



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

D
163764

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 4A

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sarah LÉONARD-LOUIS

le 17 Avril 2003

LES POLYNEUROPATHIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DÉMYÉLINISANTES

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Hervé Vespignani
M. le Professeur Gérard Barroche
M. le Professeur Jean De Korwin
M. le Docteur Pierre Soichot
M. le Docteur Marc Debouverie

Président

Juges

}
}
}
}

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 212576 3

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sarah LÉONARD-LOUIS

le 17 Avril 2003

**LES POLYNEUROPATHIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES DÉMYÉLINISANTES**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Hervé Vespignani
M. le Professeur Gérard Barroche
M. le Professeur Jean De Korwin
M. le Docteur Pierre Soichot
M. le Docteur Marc Debouverie

Président

Juges

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)
Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER
2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI
3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)
Professeur Claude BURLET
4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)
Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)
Professeur Alain LE FAOU
2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)
Professeur Bernard FORTIER
3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)
Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON
Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU
2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)
Professeur Guy PETIET
3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)
Professeur Henry COUDANE
4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)
Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)
Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ
2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT
3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES
2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)
Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Maric-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

**A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur de Neurologie.**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Vous nous avez réservé un accueil chaleureux au sein de votre service et nous avons pu apprécier vos compétences, vos qualités humaines et votre soutien.

Que ce travail soit le témoignage de la confiance que vous nous accordez et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Gérard BARROCHE
Professeur de neurologie.**

Nous vous sommes reconnaissante de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Lors de notre passage dans votre service, vous nous avez fait partager votre sens clinique et nous avons beaucoup appris de votre écoute à l'égard des patients.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère gratitude.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Jean DE KORWIN**

Votre présence dans notre jury nous honore.

Le jugement que vous portez sur notre travail, aux confins de la neurologie et de la médecine interne, est pour nous d'un grand enseignement.

Nous vous en remercions.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Docteur Pierre SOICHOT
Neurologue, praticien hospitalier.**

Vous nous faites l'amitié de juger ce travail. Nous vous en remercions chaleureusement.

Vous nous avez accueillie avec bienveillance dans votre laboratoire d'explorations fonctionnelles. Vous nous avez transmis avec générosité votre sens clinique et vos compétences en électroneuromyographie, confortant notre attrait pour la pathologie neuromusculaire.

Nous espérons être digne de votre enseignement et vous assurons de notre reconnaissance.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Docteur Marc Debouverie
Neurologue, praticien hospitalier.**

Tu nous as fait l'honneur de nous confier ce travail et tu nous as permis de le réaliser en nous apportant ton concours éclairé.

Nous espérons avoir été à la hauteur de ton attente.
Ton sens critique, ton expérience clinique et tes compétences électroneuromyographiques nous sont précieux.

Nous te remercions et t'assurons de toute notre amitié.

Aux médecins des services de Neurologie de Nancy et de Metz, pour leur disponibilité et leur enseignement au cours de notre formation d'interne.

Merci plus particulièrement à Sophie Pittion pour son soutien et ses encouragements lors de ce dernier semestre, mais aussi pour sa relecture.

Nous tenons également à remercier le personnel des services de Neurologie de l'Hôpital Central à Nancy, et de l'Hôpital Bon Secours à Metz, pour le travail que nous avons mené ensemble dans la bonne humeur.

Merci également à Emilie Reignier pour l'aide apportée dans la sélection des dossiers.

A mes parents auxquels je dédie ce travail.
Je vous remercie du soutien et de l'amour que vous m'apportez. Merci pour les principes d'égalité, d'humanité et du respect d'autrui que vous m'avez transmis, qui ne sont sûrement pas étrangers à ma vocation.

A ma sœur Elise,
qui sera toujours ma petite sœur d'amour.
Merci pour nos moments de complicité passés et à venir.

A Sylvain,
je te remercie pour la patience infinie dont tu as fait preuve ces six derniers mois. Tu as toujours su me soutenir, m'écouter et me comprendre lors des moments difficiles, raisons parmi tant d'autres qui me font te donner tout mon amour.

A mes grands-parents,
avec toute mon affection.

A mes grands-parents disparus,
qui auraient été très heureux en ce jour.

A ma famille,

A Josiane, Guy, Cécile et Laurette,

A tous mes amis et plus particulièrement à Cyrille, Séverine et Guillaume, soutiens de la première heure lors de mon internat.

A Laurence et Pétronille, tendrement.

SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

INTRODUCTION	19
DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	21
I. Les polyradiculonévrites chroniques.	22
I.1. Historique.	22
I.2. Épidémiologie.	22
I.3. Présentation clinique.	22
I.4. Aspects électrophysiologiques .	25
I.5. Histopathologie.	27
I.6. Mécanismes immunitaires.	28
I.7. Biologie.	29
I.8. Evolution.	29
I.9. Traitements.	30
I.9.1. En monothérapie.	30
I.9.1.1. La corticothérapie.	30
I.9.1.2. Les échanges plasmatiques (EP).	31
I.9.1.3. Les immunoglobulines (Ig iv).	31
I.9.1.4. Les interférons.	32
I.9.1.5. Le cyclophosphamide.	33
I.9.1.6. Comparaison de ces traitements.	33
I.9.2. Les associations thérapeutiques.	33
I.10. Diagnostics différentiels.	33
II. Les neuropathies périphériques associées à une gammopathie monoclonale	36
II.1. Polyneuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée (MGUS IgM) à activité anti-MAG.	37
II.1.1. Historique.	37
II.1.2. Présentation clinique.	37
II.1.3. Critères électrophysiologiques.	38
II.1.4. Biologie et examens complémentaires.	40
II.1.5. Histologie.	40
II.1.6. Immunologie : activités anti-corps de l'IgM.	41
II.1.7. Evolution spontanée.	42
II.1.8. Traitements.	42
II.1.9. Diagnostics différentiels.	44
II.2. Polyneuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée sans activité anti-MAG.	45
II.3. Polyneuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM sans activité anti-corps ou à une GM IgG-IgA.	46
II.4. Le syndrome POEMS.	47
III. Les neuropathies motrices et sensitivo-motrices multifocales avec blocs de conduction persistants.	49
III.1. Les Neuropathies Motrices Multifocales à Blocs de Conduction persistants (NMMBC)	49
III.1.1. Historique.	49
III.1.2. Épidémiologie et présentation clinique.	50
III.1.3. Critères électrophysiologiques.	51
III.1.4. Aspects biologiques.	52
III.1.5. Aspects histopathologiques.	52
III.1.6. Aspects immunologiques.	52
III.1.7. Evolution.	53
III.1.8. Traitements.	54
III.1.9. Diagnostics différentiels.	54
III.2. Le syndrome de Lewis et Sumner (SLS).	55
CAS CLINIQUES	57
I. Introduction.	58

II. Polyradiculonévrites chroniques : présentation typique et diagnostics différentiels.	58
II.1. PRNC définie.	58
II.2. PRNC ou Maladie de Charcot Marie Tooth axonale sporadique ?	59
II.3. L'ENMG : la clef du diagnostic.	61
III. PN associées aux gammopathies monoclonales.	62
III.1. PN associée à une GM bénigne IgM à activité anti-MAG+.	62
III.2. PN et GM bénigne à IgG : association fortuite ?	64
III.3. Le syndrome POEMS.	65
IV. NMMBC et formes frontières.	67
IV.1. NMMBC définie.	67
IV.2. Maladie du neurone moteur périphérique à anticorps anti-GM1 positifs.	68
IV.3. Syndrome de Lewis et Sumner ?	70
RÉSULTATS	74
I. Introduction.	75
II. Groupe des PRNC.	75
II.1. Présentation clinique.	75
II.2. Présentation électrophysiologique.	76
II.3. Biologie, immunologie, histopathologie.	77
II.4. PRNC définie, probable ou possible ?	78
II.5. Evolution et traitement.	80
III. Groupe des PN associées aux GM.	81
III.1. Présentation clinique.	81
III.2. Présentation électrophysiologique.	82
III.3. Biologie, immunologie, histopathologie.	83
III.4. Evolution et traitement.	84
IV. Groupe des NMMBC, des LMNS et SLS.	85
IV.1. Présentation clinique.	85
IV.2. Présentation électrophysiologique.	86
IV.3. Biologie, immunologie, histopathologie.	87
IV.4. Evolution et traitement.	88
DISCUSSION	91
I. Introduction.	92
II. Les polyradiculonévrites chroniques.	92
II.1. Proposition de nouveaux critères diagnostiques.	92
II.1.1. Les critères cliniques.	92
II.1.2. Les critères électrophysiologiques.	92
II.1.3. Les critères biologiques.	93
II.1.4. Les critères histopathologiques.	94
II.1.5. Tableau récapitulatif des critères diagnostiques proposés.	94
II.2. Proposition thérapeutique dans les PRNC.	95
II.2.1. Corticothérapie (1mg/kg/j) associée à une prise quotidienne d'azathioprine (2 mg/kg/j) : 1 ^{ère} ligne thérapeutique.	96
II.2.2. Les immunoglobulines iv : 2 ^{ème} ou 1 ^{ère} ligne thérapeutique.	97
II.2.3. Les échanges plasmatiques : 3 ^{ème} ligne thérapeutique.	97
II.2.4. Quatrième ligne thérapeutique.	98
II.3. Scores d'évaluation.	100
II.3.1. Les scores cliniques.	100
II.3.2. Les échelles d'invalidité fonctionnelle.	101
III. Les PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG+.	102
III.1. Proposition de critères diagnostiques.	102
III.1.1. Les critères cliniques.	102
III.1.2. Les critères électrophysiologiques.	103

III.1.3. Les critères biologiques.	103
III.1.4. Les critères histopathologiques.	103
III.1.5. Tableau récapitulatif des critères diagnostiques proposés.	104
III.2. Prise en charge thérapeutique.	104
III.2.1. Le chlorambucil : 1 ^{ère} ligne thérapeutique.	105
III.2.2. Les immunoglobulines iv : 2 ^{ème} ligne thérapeutique.	105
III.2.3. Le cyclophosphamide po en association à la corticothérapie orale : 3 ^{ème} ligne thérapeutique.	105
III.2.4. Alternatives thérapeutiques.	107
III.3. Les scores d'évaluation.	107
IV. Les Neuropathies Motrices Multifocales à Bloc de Conduction moteur (NMMBC).	108
IV.1. Proposition de critères diagnostiques.	108
IV.1.1. Les critères cliniques.	108
IV.1.2. Les critères électrophysiologiques.	108
IV.1.3. Les critères biologiques ;	109
IV.1.4. Les critères histopathologiques.	109
IV.1.5. Tableau récapitulatif des critères diagnostiques proposés.	109
IV.2. Propositions thérapeutiques.	110
IV.2.1. Les immunoglobulines iv : 1 ^{ère} ligne thérapeutique.	110
IV.2.2. Le cyclophosphamide : 2 ^{ème} ligne thérapeutique.	111
IV.3. Scores d'évaluation.	111
CONCLUSION	113
BIBLIOGRAPHIE	115
ANNEXES	131

INTRODUCTION

Les Polyneuropathies (PN) inflammatoires chroniques démyélinisantes constituent un groupe hétérogène d'affections inflammatoires ou dysimmunitaires du nerf périphérique dont l'individualisation est récente, comparée aux formes aiguës et notamment au syndrome de Guillain-Barré (52). Elles se caractérisent toutes par des lésions démyélinisantes du nerf périphérique qui peuvent être confirmées par l'électrophysiologie et l'histopathologie.

La première entité caractérisée fut celle des polyradiculonévrites chroniques (PRNC ou acronyme anglo-saxon de CIDP pour Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy). Nous devons son individualisation à Austin et col. en 1958 (1) puis à Dyck et col. en 1975 (25) qui ont clairement établi les bases diagnostiques et thérapeutiques de cette PN.

Au sein de ces PRNC, Latov et col. (75) mirent en évidence en 1980 une forme particulière de la maladie, à prédominance sensitive et distale et associée sur le plan biologique à une gammopathie monoclonale de type IgM (GM IgM). Deux ans plus tard, Braun et col. (12) démontrèrent le mécanisme dysimmunitaire de cette PN. En effet, ils mirent en évidence l'activité auto-immune de la GM IgM, dirigée contre une protéine de la gaine de myéline périphérique : la Myelin Associated Glycoprotein (MAG). C'était la mise à jour des PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG.

Enfin, si dès 1982 Lewis et Sumner (84) décrivaient 5 cas de PRNC asymétriques et caractérisées par des blocs de conduction (BC) moteurs persistant à l'électro-neuromyographie, ce n'est qu'en 1986 que Roth et Magistris (126) relatèrent le cas d'un patient qui présentait une atteinte motrice pure et asymétrique, débutant aux membres supérieurs et évoquant une atteinte de la corne antérieure, mais là encore caractérisée par des BC moteurs. Cette entité est devenue la Neuropathie Motrice Multifocale à Blocs de Conduction moteurs persistants ou NMMBC.

Si les tableaux cliniques évocateurs de ces PN sont maintenant bien connus, de nombreuses difficultés pratiques apparaissent à la prise en charge des patients en terme diagnostique, notamment en raison de présentations atypiques, et en terme thérapeutique, en raison de formes pharmaco-résistantes ou échappant au traitement. C'est pourquoi le but de notre travail est de définir les critères diagnostiques (cliniques, électrophysiologiques, biologiques, immunologiques, histopathologiques), la prise en charge thérapeutique et les moyens d'évaluation clinique pour chaque entité.

Pour ce faire, nous nous appuyons sur les données de la littérature développées dans une première partie et sur 19 cas de PN inflammatoires chroniques démyélinisantes diagnostiqués dans le service de neurologie de Nancy, rapportés dans les deuxième et troisième parties. En effet, la deuxième partie illustrera par trois cas cliniques la présentation typique des PRNC, des PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG et des NMMBC puis par d'autres dossiers les difficultés diagnostiques rencontrées, notamment devant les formes frontières. La troisième partie exposera l'ensemble de nos résultats en terme de présentation clinique, électrophysiologique, biologique, immunologique et évolutive, pour chaque entité et les comparera aux données bibliographiques. Enfin, la quatrième partie fera la synthèse de la discussion menée au cours de notre présentation en proposant des critères diagnostiques, une stratégie thérapeutique et des scores d'évaluation clinique pour les trois groupes principaux des PN inflammatoires chroniques démyélinisantes.

