent de la moelle vont finalement être éliminées.

En arrivant dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques ou MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), les lymphocytes B immatures mutent en lymphocytes B activés et en plasmocytes sécréteurs d'anticorps de haute affinité pour l'antigène spécifique via la rencontre avec ce dernier, présenté par une cellule présentatrice d'antigène.



Etapes de la maturation des lymphocytes B

Chaque étape de la maturation des cellules B est marquée par la présence d'immunoglobulines de surfaces spécifiques autrement appelées « cluster of differentiation » (CD).

Image issue de Piper K et al¹⁰

Chaque organe lymphoïde secondaire contient de nombreuses structures, parmi lesquelles les centres germinatifs où vont évoluer les lymphocytes. Chaque centre germinatif est divisé en deux zones, la zone claire et la zone sombre, chacune contenant deux populations lymphocytaires différentes, les centroblastes et centrocytes. Chaque lymphocyte migre à plusieurs reprises de la zone sombre à la zone claire et inversement, subissant de nombreuses mutations. Un modèle soutient que la zone sombre est le lieu où les clones ayant le plus d'affinité pour un antigène spécifique sont sélectionnés selon un mécanisme compétitif¹¹. Le phénomène d'hypermutation somatique permet au cours de ce processus, via une augmentation majeure de la fréquence des mutations au niveau de la région codante des

gènes des régions variables des immunoglobulines, d'augmenter l'affinité des cellules pour leur antigène spécifique. Enfin, la commutation de classe constitue une étape clé, nécessaire à l'élaboration d'une réponse immunitaire optimale permettant la production d'immunoglobulines d'isotype le mieux adapté à l'antigène rencontré.

A l'issue de l'ensemble de ce processus, sont produits au sein des centres germinatifs deux types de cellules au rôle déterminant dans la réponse immunitaire adaptative, les plasmocytes et lymphocytes B mémoires.

Les plasmocytes sont les cellules immunitaires les plus hautement différenciées, de courte durée de vie, capables de produire des anticorps en grande quantité, se distinguant des autres cellules de la lignée B par la perte de l'expression des marqueurs CD220 et CD19 et par la présence à leur membrane du CD138 et CD38.

Les cellules B mémoire sont des cellules hautement différenciées possédant une grande affinité vis à vis d'un antigène spécifique. Leur durée de vie est très élevée du fait d'une résistance accrue à l'apoptose et elles sont capables, en cas de nouvelle exposition à l'antigène, de précipiter une réponse immunitaire rapide. Elles portent à leur membrane le CD27, CD38 et B220 ainsi que des grandes quantité d'immunoglobulines.

Les néoplasies des cellules B regroupent de multiples entités définies selon le stade de maturation du clone proliférant. Parmi elles, beaucoup résultent d'anomalies cytogénétiques spécifiques comme des translocations, des délétions ou des mutations récurrentes. Comme nous le verrons plus tard, le séquençage à haut débit des patients au diagnostic d'hémopathie a permis d'identifier deux gènes fréquemment mutés. Le gène MYD88 sur le chromosome 3 et le gène CXCR4 sur le chromosome 2. La mutation la plus fréquemment retrouvée sur le gène MYD88 entraîne un changement d'acide aminé (leucine vers proline en position 265, MYD88^{L265P}) et est le plus souvent associée à des MW. Plusieurs mutations peuvent toucher le gène CXCR4 et peuvent être impliquées dans le développement de nombreuses hémopathies, notamment les leucémies aiguës, les leucémies lymphoïdes chroniques et lymphomes non hodgkiniens (LNH).

2.3) Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

Une gammapathie monoclonale de signification indéterminée se définit par la présence d'une immunoglobuline monoclonale plasmatique à un taux inférieur à 30 g/L, associée à une infiltration plasmocytaire inférieure à 10% de l'ensemble du prélèvement de moelle osseuse. Aucune atteinte d'organe ne doit être mise en évidence à l'issue de l'ensemble du bilan clinique et biologique. La présence d'une anémie, d'une hypercalcémie, de lésions osseuses et/ou d'une insuffisance rénale doit imposer la réalisation d'une ponction médullaire afin de rechercher une potentielle transformation¹². Le clone producteur de l'immunoglobuline est plasmocytaire en cas d'IgG ou d'IgA et lymphoplasmocytaire en cas d'IgM. Le risque d'évolution en myélome multiple en cas d'isotype IgG ou IgA est estimé à 1% par an¹³ tandis que le risque d'évolution en MW ou LNH en cas d'isotype IgM est estimé à 10% dans les 5 années qui suivent le diagnostic. La MGUS est la principale entité associée à une gammapathie monoclonale. On estime qu'environ 55% des gammapathies monoclonales sont liées à une MGUS¹⁴.

Le profil MYD88^{L265P} est retrouvé chez 54 % des patients¹⁵ atteints de MGUS ne semble pas influencer le pronostic à long terme.

2.4) Maladie de Waldenström

La MW (ou lymphome lymphoplasmocytaire associée à une IgM monoclonale) est un syndrome lymphoprolifératif non hodgkinien caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire et la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM par un sous-type de lymphocyte B.

Contrairement aux MGUS, il n'est pas rare d'observer plusieurs manifestations cliniques en lien avec :

- un envahissement tumoral (adénopathie, hépato-splénomégalie¹⁶)
- les caractéristiques physico-chimiques de la paraprotéine IgM (syndrome d'hyperviscosité, complications hémorragiques, céphalées) ou de ses chaînes légères (amylose AL)
- des manifestations auto-immunes (maladies des agglutinines froides, acrosyndromes, cryoglobulinémie, neuropathie périphérique)
- des atteintes de l'hémostase

D'un point de vue biologique, une anémie et une thrombopénie sont souvent observées. La VS est très élevée, en lien avec des hématies en rouleau. Une protéine de Bence-Jones est également fréquemment retrouvée. La biopsie de moelle osseuse retrouve des lymphoplasmocytes, dont la taille est légèrement supérieure à celle d'un lymphocyte, le cytoplasme modérément basophile et le noyau légèrement excentré. La MW dérive dans la totalité des cas d'une MGUS à IgM et ne nécessite pas de traitement systématique en l'absence des symptômes précédemment décrits.

Le profil MYD88^{L265P} est retrouvé chez 80.2% des patients¹⁷ atteints de la maladie et ne semble pas influencer le pronostic à long terme. Les mutations du gène CXCR4 concernent 40% des patients.

2.5) Autres lymphomes non hodgkiniens (LNH) et leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

L'association d'un lymphome non hodgkinien (LNH) ou d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec une neuropathie à anticorps anti-MAG a été rapportée¹⁸ mais reste exceptionnelle. Notre cohorte de 79 patients atteints de neuropathie anti-MAG regroupant

plusieurs patients suivis pour des lymphomes de la zone marginale (LZM) ou des lymphomes à cellule du manteau (LCM), il paraît pertinent de faire leur description ici.

La (LLC) se caractérise par la prolifération de lymphocytes B monoclonaux matures et constitue la leucémie la plus fréquente dans les pays occidentaux avec une incidence estimée à 4.7 cas pour 100 000 habitants¹⁹. Le diagnostic est porté par la présence d'une lymphocytose supérieure à 5G/L sur une durée de 3 mois ou plus. La clonalité des lymphocytes B, porteurs des clusters de différenciation CD23 et CD25 doit être mise en évidence par une cytométrie de flux. Des anomalies chromosomiques (délétion 13q, 11q, 17p et trisomie 12) sont retrouvées dans plus de 80% des cas. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans²¹ avec une prédominance masculine.

Le profil MYD88^{L265P} est retrouvé chez environ 16% des patients¹⁶ et n'influence pas le pronostic à long terme.

Le LCM est un sous type rare de LNH associé à une prolifération de cellules B malignes dans la zone d'un ganglion lymphatique appelée zone du manteau. Les cellules malignes gagnent ensuite d'autres tissus comme la moelle osseuse, le foie et le tube digestif. Le LZM est presque systématiquement associé à une anomalie génétique spécifique impliquant une translocation t(11;14)(q13;q32) qui entraîne une surexpression de la cycline D1 qui stimule la croissance cellulaire. Il touche plus fréquemment les adultes masculins dans la soixantaine avec une incidence d'environ 900 cas par an en France chaque année.

Le profil MYD88^{L265P} est retrouvé chez 9%²⁰ des patients et ne semble pas influencer le pronostic à long terme qui reste extrêmement sombre, et ce malgré l'utilisation d'immunothérapies.²¹

Le lymphome de la zone marginale (LZM) est un sous-type de LNH qui comprend 3 entités distinctes :

- les lymphomes du MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*),
- les lymphomes spléniques
- les lymphomes ganglionnaires.

Il s'agit d'une tumeur rare dont l'incidence est d'environ 2800 nouveaux cas par an en France²². La zone marginale correspond à une interface entre la pulpe rouge et la pulpe blanche des ganglions lymphatiques, riche en cellule B et en macrophages. Si un profil immunophénotypique similaire est retrouvé dans l'ensemble des patients atteints de LZM, ces derniers présentent souvent une diversité de caractéristiques phénotypiques variant en fonction du site de la tumeur. Le pronostic du LZM est meilleur que celui du LCM avec une survie moyenne d'environ 10 ans²³. La délétion 7q22-36, les mutations de KLF2, et de NOTCH2, sont fréquemment observées, ce qui facilite le diagnostic. Le profil MYD88^{L265P} est retrouvé chez 6% des patients²⁴ atteints de la maladie et ne semble pas influencer le pronostic à long terme.

2.6) Dysglobulinémies et neuropathies

L'association de certaines neuropathies périphériques à une gammopathie monoclonale est décrite depuis de nombreuses années. Ainsi une dysglobulinémie serait retrouvée dans 8.4% des bilans de neuropathie périphérique²⁵. Inversement, jusqu'à 8% des patients suivis pour une gammopathie monoclonale présenteraient des signes de neuropathie²⁶. Comme nous l'avons précédemment rapporté, la prévalence de ces deux pathologies chez des populations âgées est élevée et leur association chez un même individu peut être fortuite. Toutefois, dans de nombreuses situations, la paraprotéine sécrétée a un rôle directement ou indirectement pathogène.

Si dans la plupart des cas la gammopathie est associée à une MGUS, elle peut aussi être la conséquence de pathologies plus préoccupantes (myélomes, MW, amyloses, LNH...). De nombreux types de neuropathies ont ainsi été rapportés en association avec une gammopathie. Ils diffèrent notamment en fonction du type d'immunoglobuline sécrétée et de l'hémopathie sous-jacente. Ainsi, les neuropathies anti-MAG, le CANOMAD (*Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein Agglutination and Disialosyl antibodies*), et les neuropathies associées aux cryoglobulinémies de type II sont auxiliaires d'une gammopathie

de type IgM tandis que les amyloses AL et les POEMS (*polyradiculopathy, organomegaly, endocrinopathy, endocrinopathy, monoclonal PCD, skin changes*) sont plus fréquemment rattachés à des gammopathies de type IgA ou IgG. Cette hétérogénéité reflète autant de mécanismes physiopathologiques distincts, allant de l'infiltration des nerfs par des cellules malignes dans certains types de lymphomes²⁷, à une atteinte vascularitique²⁸ (dans les cryoglobulinémies de type II) ou aux dépôts de chaînes légère intra-nerveux dans les amyloses de types AL. Depuis plusieurs années, de nombreuses cibles moléculaires ont été découvertes, en lien avec ces neuropathies associées à des paraprotéines (anticorps anti-MAG, antigangliosides IgM anti-GM1 dans les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction (NMM), anti-GQ1b, GT1b, GD1b dans le CANOMAD). Dans le cadre des neuropathies associées à une gammopathie de type IgM, le rôle pathogène de la paraprotéine a bien été démontré. Chez les patients avec des neuropathies associées à une gammopathie de type IgG ou IgA dont la prévalence demeure plus faible²⁹, le rôle de la paraprotéine reste très débattu. Ainsi, chez des patients suivis pour une MGUS à IgG, aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à la proportion d'anticorps anti-gangliosides³⁰ entre les patients présentant des neuropathies et ceux indemnes de neuropathies. Par ailleurs, si certaines études³¹ montrent la présence de dépôts d'IgA ou d'IgG dans les nerfs de ces patients, d'autres³² séries ne retrouvent pas de différence morphologique concernant les biopsies de nerf des patients atteints de PIDC associée à une gammopathie IgG et ceux indemnes de gammopathie.

Dans le cas des neuropathies à anticorps anti-MAG, il est aujourd'hui bien établi que l'immunoglobuline, de type IgM, présente à elle seule, un caractère directement pathogène. Ceci est appuyé par plusieurs arguments :

- Tout d'abord, la présence d'anticorps anti-MAG à un titre élevé prédispose toujours à l'installation d'un tableau clinique relativement homogène de neuropathie anti-MAG et la diminution de ses taux plasmatiques est corrélée à l'amélioration clinique des patients³³.

- En outre, certaines séries montrent une colocalisation de l'immunoglobuline et des anomalies histologiques inflammatoires (dépôts de compléments) dans les nerfs où prédomine l'atteinte démyélinisante³⁴.
- Enfin, plusieurs modèles expérimentaux ont permis via l'immunisation d'animaux avec des injections d'immunoglobulines IgM anti-MAG ou de protéine SGPG* (sulfated-3-glucuronyl paragloboside), de reproduire un tableau de neuropathie sensitivomotrice ataxiante et une démyélinisation^{35,36}. La protéine SGPG est une autre protéine de la myéline, partageant avec la MAG l'épitope HNK-1.

3) LA NEUROPATHIE ANTI-MAG EN PRATIQUE CLINIQUE

3.1) Aspects cliniques

L'ensemble des données de la littérature portant sur le sujet des neuropathies à anticorps anti-MAG font l'état d'une présentation relativement hétérogène sur le plan clinique.

La majorité des patients présentent les signes cliniques associés à une neuropathie sensitivomotrice en lien avec une atteinte des fibres de gros calibre. Les premiers symptômes d'installation progressive, associent des paresthésies des membres inférieurs d'évolution ascendante à une ataxie proprioceptive. Dans les formes évoluées de la maladie, une amyotrophie, une ataxie sévère et une atteinte motrice peuvent être observées. Un tremblement d'intention, d'origine proprioceptive est observé chez 51,5% des patients et serait davantage retrouvé dans les formes évoluées et associées à une atteinte motrice³⁷. Des douleurs neuropathiques et des crampes sont également fréquemment retrouvés³⁸.

D'après la plus grande cohorte descriptive de 202 patients atteints de neuropathie anti-MAG³⁹, 83,2% des patients présentent une symptomatologie classique de

polyneuropathie sensitive pouvant être ataxiante simple (25,2%) ou associée à un tremblement (15,3%), ataxiante et associée à un déficit moteur distal (26,2%), ou bien non ataxiante (9,9%).

Des profils atypiques concerneraient 16.8% des patients. La neuropathie peut alors prendre la forme d'une polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) (10.9%) d'une mononeuropathie multiple (3%), d'une polyradiculoneuropathie aiguë (2%), d'une atteinte isolée des petites fibres (0.5%) ou peut mimer une sclérose latérale amyotrophique débutante associée à une neuropathie sensitive longueur dépendante. Cette grande hétérogénéité du tableau clinique des neuropathies anti-MAG rend leur diagnostic parfois difficile.

Peu de données de la littérature s'intéressent au pronostic à long terme des neuropathies anti-MAG, toutefois, bien que l'évolution de la maladie demeure lentement progressive, il semblerait que les capacités fonctionnelles des patients soit fortement affectées après plusieurs années d'évolution. Ainsi, et ce même chez des patients traités par immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, le taux d'incapacité (défini par un score fonctionnel ONLS >2) à 11,8 ans de la maladie est de 42%⁴⁰.

Les scores fonctionnels sont des éléments primordiaux pour le suivi de la maladie. De nombreuses échelles sont aujourd'hui recommandées pour évaluer le retentissement fonctionnel de la maladie.

Le niveau d'incapacité peut ainsi être évalué à l'aide des scores :

- ONLS⁴¹ (Overall Disability Sum Score) : une échelle qui permet de mesurer l'incapacité fonctionnelle des patients atteints de neuropathies dysimmunes dans leurs activités de la vie quotidienne (12 items)
- RODS (Rasch-built Overall Disability Scale)⁴² : un autoquestionnaire qui permet de quantifier les limitations d'activité et de participation sociale chez les patients atteints de syndrome de

Guillain-Barré (SGB), de PIDC et neuropathies associée à une gammopathie. Comparativement au score ONLS, le score RODS comprend davantage d'items (24 items).

- INCAT Sensory Sum Score (ISS)⁴³ : qui permet, via un examen rapide des 4 membres (pique-touche, sensibilité vibratoire et discrimination entre deux points) d'estimer quantitativement la perte de sensibilité chez des patients atteints de neuropathies sensitives.
- le score d'ataxie : (0= pas d'ataxie, 1 : oscillations légères, 2 : oscillations marquées, 3 : ataxie sévère).

Des informations recueillies au cours de l'examen clinique et la réalisation d'un testing musculaire exhaustif s'appuyant sur une échelle numérique comme l'échelle MRC (*Medical Research Council*) sont utiles pour le suivi prolongé des patients.

3.2) Aspects électrophysiologiques :

Sur le plan électrophysiologique, la neuropathie anti-MAG prend l'aspect d'une neuropathie distale longueur dépendante. Des critères de démyélinisation (LDM allongées, VCM basses) puis de perte axonale (diminution des PGAM et des amplitudes sensitives) prédominent en distalité des fibres nerveuses de gros calibres. Ces anomalies électrophysiologiques suivent donc un gradient disto-proximal traduisant bien l'atteinte histopathologique retrouvée sur des séries d'autopsie, mettant en évidence des lésions nerveuses et une réactivité immunologique prédominant en distalité des nerfs⁴⁴. Par ailleurs ces anomalies électrophysiologiques sont bien corrélées au handicap du patient⁴⁵, mesuré par les scores fonctionnels ONLS et ISS.

L'index de latence terminal (ILT) permet de comparer les vitesses de conduction distales aux vitesses de conduction proximales sous la forme d'un rapport de ces deux vitesses. Le calcul de la vitesse distale demande à l'électroneuromyographe une certaine précision dans la mesure des distances, en particulier dans la mesure de la distance séparant l'électrode de recueil active de la cathode du stimulateur lors de la stimulation distale.

Chez le sujet normal l'ILT moyen est de 0,34 sur les nerfs médians et ulnaires. Un rapport inférieur à 0.25 est en faveur d'une démyélinisation à prédominance distale⁴⁶ et la présence d'un ILT < 0.25 dans au moins deux nerfs est en faveur d'un diagnostic de neuropathie anti-MAG en cas de suspicion clinique.

$$ILT = \frac{VCM_{distale}}{VCM_{proximale}} = \frac{distance\ terminale \times VCM\ proximale}{latence\ distale}$$

Ainsi, l'ILT est significativement plus bas dans les neuropathies à anticorps anti-MAG comparativement à d'autres pathologies⁴⁷ pouvant constituer des diagnostics différentiels comme les neuropathie de type Charcot Marie Tooth (CMT) ou la démyélinisation est plus homogène, ou bien les PIDC où la démyélinisation prédomine en proximalité des nerfs. Dans la plupart des séries^{44,48,49} s'intéressant au profil électrophysiologique des neuropathies anti-MAG, les ILT moyens des nerfs médians et ulnaires sont compris respectivement entre (0,20 - 0.24) et (0.24 - 0.31).

Les blocs de conduction sont rares et souvent retrouvés les formes atypiques de la maladie mimant une PIDC⁵⁰.

Enfin, certaines méthodes permettent une estimation du nombre d'unités motrices fonctionnelles pour un muscle donné et sont de bons marqueurs de la sévérité de la maladie. Le MUNIX (Motor Unit Number Index), développé par l'équipe de Stalberg en 2004⁵¹, permet d'estimer avec une certaine rapidité (5 min par muscle) le nombre d'unités motrices fonctionnelles avec l'aide d'un modèle mathématique basé sur l'aire et l'amplitude du PGAM (potentiel global d'action musculaire) après une stimulation nerveuse électrique et des contractions musculaires volontaires isométriques progressivement maximales. Les muscles les plus souvent testés sont le court abducteur du pouce, le tibial antérieur et l'abducteur du 5^{ème} doigt. Son intérêt, démontré dans le suivi évolutif de plusieurs maladies comme la sclérose latérale amyotrophique⁵² ou les PIDC⁵³, a récemment été mis en évidence dans le suivi des patients atteints de neuropathie anti-MAG⁵⁴. Ainsi, la diminution des paramètres

du MUNIX semble directement corrélée à dégradation clinique mesurée par des scores fonctionnels. Une estimation de la taille des fibres motrices peut, quant à elle, être faite grâce au score MUSIX (Motor Unit Size Index). Ce dernier tend à être augmenté chez les patients avec une neuropathie anti-MAG, pouvant refléter un mécanisme chronique de réinnervation distale.

3.3) Aspects histologiques :

Les examens histopathologiques sont encore aujourd'hui déterminants dans le diagnostic de nombreuses neuropathies. Si dans la grande majorité des cas la biopsie nerveuse n'est pas nécessaire pour confirmer le diagnostic de neuropathie anti-MAG, elle peut être proposée dans les formes atypiques, notamment en cas de présentation rapidement progressive, afin d'éliminer de potentiels diagnostics différentiels (vascularite, PIDC ou amylose par exemple). Les atteintes nerveuses, aujourd'hui bien été décrites dans le cadre des neuropathies anti-MAG, sont dotées d'une forte sensibilité/spécificité permettant de confirmer aisément le diagnostic s'il est suspecté.

Les études histologiques réalisées chez des patients atteints ont démontré la présence d'anomalies morphologiques ou inflammatoires dans les régions où se situent les protéines MAG. Ces dernières prédominent en distalité des grosses fibres myélinisées dans les territoires où la myéline est décompactée. Ces territoires correspondent aux boucles gliales paranodales, aux membranes périaxonales ainsi qu'aux incisures de Schmidt-Lanterman⁵⁵.

L'étude en microscopie optique permet de mettre en évidence des anomalies peu spécifiques : infiltrats cellulaires, raréfaction des fibres myélinisées ou présence de fibres hypomyélinisées, œdème endoneurinal prenant un aspect de « bulbe d'onion » voire des lésions de dégénérescence axonale. L'étude en immunofluorescence permet, quant à elle, de mettre en évidence les dépôts d'IgM ainsi que des dépôts de facteur du complément, dans les régions où prédominent l'atteinte démyélinisante.

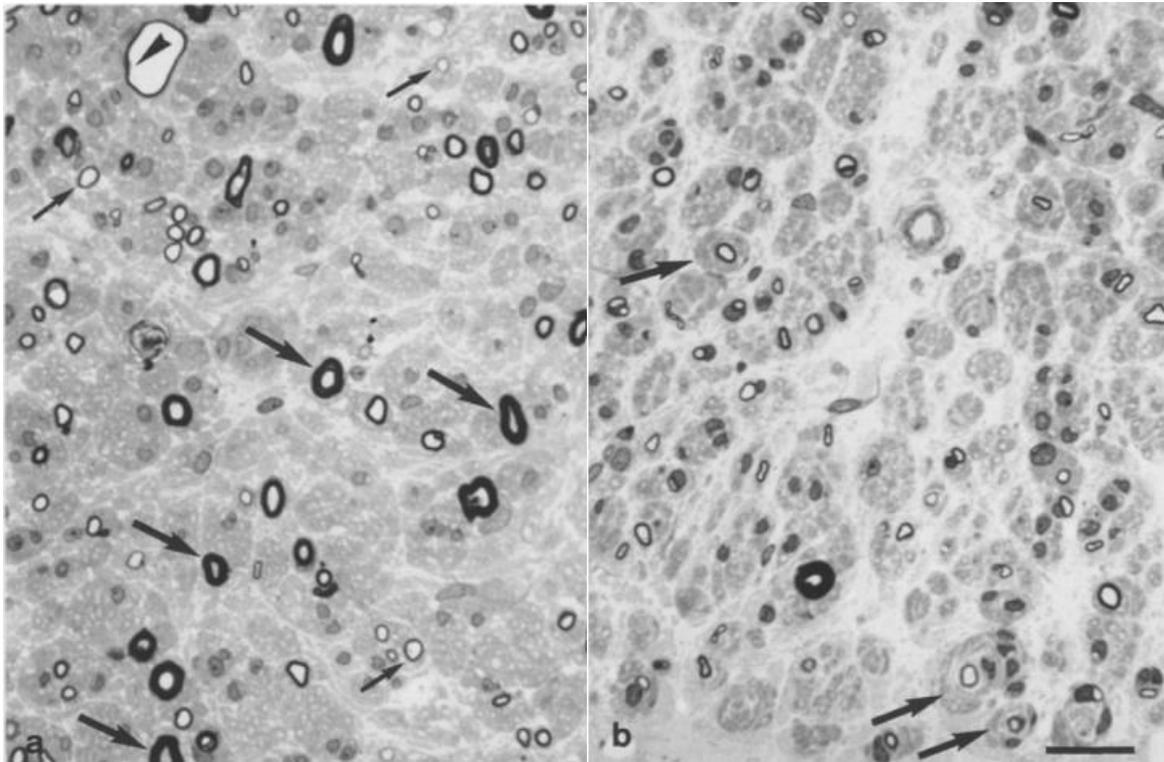


Image de microscopie optique d'une coupe de nerf chez un patient atteint de neuropathie anti-MAG

Patient 1 (image de gauche) : présence de fibres hypomyélinisées (petites flèches), de fibres avec élargissement de la gaine de myéline (grosses flèches) et d'axones atrophiques (tête de flèche).

Patient 2 (image de droite) : présence d'oedèmes nerveux correspondant à des bulbes d'ion.

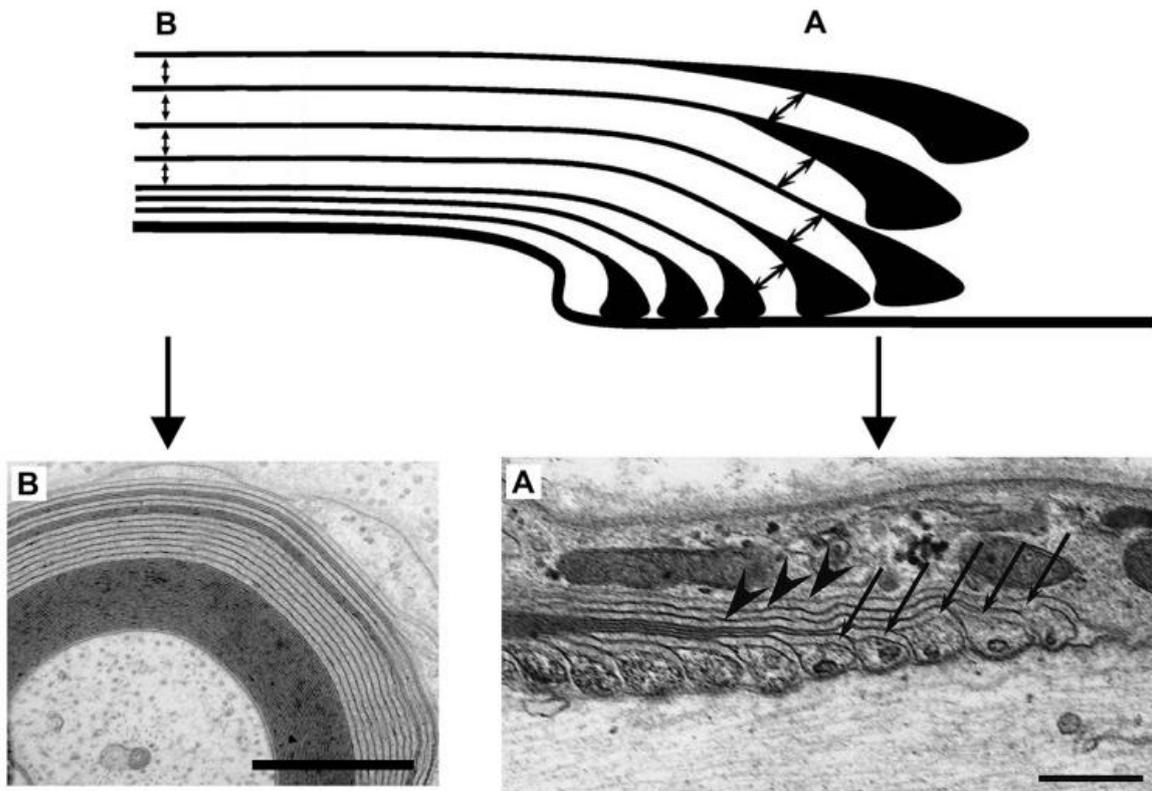
L'ensemble des anomalies prédominent sur les fibres de gros calibre.

Image extraite de Jacobs et al⁵⁶

D'autres anomalies, plus spécifiques ont également été décrites et peuvent être observées en microscopie électronique. La gaine de myéline dont les particularités physiologiques seront détaillées dans le chapitre 4.1, est constituée par les membranes de la cellule de Schwann, parfaitement empilées les unes sur les autres autour de l'axone. La présence d'un élargissement des espaces inter-membranaires au sein de la gaine de myéline, appelé « widening of the myelin lamellae » en anglais est classiquement décrit dans les études

histologiques. Ces anomalies sont particulièrement fréquentes, comme tendent à le démontrer certaines séries où elles sont présentes chez la totalité des patients⁵⁷ et semblent prédominer dans les espaces interlamellaires situés le plus à distance du corps de l'axone⁵⁸ bien qu'elles puissent aussi être observées dans les couches profondes de la myéline. Par ailleurs, cet élargissement semble positivement corrélé au taux de pénétration des dépôts d'IgM au sein de la gaine de myéline mais non au titre d'anticorps anti-MAG et au taux d'IgM sérique⁵⁹. Sur le plan physiopathologique, ces modifications structurelles sont aujourd'hui encore imparfaitement élucidées. Autrefois attribuées à une altération de la perméabilité de la myéline en lien avec la présence de l'immunoglobuline ou à des modifications électrochimiques⁶⁰, le développement de la microscopie électronique a permis de faire un lien entre la présence de matériel protéique au sein de ces espaces intra-lamellaires et leur élargissement anormal. La présence de compléments au sein de ces espaces interlamellaires⁶¹ plaide pour un rôle potentiel de ce dernier dans le détachement des boucles terminales de la myélines, depuis les nœuds de Ranvier jusqu'à l'interneod.

S'il est très spécifique de la neuropathie anti-MAG, le « widening lamellae » a aussi été décrit, de façon beaucoup plus anecdotique dans d'autres neuropathies, comme dans certains cas de syndromes de Guillain-Barré⁶² ou dans un cas de POEMS syndrome⁶³. Inversement, il arrive que l'examen des biopsies nerveuses de patients atteints de neuropathie anti-MAG montre parfois des aspects semblables à ceux observés dans les PIDC (infiltration inflammatoire abondante et absence d'élargissement des lamelles myéliniques).



Physiopathologie de l'atteinte de la myéline au cours de la neuropathie anti-MAG.

Image A : élargissement des lamelles de myéline au sein des boucles gliales para nodales

Image B : élargissement des lamelles de myéline à distance de l'axone en coupe axiale

Image adapté de Steck et al⁶⁴

3.4) Autres outils de diagnostic et de suivi

Si les examens cliniques et électrophysiologiques sont déterminants dans le diagnostic et le suivi d'une neuropathie anti-MAG, d'autres examens biologiques ou radiologiques sont utiles à des fins diagnostiques, pronostiques où pour le bilan d'une éventuelle hémopathie associée.

Une électrophorèse des protéines sériques sur gel d'aragose permet souvent de mettre en évidence un pic monoclonal dans la bande des gammaglobulines. Cet examen est toutefois insuffisant et doit être complété par un immunotypage qui permet de confirmer la présence du pic et de déterminer le type de la chaîne lourde et de la chaîne légère. L'IgM

sérique est le plus souvent de type kappa (dans 60% des cas approximativement⁶⁵). Son taux moyen est variable et a priori non corrélé à la sévérité de la maladie.

La recherche d'anticorps anti-MAG se fait aujourd'hui à l'aide de la technique ELISA (Enzyme-Linked Immuno Assay)⁶⁶ utilisant une protéine anti-MAG purifiée comme antigène. Cette technique serait ainsi à préférer aux Western-Blot du fait d'une plus grande sensibilité.

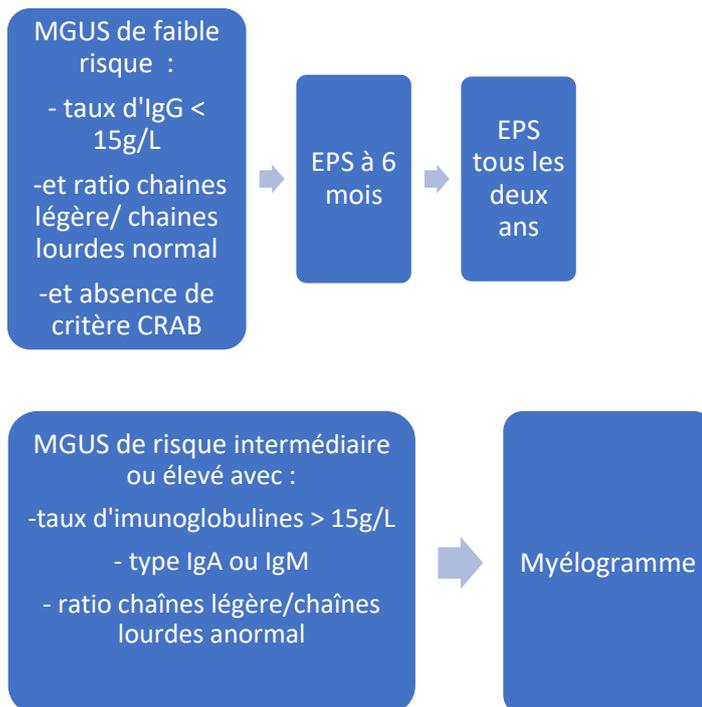
Dans de rares cas, la présence d'une activité anti-MAG n'est pas associée à une gammopathie monoclonale^{67 68}. Si pour certains d'entre eux le doute diagnostique subsiste du fait d'une activité anti-MAG à des taux faibles, entre 1000 et 10 000 BTU (Bühlman Titre Unit), le diagnostic a été posé chez d'autres du fait de la présence de dépôts d'IgM sur les nerfs biopsiés⁶⁹. Il n'est pas rare que le suivi de ces patients mette finalement en évidence une dysglobulinémie après plusieurs années d'évolution. Compte tenu de ces éléments, il paraît pertinent de tester les anticorps anti-MAG chez les patients atteints de neuropathie démyélinisante chronique, indépendamment de la détection d'une gammopathie monoclonale IgM, en particulier chez ceux présentant une atteinte distale et ataxiante. L'activité anti-MAG serait associée à une spécificité de 86% et une sensibilité de 97% avec un cut-off à 1000 BTU pour le diagnostic de la maladie⁷⁰. Il est probable que l'élévation du taux d'activité anti-MAG soit directement corrélée à l'expansion clonale et la spécificité de son dosage décroît fortement pour une activité dosée à moins de 10 000 BTU du fait de réaction croisée entre la protéine MAG et les anticorps anti-gangliosides (anti-GM1 et disialés). En outre, une faible activité anti-MAG pourrait concerner davantage les patients au profil CIDP-like⁷¹.

Si de rares études⁷² tendent à montrer une corrélation entre l'aggravation des paramètres électrophysiologiques (latences distales, VCM) et le taux d'anticorps anti-MAG, la majorité des séries ne permettent d'établir un lien entre le taux d'anticorps et la sévérité de la maladie⁷³. En revanche, le dosage de l'activité anti-MAG reste un marqueur intéressant assez bien corrélé à la réponse aux traitements. Ainsi le taux d'anticorps de façon significative chez les patients répondeurs à un traitement par RTX ou une association RTX et

chimiothérapie ($p < 0,029$)⁷⁴. L'évolution de la maladie serait ainsi étroitement liée au taux d'anticorps anti-MAG qui diminue parallèlement à l'amélioration clinique.

En raison des multiples diagnostics différentiels, la recherche d'anticorps anti-gangliosides (anti-GM1, GD1a, GD1b, GM2, GQ1b et asialo-GM1) doit aussi être effectuée, en particulier en présence d'un tableau atypique de la maladie.

La place du myélogramme dans le bilan diagnostique d'une neuropathie sensitivomotrice faisant évoquer une neuropathie associée à des anticorps anti-MAG reste sujette à débat. La présence d'un pic monoclonal n'impose pas à lui seul la réalisation d'un examen de la moelle, et surtout pas dans l'urgence. Ainsi, l'IMWG (International Myeloma Working Group) recommande de sursoir l'examen en cas de pic de faible risque évoquant une MGUS < 15 g/L, de type IgG, avec un ratio de chaîne légère sur chaîne lourde normal. Dans ce cas le suivi consistera en la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques de contrôle à 6 mois⁷⁵.



Recommandations de l'IMWG devant la découverte d'une MGUS, 2010

Un bilan d'extension avec la recherche d'un envahissement secondaire devra s'appuyer sur un scanner thoraco-abdominopelvien injecté notamment devant la découverte d'un pic IgM à afin de rechercher un éventuel syndrome tumoral ganglionnaire et/ou hépato-splénique.

Enfin, l'examen du liquide céphalo-rachidien met en évidence une hyperprotéinorrhachie dans environ 77% des cas³⁶ sans pléïocytose associée. Cet examen ne sera réalisé que dans les cas de forme atypiques notamment en cas de doute diagnostique avec une PIDC.

4) PARTICULARITES PHYSIOPATHOLOGIQUES

4.1) La myéline et la cellule de Schwann

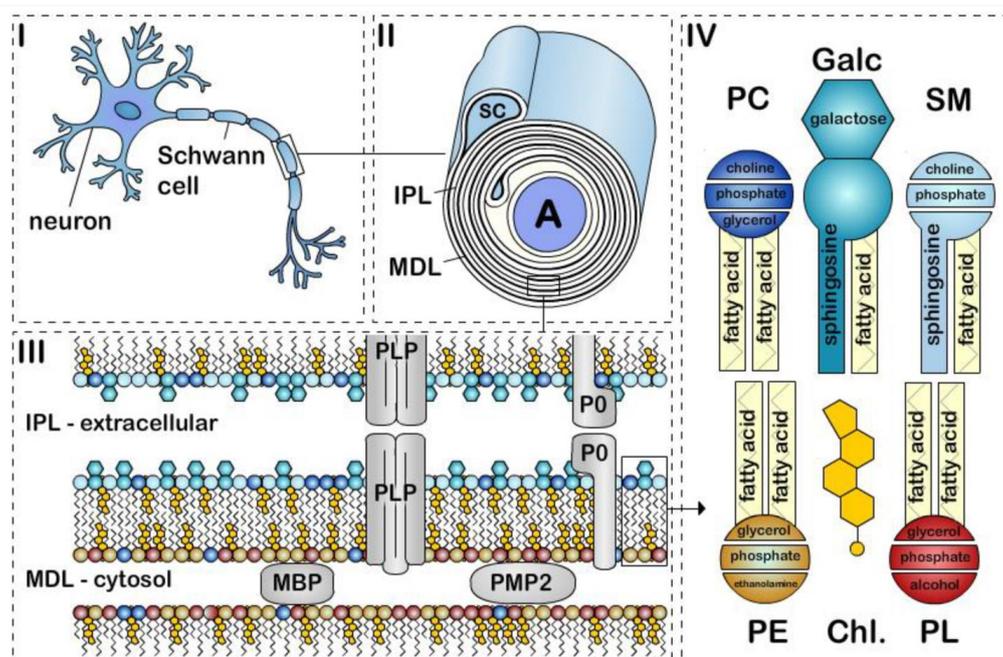
La vitesse du potentiel d'action au sein d'un neurone est déterminée par la taille de la membrane qui entoure son axone : la myéline. Cette dernière, formée par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et par les oligodendrocytes dans le système nerveux central, est principalement constituée de couches concentriques de lipides (sphingomyéline) et de protéines. En coupe axiale, elle se présente sous la forme d'une structure feuilletée avec des lames denses disposées de manière concentrique et régulière formant des lignes périodiques d'environ 3 nm d'épaisseur (les LDM pour « lignes denses majeures »), séparées par des espaces plus clairs d'environ 10 nm (les LIP pour « lignes intrapériodiques »).

En coupe longitudinale la myéline forme des segments, séparés entre eux par des nœuds de Ranvier, où s'accumulent de nombreux canaux ioniques.

Outre son rôle dans la conduction du potentiel d'action, la myéline participe aussi à la survie des neuroblastes et à la croissance des axones en produisant des facteurs

neurotrophiques. De nombreuses protéines sont retrouvées conjointement dans la myéline du système nerveux central et périphérique (MBP, P0,) tandis que d'autres sont spécifiques au système nerveux périphérique (MAG, PMP22). Les protéines P0 et PMP22 par exemple, traversent la membrane plasmique des cellules de Schwann à plusieurs reprises, formant des domaines extra-cellulaires et intra-cellulaires et permet une stabilité de la gaine de myéline en assurant la jonction entre les différents feuillets membranaires.

Les lipides représentent 70 à 85 % des constituants de la myéline. Bien qu'aucun lipide ne soit spécifique de la myéline, les plus abondants sont le galactosylcéramide, le plasmalogène et le cholestérol.



La structure de la gaine de myéline du système nerveux périphérique.

Représentation schématique d'un axone myélinisé (I), d'une gaine de myéline (II), d'une membrane bicouche (III), et des principales classes de lipides (IV). La myéline est formée par l'apposition des surfaces externes et internes de la bicouche de myéline, qui constituent la ligne intrapériodique (LIP) et la ligne dense majeure (LDM). La bicouche de myéline présente une composition lipidique asymétrique. Les protéines de myéline sont également distribuées de manière asymétrique, avec, par exemple, la ligne intrapériodique et P0 dans l'IPL et MBP et PMP22 à la la ligne dense majeure. Le cholestérol (Chl.), le galactosylcéramide (Galc, cyan), le plasmalogène (PE, jaune), le phosphatidylcholine (PC, bleu foncé), la sphingomyéline (SM,

bleu clair) et d'autres phospholipides (PL, rouge). Les protéines PO, PMP2 et l'enrichissement en sphingomyéline dans la myéline sont spécifiques de la myéline du SNP.

Image issue de Poitelon et al⁷⁶

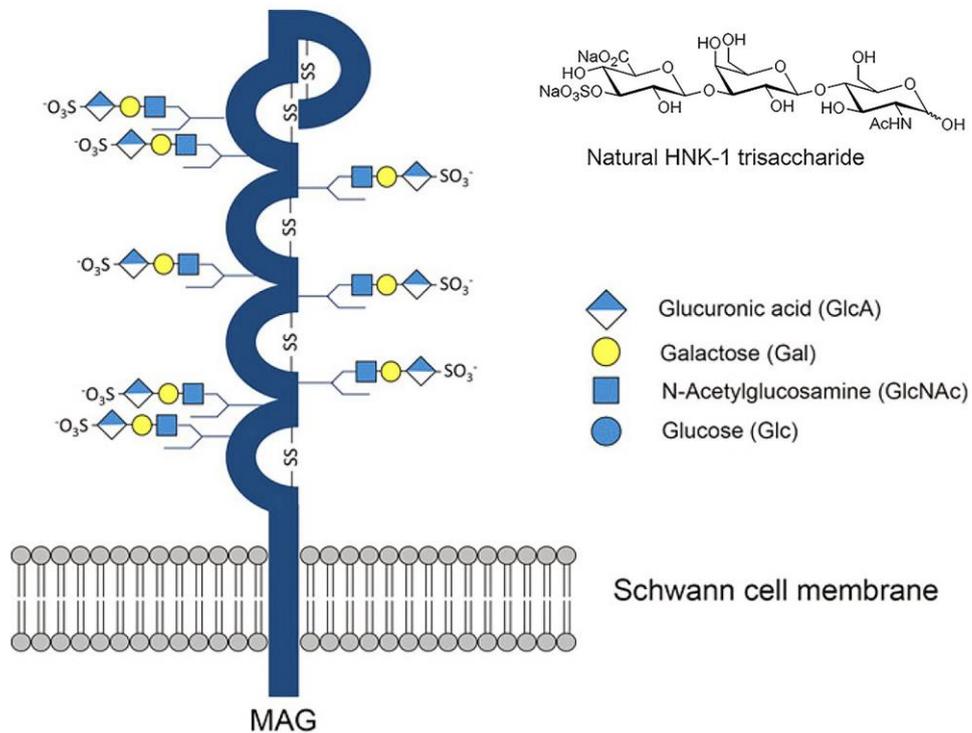
4.2) La protéine MAG (« Myelin Associated Glycoprotein »)

La protéine MAG constitue moins de 1% des protéines de la myéline⁷⁷ et fut découverte bien après la description⁷⁸ de protéines plus abondantes comme la PLP (Proteolipid Protein) ou la MBP (Maltose Binding Protein). La MAG est une glycoprotéine transmembranaire de 100 kDa localisée dans la membrane périaxonale⁷⁹ des oligodendrocytes du système nerveux central (environ 1 % de la myéline du SNC) et dans une moindre mesure des cellules de Schwann (environ 0,1% de la myéline du SNP). Cette position particulière à proximité de l'axone plaide pour un rôle clé de la MAG dans les interactions entre les cellules gliales et l'axone.

Des travaux récents en immunofluorescence ont mis en évidence la présence de protéines MAG au sein de sites préférentiels de l'axone où la myéline n'est pas compactée⁸⁰, comme les incisures de Schmidt-Lanterman et les boucles gliales paranodales. Le rôle de la protéine dans ces régions n'a pas encore été bien établi mais pourrait justement permettre d'y empêcher la compaction de la myéline.

Le clonage de protéines MAG issues de tissus cérébraux humains⁸¹ a permis de déterminer sa structure. Cette dernière comprend plusieurs domaines différents parmi lesquels 5 domaines extra-cellulaires de type immunoglobulines, un domaine intra-membranaire et un domaine intracytoplasmique. Du fait de la présence de ces 5 domaines extra-membranaires, constitués de l'épitope HNK-1, la protéine MAG appartient à la superfamille des immunoglobulines. Le domaine extra-membranaire pourrait éventuellement interagir avec des protéines axonales, comme des glycolipides ou des neurofilaments. L'épissage alternatif de l'ARNm de la MAG, codé par le gène SIGLEC4A sur le chromosome 19

permet la production de deux isoformes de la protéine qui diffèrent selon leur domaine cytoplasmique : un isoforme L-MAG de 72kDa et un isoforme S-MAG de 67 kDa.



Structure de la MAG.

L'épitope HNK-1 est fortement exprimé par la MAG est sont portés par les 5 domaines extra-membranaires de la protéines.

D'après Herrendorff et al.

L'étude de souris mutantes knocked-out pour la MAG révèle des rôles différents de cette protéine dans le SNP et SNC. Ainsi, chez des souris mutantes pour la MAG, la myélinisation semble compromise, dès le stade embryonnaire dans le SNC tandis que seul le maintien d'une myéline morphologiquement intacte semble affectée dans le SNP de souris adultes.

En outre, il est probable que les deux isoformes de la protéine aient des fonctions différentes. Dans les modèles animaux où des souris transgéniques ont leur protéines S-MAG marquée par un GFP (green fluorescent protein), cette dernière se trouve exprimée au niveau des fibres nerveuses périphériques et colocalise avec des gangliosides sialylés⁸² (comme les GD1a et les GT1b) et avec la MAP1B (microtubule associated protein 1B (MAP1B) , protéine du cytosquelette axonal.

L'isoforme L-MAG en revanche est fortement exprimée au cours du développement embryonnaire et notamment dans le système nerveux central puis devient ensuite minoritaire et disparaît complètement du système nerveux périphérique à l'âge adulte.

Ces expériences démontrent donc qu'il existe des différences fonctionnelles importantes entre la MAG selon son site de localisation (SNC ou SNP) et selon sa configuration (S-MAG ou L-MAG) .

Les souris KO pour la MAG développent aussi une dégénérescence axonale dans le système nerveux central et périphérique⁸³ plaidant aussi pour un rôle de la protéine dans la maintenance de l'axone. Paradoxalement, certains travaux réalisés in vivo suggèrent un rôle de la protéine dans l'inhibition de la régénération axonale dans le SNC⁸⁴ via l'activation du récepteur Nogo66(NgR) mais la majorité des études menées sur les humains plaident plutôt pour un effet protecteur de l'axone de la MAG. Une des principales modifications post-transcriptionnelles de la protéine est sa phosphorylation qui influencerait également la phosphorylation des neurofilaments axonaux.

Dans les neuropathies associées aux anticorps anti-MAG l'immunoglobuline de type IgM se fixe sur l'épitope HNK-1. Ce dernier, bien qu'il soit aussi présent sur de nombreuses protéines de la myéline comme la P0, le PMP22, le SGPG et SGLPG est davantage exprimé par la MAG.

L'atteinte élective du système nerveux périphérique chez les patients atteints de neuropathie anti-MAG n'est pas aujourd'hui parfaitement élucidée et pourrait être expliquée par une atteinte préférentielle de l'isoforme S-MAG, prépondérante dans le SNP, une plus grande affinité des anticorps pour cette dernière en lien avec des modifications post-

transcriptionnelles (phosphorylation), le rôle de la barrière hémato-encéphalique qui limite le passage des anticorps dans le SNC ou bien le rôle de protéines spécifiques du SNC qui pourraient moduler la réponse auto-immune.

5. GENETIQUE

5.1) Mutation MYD88^{L265P}

Comme, nous l'avons vu, l'IgM anti-MAG est produite par un syndrome lymphoprolifératif B sous-jacent, notamment les MGUS, les MW et les LNH. La découverte récente de nouvelles mutations somatiques récurrentes sur les gènes MYD88 et CXCR4, a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliquées dans le développement de ces hémopathies et ouvre aujourd'hui une voie vers de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Le gène MYD88 code pour une protéine cytosolique qui joue un rôle central dans la réponse immunitaire innée et adaptative médiée par l'interleukine 1 et les TLR (*Toll Like Receptor*).

Sur le plan structurel, la protéine est constituée de 3 domaines principaux :

- Un domaine N-terminal (death domain) dont le rôle est de se lier au récepteur à l'IL1 (IRAK pour *IL1R Associated Kinase*)
- Un domaine C-terminal correspondant à un récepteur TIR (*toll-interleukin1 receptor*)
- Un domaine intermédiaire séparant les deux

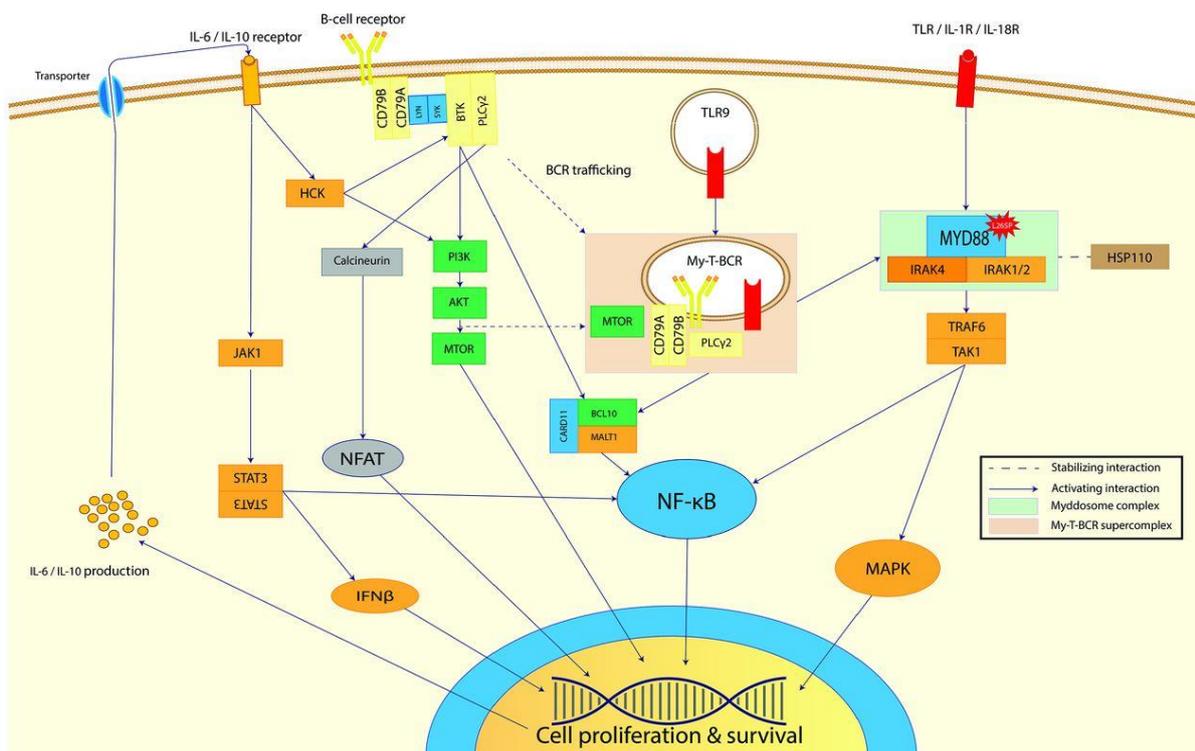
La fonction principale, physiologique, du gène MYD88 est d'activer une cascade inflammatoire et de favoriser ainsi la réaction immunitaire innée et adaptative. Suite à la reconnaissance d'un agent pathogène par les récepteurs TIR, ces derniers entraînent une polymérisation de la protéine Myd88 qui s'associe alors à 5 autres protéines homologues et à des protéines IRAK-4. Il se forme alors un plus grand complexe appelé « Myddosome » capable, via des phosphorylations successives, de se lier à la BTK (Bruton Tyrosine Kinase) et d'activer les voies de signalisation NF-κB et dans une moindre mesure les voies MAPK

(Mitogen-Activated Protein Kinase) et IRF (Interferon Regulatory Factor). Des facteurs de transcription sont ainsi activés et déclenchent une cascade pro-inflammatoire en recrutant de nombreuses cytokines telles que l'IL-1, l-IL-6, l'IL-12 et le TNF-alpha.