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I. Les polyradiculonévrites chroniques.

I.1. Historique.

Bien qu'il s'agisse de l'entité la plus ancienne définie au sein des polyneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes, le concept de polyradiculoneuropathie inflammatoire chronique n'a vu le jour qu'en 1975 (25). En effet, il y a longtemps eu confusion entre ces polyradiculonévrites chroniques rassemblant des formes progressives et à rechutes, et les polyradiculonévrites aiguës (syndrome de Guillain Barré) ou encore les neuropathies démyélinisantes héréditaires.

En 1958, Austin (1) attirait l'attention sur le cas d'une polyneuropathie évoluant par rechutes, sur plus de 5 ans, et sensible à la corticothérapie. Il faisait également dans cet article une revue de la littérature concernant 30 cas de PN symétriques, des quatre membres, évoluant par rechutes.

C'est à Dyck et col. que revient la description des critères diagnostiques, de l'évolution naturelle, des caractéristiques électrophysiologiques et histopathologiques, de la réponse à la corticothérapie de ces polyradiculoneuropathies inflammatoires chroniques (25, 27). C'est au même auteur que l'on doit l'éponyme anglo-saxon CIDP signifiant Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy qui tient compte du mécanisme démyélinisant de cette PN, ce qui n'est pas souligné dans l'abréviation française PRNC (polyradiculonévrite chronique). Les critères diagnostiques cliniques, électrophysiologiques, histopathologiques et biologiques ont été définis en 1991 par le comité Ad Hoc de l'Académie Américaine de Neurologie (AAN). En tenant compte de ceux-ci, la PRNC peut être classée en forme définie, probable ou possible (annexe 1).

Nous verrons dans cette présentation comment ces critères diagnostiques ont évolué depuis leur description princeps, s'il existe aujourd'hui un mécanisme dysimmunitaire défini à l'origine de ces PN, quel est leur pronostic et quelles sont les thérapeutiques qui font preuve d'efficacité.

I.2. Epidémiologie.

Les PRNC sont des affections rares et de ce fait les études épidémiologiques sont peu nombreuses. La prévalence a été évaluée à 1/100 000 habitants dans la région du Sud Est de l'Angleterre (86), en tenant compte des critères diagnostiques énoncés par le comité Ad Hoc (annexe 1) sur une population de 3 717 638 personnes. Une étude japonaise (70) évalue cette prévalence à 0,81/100 000 pour une population de 614 725 personnes alors qu'une étude australienne (94) donne une prévalence de 1,95/100 000 à partir d'un échantillon d'un million de personnes.

L'ensemble des séries publiées s'accorde à montrer qu'il existe une prévalence un peu plus élevée chez les hommes avec un sex ratio moyen de 1,5♂/1♀. La maladie affecte tous les âges avec cependant une incidence plus grande pour la 5^{ème} décennie (6, 9, 25, 88, 92).

I.3. Présentation clinique.

Dans leur publication princeps, Dyck et col. incluaient 53 patients présentant cliniquement un déficit sensitivo-moteur, tant distal que proximal, évoluant de façon progressive ou par rechutes depuis au moins 6 mois. Ils excluaient les autres causes de PN (toxiques, diabétiques, métaboliques) et l'association à des pathologies systémiques, inflammatoires ou tumorales. Ils mettaient déjà en évidence l'existence de formes motrices ou sensitives prédominantes (respectivement 10 et 6 % des cas), de formes associées à un œdème papillaire reflétant une atteinte centrale (7% des

cas) et laissent donc déjà entrevoir un large spectre clinique que nous allons essayer de préciser à l'aide d'une revue de la littérature.

	Dyck et col. (25) 1975 n=53	Mc Combe et col. (92) 1987 n=92	Barohn et col. (6) 1989 n=60	Maiso nobe et col.(88) 1996 n=64	Gorson et col.(47) 1997 n=45	Bouchard et col.(9) 1999 n=45
Durée phase d'installation	> 6 mois	NC	>6semaines	>2 mois	>2 mois	>2 mois
Sexe Odd ratio	35♂/18♀ 1,94	57♂/35♀ 1,6	35♂/25♀ 1,4	36♂/28♀ 1,28	24♂/21♀ 1,14	67♂/33♀ 2
Age moyen lors de l'inclusion ou des premiers signes.	prédominance des 5 ^{ème} et 6 ^{ème} décennies (premiers signes)	35,4 ans (premiers signes)	47,8 ans (à l'inclusion)	48,3 ans (premiers signes)	51 ans (à l'inclusion)	52 ans (premiers signes)
Syndrôme infectieux ou facteur précipitant	Fait partie des critères d'inclusion	32%	NC	4,6%	31%	19% (3% post chirurgie)
Déficit sensitivo-moteur	84%	72%	86%	86%	NC	72%
Déficit moteur : ◇prédominant ◇pur ◇distal=>proximal	NC 10% distal	94% 22%	100% =	NC 72% 3%	86% 10%	NC 11% distal(41%)
Déficit sensitif : ◇prédominant ◇pur ◇distal=>proximal	79% MS 6% distal	72% 6%	86% =	NC 14% 11%	80% 12% =	86% 17%
Atteinte symétrique	critères d'inclusion	critères d'inclusion	critères d'inclusion	critères d'inclusion	critères d'inclusion	NC mais déficit affectant plus d'un membre
Mode d'installation subaigu	NC	16%	NC	9%	16%	3%
Aréflexie ou hyporéflexie	>91%	NC	95%	67,5% aréflexie	NC	86%
Douleur	17% MI	20%	NC	NC	NC	8%
Dysautonomie	NC	0%	NC	3%	NC	0%
Tremblements extrémités	NC	3%	NC	NC	2,2%	7%
Paires crâniennes ◇ VII	6%	16% 15%	13%	23,4% 4,6%	NC	11%
Mode d'évolution ◇ monophasique ◇ progressive ◇ à rechutes	15% 49% 34%	35% 65%	53,3% 46,6%	70,4% 29,6%	28,8% 40% 31,2%	41% 45% 14%
Lésions IRM	NF mais œdème papillaire=7%	NF mais œdème papillaire=1	6%	4,6%	NC	5%

Pour chaque item, nous avons imprimé en gras les valeurs extrêmes qui les caractérisent. Certaines méritent commentaire : ainsi, l'âge moyen de la série de Mac Combe et col.(92) est très inférieur à celui des patients des autres séries. On constate également dans cette étude que les formes à rechutes concernent 65 % des patients, ce qui est supérieur aux observations des autres auteurs. Or, l'âge moyen dans ces formes à rechutes est inférieur à celui des formes progressives : respectivement de 26,8 ans et 51,4 ans dans l'article de Mac Combe ; 41,3 ans et 51,2 ans dans celui de Maisonobe. La proportion de ces formes à rechutes explique pourquoi Mac Combe et col. obtiennent une moyenne d'âge si basse de 35,4 ans.

La répartition des PRNC selon leur mode d'évolution est également très variable d'une étude à l'autre : les études cliniques pour lesquelles le pourcentage de formes à rechutes est le plus faible sont celles qui répartissent les groupes avant toute prise en charge thérapeutique (9, 88). Ainsi, ne sont pas pris en considération dans le groupe à rechutes les patients qui présentent une récurrence à l'arrêt d'un traitement.

Les autres chiffres sont globalement comparables, permettant de mieux cerner le spectre clinique des PRNC.

La forme la plus commune reste donc la forme sensitivo-motrice, symétrique, proximale et distale, d'installation progressive sur plus de 2 mois, qui touche préférentiellement les patients de la 5^{ème} décennie avec une discrète prédominance masculine. Les troubles moteurs sont généralement au premier plan. On retrouve un syndrome infectieux ou un facteur précipitant (vaccination, chirurgie) 4 à 6 semaines avant l'installation des troubles dans 5 à 35 % des cas selon les séries (9, 47, 88, 92). L'examen clinique met en évidence une aréflexie ou hyporéflexie dans plus de 90 % des cas, confirme le déficit moteur parfois associé à une amyotrophie dans les formes sévères. Il retrouve un déficit sensitif prédominant sur la sensibilité proprioceptive et tactile (47). La douleur et l'atteinte des paires crâniennes sont peu fréquentes, autour de 10 %. Les signes dysautonomiques sont exceptionnels et devraient même faire rediscuter le diagnostic.

Les aspects cliniques inhabituels révélés par cette revue de la littérature sont :

→ les formes avec atteinte du Système Nerveux Central (SNC) : leur fréquence est similaire dans l'ensemble des études, autour de 5%. Il s'y associe cliniquement une atteinte variable et c'est l'IRM qui confirme l'existence de lésions démyélinisantes du SNC. Le tableau peut dans certains cas prendre l'aspect d'une sclérose en plaques véritable et l'atteinte centrale devenir prédominante (9, 127, 143). Il faut néanmoins vérifier l'absence de pathologie systémique associée, notamment l'absence de séropositivité au VIH (127).

→ les formes sensibles pures (9, 88). Nous verrons que c'est alors l'électrophysiologie qui permet de mettre en évidence les altérations motrices associées nécessaires au diagnostic de PRNC.

→ les formes motrices pures, mais symétriques des 4 membres, qu'il faut différencier des neuropathies motrices multifocales.

→ les formes asymétriques, sensitivo-motrices, rapportées par Lewis et Sumner (chapitre III.2 de la première partie), dont on peut se demander s'il faut ou pas les différencier des PRNC.

Enfin, il existe trois grandes tendances évolutives : des formes progressives, des formes monophasiques c'est à dire lorsque les troubles neurologiques initiaux se sont installés sur plus de 2 mois mais se sont rapidement stabilisés, des formes à rechutes. La répartition entre ces trois formes semble privilégier les formes monophasiques et progressives. En pratique, il est souvent difficile de différencier ces deux derniers groupes car bien souvent les PRNC dites monophasiques vont s'aggraver avec le temps se confondant avec les formes progressives (88). De plus,

contrairement au groupe des PRNC à rechutes qui concerne des patients plus jeunes, il n'y a pas de critères épidémiologiques, cliniques ou pronostiques différenciant les PRNC progressives des PRNC monophasiques. En l'absence de conséquence pratique sur la prise en charge, seule la distinction des formes à rechutes et des formes progressives paraît donc justifiée.

Il est par ailleurs actuellement admis que les symptômes doivent s'installer sur plus de 2 mois afin de différencier la PRNC du syndrome de Guillain Barré. Néanmoins, des formes subaiguës de polyradiculoneuropathies ont été décrites, pour lesquelles la symptomatologie s'installe en 4 à 6 semaines (47, 88, 92). Cependant, leur évolution est en général marquée par une aggravation secondairement progressive, rendant là encore peu pertinente leur différenciation en terme de prise en charge thérapeutique (47, 88).

Actuellement, les critères cliniques énoncés par le comité Ad Hoc de l'Académie Américaine de Neurologie (annexe 1) semblent pouvoir être retenus, tout du moins en ce qui concerne les critères obligatoires au diagnostic de PRNC :

→ atteinte progressive ou à rechutes de plus d'un membre, sensitivo-motrice, rarement sensitive ou motrice isolée, de nature périphérique, d'installation sur au moins 2 mois,

→ hypo ou aréflexie tendineuse, habituellement des 4 membres.

I.4. Aspects électrophysiologiques .

L'électroneuromyographie (ENMG) est nécessaire pour démontrer le caractère démyélinisant et segmentaire de cette PN. La démyélinisation peut concerner n'importe quelle partie du nerf, de sa racine à son extrémité. Elle peut s'associer à une perte axonale secondaire dont l'importance est aussi évaluée par l'ENMG. Nous allons voir que les critères électrophysiologiques de démyélinisation segmentaire n'ont cessé d'évoluer au cours de cette dernière décennie et restent encore discutés. Néanmoins, ils sont tous fondés sur le principe général qu'une démyélinisation entraîne une réduction de la vitesse de conduction, un allongement des latences motrices distales et des latences des ondes F. Les lésions focales sont à l'origine de blocs de conduction ou d'un phénomène de dispersion temporelle.

Dyck et col. (25) soulignaient déjà un ralentissement fréquent des Vitesses de Conduction Motrices (VCM) chez les 53 patients étudiés avec une VCM moyenne de 26,2 m/s pour le nerf cubital, 30,8 m/s pour le nerf médian aux avant-bras et 27,3 m/s pour le nerf sciatique poplitée externe à la jambe. Ils n'en faisaient cependant pas un critère diagnostique obligatoire.

C'est Barohn et col. (6) qui introduisirent ce critère électrophysiologique en le qualifiant de majeur au diagnostic de PRNC lorsque l'ENMG pouvait mettre en évidence un ralentissement de la VCM en-dessous de 70% de la limite inférieure de la normale sur au moins 2 nerfs.

Les critères électrophysiologiques les plus utilisés restent ceux établis par le comité Ad Hoc de l'association américaine de neurologie (annexe 1, 123). Ils sont obligatoires aussi bien pour le diagnostic défini, probable ou possible de PRNC. Trois des critères suivants doivent être validés :

→ Réduction de la vitesse de conduction motrice (VCM) dans au moins 2 nerfs : \diamond soit $< 80\%$ de la limite inférieure de la normale (LIN) si l'amplitude distale est $> 80\%$ de la LIN,

\diamond soit $< 70\%$ de la LIN si l'amplitude distale est $< 80\%$ de la LIN;

→ Présence de blocs de conduction (BC) ou de dispersion temporelle (DT) dans un ou plusieurs nerfs. Les critères de BC sont une diminution de l'amplitude par stimulation proximale $> 20\%$ par rapport à l'amplitude distale pour une durée du potentiel proximal qui ne doit pas augmenter de plus de

15% par rapport au potentiel distal. En cas d'augmentation de la durée du potentiel proximal >15%, on parle de DT ou de BC possible;

→ Allongement des latences distales motrices dans au moins 2 nerfs :

◇ soit >125% de la limite supérieure de la normale (LSN) si l'amplitude distale est >80% de la LIN,

◇ soit >150% de la LSN si l'amplitude distale est <80% de la LIN;

→ Ondes F absentes ou latences allongées dans au moins 2 nerfs :

◇ soit >120% de la LSN si l'amplitude distale est >80% de la LIN,

◇ soit >150% de la LSN si l'amplitude distale est <80% de la LIN.