Au-delà de ce rôle physiologique, MYD88 peut aussi jouer le rôle d'un facteur pro-oncogène lorsque le gène est muté. La mutation de loin la plus fréquente correspond à un changement de nucléotide résultant en un changement d'acide aminé (leucine vers proline) à la position 265 du gène conférant à la protéine MYD88 une plus grande affinité vis-à-vis de la BTK. Le myddosome et la BTK, lorsque le gène est muté, forment un complexe plus large associé au TLR9 et au BCR appelé My-BCR. Ce dernier active la voie de signalisation BCR, et donc, la lymphoprolifération des cellules B. D'autres mutations beaucoup plus rares ont également été décrites comme les mutations M232T et S243N⁸⁵ mais restent anecdotiques.

La mutation MYD88^{L265P} est ainsi retrouvée dans de nombreuses néoplasies de la lignée B incluant la MW, la MGUS à IgM, le LZM, le LCM, la LLC, et le lymphome diffus à grande cellule. De façon moins fréquente, cette mutation est aussi présente dans les lymphomes testiculaires, les lymphomes de Burkitt, le lymphome folliculaire, certains lymphomes cutanés, certains lymphomes primitifs du système nerveux central et certains lymphomes lymphoprolifératifs à IgA ou IgG⁸⁶. C'est cependant dans les MW et les MGUS à IgM qu'elle est le plus fréquemment retrouvée (jusqu'à 90% des cas de MW et 87% des cas de MGUS à IgM contre 21% des cas LZM⁸⁷ et 4% des LLC⁸⁸).

Le fait que la majorité des MGUS IgM porteurs de la mutation MYD88^{L265P} ne se transforment pas en MW suggère que la mutation à elle seule n'est pas responsable d'une transformation maligne et que d'autres variants génétiques semblent jouer un rôle additionnel dans ce processus. Cette hypothèse a ainsi été appuyée par des études sur des modèles murins mutés MYD88^{L265P} montrant que les transformations malignes en MW ou en LNH sont très souvent accompagnées de mutations secondaires survenant au sein des centres germinatifs (CXCR4, CD79B, ARID1A, TNFAIP, TP53).



Le rôle physiologique et pro-oncogène de MYD88^{L265P}

En formant le Myddosome avec les protéines IRAK, MYD88 active les voies de signalisation NF-κB et MAPK permettant d'amplifier la sécrétion d'interleukine IL-6 et IL-10. MYD88^{L265P} entraîne la formation d'un complexe myddosome dont l'affinité pour l'IRAK-1 est plus élevée, permettant l'activation du supercomplexe My-T-BCR, activant la lymphoprolifération.

D'après de Groen et al⁸⁹

La recherche de la mutation MYD88^{L265P} se fait habituellement dans les cellules de la moelle osseuse après la réalisation d'une ponction de moelle. Son intérêt est d'abord étiologique : en effet la présence de cette mutation permettrait d'orienter le diagnostic vers une MW lorsque les données d'histologie et d'immunofixation ne permettent de conclure entre LNH et MW.

La recherche de la mutation pourrait également s'avérer utile pour le suivi des patients. En effet, de récentes études montrent la sensibilité de nouvelles méthodes de détection de MYD88^{L265P} dans le sang via l'utilisation de PCR et une bonne concordance avec sa recherche dans la moelle osseuse. La détection plasmatique de MYD88^{L265P} permettrait un monitoring de la maladie⁹⁰ et de guider la prise en charge de cette dernière en cas de présence d'un taux résiduel tout en s'affranchissant d'une biopsie de moelle osseuse.

Concernant la valeur pronostique de la mutation MYD88^{L265P}, les données de la littérature sont contradictoires : une première étude portant sur 174 patients atteints de MW a montré une mortalité significativement plus élevée chez les individus avec un génotype MYD88^{WT} comparativement aux individus porteurs de la mutation MYD88^{L265P}. Une autre⁹¹, portant sur 219 patients n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la survie moyenne, la durée moyenne jusqu'à une nouvelle thérapie et la durée moyenne jusqu'à la progression vers la malignité. Par ailleurs, les taux d'hémoglobine semblent être plus faible chez les individus non mutés⁹² qui présentent également des taux d'IgM plasmatiques plus faible, un âge plus élevé et des taux de plaquettes plus faibles⁹³. En revanche la présence de la mutation constitue un facteur prédictif de bonne réponse à un traitement par inhibiteur des tyrosines kinase (ITK)⁹⁴.

A ce jour, une seule étude¹²⁶ s'est intéressée aux caractéristiques cliniques des patients atteints de neuropathie anti-MAG en fonction du statut mutationnel MYD88 et ne retrouve pas de différence entre les groupes MYD88^{L265P} et MYD88^{WT}.

5.2) Mutation CXCR4

Si la mutation MYD88^{L265P} est presque systématiquement présente dans les MW (prévalence de 90%) d'autres mutations récurrentes dans le gène CXCR4 sont fréquemment retrouvées. Ce gène code pour une protéine récepteur des chemokines (C-X-C motif chemokine receptor 4) appartenant à la famille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG). A l'instar de la voie de signalisation NF-κB associée aux mutations

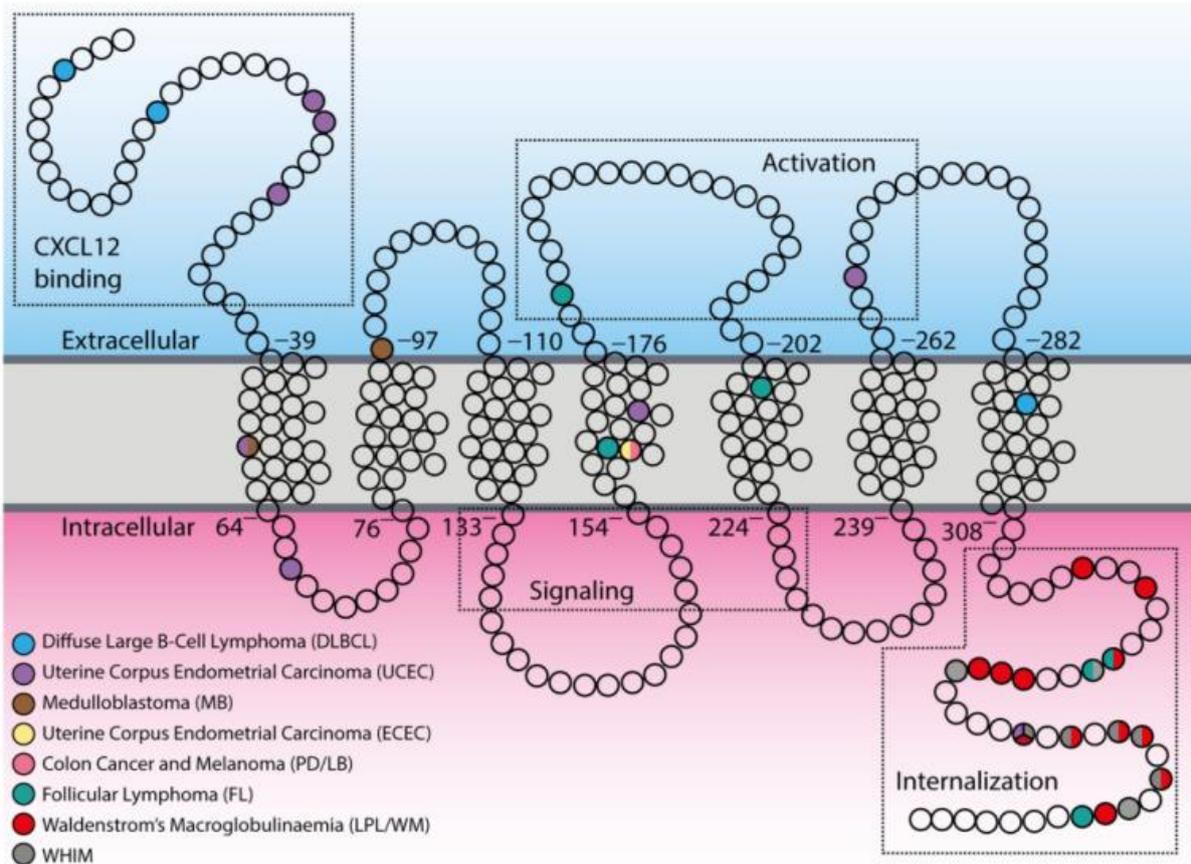
MYD88^{L265P}, la protéine CXCR4 constitue aujourd'hui une cible thérapeutique intéressante pour la prise en charge de nombreuses hémopathies.

Les chemokines sont des petites protéines appartenant à la famille des cytokines dont le rôle principal est de recruter des cellules immunitaires au sein des différents tissus⁹⁵. Les récepteurs aux chemokines sont classés selon l'arrangement des cystéines situées au sein de leur domaine N-terminal. Ainsi, dans le sous-groupe CXC, les cystéines sont séparées par un seul acide aminé. En plus de jouer un rôle dans la réponse immunitaire innée et adaptative via le recrutement de plusieurs cytokines, le récepteur CXCR4 qui est exprimé de façon ubiquitaire, joue un rôle dans de nombreux processus physiologiques, notamment au cours des stades précoces du développement embryonnaire. Ainsi, CXCR4 serait impliqué dans divers étapes de l'organogénèse comme la neurogénèse⁹⁶, l'hématopoïèse⁹⁷, la cardiogénèse⁹⁸ et l'angiogénèse⁹⁹. De fait, des souris mutantes K-O pour CXCR4 ou CXCL12 présentent des anomalies de développement vasculaire et des malformations cardiaques létales¹⁰⁰.

Sur le plan moléculaire, CXCR4 permet, via sa liaison avec le CXCL12 (aussi appelé SDF-1 pour stromal cell-derived factor 1), d'activer de nombreuses voies de signalisation intracellulaires et notamment la voie de signalisation MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). CXCR-4 est exprimé dans de nombreuses cellules comme les lymphocytes, les cellules endothéliales, épithéliales, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules stromales et les fibroblastes.

A l'âge adulte, CXCR4 pourrait jouer un rôle dans l'homéostasie des cellules souches au sein de la moelle osseuse. En effet, CXCL12 est fortement exprimé par de nombreuses cellules au sein de la moelle hématopoïétique et notamment les cellules réticulaires. De fait, dans des modèles murins ne produisant pas de cellules réticulaires les cellules souches hématopoïétiques sont réduites en nombre et en taille¹⁰¹. En outre, CXCR4 pourrait jouer un rôle important dans la régulation des lymphocytes B. En effet, des modèles animaux avec une inactivation de CXCR4 présentent une réduction du nombre de lymphocytes B dans la zone marginale des follicule primaires¹⁰².

Outre ces fonctions physiologiques, une surexpression de CXCR4 a été retrouvée dans de certaines hémopathies et cancers solides (cancer du sein, cancer ovarien, cancer du pancréas). Les mutations CXCR4 sont essentiellement retrouvées dans les maladies MW mais peuvent aussi être rencontrées dans les cas de leucémie aiguë, LZM, de lymphome B à grandes cellules) et dans le syndrome WHIM (autosomal dominant warts, hypogammaglobulinemia, infection and myelokathexis). Une mutation dans le gène CXCR4 a ainsi été retrouvée chez environ 40% des patients atteints de MW. Si la grande majorité de ces mutations surviennent chez des patients avec une mutation MYD88^{L265P} certaines ont également été décrites chez des patients présentant un profil MYD88^{WT}. Cependant, contrairement à la mutation MYD88, les mutations CXCR4 sont subclonales et donc plus difficile à détecter. A ce jour plus de 40 différentes mutations ont été décrites¹⁰³ et concernent pour la plupart le domaine C terminal de la protéine. La plus fréquente d'entre elle concerne l'acide aminé S338X en position 1013. La grande majorité des variants décrits entraînent l'apparition d'un codon stop ou un décalage du cadre de lecture qui augmente la liaison à CXCL12 et donc l'activation de la voie de signalisation MAPK, en lien avec la perte de site de fixation à des protéines compétitives avec CXCL12 dans la partie C-terminale de la protéine ou bien en lien avec des changements de conformation de la protéine.



Distribution des mutations de CXCR4 selon les cancers.

Les mutations associées aux maladies de Waldenström concernent essentiellement le domaine C-terminal de la protéine, dans les régions internalisées.

Tiré de Scala et al¹⁰⁴

A ce jour le séquençage NGS ou Sanger après la réalisation d'un ponction de moelle représente la méthode la plus efficace pour mettre en évidence des mutations de la partie C-terminale de la protéine. Des faux négatifs sont néanmoins fréquents, en lien avec le caractère subclonal de la mutation présente dans environ 35% des cellules.

En ce qui concerne la valeur pronostique des mutations de CXCR4, il a été montré que les patients atteints de MW mutés sur CXCR4 présentent en général des taux

d'infiltration médullaire supérieurs aux patients avec un profil CXCR4^{WT} ainsi qu'une plus grande hyperviscosité et des taux plus élevés d'immunoglobulines¹⁰⁵. Les mutations CXCR4 ne semblent toutefois pas influencer la survie globale mais allongent la durée avant l'introduction d'un traitement¹⁰⁶. Par ailleurs, à l'inverse de de la mutation MYD88^{L265P} la présence d'une mutation CXCR4 est prédictive d'une moins bonne réponse au traitement par Ibrutinib¹⁰⁷. Enfin il semble que les mutations non-sens soient plus délétères que les mutations entraînant un décalage du cadre de lecture avec une survie moyenne à 2 ans du diagnostic plus élevée. Comme nous le verrons dans le chapitre 6.2, de nombreux essais thérapeutiques s'intéressent à l'efficacité des inhibiteurs de CXCR-4 dans la prise en charge des MW. A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à l'influence du profil mutationnel CXCR4 sur la présentation clinique de neuropathies anti-MAG.

D'autres mutations somatiques ont aussi été décrites et imputées au développement d'une MW et ne seront pas détaillées ici Il s'agit des mutations dans le gène ARID1A, TET2, ASXL1, DNMT3A, TP53, GATA2 et SF3B1.

6. PRONOSTIC ET TRAITEMENTS

6.1) Pronostic

Le pronostic de la neuropathie anti-MAG est en lien avec l'évolution progressive de la neuropathie et le risque de transformation maligne de l'hémopathie sous-jacente.

Sur le plan hématologique, on estime que le risque de transformation maligne d'une MGUS en myélome ou MW est de 1% par an¹⁰⁸. Ce risque dépend essentiellement du taux d'immunoglobuline et des caractéristiques immunologiques et morphologiques des cellules clonales à la biopsie de moelle. Si ce risque est faible dans l'absolu, les patients suivis pour une MGUS présentent également une mortalité accrue, en lien avec de nombreuses autres complications. Ainsi une étude¹⁰⁹ portant sur 4259 patients atteints de MGUS a montré que la survie globale de ces patients à 15 ans d'évolution, en comparaison à un groupe témoin, était moins bonne (ratio de survie à 15 ans à 0,70). Ces patients étaient davantage sujets aux complications infectieuses, cardiovasculaires, rénales ou hépatiques. En ce qui concerne la MW, l'évolution de la maladie est lentement progressive et la survie moyenne à 5 ans est estimée à 78% chez les patients dont le diagnostic a été fait entre 2000 et 2010¹¹⁰. Aujourd'hui, du fait de son incidence croissante, des marqueurs pronostics de la maladie ont été définis en 2019¹¹¹. Ainsi, un âge élevé au diagnostic (> 65 ans), des taux de LDH ou de β -2 microglobuline supérieurs à la normale et une hypoalbuminémie constituent des facteurs de mauvais pronostic. L'indication à l'introduction d'un traitement se base sur les recommandations de la Mayo Clinic¹¹².

Sur le plan neurologique, les principaux symptômes invalidants sont liés aux tremblements, aux douleurs neuropathiques ou bien à l'ataxie, qui peut occasionner des chutes. Peu d'études se sont intéressées au handicap fonctionnel à long terme et certaines d'entre elles ont des résultats contradictoires du fait de l'utilisation d'échelles fonctionnelles différentes. Ainsi, une première étude montre que la grande majorité des patients ne présentent pas de handicap fonctionnel sévère après 10 ans d'évolution, tandis qu'une autre étude¹¹³, prospective, portant sur 26 patients, suivis pendant 8,5 ans, montre que 11 patients (44%) rapportent des difficultés dans la vie quotidienne à la fin du suivi. En revanche, les séries s'intéressant à des critères objectifs d'évolution de la maladie mettent

en évidence une dégradation de la force motrice (mesurée par exemple à l'aide de l'échelle MRC) chez la totalité des patients¹¹⁴. Enfin La neuropathie n'est que dans des cas exceptionnels à l'origine de décès.

En somme, du fait de cette lente évolution clinique l'introduction d'un traitement dont l'efficacité n'est pas garantie et dont les effets secondaires sont fréquents doit être faire l'objet d'une décision réfléchie, d'autant qu'il s'agit le plus souvent de patients âgés.

6.2) Les immunosuppresseurs

Les symptômes de la neuropathie anti-MAG étant directement liés à la paraprotéine, les principaux traitements utilisés visent à réduire le taux de cette dernière et ciblent donc directement ou indirectement les cellules de la lignée B. En présence d'une hémopathie maligne cette dernière devra être traitée selon les recommandations émises par la société française d'hématologie.

L'introduction d'un traitement sera discutée chez un patient présentant un handicap fonctionnel important en lien avec des troubles de la marche ou un tremblement important, en cas de maladie rapidement évolutive, ou bien devant une présentation atypique de la neuropathie (forme pseudo-PIDC).

Les chimiothérapies (chlorambucil, cyclophosphamide, fludarabine) ont initialement été utilisées mais ont rapidement été remplacées par des anti-CD20 du fait de leur toxicité et du risque d'hémopathie secondaire.

Aujourd'hui, les anti-CD20 se sont avérés être très efficaces dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes. Le RTX faisant partie de cette classe médicamenteuse, est aujourd'hui largement utilisé dans le traitement des neuropathies anti-MAG. Il s'agit d'un anticorps chimérique dirigé contre le cluster de différenciation CD20, il inhibe donc la prolifération des cellules de la lignée B au stade des cellules pré-B. Le délai d'efficacité du traitement est d'environ 3 à 6 mois. Ses effets secondaires sont essentiellement des

réactions immuno-allergiques lors de la première injection¹¹⁵, et des complications infectieuses.

La littérature regroupe de nombreuses cohortes^{38,116,117,118} de patients traités par RTX pour une neuropathie anti-MAG, suggérant une efficacité du traitement chez plus de 30-50% d'entre eux mesurées par l'évolution des scores sensitifs et de la cotation musculaire. L'efficacité du traitement sur les scores fonctionnels est en revanche très variable selon les études¹¹⁹. Seuls deux essais contrôlés randomisés, visant à évaluer l'efficacité du RTX contre un placebo ont été effectués. Le premier¹²⁰ montre une amélioration significative ($p=0,036$) du score INCAT dans le groupe RTX comparativement au groupe placebo. Le deuxième¹²¹ n'a pas mis en évidence d'amélioration significative sur le critère de jugement principal (amélioration du score INCAT ISS à 12 mois de l'administration) mais une amélioration des critères de jugement secondaires (scores moteurs fonctionnels et test de marche sur 10 m).

La neuropathie anti-MAG étant une maladie très rare, la conduite d'essais contrôlés randomisés assez puissants pour prouver l'efficacité du RTX semble difficile. Si l'efficacité de ce dernier semble néanmoins largement admise, le fait qu'elle concerne moins de 50% reste une interrogation. Certains marqueurs cliniques ou électrophysiologiques² (déficit moteur, forme CIDP-like) semblent être des facteurs prédictifs d'une bonne réponse au traitement. Des données contradictoires s'intéressent à la valeur pronostique du taux d'anticorps anti-MAG. Une étude rapporte des taux d'anticorps anti-MAG plus faibles chez les patients répondeurs au rituximab¹²² tandis que d'autres suggèrent une absence d'efficacité du RTX chez les patients avec des faibles titres d'anticorps. Par ailleurs, comme cela a été rapporté précédemment, l'activité anti-MAG n'est pas corrélée à la gravité de la maladie mais de multiples études^{123,124} montrent une corrélation entre la bonne réponse au traitement et la diminution des taux d'anticorps.²

Le RTX combiné à une chimiothérapie (agents alkylants ou analogues nucléotidique) a déjà montré une plus grande efficacité dans le traitement des MW ou d'autres LNH comparativement au rituximab seul¹²⁵. Une étude rétrospective¹²⁶ comparant l'efficacité du RTX seul ou en association avec une chimiothérapie (fludarabine, cyclophosphamide +

dexaméthasone, ou cyclophosphamide + fludarabine) chez des patients présentant une neuropathie sévère associée à une MGUS ou à une MW montre une efficacité comparable mais plus rapide de l'association chimiothérapie + RTX par rapport au traitement par RTX seul.

Enfin, des cas d'aggravations cliniques survenant dans les 30 jours après l'introduction de RTX, ont été décrits dans la littérature¹²⁷. Cette aggravation est parfois concomitante à une augmentation de l'activité anti-MAG et au taux d'IgM (« IgM Flare »). L'évolution à distance est en revanche bonne et peu de ces patients gardent des séquelles. Elle pourrait être en lien avec le relargage de cytokines inflammatoires comme l'interleukine-6, à la suite de la lyse des lymphocytes B et de leurs précurseurs¹²⁸ et pourrait être contrebalancé par l'utilisation d'une corticothérapie, d'échanges plasmatiques ou d'immunoglobulines intra-veineuses¹²⁹.

6.3) Nouvelles approches thérapeutiques

L'absence de preuve d'une efficacité clairement établie de l'ensemble des traitements précédemment cités pour la prise en charge des neuropathies anti-MAG rend nécessaire la recherche de nouvelles thérapies aux mécanismes d'action différents.

La découverte d'une mutation MYD88^{L265P} chez 90% des patients atteints de MW, dont le caractère pro-oncogène est lié à une activation de la voie BTK a motivé l'utilisation d'ITK. L'ibrutinib, a ainsi reçu une autorisation anticipée de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug administration) en 2015 devant les résultats très encourageants d'une étude de phase II montrant des taux très élevés de réponses au traitement. Ces dernières différaient cependant en fonction des profils génétiques des patients, des réponses optimales étant observées chez les patients MYD88^{L265P} /CXCR4^{WT}, des réponses intermédiaires chez les patients MYD88^{L265P} /CXCR4^{WT} et des réponses plus faibles dans le groupe MYD88^{WT}/CXCR4^{WT}. Par ailleurs, l'ibrutinib permet d'obtenir des taux de survie sans progression élevés (75%) après 5 années de suivi chez des patients non répondeurs au RTX et présentant un profil mutationnel MYD88^{L265P},¹³⁰. Depuis, de nouvelles études apportent des résultats tout aussi prometteurs concernant ITK de seconde génération comme le

Zabrutinib¹³¹ ou le tirabrutinib¹³². Ces derniers ont l'avantage d'entraîner moins d'effets secondaires (fibrillation atriale, hypertension artérielle, saignements).

A ce jour deux études^{133,134} portant chez 3 et 6 patients atteints de neuropathie anti-MAG n'ayant pas répondu favorablement au RTX ont permis de mettre en évidence l'efficacité de l'ibrutinib dans la réduction des symptômes mesurés par les scores INCAT ISS et l'échelle MRC) chez la majorité d'entre eux. D'autres études incluant de plus grands effectifs seront nécessaires pour confirmer ces résultats. Le cas d'une patiente¹³⁵ présentant un profil MYD88^{WT} et une neuropathie anti-MAG associée à une LLC dont les symptômes neurologiques n'ont pas été améliorés par l'administration d'une association RTX/cyclophosphamide mais par l'administration d'un inhibiteur du BCL2 (Venetoclax) a été publié récemment.

Enfin, la protéine CXCR4 constitue une cible thérapeutique prometteuse. Les antagonistes de CXCR-4 utilisés depuis plusieurs années comme traitement anti-VIH (CXCR4 agit comme un cofacteur permettant l'entrée du virus dans les cellules) sont actuellement utilisés dans des essais thérapeutiques chez des patients atteints de MW¹³⁶ présentant une mutation du gène CXCR4 associée à une mutation MYD88^{L265P}, avec des résultats encourageants (diminution de l'infiltration médullaire, augmentation des taux d'hémoglobine, diminution des taux d'immunoglobulines). L'axe CXCL12-CXCR4 pourrait donc constituer une cible intéressante pour la prise en charge des patients atteints de neuropathie anti-MAG avec des mutations du gène CXCR4.