Si la spécificité de ces critères est indiscutable, leur sensibilité est nettement inférieure : elle est évaluée à 60% dans une étude de Bromberg et col.(13) rassemblant 70 patients atteints de PRNC et à 71,8% dans l'étude de Maisonobe et col. rassemblant 64 patients porteurs de PRNC (88). En moyenne, seuls 2/3 des patients remplissent les critères électrophysiologiques obligatoires proposés par le comité Ad Hoc. De ce fait, 1/3 des patients pourrait être privé d'une prise en charge thérapeutique adaptée. C'est pourquoi plusieurs auteurs ont récemment proposé de nouveaux critères électrophysiologiques, en reconsidérant le nombre de paramètres anormaux obligatoires ou leur valeur diagnostique afin d'améliorer leur sensibilité. C'est ainsi que Saperstein et col. (130) ont fait passer de 3 à 2 le nombre de critères nécessaires au diagnostic électrophysiologique de PRNC. Ils ont également restreint le diagnostic de BC en fixant à moins de 0,5 le rapport de l'amplitude proximale sur l'amplitude distale.

En effet, la définition et la valeur diagnostique du BC ont été beaucoup discutées. Le BC, témoin d'une démyélinisation segmentaire, se traduit par une diminution de l'amplitude du potentiel moteur obtenu par stimulation proximale, comparée à l'amplitude obtenue par stimulation distale. Cette diminution d'amplitude ou de surface, mesurée pic à pic, était fixée à 20% par le comité Ad Hoc à condition que la durée du potentiel proximal n'excède pas de plus de 15% celle du potentiel distal. Une augmentation de plus de 15% de la durée du potentiel était le témoin d'une DT et non d'un BC défini.

Des études de modélisation ont en réalité démontré qu'une diminution de 50% de la surface du potentiel proximal par rapport à celle du potentiel distal pouvait être due au seul phénomène de dispersion temporelle, le long du nerf démyélinisé, par annulation de phase (124). C'est pourquoi les critères électrophysiologiques de BC ont récemment été redéfinis par l'American Association of Electrodiagnostic Medicine comme détaillés dans l'annexe 3. Il faut également souligner que la mise en évidence de BC impose la réalisation d'une stimulation supra-maximale parfois difficile à effectuer au point d'Erb et que ces BC n'ont de valeur qu'en dehors des sites connus d'étranglement anatomique. Egalement, les BC peuvent parfois être très proximaux et ne peuvent alors être révélés que par la technique de stimulation électrique radiculaire de Mills et Murray (97) assez peu pratiquée en raison de son caractère douloureux. Il existe donc de nombreux écueils à l'obtention de ces BC définis et la plupart des auteurs s'accorde maintenant à penser que la dispersion temporelle (traduite par l'allongement de la durée du potentiel proximal > 15%) a une valeur diagnostique au moins égale à celle des BC, indiquant un processus démyélinisant acquis. (99, 130)

Les nouveaux critères diagnostiques proposés par Nicolas et col (99). intègrent cet aspect de BC/DT et c'est la présence de l'un et/ou de l'autre qui est recherchée. A partir d'une étude rassemblant 40 patients atteints de PRNC, 35 patients atteints de PN axonales, 116 patients atteints de CMT1a, et 66 patients atteints de PN associée à une GM IgM à activité anti-MAG, ces auteurs ont redéfini les critères

électrophysiologiques des PRNC de sorte à obtenir une sensibilité diagnostique de 90% et une spécificité de 97%. Ces critères sont les suivants :

→ BC/DT sur au moins 3 nerfs et conductions nerveuses motrices anormales traduisant une démyélinisation (augmentation des VCM, des latences distales, des latences des ondes F) sur au moins 1 nerf pouvant inclure un des précédents,
OU

→ BC/DT sur au moins 2 nerfs et conductions nerveuses motrices anormales sur au moins 1 autre nerf,
OU

→ BC/DT sur 1 nerf avec conductions nerveuses anormales sur au moins 2 autres nerfs,
OU

→ pas d'aspect de BC/DT mais conductions nerveuses anormales traduisant une démyélinisation sur au moins 3 nerfs différents.

L'absence de l'onde F n'est pas considérée comme caractéristique d'une démyélinisation car celle-ci peut aussi disparaître dans les axonopathies. Les mêmes paramètres pathologiques que ceux retenus par le comité Ad Hoc sont par contre utilisés pour les VCM, les latences F, les latences distales motrices et la dispersion temporelle. En revanche, le BC est défini dans cette étude par une diminution d'amplitude inférieure à 30% sauf au point d'Erb où elle doit être inférieure à 50%.

90% des patients atteints de PRNC répondaient à ces nouveaux critères contre 63% qui répondaient aux critères de l'AAN. Pour 3% des patients, le diagnostic était porté par excès.

Il est important de remarquer que ces critères, comme ceux de comité Ad Hoc, tiennent compte d'anomalies des conductions motrices : le diagnostic de PRNC sensitive pure ne peut donc exister à proprement parler.

Les potentiels sensitifs sont néanmoins souvent altérés, notamment lorsqu'il existe une atteinte axonale secondaire. Le pattern associant une réponse sensitive normale du nerf sural et anormale du nerf médian, en l'absence de syndrome canalaire, est très évocateur d'une démyélinisation (14).

L'examen électromyographique à l'aiguille permet de juger de l'atteinte axonale secondaire. L'activité enregistrée au repos (fibrillations, potentiels lents) traduit une dénervation active. La perte en potentiels d'unité motrice à l'effort est également corrélée à la perte axonale mais peut aussi être la traduction d'un BC.

Le spectre électrophysiologique des PRNC semble donc devoir être élargi et non strictement limité aux critères du comité Ad Hoc. En cas de doute diagnostique, notamment quand les lésions axonales secondaires rendent difficiles la mise en évidence d'une démyélinisation primaire, l'étude histologique peut fournir les éléments complémentaires pour cette étiologie.

I.5. Histopathologie.

Les aspects histopathologiques ont été décrits par Dyck et col.(25) et ont largement participé à la définition du concept de PRNC. Sur 26 biopsies, ils mirent en évidence des aspects de démyélinisation dans 23,4% des cas, de dégénérescence axonale dans 24,7% des cas, d'infiltrat cellulaire mononucléé (mais peu abondant) dans 53,8% des cas, un œdème endoneural dans 19% des cas et des aspects en bulbes d'oignons dans 15,4% des cas.

Si l'on respecte les critères du comité Ad Hoc, le diagnostic de PRNC n'est défini qu'en cas de lésions démyélinisantes et remyélinisantes à la biopsie nerveuse (annexe 1). En réalité, ces aspects de démyélinisation/remyélinisation n'intéressent que 50 à 70% des biopsies chez les patients atteints de PRNC. Ainsi, il peut y avoir des lésions axonales prédominantes, notamment dans les formes évoluées, qui ne

permettent pas de présager de la démyélinisation primaire (6, 9). Une étude plus récente du cytosquelette dans les PRNC confirme l'importance de ces lésions axonales (40). Pour certains auteurs, la biopsie ne permet pas de différencier les PRNC des polyneuropathies axonales idiopathiques chroniques (8). L'examen histopathologique peut également s'avérer normal, par exemple en cas d'atteinte motrice (la biopsie nerveuse est bien entendue toujours celle d'un nerf sensitif) ou proximale prédominantes. Enfin, le processus même de démyélinisation segmentaire peut expliquer que la section de nerf prélevée soit sans anomalie. Il n'y a donc aucune corrélation entre la présentation clinique, électrophysiologique des PRNC et les lésions histologiques.

Seule la perte axonale mise en évidence à la biopsie nerveuse est corrélée à long terme au pronostic défavorable de la PRNC (9) mais la corrélation est la même qu'avec les signes électrophysiologiques de lésion axonale secondaire.

L'indication de la biopsie nerveuse dans les PRNC doit donc être réservée aux seuls cas pour lesquels le diagnostic est difficile et où manquent les critères diagnostiques électrophysiologiques ou biologiques.

I.6. Mécanismes immunitaires.

Même si l'on sait qu'à la fois l'immunité cellulaire et l'immunité humorale jouent un rôle dans la physiopathologie des PRNC, ces mécanismes immunitaires restent très mal connus.

Il existe pourtant un modèle animal de PRNC : la neuronite allergique expérimentale chronique. En injectant à 10 lapins adultes une dose unique de nerf myélinique bovin purifié, contenant 500 mg d'antigènes neuronaux, Harvey et col. ont observé chez 7 d'entre eux des lésions électrophysiologiques et histologiques comparables à celles observées chez l'homme dans la PRNC (56). Une réaction immuno-allergique à l'injection d'antigènes neuronaux peut donc manifestement reproduire les patterns diagnostiques de la PRNC. Certains auteurs ont d'ailleurs mis en évidence dans le sérum de patients atteints de PRNC des anticorps dirigés contre P0 (157), protéine de la myéline périphérique, susceptibles d'être à l'origine du mécanisme de démyélinisation. Néanmoins, ces anticorps sont retrouvés chez une minorité de patients et ne peuvent être corrélés à une variété donnée de PRNC (121). Ils ne sont en outre pas suffisants pour expliquer la démyélinisation car ils ne peuvent pénétrer seuls la barrière nerf-sang. C'est là qu'intervient probablement l'immunité cellulaire.

Les biopsies nerveuses mettent en évidence de façon variable un infiltrat inflammatoire au niveau des espaces endoneuraux, épi- et périneuraux, souvent au contact des vaisseaux. Les lymphocytes et macrophages activés qui constituent ces infiltrats produisent des cytokines à l'origine de l'atteinte de la barrière sang-nerf, probablement par dérégulation des différentes molécules d'adhésion. Ainsi a-t-on mis en évidence au niveau de ces espaces et des vaisseaux sanguins attenants une surexpression des cytokines TNF α , INF γ et IL $_2$ (91). Une fois la barrière nerf-sang altérée, de possibles anticorps mais aussi les cytokines, le complément, les macrophages et lymphocytes T activés peuvent agir directement sur la gaine de myéline et la cellule de Schwann (20). D'autres protéines, les métalloprotéases matricielles, sont capables de dégrader la membrane basale endothéliale et de rompre la barrière sang-nerf. C'est le cas des protéines MMP-2 et MMP-9 qui semblent être surexprimées dans les PRNC (82). On peut également imaginer que ces peptidases soient activées par les cytokines.

Les facteurs cellulaires sont donc les mieux connus dans ces polyradiculoneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes ce qui explique les choix thérapeutiques parmi les traitements immunomodulateurs. Une

compréhension meilleure des facteurs humoraux devrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

I.7. Biologie.

L'analyse du LCR retrouve une hyperprotéinorachie > 0,45 g/l ou 0,50 g/l en fonction des laboratoires dans 86 à 95% des cas. C'est donc un examen très sensible : il reflète l'inflammation radiculaire. L'hypercellularité est rare et ne doit pas dépasser 10%. Dans le cas contraire, il faut absolument rechercher une pathologie associée, notamment une séroconversion au VIH. (6, 9, 25, 88, 127). On peut aussi retrouver une répartition oligoclonale des immunoglobulines dans le LCR, ce qui n'a pas d'intérêt diagnostique particulier.

De façon étonnante, les critères de l'AAN ne tiennent pas compte de cette hyperprotéinorachie et rendent obligatoires l'absence de pleiocytose et de séroconversion syphilitique dans le LCR (annexe1).

Les autres examens biologiques visent surtout à éliminer une pathologie associée avant de poser le diagnostic de PRNC idiopathique. Certains peuvent être proposés de façon systématique :

→ numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, créatininémie, immunoélectrophorèse des protéines sériques, à la recherche d'une gammapathie monoclonale bénigne ou maligne dont nous verrons qu'elles peuvent s'associer à des PRNC,

→ sérologies HIV, hépatites A, B et C (dans leur article, Bouchard et col. retrouvent 7 cas d'hépatite associés à une PRNC),

→ glycémie à jeun car plusieurs études ont démontré une prévalence plus élevée du diabète dans les PRNC (47, 127), notamment compte tenu de l'association plus fréquente de pathologies dysimmunitaires entre elles. Il a par ailleurs été souligné que le diabète aggravait la composante axonale des PRNC (47) : il est donc important de traiter au plus vite l'hyperglycémie,

→ d'autres pathologies peuvent s'associer aux PRNC : les dysthyroïdies (dosage T4/TSH), la maladie de Lyme (sérologie), des carences vitaminiques (dosage de la vitamine B12, des folates sériques et érythrocytaires), des connectivites (dosage des anticorps anti-nucléaire, anti-cytoplasme des PNN, anti SSA et SSB, anti-DNA natifs, du facteur rhumatoïde, du complément, de la cryoglobulinémie, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

I.8. Evolution.

On ne connaît pas de façon précise l'évolution spontanée des PRNC en dehors de toute prise en charge thérapeutique. En effet, la corticothérapie a rapidement démontré son efficacité thérapeutique, de même que les Echanges Plasmatiques (EP) et les immunoglobulines i.v (Ig i.v) : de ce fait, les études rapportant l'évolution à long terme des PRNC ont été réalisées sous couverture thérapeutique. Ainsi, sur les 53 patients inclus dans l'étude princeps de Dyck et col. (25), 38 ont reçu une corticothérapie à posologie variable. L'évaluation des patients vivants, en moyenne 7 ans et demi après le début des symptômes, retrouvait 4% de rémission complète, 60% de patients ambulatoires et capables de travailler, 8% de patients ambulatoires mais ne pouvant travailler, 28% de patients confinés au fauteuil roulant ou au lit. 6 patients étaient décédés des suites de leur PRNC. Le tableau suivant montre que l'évolution à long terme s'est encore améliorée, toutes prises en charge thérapeutiques confondues.