L'ensemble des stratégies thérapeutiques précédemment citées visent à diminuer la production de lymphocytes B et indirectement la production d'anticorps anti-MAG. De nouvelles approches thérapeutiques, plus sélectives sont actuellement en cours d'investigation. Des antigènes ciblant directement la paraprotéine responsable des symptômes sont actuellement à l'étude. Ces antigènes sont des glycopolymères contenant un glycomimétique de disaccharide de l'épitope HNK-1 (PPSGG pour glycopolymer poly(phenyl disodium 3-O-sulfo- β -D-glucopyranuronate)-(1 \rightarrow 3)- β -D-galactopyranoside) et permettent d'empêcher les IgM de se lier à la MAG. Des essais in vivo sur des modèles

murins ont permis de montrer une réduction significative du taux d'anticorps anti-MAG après l'administration de 10 µg de PPSGG¹³⁷. Une première étude de phase I a été initiée en 2021 et visait à évaluer le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique et la tolérance chez l'homme de cette molécule. La survenue d'une réaction allergique chez un premier patient traité a cependant entraîné l'arrêt de l'étude.

7) ARTICLE EN ANGLAIS

Article soumis à Journal of Neurology.

Title

Clinical, biological, electrophysiological and therapeutic profile of patients with anti-MAG neuropathy according to MYD88^{L265P} and CXCR4 mutations and underlying haemopathy.

Authors:

Alexandre Guérémy¹; José Boucraut² MD PhD; Aude-Marie Grapperon¹, MD; Etienne Fortanier¹, MD ; Frédéric Vely⁵, MD PhD ; John Boudjarane⁶, MD PhD; Laure Farnault³, MD; Jean Gabert⁴ MD PhD; Romaric Lacroix, MD PhD ; Ludivine Kouton¹, MD; Shahram Attarian¹, MD PhD, Emilien Delmont¹, MD PhD.

Affiliation

1 Referral centre for neuromuscular diseases and ALS, La Timone hospital, Marseille, France

2 Laboratory of Immunology, La Timone hospital, Marseille, France

3 Hematology and Cellular Therapy Department, La Conception, University Hospital of Marseille, France

4 a) APHM Head of biochemistry and molecular Biology, Hopital Nord chemin des Bourrely 13015
Marseilles France

b) INT Bd jean moulin Aix Marseille University UMR7289

5 a) APHM, Hôpital de la Timone, Service d'Immunologie, Marseille-Immunopole, Marseille, France

b) Aix Marseille Univ, CNRS, INSERM, CIML, Marseille, France.

6 Laboratory of Constitutional Cytogenetics, Department of Medical Genetics, La Timone hospital Marseille, France

Corresponding Author

Delmont Emilien

Referral centre for neuromuscular diseases and ALS, hospital La Timone 264 rue Saint
Pierre, 13005 Marseille, France

Tel: +33 4 91 38 65 79 Fax: + 33 4 91 42 68 55

E mail: emilien.delmont@ap-hm.fr

ORCID: 0000-0002-5591-2774

ABSTRACT 250 words

Introduction

Anti-MAG neuropathies are due to an IgM paraprotein associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) or related to a malignant hematological disorder. Our objective was to determine if the presence of underlying haematological malignancy or somatic mutation of MYD88 and CXCR4 genes influences the disease presentation and the response to rituximab (RTX.) monotherapy or in combination plus chemotherapy (immunochemotherapy : ICT) .

Methods

We included 79 patients with anti-MAG neuropathies (mean age 74 years, disease duration 9.68 years) who had a bone marrow aspiration with morphologic and immunophenotypic analysis. MYD88^{L265P} and CXCR4 mutations were seek on peripheral B-cells.

Inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sum score (ISS), MRC testing, overall neuropathy limitation scale (ONLS), Rash-built Overall Disability Score (RODS), ataxia score, anti-MAG titres, peak IgM dosage, neurofilament light chain level, motor and sensory amplitudes, motor unit index (MUNIX) and motor unit size index (MUSIX) sum scores were collected. Efficacy of RTX monotherapy and ICT) was evaluated at 12 months in 21 patients.

Results

Underlying malignant haematological disorder was presented in 22.5% (Waldenstrom macroglobulinemia in 13 (16.6%), marginal zone lymphoma in 3 (3.8%) and mantle cell lymphoma in one patie), the other presented with MGUS IgM. MYD88^{L265P} mutation was detected in 29/60 (48%) patients and CXCR4 in only one patient. Disease severity, biological and electrophysiological data and response to RTX were comparable in patients with MGUS/lymphoma and patients with/without MYD88^{L265P} mutation. ISS was lower and MUSIX higher in patients improved by RTX.

Conclusions

MYD88^{L265P} mutation and underlying haematological malignancy are not predictive of a more severe disease. However, in case of resistant and progressive neuropathy, they provide an opportunity to prescribe newly available drugs as Bruton tyrosine kinase inhibitors.

Keyword:

anti-MAG neuropathy, MYD88, CXCR4, MGUS, lymphoma, Waldenstrom macroglobulinemia, rituximab, haematological disorder, IgM paraprotein

Statements and declaration

- Funding

No specific funding

- Conflicts of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

- Ethics approval

This study has been approved by the ethics committee of Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (Agreement number PADS 22-362) and have been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

- Consent to participate

All persons involved in this study gave inform consent for participation and publication.

- Availability of data and material

Data are available on demands.

INTRODUCTION

Anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) neuropathy is a rare autoimmune and demyelinating peripheral neuropathy characterised by a late onset, slowly, progressive sensory neuropathy with mild sensory ataxia. Anti-MAG neuropathy belongs to the spectra of Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy (DADS). Tremor, neuropathic pain and cramps are frequently reported. However, a large descriptive cohort of anti-MAG neuropathy¹ points out the fact that 17% of the patients have an atypical clinical phenotype. Indeed, the neuropathy can mimic a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with rapidly progressive non-length dependant sensory and motor deficits. Long-term evolution remains poorly described although some patients still complain of severe functional disability several years after diagnosis².

The aetiological treatment of this neuropathy is not completely determined. Our clinical practice is based essentially on uncontrolled trials. Rituximab (RTX) remains the cornerstone treatment, although its efficacy has not been demonstrated in two randomised controlled trials^{3,4}. A part of patients received ICT, especially when anti-MAG-neuropathy is associated with underlying haematological malignancy.

IgM monoclonal gammopathy plays a direct pathogenic role in anti-MAG neuropathy⁵. In most cases, the gammopathy is benign and is referred to as monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) but it may also be associated with various lymphoproliferative disorders as chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkinian malignant lymphoma like Waldenstrom Macroglobulinemia (WM), Mantle Cell Lymphoma (MCL) or Marginal Zone Lymphoma (MZL). The recent discovery of activating mutations in the MYD88 and CXCR4 genes has led to a better understanding of proliferative B-cells diseases. MYD88^{L265P} mutation is present in more than 80% of WM⁶, 50% of MGUS⁷ and to a lesser degree in some activated B cells lymphoma⁸. It promotes IgM lymphoproliferative cells through the activation of IRAK kinase and NF kappa-B pathways. Bruton's tyrosine kinase (BTK), which plays a crucial role in the B cell maturation, may bind preferentially with MYD88^{L265P} cells. In this context, BTK inhibitors have already show their great efficacy in the treatment of WM and large B cell lymphoma. CXCR4 somatic mutations occurs in 20-40% of patients with WM⁹ and is rarely found in other lymphoproliferative disorders. CXCR4

mutation is almost always associated with MYD88^{L265} and has an impact on WM presentation and response to treatment. MYD88^{L265P} profile has been shown to be a predictive factor of good response to ibrutinib for WM¹⁰. Patients with CXCR4 mutations have a more aggressive disease and reduced response to BTK inhibitors¹¹. There is little information on the phenotypic characteristics of anti-MAG neuropathies regarding MYD88 and CXCR4 mutations.

The aim of our study is to determine whether the underlying haemopathy affects the clinical, biological and electrophysiological phenotype and response to treatment of anti-MAG neuropathies. Specifically, we will examine how the presence of lymphoma and mutation in the MYD88 and CXCR4 gene influence the presentation of the disease.

METHODS

We included all consecutive patients who presented with anti-MAG neuropathies and complete workup investigation for underlying haematological malignancy evaluated in the referral centre for neuromuscular disease and ALS of Marseille or haematological department, France, between January 2020 and December 2022. All patients fulfilled the EFNS/PNS diagnostic criteria of anti-MAG neuropathies¹². They all had a monoclonal IgM gammopathy and positive anti-MAG IgM antibodies above 7,000 BTU (Buhlmann titration unit).

Clinical assessment, electrodiagnosis (EDX) and biological samples were parts of their routine evaluation. Patients gave informed consent for the research use of their biological samples. This study was approved by the local ethic committee (Marseille AP-HM agreement, PADS 22-362).

Data collection included age, gender, duration of the disease and past medical history. Neurological evaluation at inclusion settles if patients had only paraesthesia, muscle weakness, sensory ataxia, tremor or a CIDP-like phenotype. This atypical phenotype was defined by a rapidly progressive evolution or non-length dependant deficits in patients who also fulfilled EAN/PNS clinical and electrophysiological diagnosis criteria of CIDP¹³.

Disease severity was evaluated on inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sum score (ISS)¹⁴, Medical Research Council score (MRC) assessed bilaterally on 8 muscles groups (range 0-80), overall neuropathy limitation scale score (ONLS)¹⁵, Rash-built Overall Disability Score (RODS)¹⁶, ataxia score (ranging from 0, no ataxia, to 3, impossible to stand up eyes closed)¹⁷.

All the patients underwent a chest-abdomen and pelvis scanner and a bone marrow aspiration with morphologic and immunophenotypic analysis. Diagnosis of MGUS, WM or other lymphoproliferative disorders was based on the recommendations of the 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours¹⁸.

MYD88^{L256P} mutation was searched with allele specific polymerase chain reaction (AS-PCR) on peripheral blood mononuclear cells according to Varettoni M et al¹⁹. CXCR4 mutation was detected on a specific panel by next generation sequencing (NGS) on peripheral blood mononuclear cells. These analyses were carried out before treatment. If the patient had already received chemotherapy, they were performed at least 1 year after any treatment.

Peripheral B-cells (CD20+) subset was determined by flow cytometry into naïve (IgD+, CD27-), double negative (IgD-, CD27-), memory (CD27+), isotype-switched memory (IgD-, IgM-, CD27+), transitional B cells (CD38++, IgM++) and plasmablasts (CD19+, IgM-, IgD-, CD27+, CD38++)^{20,21}.

Monoclonal IgM peak level, anti-MAG titre (Buhlmann ELISA) and neurofilaments light chain level (R-PLEX Human Neurofilament L Antibody Set, MesoScale Discovery) were measured. When cerebrospinal fluid analysis had been performed, hyperproteinorachia was defined as a CSF protein level > 0.60g/l. If nerve biopsy had been performed, widening of the peripheral lamellae of myelin and IgM deposits on myelin sheets were in favour of the diagnosis of anti-MAG neuropathy.

Electrodiagnosis (EDX) were conducted in all patients with a Dantec Keypoint machine. Motor conduction studies were performed on median, ulnar, tibial and fibular nerves. Terminal latency index (TLI)²² were calculated on ulnar and median nerves. Distal demyelination was defined by the presence of, almost, 2 nerves with TLI < 0.25. Sensory conduction studies were performed with antidromic technique on median, ulnar and sural

nerves. CMAP sum score was the addition of the amplitudes of the compound muscle action potential (CMAP) of the median, ulnar, tibial and fibular nerves. SNAP sum score was the addition of the amplitudes of the sensory nerve action potential (SNAP) of the median, ulnar and sural nerves.

Motor unit index (MUNIX) and motor unit size index (MUSIX) were assessed on abductor pollicis brevis (APB), tibialis anterior (TA) and abductor digiti minimi (ADM) muscles of the non-dominant side²³. The MUNIX and the MUSIX sum scores were calculated by adding the results obtained on the APB, ADM and TA muscles.

Twenty-one patients received RTX as a monotherapy. The protocol consisted of four weekly infusions of 375 mg/m² or 1 g administered on day 1 and day 15. Improvement was defined as a one-point reduction of the ONLS score or a four-point increase in the RODS score 12 months after the first infusion of RTX²⁴.

Quantitative variables were expressed as average with range and qualitative variables as percentage. The statistical methodology was performed in two steps due to the high number of variables to test the equality in distribution of patients with a MYD88 wild type profile vs MYD88^{LP256} mutation and with MGUS vs any B cell lymphoproliferative disorders irrespective of the underlying mutational status. Firstly, we chose, for each subgroups, the most significant statistical model for explaining the binomial outcome variable a multivariate logistic regression against measured variables using a step-down procedure with classic criteria (e.g. AIC, distribution of the residuals). Based on the resulting model, a multiple testing procedure controlling the family wise error risk (FWER) consisted in comparing the two cohorts at significance level $\alpha=0.05$. Because it was considered more judicious to avoid a type I error and because a large number of tests were carried out without preplanned hypotheses in an attempt to establish any results that may be significant²⁵, we choose to perform a conservative procedure with a Bonferroni correction, the -sample tests statistics being the Student-t or the Chi-2 test. The practical procedure was coded using the statistical software R.

RESULTS:

Data from the entire cohort

A total of 79 patients with anti-MAG associated neuropathy were included in the study. The clinical, biological and electrophysiological characteristics of the patients are shown in table 1. Mean age was 74 years old (40-94). Sex ratio was 1.39 (male/female). Mean disease duration was 9.68 years (2-39). For each subsequent comparison (MYD88^{L265P}/MYD88^{wild type}, MGUS/lymphoma, improved/not improved after RTX), the groups have always been homogeneous regarding these conditions.

The main clinical presentation was a very progressive, length-dependant, predominantly sensory or sensory and motor peripheral neuropathy. Disabling sensory ataxia was noted in 31 patients (39%) and distal muscle weakness of the lower limbs in 23 (29%) patients. Seven patients (9%) had a CIDP-like presentation with a non-length-dependant deficit in 2 patients and a rapidly progressive worsening in 5 patients. All these 7 patients fulfilled the EAN/PNS clinical and electrophysiological diagnostic criteria of CIDP. EDX displayed a sensory and motor neuropathy with distal demyelination in 63 patients. A nerve biopsy was performed on 9 patients, whose initial symptoms presentation were atypical (5 of them presented with a CIDP-like subtype, 1 with an isolated asymmetric motor deficit, 1 with a predominant distal motor deficit in the upper limbs, 1 with predominant paresthesia in the upper limbs and 1 with severe neuropathic pain resistant to commonly effective analgesics).

Regarding the haematological evaluation, 62 (78.5%) patients had an IgM-MGUS, 13 (16.6%) a WM, 3 (3.8%) a marginal zone lymphoma and one (1.3%) a mantle cell lymphoma. MYD88 and CXCR4 mutation were searched in peripheral blood mononuclear cells in respectively 60 and 51 patients. The MYD88^{L265P} mutation was detected in 29 patients (48.3%). Among those with lymphoma, 7/14 (50%) expressed the MYD88^{L265P} mutation. Among the patients with IgM-MGUS, 21/52 (60%) expressed the MYD88^{L265P} mutation. The CXCR4 mutation was only found in one patient (2%) with a diagnosis of IgM-MGUS.

A complete immunophenotyping of the B-cells was made in 45 patients. B cell population was distributed as followed: naïve B cell (66%), double negative (6%), memory B cell (29%), isotype-switched memory B cell (12%), transitional B cell (6%) and plasmablasts (1%).

Differences according to the mutational status of MYD88

Data from the two groups are reported in figure 1 and table 2.

The only significant differences between patients with and without the MYD88^{L265P} mutation were encountered in the distribution of the B-cells population: more memory B-cells (32% vs 27%, $p = 0.02$) and less naïve B-cells (61% vs 69%, $p = 0.02$) in patients with the MYD88^{L265P} mutation.

Differences according to the underlying haemopathy

Data from the two groups are reported in figure 1 and table 3.

Patients with a lymphoma present different clinical phenotype including more frequent motor weakness or sensory ataxia than patients with IgM-MGUS. Disability scores were comparable in both populations.

IgM peak level was higher in patients with lymphoma. There were no other biological differences. Distributions of B-cell population were comparable.

Response to treatment

A total of 41 patients received a R-based therapy. Thirty-three of them received a treatment with RTX alone, and 9 an alkylating-based ICT (6 including cyclophosphamide, 2 bendamustine and 1 fludarabine). Thirty-eight patients (48%) didn't receive any treatment.

Twenty-six patients who received a RTX monotherapy were evaluated before and 12 months after the first infusion. Fifteen patients (71.4%) were clinically improved on ONLS and RODS scores. These patients had significantly lower ISS score and higher MUSIX sum score before treatment compared with non-responder patients (figure 2 and table 4). Underlying haemopathy, mutation of MYD88 and all the other collected data were not predictive factor of response to RTX. Furthermore, it is important to highlight that there was no statistically significant difference observed in the clinical and electrophysiological characteristics between the groups of patients treated with RTX alone and those treated with ICT.

DISCUSSION

We report a cohort of 79 anti-MAG neuropathies investigated for the presence of a lymphoma, and MYD88 and CXCR4 mutations. The phenotypic description of our cohort is similar to those previously reported. For instance, proportion of patients presenting sensory ataxia, tremor or muscle weakness are comparable^{1,26,27} (respectively 50-77%, 11-38% and 10-50%). We also report the same proportion of patients presenting with an atypical (16.5%) or a CIDP-like phenotype^{28,1}. Even though, in our opinion, there was no diagnostic doubt concerning these patients since all of them had high anti-MAG antibody levels (>30,000 BTU), two of them had biopsies revealing intra-nerve IgM deposits, and most did not respond to plasma exchanges or immunoglobulins, we conducted additional analyses between the groups of patients with CIDP presentation and those with a typical presentation. CIDP patients were on average younger ($P = 0.024$) and had a lower IgM peak ($p < 0.001$) than patients with a typical disease presentation.

CXCR4 mutation was only detected in one patient of this study. CXCR4 mutation is rare, it occurs in the later stage of the development of the lymphoproliferative disorders and is mostly detected in WM^{6,8,10,19,29}. No mutation of CXCR4 were detected in another cohort of 75 anti-MAG neuropathies³⁰. CXCR4 mutation are usually subclonal and therefore very hard to detect in the peripheral blood of patients with MGUS or WM where the neoplastic cells are very low at diagnosis. The actual proportion of patients with CXCR4 mutations is likely underestimated in our study, however we did not intend to repeat a bone marrow biopsy in patients who had already undergone this examination as part of their hematologic evaluation, nor did we want to perform this invasive procedure for research purposes if it was not indicated for the assessment of monoclonal gammopathy.

Nearly half of our patients display the MYD88^{L265} mutation. Mutation rate was similar in previous reports: 40-86% vs 57% for patients with IgM-MGUS^{31,32,33,34}. The mutation rate in WM reported in the literature is higher than ours (90% vs 40%). MYD88^{L265} mutation was encountered on blood or bone marrow samples in 50/75 (68%) anti-MAG patients³⁰, and on

bone marrow aspiration in 12/20 (60%) anti-MAG-neuropathies³⁵. Our analyses were only performed on blood samples^{36,37}, for the same reason we conducted CXCR4 mutation analysis in the patients' blood. Blood samples are easier to collect and can be repeated during follow-up to adapt therapies. Although there is a strong correlation for the detection of MYD88 mutation in the blood and bone marrow samples^{138,139}, it is not absolute and it is likely that the true number of mutated patients is underestimated in our study.

One objective of this study was to know if the detection of MYD88^{L265} mutation on blood sample was a relevant biomarker in anti-MAG neuropathies, i.e., easy to collect and associated with disease features. Unfortunately, we do not find significant differences in haematological data, neuropathy severity or response to RTX in MYD88^{L265} and MYD88^{wild-type} patients. The same result has been reported this year in an Italian cohort of anti-MAG neuropathies³⁰. As MYD88^{L265P} mutation is not related to severity and response to RTX, it should not be considered, alone, as a reason to treat patients with anti-MAG neuropathies when it is detected.

Regarding the comparison of the MGUS and malignant haemopathy subgroups, sensory ataxia and motor weakness were more likely in patients with lymphoma. This difference was not sufficient to impact the patient's disability as the ONLS and the RODS scores remained comparable in both groups. As expected, the IgM monoclonal peak level was higher in lymphoma than in MGUS groups.

We also analysed B-cells populations in blood samples in order to determine significant differences between lymphocytes subpopulations based on mutational status and to identify potential predictive factors for a positive response to RTX. Distribution of B-cells subset is modified by age, gender, and autoimmune disease^{38,39}. There is, for example, an expansion in naïve B cells and unswitched memory B cells in Sjogren's syndrome. The distribution of the B cells was normal when analysing our entire cohort of anti-MAG neuropathy. We only found a decrease of naive B cells in patients with the MYD88^{L265P} mutation. The difference with other autoimmune diseases could be that in anti-MAG neuropathies the expansion of B cells is monoclonal and not polyclonal⁵. The neurofilament light chain is a novel biomarker of neuroaxonal damage and positively correlated with disease progression of neurodegenerative diseases. The purpose of measuring neurofilament levels was to determine whether they

could serve as predictive factors for a favorable response to RTX treatment. However, this exam was conducted in a small number of patients, and our study lacks of statistical power to interpret these results.

RTX is the most administrated treatment in anti-MAG neuropathies. As in the controlled trials³, RTX was effective, one year after infusion, in 11/21 patients in this study. Factors predictive of efficacy previously published include a subacute evolution, a proximal motor deficit, a short disease duration and a high level of anti-MAG antibodies^{40,41,42}. In contrast to Dalakas et al⁴³, we found that moderate sensory impairment is associated with a good response to RTX. We show that the MUSIX can be a predictive factor of response to treatment. MUSIX assesses the size of the motor units through the MUNIX technique⁴⁴. Patients who weren't improved by RTX had a lower MUSIX before treatment than improved ones. Loss of motor fibre is a factor of severity because it prevents the reinnervation by collateral sprouting. Neither the presence of lymphoma nor the MYD88^{L265P} mutation predicts the efficacy of RTX in anti-MAG neuropathy.

Alkylating-based ICT is actually warrant for rapidly progressive and aggressive disease. Indeed, it showed faster and greater but with increased adverse effects (ie cytopenia, gastrointestinal and infectious toxicity) as compared to R alone. Therefore, we need to identify biological and non-biological predictors of response.

Besides theses fixed-duration therapy, new prolonged treatments need to be proposed for anti-MAG neuropathies. Alkylating-based ICT appears to be more effective than RTX alone³⁸. Despite a relatively limited sample size, the patients undergoing ICT frequently exhibit a more severe hematological condition. However, it is worth noting that no significant variations in clinical or electrophysiological characteristics were observed between the groups in the conducted analyses. The significant occurrence of the MYD88^{L265P} mutation and the lack of CXCR4 mutation provide supporting evidence for considering the use of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors as a potential treatment option, even in instances of MGUS associated anti-MAG neuropathy. Ibrutinib is efficient in WM resistant to first-line therapy with an overall response rate of 91%⁴⁵. It is also effective in monotherapy in MCL and MZL lymphoma with a response rate of respectively 63-94%⁴⁶ and 43%⁴³. Improvement with BTK inhibitor has been already reported in 6 anti-MAG neuropathies with ibrutinib³⁰ and in one other patient with

tirabrutinib⁴⁸. These treatments expose to cardiovascular side-effects, but new-generation molecules have a better safety profile⁴⁹. While our study has provided valuable insights, it is essential to acknowledge its limitations due to the small number of patients included in our cohort. We originally expected to study a larger number of patients with the CXCR4 mutation, as its prevalence has been reported to be around 12% in patients with IgM monoclonal gammopathy. However, due to the limited sample size, our findings may not be fully representative of the broader population being studied, and the statistical power of our analysis could be impacted. As a result, we must be cautious in interpreting our results and recognize the importance of conducting future research with larger and more diverse sample sizes to improve the generalizability of our conclusions. The inclusion of a larger cohort with a sufficient number of patients carrying the CXCR4 mutation will allow for a more comprehensive investigation of its potential implications and clinical significance within the context of our study.

Venetoclax is an oral inhibitor of Bcl-2, which is an antiapoptotic protein overexpressed in many B cell proliferations. It has been yet proposed successfully in 1 anti-MAG neuropathies who did not express the MYD88^{L265P} mutation⁵⁰ and 2 patients with the mutation³⁰.

Our study confirms that, in anti-MAG neuropathies, the presence of a lymphoma or a MYD88 mutation has no influence on the response to RTX-based treatment nor on the clinical, biological and electrophysiological phenotypes of the disease. MYD88^{L265P} mutation is not predictive of severity of the disease and nowadays should not influence the choice of treatment, nevertheless, it seems to impact on BTK inhibitors response which need to be confirmed in order to allow an individualized benefit to risk approach.

Table 1. Clinical, biological and electrophysiological characteristics of patients with anti-MAG neuropathy

Data are expressed in mean (range) or number (%)

Number of patients	79
Age	74 yo (40-94)
Sex male	46 (58.2%)
Disease Duration	9.68 y (2.00-32.00)
Clinical features	
<i>Only paraesthesia</i>	27(34.1%)
<i>Muscle weakness</i>	23 (29.1%)
<i>Sensory ataxia</i>	31 (39.2%)
<i>CIDP-like</i>	7 (8.8%)
<i>Tremor</i>	17 (21.5%)
Functional scores	
<i>RODS</i>	67.5 (27-100)
<i>ONLS</i>	2.1 (0-10)
<i>ISS</i>	3.75 (0-9)
<i>MRC</i>	77 (24-80)
<i>Ataxia score</i>	0.79 (0-3)
Anti-MAG titre	44,366 BTU (7964-70,000)
CSF hyperproteinorrachia	12 (15.1%)
Neurofilament light chain level	51.5 pg/mL (1.3-123.3)
Nerve biopsy	
Deposit of IgM	5 (55.6%)
Features of demyelination	5 (55.6%)

Electrophysiological data	
CMAP sum score	22.3 mV (0.0-43.1)
SNAPS sumscore	19.8 μ V (0.0-267.4)
Motor distal latency	
- median nerve	7.9 ms (4.4-16.3)
- ulnar nerve	4.7 ms (2.1-8.6)
Terminal latency index	
- median nerve	0.23 (0.11-0.61)
- ulnar nerve	0.32 (0.19-0.96)
MUNIX sum score	216.0 (0-401)
Patients with MYD88^{L265P} mutation	29(48.3%)
Patients with CXCR4 mutation	1(2%)
Haemopathy	
MGUS	62(78.5%)
Waldenstrom macroglobulinemia	13(16.6%)
Mantle cell lymphoma	1(1.3%)
Marginal zone lymphoma	3(3.8%)
Light chain of the IgM gammopathy	
Kappa	57(72.2%)
Lambda	22(27.8%)
IgM peak level	1.9 g/l (0.2-7.9)

Table 2. Clinical, biological and electrophysiological characteristics of patients according to mutational status of MYD88.