	Mac Combe et col. (92) 1987 n=92	Simmons et col.(133) 1995 n=69	Gorson et col. (47) 1997 n=44
Nombre de patients traités	67	69	42
Traitement	corticothérapie	Corticothérapie ou EP ou azathioprine ou Ig iv (par ordre de fréquence)	EP puis corticothérapie puis Ig iv (en cas d'inefficacité)
Nombre de patients évalués	81	69	41
Durée du suivi à l'évaluation	10 ans (moyenne) (de 1 à 41 ans)	2 ans (fixes)	3 ans (moyenne)
Rankin = 0	30%	37,7%	9%
1	20%	26,1%	
2	23%	23,2%	62% (rankin 1 et 2)
3	17%	5,8%	
4	1%	2,9%	25% (rankin 3 et 4)
5	2%	0%	4%
Décès liés à la PRNC	6%	4,3%	7% (3/44)

Pour l'étude de Mac Combe et col., les résultats ont été extrapolés à partir de l'échelle de Prineas et McLeod, en réalité très proche de celle de Rankin modifiée.

A long terme, environ 2% des patients sont complètement dépendants et 20% des patients traités ont une évolution défavorable vers une PRNC très invalidante, à l'origine d'une perte d'autonomie partielle ou sévère pour l'accomplissement des gestes de la vie courante. Le pourcentage de décès directement lié à l'évolution de la PRNC peut être évalué à 5%. Néanmoins, plus de 70% des patients traités souffrent au long cours de symptômes mineurs à l'origine de quelques restrictions dans la vie courante mais n'entravant pas leur autonomie (Rankin entre 0 et 2).

Les seuls facteurs pronostiques sont liés à l'âge du patient (pronostic meilleur chez le sujet jeune) et surtout à la perte axonale secondaire, toujours de mauvais pronostic (9, 152). S'il n'y a pas de différence d'évolution à long terme entre les formes progressives et les formes évoluant par poussées, ces dernières semblent néanmoins répondre plus rapidement au traitement (54)

Nous allons donc présenter les différents traitements qui font preuve d'efficacité.

I.9. Traitements.

I.9.1. En monothérapie.

I.9.1.1. La corticothérapie.

Elle fut le premier traitement à faire preuve d'efficacité puisque, sur 40 patients suivis pour une PRNC, Dyck et col. (27) mirent en évidence une amélioration discrète mais significative, par rapport au groupe placebo, des 28 patients qui furent traités en monothérapie pendant 3 mois. L'efficacité des corticoïdes fut confirmée par l'étude de Barohn et col. (6) qui traitèrent 59 patients à la posologie de 100 mg/j pendant 2 à 4 semaines puis un jour sur deux tant que l'amélioration se poursuivait.

94,9% des patients présentèrent une amélioration significative de leur force musculaire, en moyenne 1,9 mois après le début du traitement avec une récupération optimale à 6,6 mois. Cependant, seuls 40% des patients restaient en rémission après l'arrêt du traitement et 60% récidivaient. Ceci ouvrait déjà le débat sur la corticothérapie au long cours dont on sait qu'elle est responsable de nombreux effets secondaires : hypercorticisme et son cortège de complications (faciès cushingoïde, fragilité cutanée, prise de poids); diabète, cataracte et ostéoporose corticoinduits; hypertension artérielle; troubles de l'humeur et même psychiatriques, ulcère gastroduodéal, immunodépression et risque infectieux (pneumocystose, affections virales). Nous n'avons retrouvé aucune étude évaluant l'efficacité des corticoïdes haute dose par voie iv.

Le mécanisme d'action des corticoïdes est mal défini : il fait intervenir leur action anti-inflammatoire puissante, dirigée contre les lymphocytes T et macrophages activés ainsi que contre les cytokines.

1.9.1.2. Les échanges plasmatiques (EP).

Ils ont également prouvé leur efficacité en monothérapie. Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo incluant 29 patients, Dyck et col. (30) concluaient à une efficacité des EP, néanmoins significative sur la seule échelle sensitive et sur les réflexes ostéo-tendineux. L'évaluation neurologique et électrophysiologique était faite dès la 3^{ème} semaine, après 2 EP par semaine, ce qui explique probablement l'absence de différence significative sur le score fonctionnel. Hahn et col. (55) ont clairement démontré une amélioration clinique significative sous EP par une étude randomisée en double aveugle versus placebo et en cross-over. Sur 18 patients inclus, 15 ont à terme été traités par EP (10 EP sur 4 semaines) et 12 se sont améliorés de façon significative (80%). L'amélioration était constatée entre le 3^{ème} et 6^{ème} jour suivant le traitement. Là encore, la majeure partie des patients (66% des réponders) rechutait à l'arrêt du traitement nécessitant la reprise des EP ou l'association à d'autres traitements immunomodulateurs (corticothérapie, azathioprine, cyclophosphamide, Ig iv) pour obtenir une stabilité clinique.

Les effets secondaires des échanges plasmatiques sont surtout liés à l'abord endovasculaire. Les autres facteurs limitant leur utilisation sont essentiellement leur coût, la nécessité d'une structure d'accueil spécialisée avec un personnel formé à la technique d'EP, posant souvent le problème de la proximité de cette structure de soins.

Leur mécanisme d'action peut être expliqué par l'épuration plasmatique, notamment en facteurs humoraux responsables de la démyélinisation. L'efficacité des EP est d'ailleurs un élément supplémentaire pour penser qu'il existe des anticorps dirigés contre la myéline dans les PRNC.

1.9.1.3. Les immunoglobulines (Ig iv).

Elles représentent actuellement le traitement plébiscité par l'ensemble des auteurs même s'il n'a pas fait preuve de plus d'efficacité que les traitements précédents. Dans un essai ouvert, Van Doorn et col. (152) ont traité 52 patients par des Ig iv à la posologie de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours et constaté une amélioration significative d'un point à l'échelle de Rankin chez 62% des patients. Le délai moyen de l'amélioration était de 5 jours avec un délai de récupération optimale de 5 semaines. Le bénéfice a persisté 4 ans chez 90% de ces patients réponders mais 66% d'entre eux nécessitaient des perfusions itératives de veinoglobulines. Les critères prédictifs à une bonne réponse aux Ig iv étaient : une durée de la maladie inférieure à 1 an, une évolution progressive du déficit moteur, une aréflexie des MS, une atteinte symétrique, un ralentissement de la conduction du nerf médian à l'avant-

bras. Chez les patients rassemblant ces 5 critères, le pourcentage d'efficacité des Ig iv était évalué à 92%. Dans une étude rassemblant 30 patients, effectuée en double aveugle versus placebo et avec cross-over, Hahn et col.(54) ont retrouvé sensiblement les mêmes résultats avec un pourcentage d'efficacité de 63% après 5 jours de perfusions successives d'Ig à la posologie de 0,4g/kg/j. Les auteurs soulignaient la résistance des formes à prédominance sensitive et la nécessité de poursuivre les perfusions de veinoglobulines ou d'y associer une corticothérapie pour maintenir l'efficacité thérapeutique. De façon paradoxale, Vermeulen et col.(153) n'ont pas mis en évidence de différence significative en faveur des Ig iv dans leur étude en double aveugle versus placebo incluant 28 patients. Leurs critères d'inclusion prenaient en compte l'impotence fonctionnelle qui devait être à plus de 3 sur l'échelle de Rankin. Aucune étude n'a tenu compte de l'efficacité thérapeutique en fonction du score clinique initial : il est probable qu'une dégradation clinique évoluée se solde par une moins bonne réponse aux traitements immunomodulateurs, tout comme les lésions axonales sont corrélées à un mauvais pronostic. Ceci explique certainement en partie les résultats de Vermeulen et col. (153). Enfin, un essai randomisé en double aveugle versus placebo incluant 33 patients et publié plus récemment par Mendell et col. (95) a validé l'utilisation des Ig iv en monothérapie inaugurale, c'est à dire chez des patients atteints de PRNC non traités auparavant. Les perfusions d'Ig à la posologie de 1g/kg/j à J1, J2 et J21 ont permis une amélioration significative de la force musculaire dès le 10^{ème} jour et jusqu'au 42^{ème} en moyenne.

L'écueil principal à l'utilisation des Ig iv est leur coût mais leurs effets secondaires sont rares et en général bénins : hyperthermie, rash cutané, nausées, céphalées. Quelques cas de méningite aseptique et de choc anaphylactique ont été décrits.

Leurs mécanismes d'action sont la neutralisation des anticorps circulants, la saturation des récepteurs Fc des macrophages, la modulation de la synthèse et de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, la diminution des complexes immuns circulants et du taux de complément (54, 121).

1.9.1.4. Les interférons.

Ils ont démontré des effets très contradictoires. La réponse favorable au traitement par INF β à la posologie de 1,5 MU en sous-cutané deux fois par semaine pendant 1 semaine puis 3MU sc trois fois par semaine, chez une patiente réfractaire aux traitements immunomodulateurs habituels, avait pourtant suscité quelques espoirs (18). L'efficacité thérapeutique fut d'abord confirmée dans un essai ouvert comportant 16 patients, chez 56% d'entre eux traités par INF α à la posologie de 3MUI sc trois fois par semaine pendant 6 semaines (49), puis infirmée dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo avec cross-over évaluant l'efficacité de l'INF β à la posologie de 6MUI sc trois fois par semaine pendant 12 semaines (53). Il faut souligner que dans ces études, seuls des patients réfractaires aux traitements immunomodulateurs conventionnels étaient inclus, constituant peut-être un biais de sélection. Aucune étude n'a évalué l'efficacité des interférons en monothérapie et/ou en traitement inaugural.

Le mode d'action des interférons est essentiellement l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T activés et des cytokines. Ce sont des antagonistes du TNF α et des métalloprotéases (82).

Les effets secondaires sont surtout des réactions fébriles ou cutanées au point d'injection mais aussi de type hématologique (thrombopénie, leuco-neutropénie).

1.9.1.5. Le cyclophosphamide.

En perfusions intraveineuses mensuelles pendant 6 mois, il a démontré son efficacité chez 15 patients dans un essai ouvert, dont 11 ont présenté une rémission complète (45). Il n'y a pas eu d'effets secondaires majeurs. C'est pourtant le risque avec ce type de traitement immunosuppresseur, aplasiant et potentiellement carcinogène.

1.9.1.6. Comparaison de ces traitements.

Aucun des trois traitements conventionnels, c'est à dire parmi la corticothérapie, les EP, les Ig iv, n'a fait preuve d'une efficacité significativement différente par rapport aux autres.

Ainsi, deux études randomisées en double aveugle avec cross-over incluant chacune 20 patients ont comparé pour la première les Ig iv en perfusion hebdomadaire versus les EP bi- puis hebdomadaires délivrés pendant 6 semaines (33), et pour la seconde une perfusion d'Ig iv à la posologie de 2g/kg versus une corticothérapie à posologie régressive sur 6 semaines (59). Elles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre ces traitements. Il existe cependant une tendance à la meilleure efficacité des Ig iv dans la deuxième étude, notamment si l'on tient compte des 3 patients qui se sont d'emblée améliorés sous Ig et n'ont pas été inclus dans le deuxième bras de l'étude et dans les statistiques.

Le choix de la prise en charge thérapeutique doit donc tenir compte avant tout des effets secondaires potentiels du traitement et de sa faisabilité en fonction des pathologies associées.

1.9.2. Les associations thérapeutiques.

Dans les études précédemment citées, la stabilité clinique à long terme est obtenue grâce à des associations thérapeutiques : Ig iv et corticothérapie, EP et corticothérapie (54, 55). Ces associations permettent souvent d'espacer les EP ou les perfusions de veinoglobulines et de diminuer les posologies.

L'azathioprine, par son effet épargnant sur les stéroïdes, peut également être prescrite en association. Son effet immunomodulateur n'étant obtenu qu'après 1 à 3 mois de traitement, elle ne peut être prescrite en monothérapie. A la posologie de 2mg/kg/j, associé aux corticoïdes, elle ne permet pas d'obtenir un gain supplémentaire sur l'amélioration fonctionnelle par rapport à la corticothérapie en monothérapie (28). Elle permet en revanche de prendre le relais d'une monothérapie prescrite à la phase aiguë.

Les effets secondaires sont essentiellement hématologiques avec un risque de leuconéutropénie, de thrombopénie et d'anémie, nécessitant une surveillance de l'hémogramme toutes les 3 semaines pendant 3 mois, puis trimestrielle ensuite. Des réactions d'hypersensibilité ont aussi été décrites : hyperthermie, éruption cutanée, arthralgies, troubles digestifs, hépatite, pancréatite.

1.10. Diagnostics différentiels.

Toute neuropathie démyélinisante acquise n'est pas à classer dans les PRNC. Aussi faut-il différencier :

→ les myélinopathies héréditaires comme la maladie de Charcot Marie Tooth, parfois non symptomatique avant l'âge adulte. L'ENMG retrouve en général des

anomalies de conduction uniformes, sans BC en dehors des syndromes canauxiers parfois associés et le diagnostic peut être confirmé en biologie moléculaire. Dans ce même groupe, il faut penser à évoquer le diagnostic de neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression ou neuropathie tomaculaire. Cliniquement, elle se manifeste le plus fréquemment par des épisodes récidivants de paralysie tronculaire au niveau des sites d'enclavement, mais peut aussi prendre l'aspect plus trompeur de PN sensitivo-motrice démyélinisante chronique. L'ENMG met en évidence des signes de démyélinisation distale portant sur les LD motrices, les VCM et plus encore sur les VCS. Néanmoins, l'existence de blocs de conduction moteurs ou d'un ralentissement plus marqué des VCM aux sites d'étranglement anatomique (du nerf cubital au coude, du SPE au col du péroné ...) doit faire évoquer le diagnostic et rechercher en biologie moléculaire une délétion du gène PMP22 sur le chromosome 17, présente dans 99% des cas;

→ les myélinopathies acquises médicamenteuses à l'amiodarone ou au Pexid* doivent être exclues;

→ les PRNC non idiopathiques qui sont différenciées des PRNC idiopathiques par certains auteurs. Plutôt qu'une séparation nosologique, c'est la réalisation d'un examen clinique attentif et d'un bilan biologique systématique, à la recherche d'une pathologie associée, qui doivent être préconisés. Pour rappel, les pathologies associées peuvent être : les connectivites (lupus érythémateux disséminé, Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde), une séroconversion au VIH, une hépatite A, B ou C, un diabète, une thyroïdite auto-immune, une cryoglobulinémie. Les néoplasies sont moins fréquentes (surtout mélanome) mais toute altération de l'état général ou dégradation neurologique rapide doivent y faire penser;

→ une forme axonale de PRNC, évoquée de façon analogue au syndrome de Guillain Barré axonal, devant des PN d'aggravation progressive, symétriques, aux caractéristiques ENMG d'axonopathie mais intéressant des patients plus jeunes que ceux atteints de PN axonales idiopathiques, associées à une hyperprotéinorachie et répondant favorablement aux traitements immunomodulateurs. (3, 144). Nous avons cependant souligné qu'une atteinte axonale secondaire est fréquente dans les PRNC, tant à l'ENMG qu'à la biopsie nerveuse : l'entité de PRNC axonale reste donc à préciser (130);

→ les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction moteurs persistants (chapitre III.1 de cette première partie) qui se caractérisent par une atteinte exclusivement motrice, débutant en général aux MS et de façon asymétrique. L'ENMG confirme l'absence d'atteinte sensitive et retrouve des BC persistants, en dehors des sites d'étranglement anatomique. La PL est en général normale et le dosage des anticorps anti-GM1 est positif dans la moitié des cas. On peut en rapprocher le syndrome de Lewis et Sumner (chapitre III.2 de cette première partie) qui correspond à une atteinte sensitivo-motrice asymétrique, débutant préférentiellement aux MS, avec des BC persistants à l'ENMG mais aussi des anomalies sensibles. La PL retrouve souvent une hyperprotéinorachie qui fait dire à certains auteurs qu'il s'agit d'une forme asymétrique de PRNC (127);

→ les polyneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes associées à une GM et notamment à une IgM à activité anti-MAG dont les critères diagnostiques sont abordés dans le chapitre suivant. Pour résumer, ces PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG se manifestent par une atteinte sensitive prédominante et distale, d'évolution lentement progressive, associée fréquemment à une ataxie et/ou un tremblement. Elles concernent des hommes souvent plus âgés. L'ENMG est en faveur d'une atteinte démyélinisante comme dans les PRNC mais confirme une atteinte sensitive prédominante et un ralentissement surtout distal des vitesses de conduction. La réalisation systématique d'une

immunoélectrophorèse sérique dans les PRNC permet de ne pas omettre le diagnostic de cette PN dont la prise en charge thérapeutique est différente.