Mutational profile	MYD88^{L265p}	MYD88 wild type	p-values
Number of patients	29 patients	31 patients	(multivariate analysis)
Age	73 yo	73 yo	NS
Sex male	16(55.1%)	15(48.4%)	NS
Disease Duration	9.39 y (2.00-34.00)	8.94 y (2.00-32.00)	NS
Clinical features			
<i>Only paraesthesia</i>	12 (41.0%)	10 (32.3%)	NS
<i>Muscle weakness</i>	7 (24.1%)	9 (29.0%)	NS
<i>Sensory ataxia</i>	12(41.3%)	13(21.7%)	NS
<i>CIDP-like</i>	5(17.2%)	1(3.2%)	NS
<i>Tremor</i>	8 (27.6%)	8 (25.8%)	NS
Functional scores			
<i>RODS</i>	65.0 (41.0-100.0)	70.2 (37.0-93.0)	NS
<i>ONLS</i>	2.2 (0.0-7.0)	2.0 (0.0-6.0)	NS
<i>ISS</i>	3.9(1.0-6.0)	3.4 (0.0-9.0)	NS
<i>MRC</i>	135.0(130.0-140.0)	139.0 (123.0-140.0)	NS
<i>Ataxia score</i>	0.86(0.0-2.0)	0.61(0-3)	NS
Anti-MAG titre	47,715 BTU(19,000-70,000)	44.331 BTU(26,000->70,000)	NS
CSF hyperproteinorrachia	11(37%)	1(25%)	NS
Neurofilament light chain level	45.63 pg/mL(6.09-72.2)	60.96(1.34-93.63)	NS
Nerve biopsy			
Deposit of IgM	0	2(40%)	NS
Features of demyelination	0	3(60%)	NS

Electrophysiological data			
CMAP sum score	24.3 mV (1.9-43.1)	21.2 mV (0-43.0)	NS
SNAPS sumscore	18.4 μ v (0-75.2)	20.5 μ V (0-267.0)	NS
Motor distal latency			
- median nerve	7.9 ms (4.0-11.0)	7.7 ms (4.3-10.3)	NS
- ulnar nerve	4.5ms (0-9.0)	4.5 ms (2.9-8.5)	NS
Terminal latency index			
- median nerve			
- ulnar nerve	0.24 (0.11-0.61)	0.23 (0.13-0.38)	NS
	0.33 (0.4-0.38)	0.34 (0.24-0.44)	NS
MUNIX sum score			
	219 (0-401)	222 (0-316)	NS
Haemopathy			
MGUS	22(75.9%)	26 (83.9%)	NS
WM	6 (20.7%)	2 (6.5%)	NS
Mantle cell lymphoma	0	1 (3.2%)	NS
Marginal zone lymphoma	1(3.4%)	2 (6.5%)	NS
Light chain of the IgM gammopathy			
Kappa	19(65.5%)	22(71.0%)	NS
Lambda	10(34.5%)	9(29.0%)	NS
IgM peak level			
	2.0 g/L(0.49-4.9)	1.2 g/L(0.2-4.5)	NS

Table 3. Clinical, biological and electrophysiological characteristics of patients depending on the underlying haemopathy.

Haemopathy	MGUS	Lymphoma	p-values
Number of patients	62 patients	17 patients	(multivariate analysis)
Age	75 yo	74 yo	NS
Sex male	35(55.6%)	11 (65%)	NS
Disease Duration	9.16 y	11.52 y	NS
Clinical features			
<i>Only paraesthesia</i>	26(41.2%)	1 (6%)	p = 0.008
<i>Muscle weakness</i>	14(22.2)	9 (53%)	p = 0.007
<i>Sensory ataxia</i>	20(32.2%)	11	p = 0.024
<i>CIDP-like</i>	5(7.9%)	2 (5%)	NS
<i>Tremor</i>	14 (22.6%)	3 (18%)	NS
Functional scores			
<i>RODS</i>	68.9	58.7	NS
<i>ONLS</i>	2.0	2.7	NS
<i>ISS</i>	3.62	4.18	NS
<i>MRC</i>	138	131	NS
<i>Ataxia score</i>	0.76	0.94	NS
Anti-MAG titre	45,715 BTU (15,546->70,000)	44,331 BTU (22,423->70,000)	NS
CSF hyperproteinorrachia	11(37%)	1 (25%)	NS
Neurofilament light chain level	52.29 pg/ml (1.34-76.52)	49.13pg/ml (6.09-72.2)	NS
Nerve biopsy			
Deposit of IgM	3 (60%)	1 (50%)	NS
Features of demyelination	3 (60%)	0	NS

Electrophysiological data			
CMAP sum score	22.8 mV(0-21.5)	20.3mV(0-35.0)	NS
SNAPS sum score	22.2μV(0-267.4)	11.1μV (0-57.7)	NS
Motor distal latency			
- median nerve	7.97ms(4.1-16.3)	7.57ms(4.5-11.3)	NS
- ulnar nerve	4.53ms(0-8.64)	4.71ms(3.12-7.28)	NS
Terminal latency index			
- median nerve	0.22(0.13-0.61)	0.24(0.11-0.29)	NS
- ulnar nerve	0.31(0.19-0.58)	0.38(0.23-0.96)	NS
MUNIX sum score	219(0-401)	200(68-353)	NS
Patients with MYD88^{L265P} mutation	20(42.6%)	7 (50%)	NS
Patients with CXCR4 mutation	1(2.0%)	0	NS
Light chain of the IgM gammopathy			
Kappa	46(74.1%)	11 (65%)	NS
Lambda	16(25.8%)	6 (35%)	NS
IgM peak level	1.3 g/l (0.2-4.5)	3.1 g/l (0.6-7.9)	p = 0.004

Table 4. Predictors of treatment response to RTX.

Characteristics	Improved at 12 months (n = 15)	Unimproved (n = 11)	p-value
MGUS	11	10	NS
Lymphoma	3	1	NS
MYD88 ^{L265P} mutation	4	1	NS
Disabling tremor	6	2	NS
CIDP-like	2	1	NS
Mean ISS	3.8 (2.0-6.0)	5.5(3.0-9.0)	p = 0.02
MUSIX sum score	214 (148.2-293.4)	167 (105.4-219.4)	p = 0.02

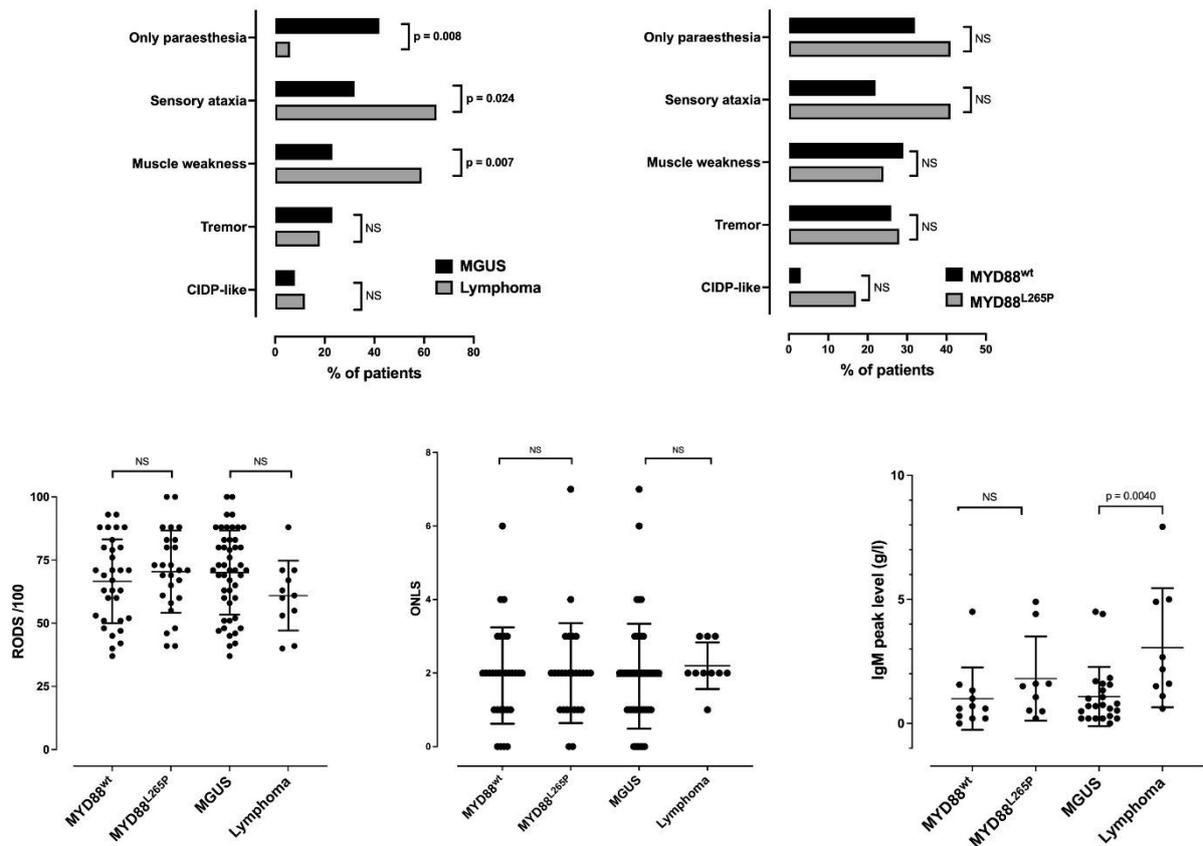


Figure 1: Comparison according to the MYD88^{L265P} mutation and the presence of a lymphoma.

Lymphoma were associated with more sensory ataxia and muscle weakness and higher monoclonal IgM peak. The MYD88L265P mutation was not related to specific phenotype. *CIDP*, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; *RODS*, rasch-built overall disability scale; *ONLS*, overall neuropathy limitation scale; *MGUS*, monoclonal gammopathy of undetermined significance

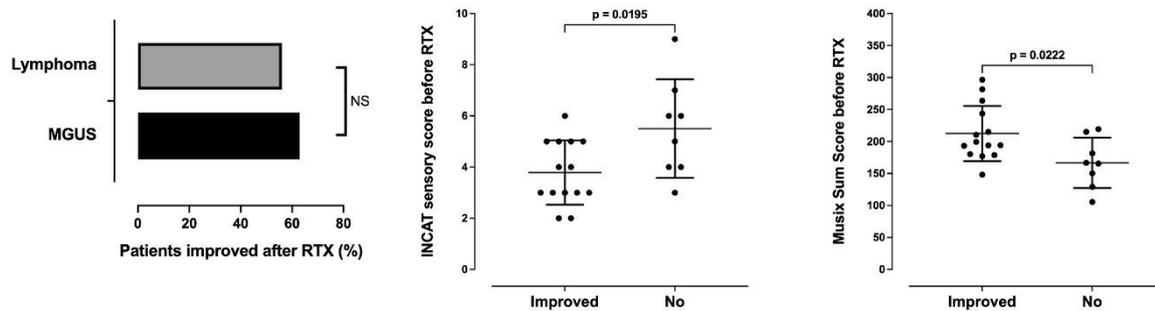


Figure 2 comparison according to the efficacy of the rituximab

Presence of a lymphoma was not predictive of RTX efficacy. Low ISS and high MUSIX sum score were associated with an improvement one year after RTX treatment.

MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; RTX, rituximab; ISS, INCAT sensory score; MUSIX, motor unit size index.

Abbreviations used in tables and figures.

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

RODS: rasch-built overall disability scale

ONLS: overall neuropathy limitation scale

ISS: INCAT sensory score

MRC medial research council score (80 item)

CSF : cerebrospinal fluid

MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance

CMAP sum score : sum of compound muscle action potentials

SNAP sum score: sum of sensory nerve amplitude potentials

8) ARTICLE EN FRANCAIS

Profil clinique, électrophysiologique et biologique des neuropathies anti-MAG en fonction du statut mutationnel MYD88 et de l'hémopathie sous-jacente

ABSTRACT

Introduction

Les neuropathies anti-MAG sont associées à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ou à une hémopathie maligne. Les symptômes de la maladie sont directement en lien l'activité pathogène de l'IgM produite. Notre objectif est de déterminer si la présence d'une hémopathie maligne ou d'une mutation des gènes MYD88 et CXCR4 influence la présentation de la maladie et la réponse au rituximab (RTX) en monothérapie ou en combinaison avec une chimiothérapie.

Méthodes

Nous avons inclus 79 patients atteints de neuropathies anti-MAG (âge moyen : 74 ans, durée de la maladie : 9,68 ans) ayant fait l'objet d'un bilan hématologique exhaustif avec la réalisation d'un myélogramme. Les mutations MYD88^{L265P} et du gène CXCR4 ont été recherchées dans le sang des patients. L'ensemble des données cliniques (scores fonctionnels RODS (Rash-Built Overall Disability Score), ONLS (Overall Neuropathy Limitation Scale), score d'ataxie et échelle MRC), biologiques (activité anti-MAG, taux d'IgM, taux de neurofilaments plasmatiques) et électrophysiologiques ont été collectés à l'inclusion des patients. L'efficacité du traitement par RTX a été mesurée à 12 mois de l'administration de ce dernier chez les patients traités.

Résultats

Une hémopathie maligne a été diagnostiquée chez 17 patients (22%) : 13 maladies de Waldenström, 3 lymphomes de la zone marginale et un lymphome des cellules du manteau. La mutation MYD88^{L265P} et une mutation du gène CXCR4 ont été détectées chez respectivement 29/60 patients (48%) et un patient. La présence d'une hémopathie ou d'une mutation MYD88^{L265P} n'avaient aucune influence sur la sévérité de la maladie, les paramètres biologiques et électrophysiologiques ou la réponse au RTX. Les patients ayant

répondu favorablement au RTX avaient des scores ISS plus faibles et des valeurs de MUSIX plus élevées que les patients non répondeurs (p=0,02)

Conclusion

Le profil mutationnel MYD88^{L265P} ou la présence d'une hémopathie maligne sous-jacente n'influent pas sur la neuropathie. La prévalence élevée de cette mutation constitue un argument pour l'utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine kinase.

INTRODUCTION

La neuropathie associée aux anticorps anti-MAG est une neuropathie périphérique auto-immune et démyélinisante rare, caractérisée par l'installation lentement progressive d'une atteinte sensitive distale et ascendante. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont des paresthésies, une ataxie, ainsi qu'un tremblement d'action. Des douleurs neuropathiques et des crampes sont également souvent présentes. L'atteinte motrice quand à elle, est plus rare et s'installe le plus souvent après plusieurs années d'évolution. La plus grande cohorte¹ de patients atteints de neuropathie anti-MAG rapporte une présentation clinique atypique chez 17% d'entre eux. La maladie peut ainsi se présenter sous la forme d'une PIDC avec l'installation subaiguë d'un déficit sensitivomoteur proximal rapidement évolutif. Les rares études s'étant intéressées à l'évolution à long terme des patients atteints rapportent des taux d'incapacité fonctionnelle élevés après plusieurs années d'évolution².

Le traitement de la neuropathie anti-MAG repose aujourd'hui sur l'utilisation du RTX sur la base d'études observationnelles. Deux essais contrôlés randomisés^{3,4} ne sont cependant pas parvenus à montrer une efficacité de ce traitement dans la prise en charge des symptômes en lien avec la neuropathie. Par ailleurs, une grande proportion de patients reçoivent un traitement par chimiothérapie notamment lorsque la neuropathie est associée à une hémopathie maligne.

Il est maintenant admis que l'immunoglobuline, de type IgM joue un rôle directement pathogène dans la maladie⁵. Dans la majorité des cas, cette immunoglobuline est produite par un clone lymphocytaire dans le cadre d'une MGUS mais peut aussi être associée à d'autres hémopathies malignes comme, les MW, les lymphomes des cellules du manteau (LCM) ou les lymphomes de la zone marginale (LZM). La découverte récente de mutations somatiques dans les gènes MYD88 et CXCR4 a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie associée à ces syndromes lymphoprolifératifs. La mutation MYD88^{L265P} est ainsi retrouvée dans plus de 80% des MW⁶, 50% des MGUS⁷ et dans une moindre proportion dans d'autres lymphomes non hodgkiniens (LNH)⁸. La mutation MYD88^{L265P} stimule, via l'activation de la Bruton Tyrosine Kinase (BTK) et de la voie NF-κB, la prolifération cellulaire. Dans ce contexte, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ont montré leur efficacité dans la prise en charge des patients atteints de MW. Les mutations du gène CXCR4 quant à elles,

concernent 20 à 40% des patients atteints de MW⁹ et sont beaucoup plus rarement retrouvées dans les autres syndrome lymphoprolifératifs. Par ailleurs, les mutations du gène CXCR4 sont presque systématiquement retrouvées chez des patients en association avec la mutation MYD88^{L265}. Si un profil MYD88^{L265P} est associé à une bonne réponse aux traitements par ITK¹⁰, les patients avec des mutations du gène CXCR4 présentent en général une hémopathie plus agressive et une résistance aux ITK¹¹. Peu d'études se sont toutefois intéressées aux caractéristiques phénotypiques associées aux neuropathies anti-MAG en fonction des statuts mutationnels MYD88 et CXCR4.

L'objectif notre étude est de déterminer si l'hémopathie sous-jacente affecte le phénotype clinique, biologique, électrophysiologique et la réponse au traitement des neuropathies anti-MAG. Plus précisément, nous examinerons comment la présence d'un lymphome ou d'une mutation dans les gènes MYD88 et CXCR4 influencent la présentation de la maladie.

PATIENTS ET METHODES

Les patients suivis pour une neuropathie anti-MAG et ayant bénéficié d'un bilan exhaustif à la recherche d'une hémopathie sous-jacente dans le centre de référence des maladies neuromusculaires ou dans le service d'hématologie de l'hôpital de la Timone à Marseille entre janvier 2020 et décembre 2022 ont été inclus dans l'étude. Tous les patients présentaient une gammopathie monoclonale IgM, une activité anti-MAG supérieure à 7000 BTU et répondaient au critères diagnostiques EFNS/PNS de neuropathie anti-MAG¹².

L'évaluation clinique, électrophysiologique et les examens biologiques faisaient partie des examens de routine des patients. Les patients ont donné leur consentement éclairé pour l'utilisation de ces données à des fins de recherche. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local (accord de l'AP-HM de Marseille, PADS 22-362).

Les données recueillies comprenaient l'âge, le sexe, la durée de la maladie et les antécédents médicaux. L'évaluation neurologique à l'inclusion a permis de déterminer si les patients présentaient uniquement des paresthésies, une faiblesse musculaire, une ataxie,

des tremblements ou une présentation de type PIDC. Ce phénotype atypique a été défini par une évolution rapidement progressive ou des déficits proximaux chez les patients qui remplissaient également les critères de diagnostic clinique et électrophysiologique EAN/PNS de PIDC¹³.

La sévérité de la maladie a été évaluée sur la base des échelles fonctionnelles suivantes : le score ISS¹⁴ (Inflammatory neuropathy Sensory sum Score), l'échelle MRC (Medical Research Council score) évaluée bilatéralement sur 8 groupes de muscles (intervalle 0-80), le score ONLS¹⁵ (Overall Neuropathy Limitation Scale Score), le RODS¹⁶ (Rash-built Overall Disability Score) et le score d'ataxie¹⁷ (allant de 0 : pas d'ataxie, à 3 : impossibilité de se tenir debout les yeux fermés).

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un myélogramme avec immunophénotypage ont été réalisés chez tous les patients. Le diagnostic de MGUS, MW ou d'un autre syndrome lymphoprolifératif était porté sur la base de la 5^{ème} classification OMS¹⁸ des hémopathies malignes.

La mutation MYD88^{L265P} a été recherchée à l'aide d'une méthode AS-PCR sur des cellules mononuclées plasmatisques selon la technique précédemment décrite par Varettoni et al¹⁹. La mutation CXCR4 a été détectée par un panel spécifique en séquençage de nouvelle génération (NGS) sur des cellules mononuclées plasmatisques. Chez les patients traités pour une hémopathie maligne, un délai minimum de 1 an était respecté entre la dernière administration d'une chimiothérapie ou de RTX et les recherches génétiques.

Les sous-types de lymphocytes B étaient déterminés par cytométrie de flux et séparés entre : lymphocytes B naïfs (IgD+, CD27-), double négatifs (IgD-, CD27-), lymphocytes B mémoires (CD27+), lymphocytes B commutés (IgD-, IgM-, CD27+), lymphocytes B transitionnels (CD38++, IgM++) et plasmablastes (CD19+, IgM-, IgD-, CD27+, CD38++)^{20,21}.

Le pic IgM, le taux d'anticorps anti-MAG (mesuré en BTU en ELISA) et le taux de neurofilaments ont été mesurés chez l'ensemble des patients. Lorsqu'une ponction lombaire était réalisée, une hyperprotéinorachie était définie par un taux de protéine > 0,6 g/L. Lorsqu'une biopsie de nerf était réalisée, un élargissement des lamelles de myéline et la

présence de dépôts d'IgM étaient des critères en faveur du diagnostic de neuropathie anti-MAG.

Un ENMG a été réalisé chez l'ensemble des patients avec un appareil Dantec Keypoint. Les études de conduction motrice étaient réalisées sur les nerfs médians, ulnaires, tibiaux et fibulaires. Les ILT²² (index de latence terminale) étaient calculés sur les nerfs ulnaires et médians. Une démyélinisation distale était définie par la présence d'au moins deux nerfs avec des TLI < 0,25. Les études de conduction sensibles ont été réalisées avec une technique antidromique sur les nerfs médian, ulnaire et sural. La somme des PGAM correspond à l'addition des PGAM des nerfs médians, ulnaires, tibiaux et fibulaires. Les amplitudes des potentiels d'action sensitifs des nerfs médians ulnaires et suraux étaient également additionnées.

Le MUNIX et MUSIX ont été évalués sur les muscles abductor pollicis brevis (APB), tibialis anterior (TA) et abductor digiti minimi (ADM) du côté non dominant²³. Les scores MUNIX et MUSIX ont été calculés en additionnant les résultats obtenus sur les muscles APB, ADM et TA.

Vingt-et-un patients ont reçu du RTX en monothérapie. Le protocole consistait en quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² ou 1 g administrées à 15 jours d'intervalle. Une amélioration clinique était définie comme une réduction d'un point sur le score ONLS ou une augmentation de quatre points sur le score RODS, 12 mois après la première perfusion de RTX²⁴.

Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes et les variables qualitatives sous forme de pourcentages. L'analyse statistique a permis de tester l'égalité de distribution des patients dans les groupes MYD88^{WT}/MYD88^{L265P} d'une part, et MGUS/hémopathies malignes d'autre part. Tous les tests ont été effectués en adoptant une approche bilatérale, et les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs pour des valeurs de p inférieures ou égales à 0,05. Parce qu'il a été jugé plus judicieux d'éviter une erreur de type I et parce qu'un grand nombre de tests ont été effectués sans hypothèses préétablies pour tenter de mettre en évidence des résultats éventuellement significatifs, nous avons choisi d'effectuer une procédure conservatrice avec une correction

de Bonferroni, les statistiques des tests d'échantillons étant le test de Student-t ou le test du Chi-2²⁵. L'ensemble des analyses statistiques ont été codées à l'aide du logiciel statistique R.

RESULTATS

Données acquises

Au total, 79 patients atteints de neuropathie anti-MAG ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques des patients sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen était de 74 ans (40-94). Le sex-ratio était de 1,39 (homme/femme). La durée moyenne de la maladie était de 9,68 ans (2-39). Les comparaisons effectuées sur les groupes MYD88^{L265P}/MYD88^{WT}, MGUS/lymphome, répondeurs/non répondeurs au RTX), ne retrouvaient pas de différence significative concernant l'âge, le sexe et la durée de la maladie.

Chez la majorité des patients, la neuropathie prenait la forme d'une atteinte périphérique lentement progressive, longueur-dépendante, à prédominance sensitive et motrice. Une ataxie invalidante a été observée chez 31 patients (39 %) et une atteinte motrice distale des membres inférieurs chez 23 patients (29 %). Sept patients (9 %) présentaient un tableau similaire à celui d'une PIDC, avec un déficit non longueur-dépendant chez deux patients et une aggravation rapidement progressive chez cinq patients. Ces 7 patients remplissaient tous les critères cliniques et électrophysiologiques d'EAN/PNS pour le diagnostic de PIDC.

L'ENMG a révélé une neuropathie sensitive et motrice avec démyélinisation distale chez 63 patients.

Une biopsie nerveuse a été réalisée sur 9 patients, dont la présentation initiale des symptômes était atypique (5 d'entre eux présentaient une pseudo-PIDC, 1 présentait un déficit moteur asymétrique isolé, 1 présentait un déficit moteur distal prédominant dans les membres supérieurs, 1 présentait des paresthésies prédominantes dans les membres supérieurs, et 1 souffrait de douleurs neuropathiques sévères résistantes aux analgésiques habituellement efficaces).

En ce qui concerne le bilan hématologique des patients, 62 (78,5 %) eux avaient un IgM-MGUS, 13 (16,6 %) une MW, 3 (3,8 %) un LZM et un (1,3 %) un LCM. Les mutations MYD88^{L265P} et CXCR4 ont été recherchées dans le sang de 60 et 51 patients respectivement. La mutation MYD88^{L265P} a été détectée chez 29 patients (48,3%). Parmi les patients atteints de lymphome, 7/14 (50%) exprimaient la mutation MYD88^{L265P}. Parmi les patients atteints de MGUS, 21/52 (60%) exprimaient la mutation MYD88^{L265P}. La mutation CXCR4 n'a été trouvée que chez un seul patient (2 %) ayant reçu un diagnostic de MGUS.

Un immunophénotypage complet des cellules B a été réalisé chez 45 patients. La population de cellules B se répartissait comme suit : cellules B naïves (66%), doubles négatives (6%), cellules B mémoires (29%), cellules B mémoires commutées (12%), cellules B transitionnelles (6%) et plasmablastes (1%).

Différences en fonction du statut mutationnel de MYD88

Les données des deux groupes sont présentées dans la figure 1 et le tableau 2.

Les seules différences significatives entre les patients avec et sans mutation MYD88^{L265P} concernaient la distribution des populations de cellules B : plus de cellules B mémoires (32% vs 27%, $p = 0,02$) et moins de cellules B naïves (61% vs 69%, $p = 0,02$) chez les patients présentant une mutation MYD88^{L265P}.

Différences en fonction de l'hémopathie sous-jacente

Les données des deux groupes sont rapportées dans la figure 1 et le tableau 3.

Les patients atteints d'un lymphome présentaient un phénotype clinique différent, notamment une atteinte motrice ou une ataxie plus fréquentes que les patients atteints de MGUS. Les scores d'invalidité étaient toutefois comparables dans les deux populations.

Par ailleurs, le pic d'IgM était plus élevé chez les patients atteints de lymphome. Il n'y avait pas d'autres différences concernant les examens biologiques et la distribution des sous population B étaient comparables.

Réponse au traitement

Au total, 41 patients ont reçu un traitement comprenant du RTX. Trente-trois d'entre eux ont reçu du RTX en monothérapie, et 9 ont été traités par chimiothérapie (6 par du cyclophosphamide, 2 de la bendamustine et 1 de la fludarabine). Trente-huit patients (48%) n'ont reçu aucun traitement.

Vingt et un patients ayant reçu du RTX en monothérapie ont été évalués avant et 12 mois après la première perfusion. Quinze patients (71,4%) ont été améliorés cliniquement sur les scores ONLS et RODS. Ces patients avaient un score ISS significativement plus bas et un score MUSIX plus élevé avant le traitement par rapport aux patients non répondeurs (figure 2 et tableau 4). L'hémopathie sous-jacente et le profil mutationnel MYD88 ne constituaient pas des facteurs prédictifs de bonne réponse au RTX. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques entre les groupes de patients traités par RTX seul et ceux traités par ICT.

DISCUSSION

Nous rapportons une cohorte de 79 cas de neuropathies anti-MAG ayant bénéficié d'un bilan complet à la recherche d'un lymphome et de mutations des gènes MYD88 et CXCR4. La description phénotypique de notre cohorte est similaire à celles rapportées précédemment. Par exemple, la proportion de patients présentant une ataxie, des tremblements ou une faiblesse musculaire est comparable aux proportions rapportées dans la littérature^{1,26,27} (respectivement 50-77%, 11-38% et 10-50%). Nous rapportons également la même proportion (16,5%) de patients présentant un phénotype atypique dont 9% présentant un profil de type PIDC^{28,1}. Bien qu'il subsistait peu d'incertitude diagnostique chez l'ensemble de ces derniers du fait de taux élevés d'anticorps anti-MAG (30 000 BTU) chez l'ensemble d'entre eux, de la présence de dépôts d'IgM à la biopsie de nerf chez deux d'entre eux et l'absence de réponse au traitement par immunoglobulines ou échanges plasmatiques chez la totalité d'entre eux, nous avons réalisé des analyses statistiques complémentaires entre les groupes des patients présentant un profil « pseudo-PIDC » et ceux présentant une forme typique de la maladie. Les patients avec un profil « pseudo-

PIDC » étaient en moyenne plus jeune ($p=0,0024$) et avaient un pic d'IgM plus bas ($p<0,001$) que les patients présentant une forme typique de la maladie.

Une mutation du gène CXCR4 n'a été détectée que chez un seul patient de cette cohorte. Les mutations de ce gène sont rares et surviennent à un stade avancé du développement des syndromes lymphoprolifératifs et sont principalement détectées dans la MW^{6,8,10,19,29}. Aucune mutation du CXCR4 n'a été détectée dans une autre cohorte récente de 75 neuropathies anti-MAG³⁰. Les mutations CXCR4 sont généralement subclonales et donc très difficiles à détecter dans le sang périphérique des patients atteints de MGUS ou de MW où les cellules néoplasiques sont très rares au moment du diagnostic. La proportion réelle de patients présentant des mutations CXCR4 est probablement sous-estimée dans notre étude. Cependant, nous n'avions pas l'intention de répéter une biopsie de la moelle osseuse chez les patients ayant déjà subi cet examen dans le cadre de leur évaluation hématologique, et nous ne souhaitons pas non plus réaliser cette procédure invasive à des fins de recherche si elle n'était pas nécessaire pour l'évaluation de la gammopathie monoclonale. Près de la moitié de nos patients présentent la mutation MYD88^{L265P}. Le taux de mutation était similaire à celui des rapports précédents : 40 à 86 % par rapport à 57 % chez les patients atteints de MGUS à IgM. Le taux de mutation dans la WM rapporté dans la littérature est plus élevé que le nôtre (90 % contre 40%). Nos analyses n'ont été réalisées que sur des échantillons de sang, pour la même raison pour laquelle nous avons effectué l'analyse des mutations CXCR4 dans le sang des patients. Les prélèvements sanguins sont plus faciles à réaliser et peuvent être répétés lors du suivi pour adapter les thérapies. Bien qu'il existe une forte corrélation pour la détection de la mutation MYD88 dans les échantillons de sang et de moelle osseuse, elle n'est pas absolue et il est probable que le nombre réel de patients mutés soit sous-estimé dans notre étude.

Plus de la moitié de nos patients présentent la mutation MYD88^{L265P}. Le taux de mutation était similaire dans les séries précédemment rapportées: 60% vs 39-90% pour les patients atteints de MW et 57% vs 40-86% pour les patients atteints d'IgM-MGUS^{31,32,33,34}. D'après les données de la littérature, la mutation MYD88^{L265P} serait présente dans des

échantillons de sang ou de moelle osseuse chez 50/75 (68%) , et sur les prélèvements de moelle osseuse de 12/20 (60%) des patients atteints de neuropathie anti-MAG³⁵. Concernant notre étude, les analyses génétiques ont été effectuées sur des échantillons sanguins afin de ne pas répéter de myélogramme chez des patients ayant déjà été prélevés. Il existe de fait une très bonne corrélation pour la détection de la mutation MYD88^{L265P} dans les échantillons de sanguins et de moelle osseuse^{36,37}. Ces recherches ont l'avantage de pouvoir être répétées plus facilement à des fins de suivi.

L'un des objectifs de cette étude était de savoir si la détection plasmatique de la mutation MYD88^{L265P} était un biomarqueur pertinent dans les neuropathies anti-MAG, c'est-à-dire facile à collecter et influençant les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie. Malheureusement, nous n'avons pas trouvé de différences significatives concernant les données hématologiques, la sévérité de la neuropathie ou la réponse au RTX entre les patients de type en fonction de leur statut mutationnel MYD88. Ces mêmes constatations ont été rapportées cette année dans une cohorte italienne de neuropathies anti-MAG³⁰. La mutation MYD88^{L265P} n'étant pas liée à la sévérité et à la réponse au RTX, elle ne doit pas être considérée, à elle seule, comme une raison de traiter les patients atteints de neuropathies anti-MAG lorsqu'elle est détectée.

En ce qui concerne la comparaison des sous-groupes MGUS et hémopathie maligne, l'ataxie et la faiblesse motrice étaient significativement plus fréquentes chez les patients atteints de lymphome. Cette différence n'était pas suffisante pour avoir un impact sur le handicap du patient, car les scores ONLS et RODS sont comparables dans les deux groupes. Comme attendu, le pic d'IgM monoclonale était plus élevé dans les groupes de patients atteints de lymphome que dans ceux atteints de MGUS.

Nous avons également analysé les populations de cellules B dans les échantillons sanguins afin d'identifier d'éventuelles différences de répartition des sous-classes de lymphocytes B en fonction du statut mutationnel MYD88 et d'identifier de potentiels facteurs prédictifs d'une bonne réponse au RTX. Comme cela l'a été démontré la distribution des sous-types de cellules B est modifiée par l'âge, le sexe et les maladies auto-immunes^{38,39}. On observe, par exemple, une augmentation des cellules B naïves et des cellules B mémoires

non commutées dans le syndrome de Sjögren. La répartition des cellules B était normale lorsque nous avons analysé l'ensemble de notre cohorte de neuropathie anti-MAG, cependant une diminution des cellules B naïves était observée chez les patients au profil mutationnel MYD88^{L265P}. A la différence d'autres maladies auto-immunes, les patients avec une MGUS ou un syndrome lymphoprolifératif présentent un contingent monoclonal⁵ qui peut expliquer ce résultat. Le dosage des neurofilaments plasmatiques constitue un nouveau biomarqueur de l'atteinte axonale et est positivement corrélé à la progression de maladie neurodégénérative. Un des objectifs de notre étude était de déterminer si les neurofilaments plasmatiques pouvaient constituer un facteur prédictif de bonne réponse au RTX. Cependant ce dosage a été réalisé chez un petit nombre de patients et notre étude manque, de fait, de puissance pour permettre une interprétation de nos résultats.

Le RTX est le traitement le plus administré dans les neuropathies anti-MAG. Comme cela a été rapporté dans un précédent essai contrôlé randomisé³, le RTX a été efficace, un an après la perfusion, chez 11/21 patients de cette étude. Les facteurs prédictifs d'efficacité précédemment publiés comprennent une évolution subaiguë, un déficit moteur proximal, une courte durée de la maladie et un niveau élevé d'anticorps anti-MAG^{40,41,42}. Contrairement à Dalakas et al⁴³, nous avons constaté qu'une atteinte sensitive modérée est associée à une bonne réponse au RTX. Le score MUSIX, qui évalue la taille des unités motrices pourrait être un facteur prédictif de la réponse au traitement. Les patients qui n'ont pas été améliorés par le RTX avaient en effet un score MUSIX⁴⁴ plus bas avant le traitement que ceux qui ont été améliorés. Cela pourrait être expliqué par le fait que la perte de fibres motrices est un facteur de gravité car elle empêche la réinnervation par bourgeonnement collatéral. Enfin la présence d'un lymphome et le statut mutationnel MYD88 ne permettent de prédire l'efficacité du RTX dans la neuropathie anti-MAG.

Les chimiothérapies sont également utilisées en cas de neuropathie anti-MAG associée à une hémopathie maligne sous-jacente. L'association d'une chimiothérapie et du RTX montre une efficacité accrue et plus rapide avec davantage d'effets secondaires (ie cytopénie, complications infectieuses..) que le RTX utilisé en monothérapie³⁸. Dans ce contexte, il paraît pertinent de déterminer d'éventuels facteurs cliniques et biologiques de

bonne réponse au traitement, afin de sélectionner efficacement les patients atteints de neuropathie pouvant bénéficier de ces traitements.

La proportion significative de la mutation MYD88^{L265P} dans notre cohorte ainsi que la très faible proportion de patients avec des mutations du gène CXCR4 plaident pour une utilisation des ITK dans la prise en charge des symptômes liés à la neuropathie, même lorsque cette dernière est associée à une MGUS. L'ibrutinib a de fait montré une grande efficacité³⁰ (91% de réponse au traitement) dans la prise en charge des patients atteints de MW résistant à une première chimiothérapie. Il montre également une efficacité dans la prise en charge des LCM et des LZM avec des taux de réponse entre 63-94% et 43% respectivement. Par ailleurs, une amélioration des symptômes neurologiques a été rapportée avec l'ibrutinib et le tirabutininib chez respectivement 6 et 1 patients atteints de neuropathie anti-MAG. Si les premières générations d'ITK entraînent beaucoup d'effets secondaires (atteinte cardiologique notamment), les secondes générations, plus sélectives, ont un meilleur profil de sécurité⁴⁹. Notre étude possède plusieurs limites. Tout d'abord le faible nombre de patients inclus réduit sa puissance. Nous nous attendions par ailleurs à une proportion plus élevée de patients présentant un profil CXCR4 muté, et ce, malgré la recherche de mutation dans le sang. En effet, la prévalence des mutations de ce gène atteint 12% des patients suivis pour une MGUS dans certaines séries. La réalisation d'une étude portant sur une cohorte plus importante avec un nombre suffisant de patients porteurs de la mutation CXCR4 permettrait une de déterminer plus précisément le rôle de ce gène dans la présentation clinique des patients et la réponse aux traitements.

Le Vénetoclax est un inhibiteur oral de Bcl-2, une protéine antiapoptotique surexprimée dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs. Le Vénetoclax a montré son efficacité dans 3 essais cliniques et dans la prise en charge de patients atteints de neuropathies anti-MAG qui n'exprimaient pas la mutation MYD88^{L265P} ⁵⁰.

Notre étude confirme que, dans les neuropathies anti-MAG, la présence d'un lymphome ou d'une mutation MYD88^{L265P} n'influe pas les caractéristiques cliniques, électrophysiologiques et biologiques ainsi que sur la réponse au RTX. Ce dernier traitement devrait donc être administré indépendamment du profil mutationnel MYD88. Néanmoins, la

présence de cette mutation est élevée chez les patients atteints de neuropathie anti-MAG et semble constituer un facteur prédictif de bonne réponse aux ITK. De plus large études devront être réalisées sur de plus grande populations afin de confirmer ces résultats.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques des patients atteints de neuropathie anti-MAG.

Les données sont exprimées en moyennes et en nombre (%).

Nombre de patients		79
Age		74 ans (40-94)
Sexe masculin		46 (58,2%)
Durée de la maladie		9,68 années (2,00-32,00)
Caractéristiques cliniques		
<i>Paresthésies seules</i>		27(34,1%)
<i>Atteinte motrice</i>		23 (29,1%)
<i>Ataxie</i>		31 (39,2%)
<i>Pseudo-PIDC</i>		7 (8,8%)
<i>Tremblements</i>		17 (21,5%)
Scores fonctionnels		
<i>RODS</i>		67,5 (27-100)
<i>ONLS</i>		2,1 (0-10)
<i>ISS</i>		3,75 (0-9)
<i>MRC</i>		77 (24-80)
<i>Score d'ataxie</i>		0,79 (0-3)
Activité anti-MAG		44 366 BTU (7964-70 000)
Hyperprotéinorachie		12 (15,1%)
Taux de neurofilaments plasmatiques		51,5 pg/mL (1,3-123,3)
Biopsie de nerf		
Dépôts d'IgM		5 (55,6%)
Elargissement des lamelles		5 (55,6%)

Caractéristiques électrophysiologiques	
Somme des PGAM	22,3 mV (0,0-43,1)
Somme des amplitudes sensibles	19,8 µV (0,0-267,4)
Latence motrice distale	
- nerf médian	7,9 ms (4,4-16,3)
- nerf ulnaire	4,7 ms (2,1-8,6)
Index de latence terminal	
- nerf médian	0,23 (0,11-0,61)
- nerf ulnaire	0,32 (0,19-0,96)
Somme des MUNIX	216,0 (0-401)
Patients avec un profil MYD88^{L265P}	29(48,3%)
Patients avec une mutation CXCR4	1(2%)
Hémopathies	
MGUS	62(78,5%)
Maladie de Waldenström	13(16,6%)
Lymphome des cellules du manteau	1(1,3%)
Lymphome de la zone marginale	3(3,8%)
Chaînes légères de la gammopathie	
Kappa	57(72,2%)
Lambda	22(27,8%)
Taux d'IgM	1,9 g/l (0,2-7,9)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques des patients en fonction du statut mutationnel MYD88.

Profil mutationnel	MYD88^{L265P}	MYD88 wild type	p-values
Nombre de patients	29 patients	31 patients	(analyse multivariée)
Age	73 ans	73 ans	NS
Sexe masculin	16(55,1%)	15(48,4%)	NS
Durée de la maladie	9,39 y (2,00-34,00)	8,94 y (2,00-32,00)	NS
Caractéristiques cliniques			
<i>Paresthésies seules</i>	12 (41,0%)	10 (32,3%)	NS
<i>Atteinte motrice</i>	7 (24,1%)	9 (29,0%)	NS
<i>Ataxie</i>	12(41,3%)	13(21,7%)	NS
<i>Pseudo-PIDC</i>	5(17,2%)	1(3,2%)	NS
<i>Tremblements</i>	8 (27,6%)	8 (25,8%)	NS
Scores fonctionnels			
<i>RODS</i>	65,0 (41,0-100,0)	70,2 (37,0-93,0)	NS
<i>ONLS</i>	2,2 (0,0-7,0)	2,0 (0,0-6,0)	NS
<i>ISS</i>	3,9(1,0-6,0)	3,4 (0,0-9,0)	NS
<i>MRC</i>	135,0(130,0-140,0)	139,0 (123,0-140,0)	NS
<i>Ataxia score</i>	0,86(0,0-2,0)	0,61(0-3)	NS
Activité anti-MAG	47 715 BTU(19 000-70 000)	44.331 BTU(26 000->70 000)	NS
Hyperprotéïnorrhachie	11(37%)	1(25%)	NS
Taux de neurofilaments plasmatiques	45.63 pg/mL(6,09-72,2)	60.96(1,34-93,63)	NS
Biopsie de nerf			
Dépôts d'IgM	0	2(40%)	NS
Elargissement des lamelles	0	3(60%)	NS

Caractéristiques électrophysiologiques			
Somme des PGAMS	24,3 mV (1,9-43,1)	21,2 mV (0-43,0)	NS
Somme des sensitifs	18,4 µv (0-75,2)	20,5 µV (0-267,0)	NS
Latence motrice distale			
- nerf médian	7,9 ms (4,0-11,0)	7,7 ms (4,3-10,3)	NS
- nerf ulnaire	4,5ms (0-9,0)	4,5 ms (2,9-8,5)	NS
Index de latence terminal			
- nerf médian	0,24 (0,11-0,61)	0,23 (0,13-0,38)	NS
- nerf ulnaire	0,33 (0,4-0,38)	0,34 (0,24-0,44)	NS
Somme des MUNIX	219 (0-401)	222 (0-316)	NS
Hémopathies			
MGUS	22(75,9%)	26 (83,9%)	NS
Maladie de Waldenström	6 (20,7%)	2 (6,5%)	NS
LCM	0	1 (3,2%)	NS
LZM	1(3,4%)	2 (6,5%)	NS
Chaine légère de la gammopathie			
Kappa	19(65,5%)	22(71,0%)	NS
Lambda	10(34,5%)	9(29,0%)	NS
Taux d'IgM	2,0 g/L(0,49-4.9)	1,2 g/L(0,2-4,5)	NS

Tableau 3 : caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques des patients en fonction de l'hémopathie sous-jacente

Hémopathie sous-jacente	MGUS	Lymphomes	p-values
Nombre de patients	62 patients	17 patients	(analyse multivariée)
Age	75 ans	74 ans	NS
Sexe masculin	35(55,6%)	11 (65%)	NS
Durée de la maladie	9,16 ans	11,52 y	NS
Caractéristiques cliniques			
<i>Paresthésies seules</i>	26(41,2%)	1 (6%)	p = 0,008
<i>Atteinte motrice</i>	14(22,2)	9 (53%)	p = 0,007
<i>Ataxie</i>	20(32,2%)	11	p = 0,024
<i>Pseudo-PIDC</i>	5(7,9%)	2 (5%)	NS
<i>Tremblements</i>	14 (22,6%)	3 (18%)	NS
Scores fonctionnels			
<i>RODS</i>	68,9	58,7	NS
<i>ONLS</i>	2,0	2,7	NS
<i>ISS</i>	3,62	4,18	NS
<i>MRC</i>	138	131	NS
<i>Ataxia score</i>	0,76	0,94	NS
Activité anti-MAG	45 715 BTU (15 546->70 000)	44 331 BTU (22 423->70 000)	NS
Hyperprotéinorrhachie	11(37%)	1 (25%)	NS
Taux de neurofilaments plasmatiques	52,29 pg/ml (1,34-76,52)	49,13pg/ml (6,09-72,2)	NS
Biopsie de nerf			
Dépôts d'IgM	3 (60%)	1 (50%)	NS
Elargissement des lamelles	3 (60%)	0	NS

Caractéristiques électrophysiologiques			
Somme des PGAM	22,8 mV(0-21,5)	20,3mV(0-35,0)	NS
Somme des sensitifs	22,2µV(0-267,4)	11,1µV (0-57,7)	NS
Latence motrice distale			
- nerf médian	7,97ms(4.1-16,3)	7,57ms(4,5-11,3)	NS
- nerf ulnaire	4,53ms(0-8,64)	4,71ms(3,12-7,28)	NS
Index de latence terminale			
- nerf médian	0,22(0.13-0,61)	0,24(0,11-0,29)	NS
- nerf ulnaire	0,31(0.19-0,58)	0.38(0,23-0,96)	NS
Somme des MUNIX	219(0-401)	200(68-353)	NS
Patients avec un profil MYD88^{L265P}	20(42,6%)	7 (50%)	NS
Patients avec une mutation CXCR4	1(2,0%)	0	NS
Chaines légères de la gammopathie			
Kappa	46(74,1%)	11 (65%)	NS
Lambda	16(25,8%)	6 (35%)	NS
Taux d'IgM	1,3 g/l (0,2-4,5)	3,1 g/l (0,6-7,9)	p = 0.004

Tableau 4 : facteurs prédictifs d'une bonne réponse au rituximab.

Caractéristiques	Améliorés à 12 mois (n=15)	Non répondeurs à 12 mois (N=12)	p-value
MGUS	11	10	NS
Lymphomes	3	1	NS
Mutation MYD88 ^{L265P}	4	1	NS
Tremblements invalidants	6	2	NS
Pseudo-PIDC	2	1	NS
ISS moyen	3,8 (2,0-6,0)	5,5(3,0-9,0)	p = 0,02
Somme des scores MUSIX	214 (148,2-293,4)	167 (105,4-219,4)	p = 0,02

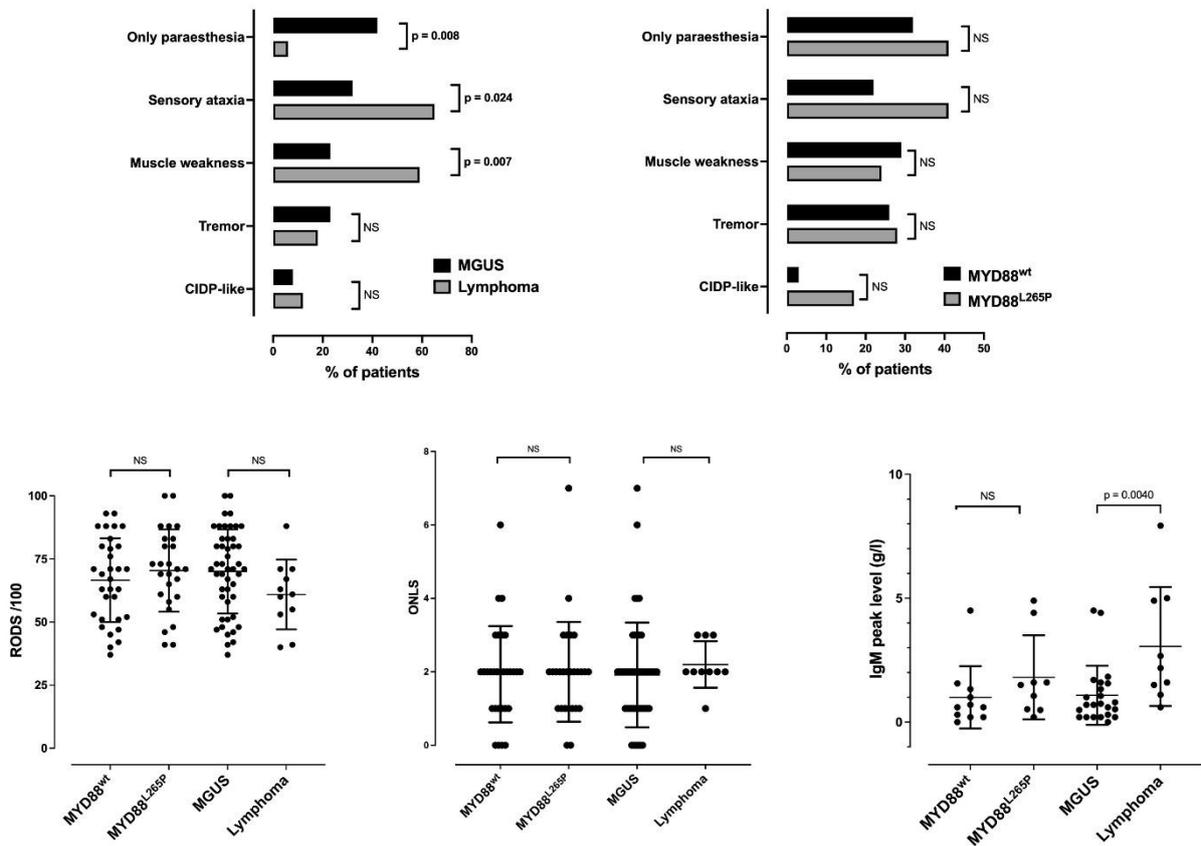


Figure 1 : comparaison des groupes en fonction du statut mutationnel MYD88 et de l'hémopathie sous-jacente (tiré de l'article en anglais).

Les lymphomes sont associés à une ataxie et à une faiblesse motrice plus importantes, ainsi qu'à un pic d'IgM monoclonale plus élevé. La mutation MYD88^{L265P} n'était pas liée à un phénotype particulier.

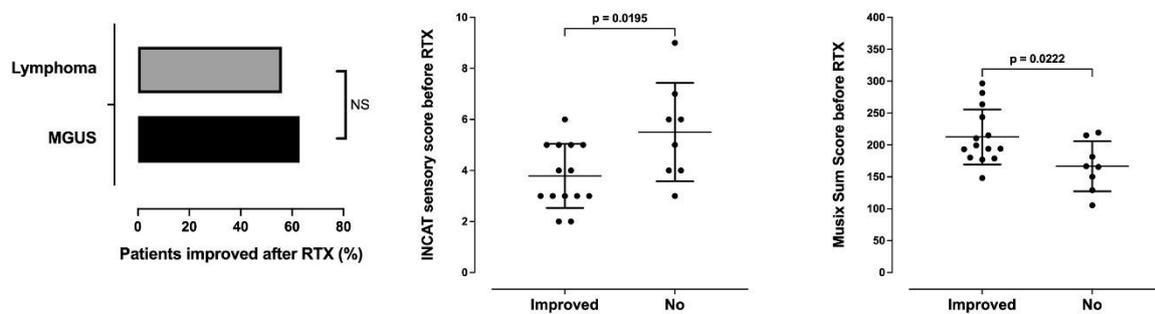


Figure 2 : comparaison des groupes répondeurs et non répondeurs au RTX (tiré de l'article en anglais).

La présence d'un lymphome n'était pas un facteur prédictif de l'efficacité du RTX. Un score ISS faible et un score MUSIX élevé étaient associés à une amélioration un an après le traitement par RTX.