II. Les neuropathies périphériques associées à une gammopathie monoclonale

Une gammopathie monoclonale (GM) correspond à la présence d'un pic d'immunoglobuline (Ig) monoclonale révélé à l'immunoélectrophorèse. Elle est due à la prolifération d'un clone lympho-plasmocytaire qui secrète des Ig identiques, c'est à dire de même chaîne lourde (Ig G, A, D, E ou M) et de même chaîne légère (λ ou κ).

La prévalence des GM est évaluée à 2 % chez les adultes de plus de 50 ans (72, 128). Elle augmente avec l'âge. On distingue, d'une part, les GM malignes, associées aux myélomes multiples, aux plasmocytomes, aux maladies de Waldenström, aux lymphomes malins (LMNH), aux leucémies lymphoïdes chroniques, à l'amylose primaire, à la maladie des chaînes lourdes, au syndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin lesions), et d'autre part, des GM de signification indéterminée (ou MGUS des anglo-saxons Kyle et col., pour monoclonal gammopathies of undetermined significance) (71). Le diagnostic de MGUS est retenu lorsque le bilan complémentaire a permis d'éliminer une hémopathie associée à la GM, c'est à dire lorsqu'il n'y a pas de syndrome tumoral, de protéinurie de Bence Jones, d'insuffisance médullaire, d'insuffisance rénale, de lésions osseuses aux radiographies, d'hypercalcémie, d'infiltration lympho-plasmocytaire supérieure à 10 % à la biopsie ostéo-médullaire. Le risque de transformation maligne d'une MGUS est estimé à 1 % par an (72) ce qui nécessite une surveillance clinique et biologique annuelle.

L'association entre GM et polyneuropathie (PN) est connue depuis près de 50 ans : elle fut décrite pour la première fois en 1958 dans un cas de maladie de Waldenström (43). La prévalence des GM dans les neuropathies est supérieure à celle de la population générale. Ainsi, sur un groupe de 692 patients dont 358 ont une neuropathie d'étiologie définie et 334 d'étiologie indéterminée, le taux de GM est estimé à 10 % dans le second groupe (66). Ce taux est trois fois plus élevé que dans le groupe suivi pour une neuropathie d'étiologie déterminée et 6 à 10 fois supérieur à celui de la population générale. Parmi les 28 patients présentant une GM, 12 avaient une hémopathie et 16 une neuropathie associée à une MGUS. Les MGUS associées aux neuropathies sont d'abord les IgM, puis les IgG et les IgA avec des taux respectifs de 48, 37 et 15 % (51). Dans la population générale, la répartition des GM se fait différemment puisque les IgG sont les plus fréquentes, devant les IgM et IgA.

La neuropathie dysimmunitaire la mieux définie dans le groupe de ces PN associées à une GM est la PN associée à une MGUS IgM à activité anti-MAG (Myelin Associated Glycoprotein), décrite il y a 20 ans (75, 134). Cette activité anti-MAG est retrouvée dans 50% des PN associées à une MGUS IgM et nous en décrivons les caractéristiques ci-après. Nous verrons que les autres neuropathies associées aux MGUS IgM non anti-MAG, IgG et IgA constituent un groupe plus hétérogène.

Comme déjà précisé, le risque de transformation d'une MGUS est de l'ordre de 1 % par an et plus précisément de 12% à 10 ans, 25% à 20 ans et 30% à 25 ans (71, 72). Pour les MGUS associées à une PN, les MGUS IgM semblent évoluer plus fréquemment vers une hémopathie que les autres GM (107). Même si les études de prévalence sont limitées en raison du plus faible nombre de patients (118) ce risque de transformation maligne existe. C'est pourquoi nous consacrerons également un chapitre aux PN démyélinisantes inflammatoires chroniques associées aux GM malignes et notamment au syndrome POEMS.

II.1. Polyneuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée (MGUS IgM) à activité anti-MAG.

II.1.1. Historique.

L'association entre neuropathie et GM maligne à IgM fut la première documentée (43) sans que la nature auto-immune de cette neuropathie n'ait été définie. En 1980, Latov et col. (75) ont rapporté le cas d'un patient présentant une neuropathie périphérique associée à une GM IgM κ , sans prolifération lymphoplasmocytaire médullaire. Cette PN sensitivo-motrice était d'installation très progressive, sur 11 ans. Les potentiels sensitifs et moteurs ne pouvaient être obtenus en électroneuromyographie, témoignant d'une dénervation majeure. L'examen anatomo-pathologique de la biopsie de nerf sural mit en évidence des lésions démyélinisantes prédominantes avec remyélinisation. La mise en incubation d'extrait de nerf myélinisé avec le sérum du patient entraîna une disparition complète du pic monoclonal d'IgM et une diminution significative du taux sérique d'IgM. Les résultats histologiques et immunologiques indiquaient donc que l'IgM avait une activité auto-immune dirigée contre la myéline. Il a été démontré un peu plus tard (12) que la cible antigénique de l'IgM est une glycoprotéine de la myéline, la MAG (myelin associated glycoprotein) dont nous décrivons les caractéristiques dans le chapitre II.1.6. De façon logique, la PN associée à une gammopathie monoclonale IgM à activité anti-MAG fait donc partie du groupe des polyneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques. Nous verrons cependant qu'une GM IgM peut avoir d'autres cibles antigéniques.

L'ensemble des auteurs s'accorde maintenant à différencier ces PN associées à une MGUS IgM à activité anti-MAG de celles qui n'ont pas d'activité anti-MAG et qui sont à rapprocher des PN liées aux GM IgG et IgA. (15, 24, 68, 102, 118).

De la même façon, il existe des critères cliniques, électrophysiologiques, histologiques, immunologiques et pronostiques qui les caractérisent et permettent de les séparer du groupe des PRNC (13, 109, 118, 135).

II.1.2. Présentation clinique.

La confrontation des résultats de plusieurs études cliniques (34, 102, 135) permet d'énumérer les critères suivants : il s'agit d'une PN sensitive pure ou à prédominance sensitive, d'évolution très progressive et touchant surtout les hommes de 50 à 70 ans. Initialement, les patients se plaignent surtout de paresthésies touchant l'extrémité des membres inférieurs. Ce sont les grosses fibres myéliniques qui sont atteintes de façon prédominante, ce qui explique l'ataxie sensitive fréquemment présentée par les patients. L'examen clinique met d'ailleurs en évidence un steppage à la marche, retrouve des troubles de la sensibilité profonde, une diminution de la pallesthésie distale intéressant en premier les membres inférieurs. On observe une aréflexie progressive ascendante puis généralisée. Le déficit moteur apparaît après quelques années d'évolution : il est d'abord distal, là encore d'aggravation ascendante, et ne constitue souvent qu'une gêne fonctionnelle mineure. Il s'y associe une amyotrophie des loges antéro-externes des jambes dans les formes plus évoluées. Enfin, un tremblement des membres supérieurs est fréquent (environ 50 % des cas) et constitue avec l'ataxie les deux signes cliniques caractéristiques de cette PN associée à une MGUS IgM à activité anti-MAG. L'origine du tremblement est discutée : elle semble être mixte, à la fois d'origine périphérique, liée au déficit sensitif mais également d'origine centrale par perturbation des mécanismes de rétrocontrôle cérébelleux. En effet, de façon

simplifiée, la dispersion importante de l'influx sensitif ascendant (spino-cérébelleux) pourrait perturber la capacité habituelle du cervelet à exercer un contrôle adapté sur l'information sensitive qu'il reçoit. (4).

	Smith et col. 1994 N = 18 (135)	Nobile-Orazio et col. 1994 N = 25 (102)
Age moyen de début	55,1 (40-68)	62,7 (35-85)
Sex ratio	5♂ :1♀	7,4♂ :1♀
PN sensitive ou à nette prédominance sensitive	89 % (16/18)	62 % (26/42)
Tremblement	89 % (16/18)	36 % (15/42)
Ataxie	83 % (15/18)	76 % (32/42)
Hypo ou aréflexie	83 % (15/18)	98 % (41/42)

Tableau : caractéristiques cliniques des PN associées à une gammopathie monoclonale IgM à activité anti-MAG, tirées des études de Smith et col. (135), Nobile Orazio et col. (102).

II.1.3. Critères électrophysiologiques.

Dans toutes les études réalisées pour définir les critères électrophysiologiques des PN associées à une MGUS IgM anti-MAG+, les critères d'inclusion initiaux sont ceux des PN démyélinisantes acquises et plus précisément ceux définis par le Comité Ad Hoc pour les PRNC : une diminution des vitesses de conduction motrices (VCM), un allongement des latences distales, un allongement des ondes F, des blocs de conduction moteurs (annexe 1). Cependant, plusieurs caractéristiques propres à ces PN ont pu être définies, permettant là encore de les considérer comme une entité distincte des PRNC.

D'abord, s'il existe un ralentissement des VCM. Celui-ci prédomine sur la conduction distale. Aussi les latences distales sont-elles altérées de façon plus sévère que dans les PRNC (15, 68, 100, 109). Ceci témoigne d'un processus de démyélinisation longueur dépendante, mesuré par l'index de latence terminale (ILT). Cet index est le rapport entre la VCM distale et la VCM segmentaire (mesurée à l'avant-bras aux membres supérieurs et à la jambe aux membres inférieurs).

$$ILT = [d \text{ (mm)} / LD \text{ (ms)}] \times 1 / VCM \text{ (m/s)}$$

Avec d : distance entre le point de stimulation distal et l'électrode de réception,

LD : latence distale,

VCM : vitesse de conduction motrice.

L'ILT a été calculé dans une étude (64) rassemblant 4 patients atteints d'une PN associée à une MGUS IgM anti-MAG+, 13 patients atteints de PRNC et 82 patients porteurs d'une maladie de Charcot Marie Tooth de type I. Il était inférieur ou égal à 0,25 pour 16 nerfs sur 21 (soit 76 %) dans le premier groupe, pour 3 nerfs seulement sur 49 étudiés (soit 6 %) dans le second groupe et enfin pour 11 nerfs sur 195 étudiés (soit 6 %) dans le dernier groupe. La moyenne de l'ILT était de 0,22 +/- 0,07 pour les patients atteints de PN associée à une MGUS IgM anti-MAG+. Toujours dans ce groupe, il n'y avait pas de différence significative entre les membres supérieurs et inférieurs, il n'était retrouvé aucun bloc de conduction, et l'ILT était inférieur à 0,25 sur au moins 2 nerfs alors que chez les patients atteints de PRNC ou de CMT1, cette valeur n'était jamais < 0,25 sur plus d'1 nerf. Ces résultats confirment bien le mécanisme de démyélinisation distale, d'évolution ascendante,

d'allure symétrique, rencontré dans les PN associées à une MGUS IgM anti-MAG+, qui diffère de la démyélinisation multifocale rencontrée dans la PRNC. L'ILT est donc un paramètre électrophysiologique intéressant qui doit faire évoquer le diagnostic de PN associée à une MGUS IgM anti-MAG+ s'il est inférieur à 0,25 sur au moins deux nerfs moteurs.

Ensuite, la moindre fréquence des blocs de conduction, déjà rapportée ci-dessus, est le second critère électrophysiologique qui distingue ces PN des PRNC (15, 109).

Enfin, il existe fréquemment une altération précoce des potentiels sensitifs, d'abord aux MI puis aux MS. Dans l'étude menée par Chassande et col. (15) visant à étudier les corrélations électrocliniques et le type d'activité anti-corps de la GM IgM, sur 26 patients anti-MAG+, 24 n'avaient plus de potentiels sensitifs aux MI (soit 92%) et 18 aux MS (soit 69%) pour une durée moyenne d'évolution de la maladie de 6,13 +/- 4 ans. Les chiffres sont similaires dans l'étude menée par Notermans et col. (109) qui ne retrouve aucun potentiel sensitif sural chez les 14 patients atteints de PN à MGUS IgM anti-MAG+ alors que celui-ci est présent chez 21 patients atteints de PRNC sur 30 testés.