References

- 1 Svahn J, Petiot P, Antoine JC, Vial C, Delmont E, Viala K, Steck AJ, Magot A, Cauquil C, Zarea A, Echaniz-Laguna A, Iancu Ferfaglia R, Gueguen A, Magy L, Léger JM, Kuntzer T, Ferraud K, Lacour A, Camdessanché JP; Francophone anti-MAG cohort Group. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):499-505. doi: 10.1136/jnnp-2017-316715. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070644.
- 2 Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):710-7. doi: 10.1093/brain/123.4.710. PMID: 10734002.
- 3 Léger JM, Viala K, Nicolas G, Créange A, Vallat JM, Pouget J, Clavelou P, Vial C, Steck A, Musset L, Marin B; RIMAG Study Group (France and Switzerland). Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2217-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e92b. Epub 2013 May 10. PMID: 23667063; PMCID: PMC3721095.
- 4 Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, McElroy B. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. 2009 Mar;65(3):286-93. doi: 10.1002/ana.21577. PMID: 19334068.
- 5 Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *J Neuroimmunol*. 2021 Dec 15;361:577725. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577725. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34610502.
- 6 Jiménez C, Sebastián E, Chillo'n MC, Giraldo P, Mariano Hernández J, Escalante F, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's Macroglobulinemia *Leukemia* 2013;27:1722–8.
- 7 Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10;2021(1):662-672. doi: 10.1182/hematology.2021000303. PMID: 34889381; PMCID: PMC8791104.
- 8 Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2013;27(8):1722–1728.
- 9 Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, Hunter ZR, Treon SP. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019 Oct;12(10):873-881. doi: 10.1080/17474086.2019.1649132. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31343930.
- 10 Landgren O, Tajeja N. MYD88 and beyond: novel opportunities for diagnosis, prognosis and treatment in Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2014 Sep;28(9):1799-803. doi: 10.1038/leu.2014.88. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24573383.
- 11 Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I, Ferretti V, Rizzo E, Malcovati L, et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2017;102:haematol.2017.172718.

- 12 Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:185-195
- 13 Athanasopoulos D, Motte J, Grüter T, Köse N, Yoon MS, Otto S, Schneider-Gold C, Gold R, Fisse AL, Pitarokoili K. Evaluation of the EFNS/PNS diagnostic criteria in a cohort of CIDP patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 May;8(5):1110-1121. doi: 10.1002/acn3.51357. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826247; PMCID: PMC8108415.
- 14 Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):943-9. doi: 10.1212/wnl.54.4.943. PMID: 10690990.
- 15 Van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, Faber CG, Merkies IS. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 2011 Jan 25;76(4):337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e318208824b. PMID: 21263135.
- 16 Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):973-6. doi: 10.1136/jnnp.2005.081547. Epub 2006 Mar 30. PMID: 16574730; PMCID: PMC2077620.
- 17 Léger JM, Viala K, Nicolas G, Créange A, Vallat JM, Pouget J, Clavelou P, Vial C, Steck A, Musset L, Marin B; RIMAG Study Group (France and Switzerland). Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2217-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e92b. Epub 2013 May 10. PMID: 23667063; PMCID: PMC3721095.
- 18 Houry JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732831; PMCID: PMC9252913.
- 19 Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, Corso A, Orlandi E, Bonfichi M, Gotti M, Pascutto C, Mangiacavalli S, Croci G, Fiaccadori V, Morello L, Guerrera ML, Paulli M, Cazzola M. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013 Mar 28;121(13):2522-8. doi: 10.1182/blood-2012-09-457101. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23355535.
- 20 Feng R, Zhao J, Sun F, Miao M, Sun X, He J, Li Z. Comparison of the deep immune profiling of B cell subsets between healthy adults and Sjögren's syndrome. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):472-483. doi: 10.1080/07853890.2022.2031272. PMID: 35098838; PMCID: PMC8812739.

- 21 Berrón-Ruíz L, López-Herrera G, Ávalos-Martínez CE, Valenzuela-Ponce C, Ramírez-SanJuan E, Santoyo-Sánchez G, Mújica Guzmán F, Espinosa-Rosales FJ, Santos-Argumedo L. Variations of B cell subpopulations in peripheral blood of healthy Mexican population according to age: Relevance for diagnosis of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Nov-Dec;44(6):571-579. doi: 10.1016/j.aller.2016.05.003. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780620.
- 22 Attarian S, Azulay JP, Boucraut J, Escande N, Pouget J. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2001 Mar;112(3):457-63. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00469-2. PMID: 11222967.
- 23 Fatehi F, Delmont E, Grapperon AM, Salort-Campana E, Sévy A, Verschueren A, Boucraut J, Attarian S. Motor unit number index (MUNIX) in patients with anti-MAG neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;128(7):1264-1269. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.022. Epub 2017 May 9. PMID: 28545015.
- 24 van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):35-46. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2. Epub 2017 Nov 6. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):26. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2018 Aug;17(8):661. PMID: 29122523.
- 25 Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2014 Sep;34(5):502-8. doi: 10.1111/opo.12131. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24697967.
- 26 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 [Anti-MAG paraproteinemic demyelinating polyneuropathy: a clinical, biological, electrophysiological and anatomopathological descriptive study of a 13-patients' cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Dec;165(12):1071-9. French. doi: 10.1016/j.neurol.2009.04.008. PMID: 19487003.
- 27 Chassande B, Léger JM, Younes-Chennouf AB, Bengoufa D, Maisonobe T, Bouche P et al (1998) Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 21:55–62
- 28 Tang MH, Mathis S, Duffau P, Cazenave P, Solé G, Duval F, Soulages A, Le Masson G. Prognostic factor of poor outcome in anti-MAG neuropathy: clinical and electrophysiological analysis of a French Cohort. *J Neurol*. 2020 Feb;267(2):561-571. doi: 10.1007/s00415-019-09618-0. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31705291.
- 29 Xu L, Hunter ZR, Yang G, Cao Y, Liu X, Manning R, Tripsas C, Chen J, Patterson CJ, Kluk M, Kanan S, Castillo J, Lindeman N, Treon SP. Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2014 Aug;28(8):1698-704. doi: 10.1038/leu.2014.65. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24509637.
- 30 Castellani F, Visentin A, Schirinzi E, Salvalaggio A, Cacciavillani M, Candiotta C, Baratè C, Cellini A, Bertorelle R, Siciliano G, Trentin L, Briani C. Mutational Profile in 75 Patients With Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy: Clinical and Hematologic Therapy Response and Hints on New Therapeutic Targets. *Neurol*

Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023 May 3;10(4):e200122. doi: 10.1212/NXI.000000000200122. PMID: 37137530; PMCID: PMC10155778.

31 Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, Corso A, Orlandi E, Bonfichi M, Gotti M, Pascutto C, Mangiacavalli S, Croci G, Fiaccadori V, Morello L, Guerrera ML, Paulli M, Cazzola M. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013 Mar 28;121(13):2522-8. doi: 10.1182/blood-2012-09-457101. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23355535.

32 Vinarkar S, Arora N, Chowdhury SS, Saha K, Pal B, Parihar M, Radhakrishnan VS, Chakrapani A, Bhartia S, Bhave S, Chandy M, Nair R, Mishra DK. MYD88 and CXCR4 Mutation Profiling in Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom's Macroglobulinaemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019 Jan;35(1):57-65. doi: 10.1007/s12288-018-0978-1. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30828149; PMCID: PMC6369099.

33 Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, Giraldo P, Mariano Hernández J, Escalante F, González-López TJ, Aguilera C, de Coca AG, Murillo I, Alcoceba M, Balanzategui A, Sarasquete ME, Corral R, Marín LA, Paiva B, Ocio EM, Gutiérrez NC, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2013 Aug;27(8):1722-8. doi: 10.1038/leu.2013.62. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23446312.

34 Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X, Morra E, Trojani A, Greco A, Arcaini L, Varettoni M, Brown JR, Tai YT, Anderson KC, Munshi NC, Patterson CJ, Manning RJ, Tripsas CK, Lindeman NI, Treon SP. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):2051-8. doi: 10.1182/blood-2012-09-454355. Epub 2013 Jan 15. Erratum in: *Blood*. 2013 Jun 27;121(26):5259. Varettoni, Maria [corrected to Varettoni, Marzia]. PMID: 23321251; PMCID: PMC3596964.

35 Vos JM, Notermans NC, D'Sa S, Lunn MP, van der Pol WL, Kraan W, Reilly MM, Chalker J, Gupta R, Kersten MJ, Pals ST, Minnema MC. High prevalence of the *MYD88 L265P* mutation in IgM anti-MAG paraprotein-associated peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):1007-1009. doi: 10.1136/jnnp-2017-316689. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29018161.

36 Bagratuni T, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Mavrianou-Koutsoukou N, Liacos C, Patseas D, Kanellias N, Migkou M, Ziogas DC, Eleutherakis-Papaiakovou E, Roussou M, Fotiou D, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Detection of MYD88 and CXCR4 mutations in cell-free DNA of patients with IgM monoclonal gammopathies. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2617-2625. doi: 10.1038/s41375-018-0197-7. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30026568; PMCID: PMC6286389.

37 Xu L, Hunter ZR, Yang G, Cao Y, Liu X, Manning R, Tripsas C, Chen J, Patterson CJ, Kluk M, Kanan S, Castillo J, Lindeman N, Treon SP. Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2014 Aug;28(8):1698-704. doi: 10.1038/leu.2014.65. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24509637.

38 Feng R, Zhao J, Sun F, Miao M, Sun X, He J, Li Z. Comparison of the deep immune profiling of B cell subsets between healthy adults and Sjögren's syndrome. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):472-483. doi: 10.1080/07853890.2022.2031272. PMID: 35098838; PMCID: PMC8812739.

- 39 Berrón-Ruíz L, López-Herrera G, Ávalos-Martínez CE, Valenzuela-Ponce C, Ramírez-SanJuan E, Santoyo-Sánchez G, Mújica Guzmán F, Espinosa-Rosales FJ, Santos-Argumedo L. Variations of B cell subpopulations in peripheral blood of healthy Mexican population according to age: Relevance for diagnosis of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Nov-Dec;44(6):571-579. doi: 10.1016/j.aller.2016.05.003. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780620.
- 40 Gazzola S, Delmont E, Franques J, Boucraut J, Salort-Campana E, Verschueren A, Sagui E, Hubert AM, Pouget J, Attarian S. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci*. 2017 Jun 15;377:144-148. doi: 10.1016/j.jns.2017.04.015. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28477685.
- 41 Niermeijer JM, Eurelings M, Lokhorst HL, van der Pol WL, Franssen H, Wokke JH, Notermans NC. Rituximab for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):1036-9. doi: 10.1136/jnnp.2008.155325. PMID: 19684235.
- 42 Dalakas MC. Rituximab in anti-MAG neuropathy: More evidence for efficacy and more predictive factors. *J Neurol Sci*. 2017 Jun 15;377:224-226. doi: 10.1016/j.jns.2017.04.016. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28477700.
- 43 Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, McElroy B. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. 2009 Mar;65(3):286-93. doi: 10.1002/ana.21577. PMID: 19334068.
- 44 Delmont E, Wang F, Lefaucheur JP, Puma A, Breniere C, Beaudonnet G, Cintas P, Collin R, Fortanier E, Grapperon AM, Jomir L, Kribich H, Kouton L, Kuntzer T, Lenglet T, Magot A, Nordine T, Ochsner F, Bolloy G, Pereon Y, Salort-Campana E, Tard C, Vicino A, Verschueren A, Attarian S. Motor unit number index as an individual biomarker: Reference limits of intra-individual variability over time in healthy subjects. *Clin Neurophysiol*. 2020 Sep;131(9):2209-2215. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.019. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32707479.
- 45 Castillo JJ, Palomba ML, Advani R, Treon SP. Ibrutinib in Waldenström macroglobulinemia: latest evidence and clinical experience. *Ther Adv Hematol*. 2016 Aug;7(4):179-86. doi: 10.1177/2040620716654102. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27493708; PMCID: PMC4959643.
- 46 Roufarshbaf M, Javeri M, Akbari V, Matin PH, Farrokhi P, Sadeghi E, Heidari Z, Moghaddas A. Efficacy and safety of ibrutinib in mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Daru*. 2022 Dec;30(2):367-378. doi: 10.1007/s40199-022-00444-w. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36057010; PMCID: PMC9715897.
- 47 Denlinger NM, Epperla N, William BM. Management of relapsed/refractory marginal zone lymphoma: focus on ibrutinib. *Cancer Manag Res*. 2018 Mar 27;10:615-624. doi: 10.2147/CMAR.S133291. PMID: 29628774; PMCID: PMC5877869.
- 48 Yasuda H, Tomizawa Y, Harada S, Sasaki M, Komatsu N, Ando J, Hattori N, Ando M. Anti-myelin-associated-glycoprotein neuropathy successfully treated with tirabrutinib. *Heliyon*. 2022 Oct 5;8(10):e10928. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10928. PMID: 36247137; PMCID: PMC9557899.

49 Arustamyan M, Kibrik P, Hatipoglu D, Bungo B, Mentias A, Hill BT, Moudgil R. The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: A systematic review. *Eur J Haematol*. 2022 Dec;109(6):696-710. doi: 10.1111/ejh.13854. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36030394.

50 Briani C, Visentin A, Castellani F, Cacciavillani M, Trentin L. The BCL2 Inhibitor Venetoclax Plus Rituximab Is Active in MYD88 Wild-Type Polyneuropathy With Anti-MAG Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 May 16;9(4):e1181. doi: 10.1212/NXI.0000000000001181. PMID: 35577568; PMCID: PMC9128027.

CONCLUSION

La neuropathie anti-MAG est une maladie rare et hétérogène, associée à une hémopathie bénigne ou maligne dont la prise en charge actuelle repose essentiellement sur l'administration de RTX. L'efficacité de ce traitement reste toutefois imparfaite et les données de la littérature concernant de potentiels facteurs prédictifs d'une bonne réponse au traitement sont parfois contradictoires. Notre étude confirme la forte prévalence de la mutation MYD88^{L265P} et la faible prévalence des mutations du gène CXCR4 chez les patients atteints de neuropathie anti-MAG. Ces mutations de découverte récente, ont pour effet d'activer les voies de signalisation BTK et MAPK, respectivement. Par ailleurs, la présence d'une mutation MYD88^{L265P} ou d'une hémopathie maligne ne semblent pas influencer les caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques associées à la neuropathie, de même que la réponse au RTX. La recherche plasmatique d'une mutation MYD88^{L265P} devrait ainsi être réalisée de façon systématique chez les patients suivis pour une neuropathie anti-MAG. En effet, les patients présentant une telle mutation pourraient bénéficier des inhibiteurs de la Bruton tyrosine kinase comme l'Ibrutinib ou ceux de deuxième génération, présentant moins d'effet secondaires. Ces traitements ont en effet déjà montré leur efficacité dans la prise en charge de la maladie de Waldenström et dans une moindre mesure dans la prise en charge des symptômes associés à la neuropathie anti-MAG. Des études de plus grande envergure portant sur l'efficacité de ces traitements chez des patients atteints de neuropathies anti-MAG devront être réalisées.

ANNEXE :

Score de handicap ONLS (Overall Neuropathy Limitation Scale)

Membres supérieurs

0 : pas de problème

1 : symptômes mineurs ou signes dans un ou deux bras n'affectant aucune des 5 activités suivantes :

- laver ou coiffer ses cheveux
- utiliser un couteau et une fourchette
- faire et défaire des boutons et fermeture éclair
- habillement de la partie haute du corps à l'exclusion des boutons et fermetures éclair
- tourner une clé dans une serrure

2 : symptômes modérés ou signes dans un ou deux bras affectant ces activités mais ne les empêchant pas

3 : symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant au moins une des activités mais pas l'ensemble de celles ci

4 : symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant toutes ces activités, quelques gestes intentionnels possibles.

5 : symptômes sévères ou signes dans les deux bras empêchant tout geste intentionnel.

Membres inférieurs

0 : marche/montée des escaliers/course non affectées

1 : marche/montée des escaliers/course affectées mais la démarche paraît normale.

2 : marche autonome mais démarche anormale

3 : utilisation d'une aide unilatérale (cane, béquille ou bras) pour marcher 10 m

4 : utilisation d'une aide bilatérale pour marcher 10 m (cane, béquille ou bras)

5 : utilisation d'un fauteuil roulant pour effectuer 10 m mais capable de se tenir debout et de marcher 1m avec l'aide d'une personne.

6 : fauteuil roulant, incapable de se tenir debout et de marcher quelques pas avec aide, possibilité de mouvements intentionnels des MI

7 : fauteuil roulant ou confiné au lit la plupart de la journée, absence de mouvements intentionnels des MI (Ex : incapable de bouger ses jambes dans son lit)

Score MS : /5

Score MI : /7

Score total : /12

Extrait de <https://societedunerfperipherique.org>

RODS (Rasch-built Overall Disability scale)

Item	Etes-vous capable de:	Incapable	Capable avec difficulté	Capable sans difficulté
		0	1	2
1	Lire un journal			
2	Manger			
3	Se laver les dents			
4	Vous laver le haut du corps			
5	Vous asseoir sur les toilettes			
6	Faire un sandwich			
7	Vous habiller pour la partie supérieure du corps			
8	Vous laver le bas du corps			
9	Déplacer une chaise			
10	Tourner une clé dans une serrure			
11	Aller chez votre médecin			
12	Prendre une douche			
13	Faire la vaisselle			
14	Faire les magasins			
15	Attraper un objet (ex : une balle)			
16	Se pencher et ramasser un objet			
17	Monter une volée de marche			
18	Prendre les transport en commun			
19	Marcher et éviter les obstacles			
20	Marcher à l'extérieur moins d'un kilomètre			
21	Transporter des objets lourds			
22	Danser			
23	Tenir debout longtemps			
24	Courir			
	TOTAL			/48
				/100

D'après Van Nes et al¹⁴⁰

ISS (INCAT Sensory Sum Score)

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
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	Abnormal sense	Abnormal sense	Abnormal sense	Abnormal sense
1, at index finger ^B	1, at hallux ^G	1, at index finger ^B	1, at hallux ^G	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

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

D'après Markies et al¹⁴¹

Echelle MRC Medical Research Council Scale for Muscle Strength

Muscle		Score	MRS scale for muscle strength
Shoulder abductors	Right : Left :		Grade 5: Normal Grade 4: Movement against gravity and resistance Grade 3: Movement against gravity over (almost) the full range Grade 2: Movement of the limb but not against gravity Grade 1: Visible contraction without movement of the limb (not existent for hip flexion) Grade 0: No visible contraction MRC grade for each muscle given in full numbers: (4+/4.5 =4) (4- =3) (5- = 4)
Elbow flexors	Right: Left:		
Wrist extensors	Right: Left:		
Hip flexors	Right: Left:		
Knee extensors	Right: Left:		
Foot dorsiflexors	Right: Left:		
Total			/60

D'après Kleywag et al¹⁴²

BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ Barrell K, Smith AG. Peripheral Neuropathy. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):383-397. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.006. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30704689.
- ² Pascual-Goñi E, Martín-Aguilar L, Lleixà C, Martínez-Martínez L, Simón-Talero MJ, Díaz-Manera J, Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Moga E, Juárez C, Illa I, Querol L. Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy. *Sci Rep*. 2019 Apr 16;9(1):6155. doi: 10.1038/s41598-019-42545-8. Erratum in: *Sci Rep*. 2021 Feb 10;11(1):3902. PMID: 30992531; PMCID: PMC6468000.
- ³ Gazzola S, Delmont E, Franques J, Boucraut J, Salort-Campana E, Verschueren A, Sagui E, Hubert AM, Pouget J, Attarian S. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci*. 2017 Jun 15;377:144-148. doi: 10.1016/j.jns.2017.04.015. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28477685.
- ⁴ Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins : Review of a complex association. *Eur J Neurol* 2011; 18:1291-8
- ⁵ Johansen P, Leegaard OF. Peripheral neuropathy and paraproteinemia: an immunohistochemical and serologic study. *Clinical Neuropathol*. 1985;4(3):99–104.
- ⁶ Latov N, Hays A and Sherman WH. Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol* 1988; 3: 301–332.
- ⁷ Dalakas MC, Engel WK. Polyneuropathy with monoclonal gammopathy: studies of 11 patients. *Ann Neurol*. 1981 Jul;10(1):45-52. doi: 10.1002/ana.410100109. PMID: 6267981.
- ⁸ Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S41-52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046. PMID: 20176268; PMCID: PMC3670108.
- ⁹ Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, Rudd PM, Dwek RA. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:21-50. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702. PMID: 17029568.
- ¹⁰ Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):959-71. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.046. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23465663.
- ¹¹ Victora GD, Dominguez-Sola D, Holmes AB, Deroubaix S, Dalla-Favera R, Nussenzweig MC. Identification of human germinal center light and dark zone cells and their relationship to human B-cell lymphomas. *Blood*. 2012 Sep 13;120(11):2240-8. doi: 10.1182/blood-2012-03-

415380. Epub 2012 Jun 26. Erratum in: *Blood*. 2015 Sep 3;126(10):1262. PMID: 22740445; PMCID: PMC3447782.

¹² van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, Hajek R, Kleber M, Ludwig H, Morgan G, Musto P, Plesner T, Sezer O, Terpos E, Waage A, Zweegman S, Einsele H, Sonneveld P, Lokhorst HM; European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):984-96. doi: 10.3324/haematol.2013.100552. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24658815; PMCID: PMC4040895.

¹³ van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells. *Cancer Res*. 2018 May 15;78(10):2449-2456. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3115. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29703720.

¹⁴ Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10;2021(1):662-672. doi: 10.1182/hematology.2021000303. PMID: 34889381; PMCID: PMC8791104.

¹⁵ Xu, L.; Hunter, Z.R.; Yang, G.; Zhou, Yj.; Cao, Y.; Liu, X.; Morra, E.; Trojani, A.; Greco, A.; Arcaini, L.; et al. MYD88 L265P in Waldenstrom's Macroglobulinemia, IgM Monoclonal Gammopathy, and other B-cell Lymphoproliferative Disorders using Conventional and Quantitative Allele-Specific PCR. *Blood* 2013, 121, 2051–2058.

¹⁶ Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:747-765

¹⁷ Jimenez C, Sebastián E, Chilloñ MC, Giraldo P, Mariano Hernández J, Escalante F, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to. Waldenstrom's Macroglobulinemia *Leukemia* 2013;27:1722–8.

¹⁸ 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 [Anti-MAG paraproteinemic demyelinating polyneuropathy: a clinical, biological, electrophysiological and anatomopathological descriptive study of a 13-patients' cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Dec;165(12):1071-9. French. doi: 10.1016/j.neurol.2009.04.008. PMID: 19487003.

¹⁹ Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Nov;16(11):684-701. doi: 10.1038/s41571-019-0239-8. PMID: 31278397.

-
- ²⁰ Shekhar R, Naseem S, Binota J, Varma N, Malhotra P. Frequency of MYD88 L256P mutation and its correlation with clinico-hematological profile in mature B-cell neoplasm. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2021 Sep;14(3):231-239. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.10.003. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33217360.
- ²¹ . Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, Hermine O, Hess G, Jerkeman M, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma.* 2018;59:1814–28.
- ²² Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019, 169 p
- ²³ Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood.* 2016 Apr 28;127(17):2072-81. doi: 10.1182/blood-2015-11-624312. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26989207.
- ²⁴ Varettoni M, Zibellini S, Arcaini L, Boveri E, Rattotti S, Pascutto C, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2013;122:2284–5.
- ²⁵ Kelly JJ, Kyle RA, O' Brien PC et al. (1981b). Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 31: 1480–1483.
- ²⁶ Nobile-Orazio E (1998). Neuropathies associated with antiMAG antibodies and IgM monoclonal gammopathies. In: N Latov, JHJ Wokke, JJ Kelly (Eds.), *Immunological and Infectious Diseases of the Peripheral Nerve*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 169–189.
- ²⁷ Grisold W, Grisold A, Marosi C, Meng S, Briani C. Neuropathies associated with lymphoma[†]. *Neurooncol Pract.* 2015 Dec;2(4):167-178. doi: 10.1093/nop/npv025. Epub 2015 Aug 1. PMID: 31386037; PMCID: PMC6664614.
- ²⁸ Thomas FP, Lovelace RE, Ding XS, Sadiq SA, Petty GW, Sherman WH, Latov N, Hays AP. Vasculitic neuropathy in a patient with cryoglobulinemia and anti-MAG IGM monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve.* 1992 Aug;15(8):891-8. doi: 10.1002/mus.880150805. PMID: 1379693.
- ²⁹ Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin H, Malm C, Holmgren H, Ernerudh J. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with

monoclonal gammopathies. *J Neurol Sci.* 1993 Feb;114(2):193-9. doi: 10.1016/0022-510x(93)90297-c. PMID: 8383189.

³⁰ Di Troia A, Carpo M, Meucci N, Pellegrino C, Allaria S, Gemignani F, et al. Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Journal of the Neurological Sciences* 1999;164(1):64-71

³¹ Vallat J, Tabaraud F, Sindou P, Preux M, Van den Berghe A, Steck A. Myelin widenings and MGUS-IgA: an immunoelectronmicroscopic study. *Annals of Neurology* 2000;47(6):808-11

³² Vital A, Lagueny A, Julien J, Farrer X, Barat M, Hermosilla E, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with dysglobulinaemia: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases. *Acta Neuropathologica* 2000;100(1):63-8

³³ Nobile-Orazio E, Giannotta C, Briani C (2010). Anti-ganglioside complex IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and chronic immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol* 219: 119–122.

³⁴ Gabriel JM, Erne B, Miescher GC, Miller SL, Vital A, Vital C, Steck AJ. Selective loss of myelin-associated glycoprotein from myelin correlates with anti-MAG antibody titre in demyelinating paraproteinaemic polyneuropathy. *Brain.* 1996 Jun;119 (Pt 3):775-87. doi: 10.1093/brain/119.3.775. PMID: 8673490.

³⁵ Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 Jan 15;11:1756285617746640. doi: 10.1177/1756285617746640. PMID: 29403542; PMCID: PMC5791554.