Après plusieurs années d'évolution, il existe une altération de l'amplitude des potentiels moteurs, pouvant rendre les VCM non mesurables aux MI. L'EMG de détection à l'aiguille met alors en évidence une activité de repos riche, à type de fibrillations ou de potentiels lents, témoins d'une dénervation active. La perte axonale secondaire, plus tardive que dans les PRNC, se traduit par un appauvrissement en PUM au recueil à l'aiguille, avec augmentation de leur recrutement temporel.

Les caractéristiques électrophysiologiques de la PN associée à une MGUS IgM anti-MAG+ sont bien corrélées à sa présentation clinique : il s'agit d'une PN démyélinisante, symétrique et longueur dépendante, à prédominance sensitive avec démyélinisation distale prononcée, d'évolution ascendante très progressive, avec perte axonale secondaire prédominant sur les grosses fibres sensitives myéliniques des MI. Les tableaux suivants sont tirés respectivement des études de NC. Notermans(109) et B. Chassande (15). En retenant les paramètres pour lesquels les valeurs sont significativement différentes de celles trouvées dans le groupe des PRNC ou des PN associées à une GM IgM anti-MAG-, ils résument les caractéristiques électrophysiologiques de la PN associée à une MGUS IgM à activité anti-MAG+.

Résultats donnés en pourcentage	PRNC n=30	PN MAG+ n=14	Valeur de p
Augmentation des latences distales	60	75	0,05
Latences des ondes F allongées	67	50	0,03
PA sensitif distal anormal	75	94	0,01
BC possible	23	10	0,03
Dispersion temporelle	22	5	0,003
PA sensitif sural Normal/réduit/ absent	16/5/9	0/0/ 14	0,001

Tableau 1 : caractéristiques électrophysiologiques des PN liées à une GM IgM à activité anti-MAG+ en comparaison aux PRNC. Tiré de l'article de Notermans et col. (109)

	PN GM IgM MAG+	PN GM IgM MAG-	p
Critères ENMG de PRNC	100%	50%	<0,0001
VCM du SPE (moyenne en m/s)	19,8 +/-5,9 (n=21)	33,4+/-12,5 (n=1)	<0,001
Nb de nerfs SPE avec VCM<35 m/s	12/13 (92 %)	5/11 (45 %)	<0,01
Latence distale motrice du SPE (moyenne en ms)	14,4+/- 6,6 (n=20)	8,9+/-5,7 (n=11)	<0,05
VCM du nerf médian (moyenne en m/s)	31,5+/-12,8 (n=24)	39,8+/-15,4 (n=13)	NS p=0,08
Nb de nerfs médian avec VCM<40 m/s	18/25 (72%)	5/13 (38%)	<0,05
Latence distale du nerf médian (moyenne en ms)	9,8+/-5,6 (n=25)	6,8+/-3,6 (n=13)	<0,05

Tableau 2 : caractéristiques électrophysiologiques des PN liées à une GM IgM à activité anti-MAG+ en comparaison aux PN liées à une GM IgM non anti-MAG. Tiré de l'article de B.Chassante et col. (15)

Signification des abréviations : PA pour Potentiel d'Action ,
 BC pour Bloc de conduction,
 VCM pour Vitesse de Conduction Motrice,
 SPE pour nerf sciatique poplité externe,
 Nb pour nombre.

II.1.4. Biologie et examens complémentaires.

La ponction lombaire (PL) retrouve généralement une hyperprotéinorachie modérée. Dans l'étude de Chassande et col., la protéinorachie est supérieure à 0,5 g/l chez 24 patients sur 26 ponctionnés ; le taux moyen est évalué à 1,05 g/l. Les résultats sont comparables dans l'étude de Smith et col. avec une protéinorachie moyenne à 0,94 g/l (135). Il n'y a pas de réaction cellulaire.

Les examens complémentaires visent surtout à éliminer une maladie de Waldenström ou un LMNH_B. Aussi, faut-il réaliser une NFS de façon systématique, un myélogramme et une ponction biopsie osseuse (PBO), un dosage pondéral des Ig, une vitesse de sédimentation, une immunoélectrophorèse urinaire, un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

La chaîne légère de l'IgM est de type Kappa dans plus de 80 % des cas (15, 102, 135). Le taux d'IgM est autour de 7g/l (15, 118, 135).

Les résultats de la biopsie nerveuse et du dosage de l'activité auto-immune de l'IgM sont décrits dans les chapitres suivants.

II.1.5. Histologie.

La biopsie nerveuse retrouve des aspects de démyélinisation-remyélinisation avec perte axonale secondaire d'importance variable. La démyélinisation puis la perte en fibres myéliniques intéressent les fibres de plus gros calibre. La remyélinisation se traduit par des aspects en bulbes d'oignons. Il n'y a pas ou peu d'infiltrat inflammatoire. En microscopie électronique (me), il peut exister un aspect de décompaction des gaines de myéline, non spécifique de PN associée à une MGUS IgM anti-MAG+ mais très évocateur. Cet aspect dit de « widening of myelin lamellae » est vraisemblablement lié à une incorporation de l'IgM à la gaine de myéline.(100, 147, 154).

L'immunofluorescence (IF) directe et indirecte révèlent les dépôts d'IgM à la surface de la myéline (100, 147).

La relation de cause à effet entre la présence d'IgM à activité auto-immune anti-MAG et la démyélinisation constatée en histopathologie a été démontrée expérimentalement :

→ ainsi, l'injection intraneurale d'IgM purifiée à activité anti-MAG dans le nerf sciatique de chat induit en quelques jours des lésions démyélinisantes similaires à celles observées chez l'homme (57);

→ de même, l'injection intra-péritonéale de sérum IgM à activité anti-MAG (obtenu par plasmaphérèse chez des patients atteints de PN liée à une MGUS IgM MAG+) chez le poulet entraîne une démyélinisation préférentielle des fibres myélinisées de gros calibre et une décompaction de la myéline en me. L'IF retrouve des dépôts d'IgM sur les fibres myéliniques (141). Un groupe d'oiseaux contrôlé ayant reçu des injections intra-péritonéales de sérum IgM sans activité anti-MAG n'a pas montré de lésions histologiques comparables.

Ces expériences sont un argument supplémentaire pour séparer nosologiquement les PN associées à une MGUS IgM MAG+ des PN associées à un GM IgM sans activité anti-MAG et pour confirmer le mécanisme auto-immun des premières.

II.1.6. Immunologie : activités anti-corps de l'IgM.

L'activité anti-MAG est retrouvée chez un peu plus de 50 % des PN associées à une GM IgM (15, 102). Elle est moins fréquente dans la maladie de Waldenström et dans le LMNH (102). La MAG ou « myelin associated glycoprotein » a été identifiée par Braun et col. en 1982 (12). Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire de 100kDa présente dans la myéline non compacte. Elle semble jouer un rôle important dans les interactions entre cellule de Schwann et axone (120). Elle appartient à la superfamille des immunoglobulines et l'épitope hydrocarboné reconnu par la fraction Fab' variable de l'IgM est nommé L2-HNK1 (137, 138). Ce même épitope est porté par d'autres composants de la myéline périphérique, notamment par les glycolipides SGPG (sulfated glucuronic acid paragloboside), SGLPG (sulfated glucuronyl lactosaminyl paragloboside) et sulfatide expliquant une réactivité souvent croisée de la GM pour ces anticorps (61). Il semble cependant exister une corrélation franche entre l'activité anti-MAG / anti-SGPG de la GM IgM et l'existence d'une PN démyélinisante à prédominance sensitive, alors que l'activité anti-sulfatide est retrouvée dans un groupe plus hétérogène de neuropathies. C'est l'activité anti-MAG qui est la plus spécifique des PN démyélinisantes associées à une MGUS IgM. En effet, dans l'étude de Chassande et col. (15), la présence d'une GM IgM à activité anti-MAG est toujours corrélée à l'existence d'une PN démyélinisante, ce qui n'est pas le cas lorsque l'activité auto-immune de l'IgM est de type SGPG.

La microscopie confocale a permis de visualiser les anticorps IgM anti-MAG au niveau des incisures de Schmidt-Lanterman, des régions paranodales mais aussi de la membrane basale et de la région péri-axonale (42). Les anti-corps anti-MAG bloqueraient la compaction de la myéline périphérique par l'intermédiaire des molécules d'adhésion cellulaire et seraient donc à l'origine même de la démyélinisation primaire (138). La MAG est également présente dans le système nerveux central et quelques études rapportent des cas d'atteinte infra-clinique centrale (79). Les anti-corps anti-MAG se fixent préférentiellement sur la myéline périphérique, peut-être pour des raisons de phénomènes stériques (39).

L'activité anti-MAG peut être détectée par technique immuno-blot ou ELISA, avec des seuils de positivité variables en fonction des techniques donc des laboratoires. Il n'existe pas de corrélation entre le taux d'anticorps et la gravité des

symptômes présentés par le patient ou encore le pronostic de la PN (37, 102). D'ailleurs, Gabriel et col., (41) à partir de l'analyse de 8 biopsies nerveuses de patients atteints de PN liée à une MGUS IgM MAG+, retrouvent certes une corrélation inverse entre le taux des anticorps et l'expression de la protéine MAG sur les gaines de myéline, mais constatent l'absence de corrélation entre ce taux et la perte en fibres myélinisées. D'autres facteurs pathogènes ou au contraire régénératifs interviennent donc dans la physiopathologie de cette neuropathie.

Enfin, cette activité anti-MAG peut être retrouvée en l'absence de GM IgM, dans des tableaux de PRNC de forme sensitive, distale et lentement progressive, comparables à la présentation clinique et électrophysiologique des PN associées à une GM IgM anti-MAG+. Elle semble donc pouvoir précéder l'apparition de la GM (42, 140).

II.1.7. Evolution spontanée.

Elle est habituellement lentement progressive (118, 135). Tous les patients étudiés par Smith et col. (au nombre de 18) ont une aggravation plus marquée les 2 à 5 premières années d'évolution. Après une durée moyenne d'évolution de 7,4 ans, 33 % des patients ont un déficit fonctionnel marqué (c'est à dire sont incapables de marcher ou sont très invalidés par l'ataxie ou le tremblement). Dans l'étude de N.Orazio (104) réalisée à partir de 25 patients, le pourcentage d'incapacité fonctionnelle sévère (patient incapable d'effectuer seul des activités manuelles ou de se déplacer sans aide) est évalué à 16, 24 et 50% respectivement à 5, 10 et 15 ans. Il est de 42 % après une durée moyenne d'évolution de la maladie de 11,8 ans. Au cours de cette étude, 4 patients ont développé une hémopathie. Le pronostic vital des PN associées à une MGUS IgM MAG+ n'est pas lié à la neuropathie elle-même, mais au risque de transformation maligne de la GM. Parmi 53 patients porteurs d'une PN associée à une GM IgM (36), 7 ont développé une hémopathie maligne 6 mois à 8 ans après le début des troubles neurologiques. La perte de poids, la progression clinique et électrophysiologique de la neuropathie, l'augmentation du taux d'IgM doivent faire penser à une évolution de la GM IgM vers une hémopathie maligne et conduire à réaliser un bilan hématologique complet (36, 109, 118). En l'absence de signe d'aggravation, une surveillance hématologique annuelle s'impose, comme dans toute GM.

II.1.8. Traitements.

Plusieurs traitements ont été évalués, rarement dans des études en double aveugle compte tenu d'un trop petit nombre de patients mais également pour des raisons éthiques. En effet, il faut tenir compte du caractère évolutif de la PN avant de débiter un traitement parfois aux effets secondaires non négligeables. La prednisone, les échanges plasmatiques (EP), les immunoglobulines (Ig), le cyclophosphamide, le chlorambucil, la fludarabine, l'interféron α et plus récemment le Rituximab, seuls ou en association, se sont avérés efficaces dans environ 50 % des cas mais avec un effet souvent transitoire (104). De plus, les résultats de ces études sont parfois contradictoires. Ils sont résumés dans le tableau suivant qui tient compte des cohortes de patients les plus larges.

Signification des abréviations :

EP pour Echanges Plasmatiques, PCB pour Placebo.

iv pour intra-veineux, po pour per os, sem pour semaine, pdt pour pendant.

↗ pour amélioration clinique, ↔ pour stabilité clinique, ↘ pour détérioration clinique.

NC: Non Communiqué.

Auteurs	Nombre de patients	Posologie	Durée du traitement	↗ / ↔ / ↘	Durée effet de l'effet bénéfique	Taux d'IgM
EP versus Placebo (Dyck et col.1991)	11 10	2 EP/sem versus 2 PCB/sem	3 semaines	Pas de différence entre les traitements	non évaluée	NC
Immunoglobulines iv (Léger et col. 1994)	13 (4 antiMAG+)	1,6 à 2,5 mg/kg/mois	12 mois	↗ 6/10	12 mois (pas de suivi au-delà de l'étude)	NC
EP associés à cyclophosphamide iv (Blume et col. 1995)	4 (4 antiMAG+)	2 EP successifs + cyclophosphamide 1g/m ² iv mensuel	5 à 7 mois	↗ 4/4	10 à 24 mois (2 sortie d'étude à 10 mois)	NC
Chlorambucil versus EP+chlorambucil (Oksenhendler et col. 1995)	22 (17 antiMAG+) 22 (16 antiMAG+)	0,1 mg/kg/j po versus 15 EP sur 4 mois + chlorambucil à 0,1mg/kg/j	12 mois 12 mois	↗8/ ↔ 6/↘8 ↗7/↔ 8/↘7 pas d'effet supplémentaire des EP	12/15 répondeurs sont stables 4 à 7 ans après (dont 12 sont restés sous traitement)	NC
Cyclophosphamide po + prednisone (Notermans et col.1996)	11 (5 antiMAG+)	300mg/m ² /j pdt 4 jours + 40mg/m ² /j pdt 5 jours mensuel	6 mois	10 ↗ ou ↔	3 ans	↘ 3/11
Immunoglobulines iv versus interféron α avec inversion des groupes à 6 mois si inefficacité (Mariette et col. 1997)	10 (10 antiMAG+) 10 (10 antiMAG+)	1 fois 0,5 mg/kg/j pdt 6 jours puis 0,5mg/kg/j pdt 2 jours toutes les 3 sem pdt 6 mois puis toutes les 6 sem pdt 6 mois. 3MU/m ² trois fois/sem pdt 6 mois puis deux fois/sem pdt 6 mois.	12 mois 12 mois	1↗ (5 changent de groupe à 6 mois mais seul 1 s'améliore sous interféron) 9↗ (dont le patient qui a changé de groupe à 6 mois)	Stabilité clinique de 7/10 patients sous interféron à 12 mois.	↘ 2/10
Fludarabine po (Wilson et col. 1999)	4 (2 antiMAG+)	25 mg/m ² sur 5 jours mensuel	6 mois	4 ↗	4 mois à 12 mois après fin du traitement	↘ 3/4
Rituximab po (Renaud et col. 2001)	7 (7 anti-MAG+)	375 mg/m ² /sem	4 semaines	3↗/ 2↔ /2↘	12 mois	↘ 7/7

Les essais thérapeutiques ont tenu compte des différents mécanismes d'action pharmacologiques des traitements évalués :

→ les immunoglobulines iv sont susceptibles de réguler à la fois les facteurs d'inflammation cellulaire et les facteurs humoraux impliqués dans les PN associées à

une GM IgM à activité anti-MAG. Les effets secondaires sont rares, à type de douleurs articulaires, de fièvre, exceptionnellement de réaction allergique;

→ les corticoïdes ont le même mécanisme d'action mais n'ont pas fait preuve d'efficacité en monothérapie;

→ les EP, par épuration plasmatique, devraient entraîner une diminution des IgM circulantes et donc freiner l'évolution de la PN liée à la GM. S'il s'agit d'une technique réservée à certains centres, car lourde à mettre en place, elle est quasiment dénuée d'effets secondaires;

→ le cyclophosphamide, le chlorambucil, la fludarabine sont des chimiothérapies utilisées dans les hémopathies malignes (Waldenström, lymphome malin non hodgkinien de haut grade ou lymphome de bas grade), dirigées contre les lymphocytes B (L_B). En empêchant la prolifération du clone sécrétant l'IgM, ces traitements devraient permettre une diminution du taux d'anticorps circulants et donc une atténuation de leur effet délétère sur la myéline. Les effets secondaires sont cependant plus sévères, liés au risque d'insuffisance médullaire et d'immunosuppression. Ainsi, un traitement préventif de la pneumocystose par cotrimoxazol doit être délivré de façon systématique avec la fludarabine. Le cyclophosphamide augmente, quant à lui le risque de leucémie aiguë, de myélodysplasie et le risque carcinogène;

→ le rituximab (anti-CD20) agit directement sur les L_B en inhibant toute la population lymphocytaire B et ses précurseurs, et diminue là encore la production d'anticorps anti-MAG. Ce traitement est en règle générale bien toléré même si des éruptions cutanées, des nausées, une hyperthermie sont décrites;

→ l'interféron α n'apporte malheureusement pas l'amélioration initialement escomptée (89) puisqu'une étude en double aveugle, versus placebo, incluant 24 patients n'a pas confirmé de différence significative à 6 mois sur le score fonctionnel d'invalidité (90). En outre, les mécanismes d'action de l'interféron dans la PN associée à une MGUS IgM à activité anti-MAG sont mal connus. Les effets secondaires sont surtout des réactions fébriles ou cutanées au point d'injection mais aussi de type hématologique (thrombopénie, leuco-neutropénie).

En pratique, la décision de débiter un traitement doit se baser sur la sévérité de la PN, c'est à dire sur l'impotence fonctionnelle qu'elle entraîne, évaluée surtout par l'ataxie à la marche et le tremblement. Cette décision doit tenir compte de l'âge du patient, des maladies concomitantes, du risque d'effets secondaires par rapport au bénéfice attendu. Il n'y a actuellement pas de consensus mais, à la lueur des études réalisées, le chlorambucil à la posologie de 0,1 mg/kg/j sur 12 à 24 mois (111) et le cyclophosphamide oral ou iv (en association avec des EP ou une corticothérapie) (7, 108) sont les traitements les plus efficaces : dans 60 à 90 % des cas, ils permettent une amélioration ou une stabilisation clinique. Néanmoins, les risques d'effets secondaires à long terme du cyclophosphamide nous semblent devoir limiter sa prescription à 6 mois. Par ailleurs, l'efficacité des veinoglobulines et le caractère exceptionnel de leurs effets indésirables nous incitent à préconiser ce traitement en deuxième intention.

II.1.9. Diagnostics différentiels.

→ les PN associées à une GM IgM sans activité auto-immune connue ou à une autre GM constituent un groupe hétérogène, tant sur le plan clinique qu'électrophysiologique. Elles se comportent d'avantage comme des PRNC et leurs caractéristiques sont décrites dans le chapitre II.2. de cette partie;

→ les PN associées à une GM IgM avec une autre activité auto-immune de type anti-GM1, anti-GM2 ou anti-disialosyl ont des présentations cliniques et électrophysiologiques très différentes, détaillées dans le chapitre leur correspondant;

→ nous avons déjà abordé les différences électroneuromyographiques des PRNC et des PN associées à une MGUS IgM anti-MAG+, basées essentiellement sur une atteinte sensitive prépondérante et une démyélinisation distale pour les secondes. Cliniquement, les PRNC concernent des patients plus jeunes, font suite plus fréquemment à un épisode infectieux, sont plus souvent asymétriques avec une évolution par poussées ou monophasique (c'est à dire d'emblée avec un déficit sensitivo-moteur maximal) alors que l'évolution est lentement progressive dans les PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG. Les symptômes sensitifs sont en règle générale moins importants que le déficit moteur dans les PRNC et il n'est pas exceptionnel de retrouver une atteinte des paires crâniennes (109, 133). Dans les formes de PRNC sensibles, c'est logiquement l'absence de GM IgM et d'anticorps anti-MAG qui permet de poser le diagnostic;

→ certaines PN métaboliques (diabétique, urémique), toxiques médicamenteuses (amiodarone, pexid), infectieuses (VIH), paranéoplasiques (syndrome de Denny-Brown), amyloïdes ont une présentation clinique initiale proche de la PN associée à une MGUS IgM à activité anti-MAG+ mais, pour ces PN, l'électrophysiologie retrouve une atteinte axonale secondaire plus marquée et des signes de démyélinisation moins importants;

→ la maladie de Charcot Marie Tooth de type 1a est très proche, tant sur le plan clinique qu'électrophysiologique, de la PN associée à une MGUS IgM anti-MAG+. Elle atteint cependant des patients souvent plus jeunes, s'associe à un creusement de la voûte plantaire et à une atrophie de la loge antéro-externe de la jambe. On retrouve en général des antécédents familiaux puisqu'il s'agit d'une PN démyélinisante héréditaire à mode de transmission autosomique dominant. Il existe une dissociation plus marquée électro-clinique, l'ENMG mettant en évidence un effondrement homogène des VCN chez des patients peu gênés cliniquement. Il semble également qu'un ILT inférieur à 0,25 soit plus fréquent dans les PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG+. En pratique, on retrouve une anomalie génétique dans environ 80 % des cas : la plus fréquente est la duplication du gène de la protéine PMP22 sur le chromosome 17.

Dans le cadre de ces PN héréditaires démyélinisantes, il faut également évoquer le diagnostic de PN héréditaire avec hypersensibilité à la pression dont nous avons fait la description clinique dans le chapitre I.10. de la première partie. En effet, elle peut se rapprocher d'avantage encore des PN associées à une GM à activité anti-MAG dans la mesure où elle se caractérise elle aussi par une démyélinisation surtout distale. Par contre, l'existence d'un déficit moteur tronculaire associé électrophysiologiquement à un BC moteur doit permettre de différencier ces 2 entités et évoquer plutôt une PN par hypersensibilité à la pression. La mise en évidence d'une délétion du gène PMP22 sur le chromosome 17 confirme le diagnostic.

II.2. Polyneuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée sans activité anti-MAG.

En l'absence d'activité auto-immune, les neuropathies associées à une MGUS IgM ont le même profil clinique, électrophysiologique et évolutif que les PN associées à des MGUS IgG et IgA (chapitre II.3 ci-après).

La GM IgM peut également posséder d'autres activités anticorps à l'origine de tableaux cliniques maintenant bien définis (76, 136). Ainsi, de rares cas de MGUS IgM à activité anti-GM1 ont été décrits : il s'agit alors de PN à prédominance motrice ou même de véritables tableaux de neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction persistants (102, 149). L'activité auto-immune de la GM IgM peut également être dirigée contre des épitopes disialosyl communs à plusieurs gangliosides (protéines constituant la myéline périphérique) dont GD1b et GQ1b, à

l'origine d'une PN chronique ataxiante avec ophtalmoplégie, évoluant par rechutes. Cette PN est désignée par l'éponyme CANOMAD (Chronic, Ataxic, Neuropathy, Ophtalmoplegia, M-protein, Anti-Disialosyl antibodies) (155). Plus récemment encore, une activité auto-immune anti-GM2 et anti-GalNacGD1a a été mise en évidence chez deux patients qui présentaient une PN sensitive chronique, d'emblée très ataxiante avec des signes électrophysiologiques de démyélinisation diffuse (85).

La mise en évidence de ces différentes activités auto-immunes devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes moléculaires de ces PN inflammatoires démyélinisantes chroniques.

II.3. Polyneuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM sans activité anti-corps ou à une GM IgG-IgA.

Sont rassemblées dans ce chapitre les PN associées aux GM bénignes ou malignes sans activité auto-immune définie pour lesquelles se pose la question du lien effectif entre GM et PN.

Dans le myélome multiple (MM), une neuropathie est retrouvée dans 1 à 13 % des cas et beaucoup plus fréquemment dans le myélome ostéocondensant qui représente 3 % des MM (65, 67). Dans ce cas, il s'agit effectivement d'une PN démyélinisante inflammatoire chronique. Elle peut alors s'associer à des troubles endocriniens, une organomégalie, des troubles cutanés constituant le syndrome POEMS.

D'autres atteintes neurologiques périphériques sont rencontrées dans les GM malignes : des mononeuropathies, des multinévrites, des PN mixtes démyélinisantes et axonales. Les mécanismes physiopathologiques de ces atteintes nerveuses sont un peu différents, pouvant s'expliquer par une infiltration cellulaire maligne directe des nerfs périphériques ou par une hyperviscosité. Ces PN peuvent également être secondaires à une amylose ou à une cryoglobulinémie. Il s'agit alors respectivement de tableaux de PN sensitive axonale des petites fibres avec dysautonomie ou de mononeuropathie multiple douloureuse (par vascularite), donc de présentation clinique différente de celle des PN démyélinisantes chroniques, ne faisant pas partie de notre sujet (106).

La question du traitement des PN associées à une hémopathie maligne ne se pose pas puisque la découverte d'une GM maligne conduit systématiquement à une thérapeutique à visée hématologique.

En ce qui concerne les PN associées à une MGUS IgM MAG-, IgG ou IgA, elles constituent un groupe hétérogène de PN qu'il convient de séparer en deux sous-groupes : les PRNC-MGUS (pour les différencier des PRNC-I ou idiopathiques) et les PN axonales.

Dans une étude rétrospective sur 5 ans rassemblant 36 patients porteurs de MGUS, Gorson et col. (48) ont comparé un groupe de 16 patients présentant une PN axonale avec un groupe de 20 patients possédant les critères de PN démyélinisante. Dans le groupe des PN axonales, 12 patients avaient une MGUS IgG, 3 une MGUS IgM et 1 une MGUS IgA, sans activité auto-immune. La biopsie nerveuse a retrouvé des lésions axonales d'intensité variable chez les 6 patients biopsés. Sur 12 patients traités par EP, Ig iv ou corticothérapie, seuls 3 se sont améliorés. Dans le groupe des PN démyélinisantes, 16 patients avaient une MGUS IgM (dont 8 anti-MAG+) et 4 une MGUS IgG. La réponse aux traitements immunomodulateurs et notamment aux EP était significativement plus élevée dans ce groupe et concernait 11 des 16 patients porteurs d'une MGUS IgM. Cette étude confirme l'existence de deux types de PN associées aux MGUS : les PN démyélinisantes chroniques avant tout associées aux MGUS IgM et les PN axonales plus fréquemment rencontrées dans MGUS IgG et IgA. Dans une autre étude rassemblant 12 patients porteurs d'une MGUS IgG ou

IgA, les caractéristiques électrophysiologiques et cliniques du groupe étaient par contre plus proches de celles des PRNC (118).

N. Orazio (106) a récemment publié une revue de la littérature au sujet des neuropathies associées aux MGUS IgG et IgA. Dans trois séries de PN associées à une MGUS IgG comportant un total de 47 patients (22, 48, 58), environ 50 % des patients présentaient une PRNC et le reste une PN à prédominance sensitive, axonale ou mixte. L'amélioration observée sous traitement immunomodulateur intéressait avant tout les PRNC-MGUS (22). En ce qui concerne les PN associées aux MGUS IgA, seuls quelques cas ont été rapportés sans homogénéité clinique et électrophysiologique qui permette d'en faire une entité définie.

Le rôle pathogénique des MGUS IgG et IgA dans ces PN n'est pas établi. En effet, ces GM n'ont en règle générale pas d'activité auto-immune (37) et rares sont les cas où les biopsies surales ont révélé la présence de dépôts d'IgG ou d'IgA sur la gaine de myéline (145). En revanche, l'efficacité de traitements immunomodulateurs comme les EP ou les corticoïdes, en particulier dans les PRNC-MGUS, semble indiquer qu'il existe bien un mécanisme dysimmunitaire à l'origine de ces PN. La GM se manifeste parfois plusieurs années après la PN : peut-être faut-il ne la considérer que comme le marqueur d'un phénomène dysimmunitaire pathogène pour le nerf périphérique (106).

Quoi qu'il en soit, la mise en route d'un traitement immunomodulateur doit être réservée aux seules PRNC-MGUS et doit, en l'absence d'étude thérapeutique concluante, se limiter aux formes sévères et évolutives. Comme pour les PRNC les EP, les Ig iv, les corticoïdes sont les trois traitements privilégiés (48, 106, 132). Par ailleurs, comme déjà souligné précédemment, la découverte d'une MGUS implique une surveillance hématologique annuelle puisque le risque de transformation maligne est de 1 % par an (72).

II.4. Le syndrome POEMS.