³⁶ Willison, H.J., Trapp, B.D., Bacher, J.D., Dalakas, M.C., Griffin, J.W., Quarles, R.H., 1988. Demyelination induced by intraneural injection of human antimyelin-associated glycoprotein antibodies. *Muscle Nerve* 11 (11), 1169–1176

³⁷ Ellie, E., Vital, A., Steck, A., Boiron, J.-M., Vital, C., & Julien, J. (1995). 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*, 243(1), 34–43. doi:10.1007/bf00878529

³⁸ Falzone YM, Campagnolo M, Bianco M, Dacci P, Martinelli D, Ruiz M, Bocci S, Cerri F, Quattrini A, Comi G, Benedetti L, Giannini F, Lauria G, Nobile-Orazio E, Briani C, Fazio R, Riva N. Functioning and quality of life in patients with neuropathy associated with anti-MAG antibodies. *J Neurol.* 2018 Dec;265(12):2927-2933. doi: 10.1007/s00415-018-9081-7. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30306264; PMCID: PMC6244677.

³⁹ Svahn J, Petiot P, Antoine JC, Vial C, Delmont E, Viala K, Steck AJ, Magot A, Cauquil C, Zarea A, Echaniz-Laguna A, Iancu Ferfaglia R, Gueguen A, Magy L, Léger JM, Kuntzer T, Ferraud K, Lacour A, Camdessanché JP; Francophone anti-MAG cohort Group. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):499-505. doi: 10.1136/jnnp-2017-316715. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070644.

⁴⁰ Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):710-7. doi: 10.1093/brain/123.4.710. PMID: 10734002.

⁴¹ Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):973-6. doi: 10.1136/jnnp.2005.081547. Epub 2006 Mar 30. PMID: 16574730; PMCID: PMC2077620.

⁴² van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, Faber CG, Merkies IS. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 2011 Jan 25;76(4):337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e318208824b. PMID: 21263135.

⁴³ Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):943-9. doi: 10.1212/wnl.54.4.943. PMID: 10690990.

⁴⁴ Mendell JR, Sahenk Z, Whitaker JN, Trapp BD, Yates AJ, Griggs RC, Quarles RH. Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy: studies on the pathogenetic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Ann Neurol*. 1985 Mar;17(3):243-54. doi: 10.1002/ana.410170305. PMID: 2581496.

⁴⁵ Gesquière-Dando A, Delmont E, Launay M, Boucraut J, Attarian S. Are electrophysiological features related to disability in patients with anti-MAG neuropathy? *Neurophys Clin Neurophysiol* 2017;47(1):75–81

⁴⁶ Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994;117:941–7

-
- ⁴⁷ Attarian, S., Azulay, J.P., Boucraut, J., Escande, N., Pouget, J., 2001. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies. *Clin. Neurophysiol.* 112 (3), 457–463.
- ⁴⁸ Zara G, Zambello R, Ermani M. Neurophysiological and clinical responses to rituximab in patients with anti-MAG polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2011 Dec;122(12):2518-22. doi: 10.1016/j.clinph.2011.05.015. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21680240.
- ⁴⁹ Fatehi F, Delmont E, Grapperon AM, Salort-Campana E, Sévy A, Verschueren A, Boucraut J, Attarian S. Motor unit number index (MUNIX) in patients with anti-MAG neuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2017 Jul;128(7):1264-1269. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.022. Epub 2017 May 9. PMID: 28545015.
- ⁵⁰ Tang MH, Mathis S, Duffau P, Cazenave P, Solé G, Duval F, Soulages A, Le Masson G. Prognostic factor of poor outcome in anti-MAG neuropathy: clinical and electrophysiological analysis of a French Cohort. *J Neurol.* 2020 Feb;267(2):561-571. doi: 10.1007/s00415-019-09618-0. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31705291.
- ⁵¹ Nandedkar SD, Nandedkar DS, Barkhaus PE, Stalberg EV. Motor unit number index (MUNIX). *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004 Dec;51(12):2209-11. doi: 10.1109/TBME.2004.834281. PMID: 15605872.
- ⁵² Neuwirth C, Barkhaus PEE, Burkhardt C, Castro J, Czell D, de Carvalho M, et al. Tracking motor neuron loss in a set of six muscles in amyotrophic lateral sclerosis using the Motor Unit Number Index (MUNIX): a 15-month longitudinal multicentre trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86 (11):1172–9.
- ⁵³ Delmont E, Benvenuto A, Grimaldi S, Duprat L, Philibert M, Pouget J, et al. Motor unit number index (MUNIX): Is it relevant in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)? *Clin Neurophysiol* 2016;127:1891–4.
- ⁵⁴ Fatehi F, Delmont E, Grapperon AM, Salort-Campana E, Sévy A, Verschueren A, Boucraut J, Attarian S. Motor unit number index (MUNIX) in patients with anti-MAG neuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2017 Jul;128(7):1264-1269. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.022. Epub 2017 May 9. PMID: 28545015.
- ⁵⁵ Trapp BD, Quarles RH (1984) Immunocytochemical localization of the myelin-associated glycoprotein. *J Neuroimmunol* 6:231-249
- ⁵⁶ Jacobs JM, Scadding JW. Morphological changes in IgM paraproteinaemic neuropathy. *Acta Neuropathol.* 1990;80(1):77-84. doi: 10.1007/BF00294225. PMID: 2163186.

-
- ⁵⁷ Vital, A., Vital, C., Julien, J., Baquey, A., Steck, A.J., 1989. Polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. Immunological and pathological study in 31 patients. *Acta Neuropathol.* 79 (2), 160–167
- ⁵⁸ Vital, C., Vital, A., Deminiere, C., Julien, J., Lagueny, A., Steck, A.J., 1997. Myelin modifications in 8 cases of peripheral neuropathy with Waldenström's macroglobulinemia and anti-MAG activity. *Ultrastruct. Pathol.* 21 (6), 509–516.
- ⁵⁹ Ritz MF, Erne B, Ferracin F, Vital A, Vital C, Steck AJ. Anti-MAG IgM penetration into myelinated fibers correlates with the extent of myelin widening. *Muscle Nerve* 1999;22:1030–7
- ⁶⁰ King RHM, Thomas PK (1984) The occurrence and significance of myelin with unusually large periodicity. *Acta Neuropathol (Berl)* 63:319 -329
- ⁶¹ Yuichi Kawagashira, MD and others, Morphological Progression of Myelin Abnormalities in IgM-Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Volume 69, Issue 11, November 2010, Pages 1143–1157, <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181fa44af>
- ⁶² Vallat JM, Leboutet MJ, Jauberteau MO, Tabaraud F, Couratier P, Akani F. Widenings of the myelin lamellae in a typical Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1994 Apr;17(4):378-80. doi: 10.1002/mus.880170403. PMID: 8170482.
- ⁶³ Hashimoto R, Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Kawagashira Y, Iijima M, Sobue G. Uncompacted Myelin Lamellae and Nodal Ion Channel Disruption in POEMS Syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 Dec;74(12):1127-36. doi: 10.1097/NEN.0000000000000257. PMID: 26574667.
- ⁶⁴ Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *J Neuroimmunol.* 2021 Dec 15;361:577725. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577725. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34610502.
- ⁶⁵ Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, Rajkumar SV. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):241-249. doi: 10.1056/NEJMoa1709974. PMID: 29342381; PMCID: PMC5852672.

-
- ⁶⁶ Kuijf ML, Eurelings M, Tio-Gillen AP, et al. Detection of anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. 2009 Sep 1;73(9):688–695.
- ⁶⁷ Pascual-Goñi E, Martín-Aguilar L, Lleixà C, Martínez-Martínez L, Simón-Talero MJ, Díaz-Manera J, Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Moga E, Juárez C, Illa I, Querol L. Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy. *Sci Rep*. 2019 Apr 16;9(1):6155. doi: 10.1038/s41598-019-42545-8. Erratum in: *Sci Rep*. 2021 Feb 10;11(1):3902. PMID: 30992531; PMCID: PMC6468000.
- ⁶⁸ Sakamoto Y, Shimizu T, Tobisawa S, Isozaki E. Chronic demyelinating neuropathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody without any detectable M-protein. *Neurol Sci*. 2017 Dec;38(12):2165-2169. doi: 10.1007/s10072-017-3133-0. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28980134.
- ⁶⁹ Gabriel, J.M., Erne, B., Bernasconi, L., Tosi, C., Probst, A., Landmann, L., Steck, A.J., 1998. Confocal microscopic localization of anti-myelin-associated glycoprotein autoantibodies in a patient with peripheral neuropathy initially lacking a detectable IgM gammopathy. *Acta Neuropathol*. 95 (5), 540–546
- ⁷⁰ Caudie C, Kaygisiz F, Jaquet P, et al. [Diagnostic value of autoantibodies to MAG by ELISA Bühlmann in 117 immune-mediated peripheral neuropathies associated with monoclonal IgM to SGPG/SGLPG]. *Ann Biol Clin* 2006;64:353–9.
- ⁷¹ Moshe-Lilie O, Ensrud E, Ragole T, Nizar C, Dimitrova D, Karam C. CIDP mimics: a case series. *BMC Neurol*. 2021 Feb 28;21(1):94. doi: 10.1186/s12883-021-02118-7. PMID: 33639867; PMCID: PMC7916267
- ⁷² Trojaborg W, Hays AP, van den Berg L, Younger DS, Latov N. Motor conduction parameters in neuropathies associated with anti-MAG antibodies and other types of demyelinating and axonal neuropathies. *Muscle Nerve*. 1995 Jul;18(7):730-5. doi: 10.1002/mus.880180709. PMID: 7540258.
- ⁷³ Van den Berg L, Hays AP, Nobile-Orazio E, Kinsella LJ, Manfredini E, Corbo M, Rosoklija G, Younger DS, Lovelace RE, Trojaborg W, Lange DE, Goldstein S, Delfiner JS, Sadiq SA, Sherman WH, Latov N. Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle Nerve*. 1996 May;19(5):637-43. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199605)19:5<637::AID-MUS12>3.0.CO;2-K. PMID: 8618562.
- ⁷⁴ Hospital MA, Viala K, Dragomir S, Levy V, Cohen-Aubart F, Neil J, Musset L, Choquet S, Leger JM, Leblond V. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):e155-7. doi: 10.3324/haematol.2013.087213. PMID: 24323988; PMCID: PMC3856978

⁷⁵ Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1121-7. doi: 10.1038/leu.2010.60. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20410922; PMCID: PMC7020664.

⁷⁶ Poitelon Y, Kopec AM, Belin S. Myelin Fat Facts: An Overview of Lipids and Fatty Acid Metabolism. *Cells*. 2020 Mar 27;9(4):812. doi: 10.3390/cells9040812. PMID: 32230947; PMCID: PMC7226731.

⁷⁷ Trapp, B.D., 1990. Myelin-associated glycoprotein. Location and potential functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 605, 29–43.

⁷⁸ Morell P. (1984) Myelin. Plenum Press, New York

⁷⁹ Trapp, B.D., 1990. Myelin-associated glycoprotein. Location and potential functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 605, 29–43.

⁸⁰ Martini R, Schachner M. Immunoelectron microscopic localization of neural cell adhesion molecules (L1, N-CAM, and myelin-associated glycoprotein) in regenerating adult mouse sciatic nerve. *J Cell Biol.* 1988 May;106(5):1735-46. doi: 10.1083/jcb.106.5.1735. PMID: 2453520; PMCID: PMC2115039.

⁸¹ Spagnol G, Williams M, Srinivasan J, Golier J, Bauer D, Lebo RV, Latov N. Molecular cloning of human myelin-associated glycoprotein. *J Neurosci Res.* 1989 Oct;24(2):137-42. doi: 10.1002/jnr.490240203. PMID: 2479762.

⁸² Vyas, A.A., Schnaar, R.L., 2001. Brain gangliosides: functional ligands for myelin stability and the control of nerve regeneration. *Biochimie* 83, 677 – 682.

⁸³ Pan, B., Fromholt, S.E., Hess, E.J., Crawford, T.O., Griffin, J.W., Sheikh, K.A., Schnaar, R. L., 2005. Myelin-associated glycoprotein and complementary axonal ligands, gangliosides, mediate axon stability in the CNS and PNS: neuropathology and behavioral deficits in single- and double-null mice. *Exp. Neurol.* 195 (1), 208–217.

⁸⁴ McKerracher, L., David, S., Jackson, D.L., Kottis, V., Dunn, R.J., Braun, P.E., 1994. Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. *Neuron* 13, 805–811.

-
- ⁸⁵ Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123:1637–46.
- ⁸⁶ Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature*. 2011
- ⁸⁷ Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, Giraldo P, Mariano Hernández J, Escalante F, González-López TJ, Aguilera C, de Coca AG, Murillo I, Alcoceba M, Balanzategui A, Sarasquete ME, Corral R, Marín LA, Paiva B, Ocio EM, Gutiérrez NC, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2013 Aug;27(8):1722-8. doi: 10.1038/leu.2013.62. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23446312.
- ⁸⁸ Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X, Morra E, Trojani A, Greco A, Arcaini L, Varettoni M, Brown JR, Tai YT, Anderson KC, Munshi NC, Patterson CJ, Manning RJ, Tripsas CK, Lindeman NI, Treon SP. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):2051-8. doi: 10.1182/blood-2012-09-454355. Epub 2013 Jan 15. Erratum in: *Blood*. 2013 Jun 27;121(26):5259. Varettoni, Maria [corrected to Varettoni, Marzia]. PMID: 23321251; PMCID: PMC3596964.
- ⁸⁹ de Groen RAL, Schrader AMR, Kersten MJ, Pals ST, Vermaat JSP. MYD88 in the driver's seat of B-cell lymphomagenesis: from molecular mechanisms to clinical implications. *Haematologica*. 2019 Dec;104(12):2337-2348. doi: 10.3324/haematol.2019.227272. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31699794; PMCID: PMC6959184.
- ⁹⁰ Ondrejka SL, Lin JJ, Warden DW, Durkin L, Cook JR, Hsi ED. MYD88 L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow involvement by B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2013 Sep;140(3):387-94. doi: 10.1309/AJCP10ZCLFZGYZIP. PMID: 23955458.
- ⁹¹ Abeykoon JP, Paludo J, King RL, Ansell SM, Gertz MA, LaPlant BR, Halvorson AE, Gonsalves WI, Dingli D, Fang H, Rajkumar SV, Lacy MQ, He R, Kourelis T, Reeder CB, Novak AJ, McPhail ED, Viswanatha DS, Witzig TE, Go RS, Habermann TM, Buadi FK, Dispenzieri A, Leung N, Lin Y, Thompson CA, Hayman SR, Kyle RA, Kumar SK, Kapoor P. MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2018 Feb;93(2):187-194. doi: 10.1002/ajh.24955. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29080258.
- ⁹² Patkar N, Subramanian PG, Deshpande P, Ghodke K, Tembhare P, Mascarenhas R, et al. MYD88 mutant lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia has

distinct clinical and pathological features as compared to its mutation negative counterpart. *Leuk Lymphoma* 2015;56:420–5.

⁹³ Treon SP, Cao Y, Xu L, Yang G, Liu X, Hunter ZR. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2014;123:2

⁹⁴ Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016

⁹⁵ M. Baggiolini, Chemokines and leukocyte traffic, *Nature* 392(6676) (1998) 565-8

⁹⁶ L. Cui, H. Qu, T. Xiao, M. Zhao, J. Jolkonen, C. Zhao, Stromal cell-derived factor-1 and its receptor CXCR4 in adult neurogenesis after cerebral ischemia, *Restorative neurology and neuroscience* 31(3) (2013) 239-51.

⁹⁷ B.E. Richardson, R. Lehmann, Mechanisms guiding primordial germ cell migration: strategies from different organisms, *Nature reviews. Molecular cell biology* 11(1) (2010) 37-49

⁹⁸ U. Agarwal, W. Ghalayini, F. Dong, K. Weber, Y.R. Zou, S.Y. Rabbany, S. Rafii, M.S. Penn, Role of cardiac myocyte CXCR4 expression in development and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction, *Circulation research* 107(5) (2010) 667-76.

⁹⁹ J. Sainz, M. Sata, CXCR4, a key modulator of vascular progenitor cells, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 27(2) (2007) 263-5.

¹⁰⁰ Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, Yoshida H, Kawabata K, Kataoka Y, et al. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature.* 1998;393:591–4.

¹⁰¹ Y. Nie, Y.C. Han, Y.R. Zou, CXCR4 is required for the quiescence of primitive hematopoietic cells, *The Journal of experimental medicine* 205(4) (2008) 777-83.

¹⁰² C.D. Allen, K.M. Ansel, C. Low, R. Lesley, H. Tamamura, N. Fujii, J.G. Cyster, Germinal center dark and light zone organization is mediated by CXCR4 and CXCR5, *Nature immunology* 5(9) (2004) 943-52.

¹⁰³ Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, Keezer A, Meid K, Dubeau TE, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol.* 2019;187:356–63.

-
- ¹⁰⁴ Scala S, D'Alterio C, Milanese S, Castagna A, Carriero R, Farina FM, Locati M, Borroni EM. New Insights on the Emerging Genomic Landscape of CXCR4 in Cancer: A Lesson from WHIM. *Vaccines (Basel)*. 2020 Apr 3;8(2):164. doi: 10.3390/vaccines8020164. PMID: 32260318; PMCID: PMC7349554.
- ¹⁰⁵ Treon SP, Cao Y, Xu L, et al: Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 123:2791-2796, 2014
- ¹⁰⁶ Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I, et al: Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 102:2077-2085, 2017
- ¹⁰⁷ Treon SP, Meid K, Gustine J, et al: Ibrutinib monotherapy produces long-term disease control in previously treated Waldenström's macroglobulinemia: Final report of the Pivotal trial (NCT01614821). *Hematol Oncol* 37:184-185, 2019 (suppl; abstr 135)
- ¹⁰⁸ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-569.
- ¹⁰⁹ Kristinsson SY, Bjorkholm M, Andersson TM, et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 2009;94:1714–2
- ¹¹⁰] J.J. Castillo, A.J. Olszewski, A.M. Cronin, Z.R. Hunter, S.P. Treon, Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results database, *Blood* 123 (25) (2014) 3999–4000.
- ¹¹¹ Kastritis, E., Morel, P., Duhamel, A. *et al.* A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* **33**, 2654–2661 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0431-y>
- ¹¹² Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):824–833.
- ¹¹³ Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):710-7. doi: 10.1093/brain/123.4.710. PMID: 10734002.
- ¹¹⁴ Smith IS. The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. A clinical and neurophysiological study. *Brain*. 1994 Oct;117 (Pt 5):949-57. doi: 10.1093/brain/117.5.949. PMID: 7953604.

-
- ¹¹⁵ Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005 Oct;31(6):456–473.
- ¹¹⁶ Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 Jan 15;11:1756285617746640. doi: 10.1177/1756285617746640. PMID: 29403542; PMCID: PMC5791554.
- ¹¹⁷ Levine TD, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using rituximab. *Neurology* 1999; 52: 1701–1704.
- ¹¹⁸ Renaud S, Gregor M, Fuhr P, et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003; 27: 611–615.
- ¹¹⁹ Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 4;10(10):CD002827. doi: 10.1002/14651858.CD002827.pub4. PMID: 27701752; PMCID: PMC6457998.
- ¹²⁰ 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* 2009;65(3):286–93. [PUBMED: 19334068]
- ¹²¹ Léger J-M, Viala K, Nicolas G, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology.* 2013 Jun 11;80(24):2217–2225.
- ¹²² Tang MH, Mathis S, Duffau P, Cazenave P, Solé G, Duval F, Soulagés A, Le Masson G. Prognostic factor of poor outcome in anti-MAG neuropathy: clinical and electrophysiological analysis of a French Cohort. *J Neurol.* 2020 Feb;267(2):561-571. doi: 10.1007/s00415-019-09618-0. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31705291.
- ¹²³ H^o anggi, P., Aliu, B., Martin, K., Herrendorff, R., Steck, A.J., 2021. Retrospective study: decrease in serum anti-MAG autoantibodies is associated with therapy response in anti-MAG neuropathy patients. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* (in press).
- ¹¹⁸ Parisi M, Dogliotti I, Clerico M, Bertuzzo D, Benevolo G, Orsucci L, Schiavetti I, Cavallo R, Cavallo F, Ragaini S, Di Liberto A, Ferrante M, Bondielli G, Artusi CA, Drandi D, Lopiano L, Ferrero B, Ferrero S. Efficacy of rituximab in anti-myelin-associated glycoprotein demyelinating polyneuropathy: Clinical, hematological and neurophysiological correlations during 2 years of follow-up. *Eur J Neurol.* 2022 Dec;29(12):3611-3622. doi: 10.1111/ene.15553. Epub 2022 Sep 25. PMID: 36083713; PMCID: PMC9825860.

¹²⁵ Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F, Cristi-Montero C, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Martínez-López J, Garatachea N, Lucia A. Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Sep;105:118-26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.004. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27423974.

¹²⁶ Hospital MA, Viala K, Dragomir S, Levy V, Cohen-Aubart F, Neil J, Musset L, Choquet S, Leger JM, Leblond V. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):e155-7. doi: 10.3324/haematol.2013.087213. PMID: 24323988; PMCID: PMC3856978

¹²⁷ Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M “flare” after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2593–2598.

¹²⁸ Noronha, V., Fynan, T.M., Duffy, T., 2006. Flare in neuropathy following rituximab therapy for Waldenström’s macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol*. 24 (1), e3.

¹²⁹ Baron, M., Lozeron, P., Harel, S., Bengoufa, D., Vignon, M., Asli, B., Malphettes, M., Parquet, N., Brignier, A., Fermand, J.P., Kubis, N., Arnulf, B., 2017. Plasma exchanges for severe acute neurological deterioration in patients with IgM antimyelin-associated glycoprotein (anti-MAG) neuropathy. *J. Neurol*. 264 (6), 1132–1135.

¹³⁰ Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, Patterson CJ, Hunter ZR, Branagan AR, Laubach JP, Ghobrial IM, Palomba ML, Advani R, Castillo JJ. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):565-575. doi: 10.1200/JCO.20.00555. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32931398; PMCID: PMC8078354.

¹³¹ Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, Owen RG, Marlton P, Wahlin BE, Sanz RG, McCarthy H, Mulligan S, Tedeschi A, Castillo JJ, Czyz J, Fernández de Larrea C, Belada D, Libby E, Matous JV, Motta M, Siddiqi T, Tani M, Trneny M, Minnema MC, Buske C, Leblond V, Trotman J, Chan WY, Schneider J, Ro S, Cohen A, Huang J, Dimopoulos M. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2038-2050. doi: 10.1182/blood.2020006844. PMID: 32731259; PMCID: PMC7596850.

¹³² Sekiguchi N, Rai S, Munakata W, Suzuki K, Handa H, Shibayama H, Endo T, Terui Y, Iwaki N, Fukuhara N, Tatetsu H, Iida S, Ishikawa T, Shiibashi R, Izutsu K. A multicenter, open-label, phase II study of tirabrutinib (ONO/GS-4059) in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Cancer Sci*. 2020 Sep;111(9):3327-3337. doi: 10.1111/cas.14561. Epub

2020 Jul 20. Erratum in: *Cancer Sci.* 2021 Apr;112(4):1669. PMID: 32639651; PMCID: PMC7469793.

¹³³ Castellani F, Visentin A, Campagnolo M, Salvalaggio A, Cacciavillani M, Candiotta C, Bertorelle R, Trentin L, Briani C. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib improves anti-MAG antibody polyneuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Apr 13;7(4):e720. doi: 10.1212/NXI.0000000000000720. PMID: 32284437; PMCID: PMC7176252.

¹³⁴ Castellani F, Visentin A, Schirinzi E, Salvalaggio A, Cacciavillani M, Candiotta C, Baratè C, Cellini A, Bertorelle R, Siciliano G, Trentin L, Briani C. Mutational Profile in 75 Patients With Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy: Clinical and Hematologic Therapy Response and Hints on New Therapeutic Targets. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 May 3;10(4):e200122. doi: 10.1212/NXI.0000000000200122. PMID: 37137530; PMCID: PMC10155778.

¹³⁵ Briani C, Visentin A, Castellani F, Cacciavillani M, Trentin L. The BCL2 inhibitor venetoclax plus rituximab is active in MYD88 wild-type polyneuropathy with antiMAG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(4):e1181. doi: 10.1212/nxi.0000000000001181

¹³⁶ Treon SP, Meid K, Hunter ZR, Flynn CA, Sarosiek SR, Leventoff CR, White TP, Cao Y, Roccaro AM, Sacco A, Demos MG, Guerrera ML, Kofides A, Liu X, Xu L, Patterson CJ, Munshi M, Tsakmaklis N, Yang G, Ghobrial IM, Branagan AR, Castillo JJ. Phase 1 study of ibrutinib and the CXCR4 antagonist ulocuplumab in CXCR4-mutated Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2021 Oct 28;138(17):1535-1539. doi: 10.1182/blood.2021012953. PMID: 34289017; PMCID: PMC8786275.

¹³⁷ Aliu B, Demeestere D, Seydoux E, Boucraut J, Delmont E, Brodovitch A, Oberholzer T, Attarian S, Théaudin M, Tsouni P, Kuntzer T, Derfuss T, Steck AJ, Ernst B, Herrendorff R, Hänggi P. Selective inhibition of anti-MAG IgM autoantibody binding to myelin by an antigen-specific glycopolymer. *J Neurochem.* 2020 Sep;154(5):486-501. doi: 10.1111/jnc.15021. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32270492; PMCID: PMC7497077.

¹³⁸ Bagratuni T, Ntanas-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Mavrianou-Koutsoukou N, Liacos C, Patseas D, Kanellias N, Migkou M, Ziogas DC, Eleutherakis-Papaiakovou E, Roussou M, Fotiou D, Terpos E, Kastiris E, Dimopoulos MA. Detection of MYD88 and CXCR4 mutations in cell-free DNA of patients with IgM monoclonal gammopathies. *Leukemia.* 2018 Dec;32(12):2617-2625. doi: 10.1038/s41375-018-0197-7. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30026568; PMCID: PMC6286389.

¹³⁹ Xu L, Hunter ZR, Yang G, Cao Y, Liu X, Manning R, Tripsas C, Chen J, Patterson CJ, Kluk M, Kanan S, Castillo J, Lindeman N, Treon SP. Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of

undetermined significance. *Leukemia*. 2014 Aug;28(8):1698-704. doi: 10.1038/leu.2014.65. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24509637.

¹⁴⁰ van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, Faber CG, Merkies IS. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 2011 Jan 25;76(4):337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e318208824b. PMID: 21263135.

¹⁴¹ Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):943-9. doi: 10.1212/wnl.54.4.943. PMID: 10690990.

¹⁴² Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991 Nov;14(11):1103-9. doi: 10.1002/mus.880141111. PMID: 1745285.



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.