Le syndrome POEMS est un syndrome d'atteinte multisystémique caractérisé par l'association : Polyneuropathy (PRNC), Organomégalie (hépatosplénomégalie, lymphadénopathie), Endocrinopathie (hypogonadisme, aménorrhée, gynécomastie, dysthyroïdie, diabète), M-protein (GM presque toujours IgG ou IgA à chaîne légère λ), Skin changes (hypertrichose, hyperpigmentation) (5). Certains symptômes peuvent manquer et notamment la GM qui peut apparaître plusieurs années après la neuropathie. Il peut aussi s'y associer d'autres signes cliniques : un œdème périphérique voire une anasarque, un syndrome néphrotique, une thrombocytémie, une maladie de Castelman (lymphadénopathie diffuse, hépatosplénomégalie, syndrome néphrotique) (98). Le syndrome de POEMS accompagne habituellement un myélome ostéocondensant ou un plasmocytome solitaire mais peut aussi s'associer à une GM IgG ou IgA de signification indéterminée.

La PN du syndrome POEMS est typiquement une PRNC. Elle s'associe donc à une hyperprotéïnorachie. Il existe néanmoins quelques caractéristiques électrophysiologiques un peu différentes de celles des PRNC idiopathiques (139) :

→ le ralentissement des VCM est plus important dans les territoires intermédiaires que distaux, alors que dans la PRNC, la démyélinisation est multifocale,

→ les blocs de conduction sont beaucoup moins fréquents que dans les PRNC car la démyélinisation est plus diffuse,

→ il existe une atteinte plus importante des MI dans le POEMS, avec notamment une perte axonale secondaire plus précoce à l'origine d'une diminution d'amplitude des potentiels sensitifs aux MI ou de leur disparition.

La pathogénie du syndrome POEMS et celle de sa PRNC restent mal connues. Néanmoins, il existe manifestement une forte activation du réseau des cytokines pro-inflammatoires dans ce syndrome puisque l' Interleukine 6, l'Interleukine 1 β et le TNF α (Tumor necrosis factor) y sont en concentration significativement plus élevée que dans les MM sans neuropathie (44), témoignant de l'implication des facteurs d'immunité cellulaire (surtout des monocytes et macrophages) dans cette PN.

Cette PRNC peut récupérer de façon spectaculaire au traitement du myélome ostéocondensant ou du plasmocytome associé. Actuellement, la chimiothérapie (alkylants), la corticothérapie, la radiothérapie et la chirurgie peuvent permettre d'obtenir une rémission prolongée. En l'absence d'hémopathie associée, l'évolution est plus péjorative car les traitements immunomodulateurs n'ont pas fait preuve d'une grande efficacité.

III. Les neuropathies motrices et sensitivo-motrices multifocales avec blocs de conduction persistants.

Nous avons décidé de présenter dans un même chapitre les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction persistants (NMMBC) et les neuropathies sensitivo-motrices multifocales à blocs de conduction persistants ou syndrome de Lewis et Sumner. En effet, l'individualisation de ces neuropathies s'est faite de façon très parallèle dans la mesure où leur présentation clinique est très proche (hormis le fait que l'une soit purement motrice) mais aussi car elles sont caractérisées par la même anomalie électrophysiologique, obligatoire au diagnostic : des BC moteurs persistants. Nous verrons également ce qui les sépare : les résultats de la ponction lombaire, l'histologie, l'immunologie et la prise en charge thérapeutique.

III.1. Les Neuropathies Motrices Multifocales à Blocs de Conduction persistants (NMMBC)

III.1.1. Historique.

Il s'agit de l'entité la plus récente définie au sein des polyneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes. En 1982, Lewis et Sumner (84) ont rapporté, au sein d'un groupe de 40 patients atteints de PRNC, 5 cas de neuropathies sensitivo-motrices qui se distinguaient des autres par une atteinte asymétrique, d'allure tronculaire, prédominant aux MS et, surtout, caractérisée à l'ENMG par des BC moteurs persistants c'est-à-dire retrouvés au même endroit pendant des mois, voire des années. Cette neuropathie sensitivo-motrice multifocale avec BC persistants prendra le nom de syndrome de Lewis et Sumner. Ce n'est que 4 ans plus tard que Roth et Magistris (126) décrivent le cas d'un patient qui présentait une atteinte purement motrice, débutant aux MS, associée à des fasciculations et mimant une atteinte de la corne antérieure, mais avec des anomalies de conduction motrices à l'ENMG à type de BC persistants, sans anomalie sensitive. Cette forme motrice pure de la maladie prendra l'appellation de Neuropathie Motrice Multifocale à Blocs de Conduction Persistants (NMMBC).

C'est l'équipe de Pestronk et col. (114) qui mit en évidence l'association fréquente d'anticorps anti-GM1 à ces NMMBC. Dans cette étude, les auteurs distinguaient cependant trois formes de NMM : les formes avec BC associées à des taux élevés d'anti-GM1 (positifs dans 84% des cas), les formes à prédominance distale et sans BC mais avec des anti-GM1 présents dans 64% des cas, les formes à prédominance proximale sans BC et associées à des anticorps anti-asialoGM1. A la même époque, le concept de NMMBC était remis en question : Lange et son équipe (74) considéraient que les NMMBC n'étaient qu'une forme particulière de maladie du neurone moteur, SLA comprise. Néanmoins, ils confirmaient déjà l'évolution plus rapide du déficit moteur dans les formes cliniques associant une atteinte des 1^{er} et 2^{ème} motoneurones.

Les essais thérapeutiques ont permis définitivement de distinguer les NMMBC des maladies du neurone moteur, les premières évoluant favorablement sous Ig iv ou cyclophosphamide (16, 38, 101), les secondes n'ayant toujours pas trouvé de prise en charge spécifique et efficace.

En reprenant les différentes études cliniques, nous verrons que la NMMBC se distingue des autres neuropathies dysimmunitaires chroniques par sa présentation clinique, électrophysiologique, biologique, histologique, immunologique, évolutive et enfin par sa prise en charge thérapeutique.

III.1.2. Epidémiologie et présentation clinique.

La prévalence des NMMBC n'est pas connue. Il s'agit en effet d'une pathologie rarement rencontrée en pratique clinique, beaucoup moins fréquente que les PRNC. Les critères diagnostiques actuels sont électrophysiologiques mais le diagnostic peut être évoqué sur des signes cliniques recensés à l'aide de 3 études (10, 78, 117) dont les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

	Leforestier et col.(10) n=39 (à partir de l'étude de Bouche)	Bouche et col. (78) n=24	Pouget et col. (117) n=16
Sex Ratio	3♂/1♀	5♂/1♀	3♂/1♀
Age moyen de début	47,3 ans	49,8 ans	<50 ans (63%)
Durée moyenne d'évolution	8,12 ans	9,2 ans	6 ans
Symptômes initiaux :			
Déficit moteur MS et distal	84% (33/39)	87% (21/24)	93% (15/16)
Paresthésies	17%	non	oui mais non chiffré
Douleur	10%	8%	non
Crampes	64% (25/39)	58% (14/24)	81% (13/16)
Fasciculations	72% (28/39)	70% (17/24)	75% (12/16)
Myokimies	8%	8%	0%
Amyotrophie	74% après 2 ans	62% après 1 an	NC
Déficit moteur au 1^{er} examen :			
MS	100%	100%	Prédominant/non chiffré
Unilatéral	41%	62%	
MI	56%	50%	
ROT			
abolis ou diminués	64%	70%	50%
vifs	7,6%	4%	0%
Nerfs crâniens	2%	0%	NC

La NMMBC atteint préférentiellement les hommes. L'âge moyen de début des symptômes est de 50 ans mais le diagnostic est généralement posé 7,5 ans après l'apparition des premiers signes, témoignant d'une évolution lentement progressive et insidieuse. Le déficit neurologique initial est purement moteur, monomélisque et distal dans la plupart des cas, d'allure tronculaire. Il s'y associe volontiers des fasciculations et parfois des myokimies, des crampes très souvent, plus rarement des paresthésies en début d'évolution et sans déficit sensitif objectif. Au diagnostic, l'examen clinique retrouve toujours un déficit moteur des MS, asymétrique et plus fréquent dans le territoire radial, associé secondairement à une amyotrophie surtout après un an d'évolution. Les ROT sont diminués ou abolis dans les territoires déficitaires mais quelques cas d'hyperréflexie ont été décrits, sans autre signe pyramidal associé. L'atteinte des paires crâniennes est exceptionnelle (87). La présence de signes d'atteinte bulbaire ou d'un déficit sensitif objectif sont des critères d'exclusion.

En 2000, un groupe d'experts européens (60) a élaboré de nouveaux critères diagnostiques parmi lesquels des critères cliniques, notamment destinés à l'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques (annexe 4). Néanmoins, c'est l'électrophysiologie qui doit toujours confirmer le diagnostic.

III.1.3. Critères électrophysiologiques.

Le critère électrophysiologique obligatoire au diagnostic de NMMBC est l'existence de BC partiels moteurs persistants, multifocaux, siégeant en dehors des sites habituels de compression. Ils témoignent en effet d'une démyélinisation focale du nerf moteur et se traduisent par une réduction d'amplitude ou de surface du Potentiel d'Action (PA) moteur obtenu par stimulation proximale comparé au PA moteur obtenu par stimulation distale. Nous avons déjà vu, dans le chapitre consacré aux PRNC, combien le diagnostic de BC reste discuté en terme de valeur de diminution d'amplitude ou de surface. En effet, l'amplitude du PA obtenu par stimulation proximale peut également diminuer sous l'effet d'un phénomène d'annulation de phase entre les différents Potentiels d'Unités Motrices (PUM), en l'absence de BC. Ce phénomène peut s'observer lorsqu'il y a une démyélinisation diffuse et non focale, par dispersion temporelle, mais aussi dans les lésions axonales, par inexcitabilité nerveuse à la phase aiguë ou par augmentation du nombre de PUM polyphasiques associée à une diminution globale du nombre de PUM fonctionnels à la phase chronique. Ceci explique qu'interviennent dans la définition du BC à la fois la notion de DT évaluée par la différence de durée des PA proximal et distal, et la reproductibilité du BC au cours des mois. En cas de diminution trop importante de l'amplitude du PA moteur distal ($<1\text{mV}$), l'existence d'un BC en amont ne peut par ailleurs être retenue.

Un groupe d'experts européens a proposé en avril 2000 de nouveaux critères diagnostiques pour la NMMBC et l'inclusion de patients dans des essais thérapeutiques (annexe 4). Les critères électrophysiologiques rendent obligatoire la présence d'au moins un BC défini (aux MS ou aux MI), ou au moins un BC probable dans un MS. Le BC défini correspond à une différence de surface proximale par rapport à la surface distale $>50\%$ pour les nerfs moteurs des MS et le SPE, $>60\%$ pour le nerf SPI à condition que la durée du PA proximal n'excède pas de plus de 30% celle du PA distal. Le BC probable correspond aux mêmes différences de surface mais pour une DT plus importante avec une différence de durée du PA proximal $>30\%$ de celle du PA distal.

La recherche des BC doit s'effectuer par stimulation étagée, jusqu'au creux sus-claviculaire aux MS où il est parfois difficile de réaliser une stimulation supramaximale. La température cutanée doit être maintenue à plus de $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ afin d'améliorer leur détection.

Les BC sont en général mis en évidence dans les territoires nerveux déficitaires mais on les retrouve aussi dans 20% des cas au niveau de territoires nerveux indemnes cliniquement (10). Ils sont donc plus fréquents aux MS et mis facilement en évidence au niveau des nerfs médian et cubital, aux avant-bras. Ils sont cependant aussi retrouvés au niveau des nerfs SPE et SPI aux MI (10, 17, 103).

Il peut s'y associer d'autres anomalies de la conduction motrice témoignant d'une démyélinisation, prédominant sur les nerfs qui sont le siège de BC avec : une diminution des VCM, un allongement modéré des latences distales motrices, un allongement ou une disparition des ondes F, une dispersion temporelle (10, 17, 78, 103). Ces anomalies ne sont en aucun cas comparables en terme de fréquence et d'importance à celles décrites dans les PRNC.

Une autre caractéristique typique des NMMBC est l'absence d'anomalie des potentiels sensitifs, notamment sur les nerfs mixtes présentant pourtant une atteinte de leur contingent moteur, même si l'on peut admettre une légère diminution de leur amplitude au fur et à mesure de l'évolution (78). C'est ce qui différencie les NMMBC des PRNC à expression motrice prédominante ou du syndrome de Lewis et Sumner.

L'EMG à l'aiguille enregistre des fasciculations fréquentes au repos ainsi que des potentiels de fibrillation, uniquement dans les territoires cliniquement et/ou

électrophysiologiquement atteints (78). A l'effort, les PUM sont de grande amplitude et même géants dans 50% des cas (78), avec des tracés globalement appauvris et un recrutement temporel en contraction maximale. Ces tracés typiquement neurogènes sont le plus souvent limités aux territoires tronculaires cliniquement déficitaires ou présentant des BC. En aucun cas il n'est mis en évidence d'atteinte neurogène diffuse comme dans les maladies du motoneurone, et notamment les muscles d'innervation bulbaire sont toujours épargnés.

III.1.4. Aspects biologiques.

Les examens sanguins de routine sont normaux hormis une augmentation modérée des CPK parfois décrite. L'immunoélectrophorèse des protéines sériques est en règle générale normale. Cependant, des cas exceptionnels de NMMBC associés à une GM IgM à activité anti-GM1 ont été décrits (102).

L'examen cytochimique du LCR est normal dans plus de 70% des cas. Il peut mettre en évidence une hyperprotéinorachie qui ne dépasse pas 1g/l (10, 78, 119).

Les résultats de la biopsie nerveuse et du dosage des anticorps anti-GM1 sont décrits dans les chapitres suivants.

III.1.5. Aspects histopathologiques.

Dans la majeure partie des cas, les biopsies de nerf sensitif sont normales. Elles peuvent néanmoins retrouver des aspects de dégénérescence axonale modérée et/ou de lésions démyélinisantes et remyélinisantes (10, 78). Corse et col. (19) ont rassemblé les résultats de 11 biopsies de nerf sensitif réalisées chez des patients atteints de NMMBC. Ils ont mis en évidence une augmentation modérée des fibres axonales de gros calibre faiblement myélinisées, associée à des bulbes d'oignons miniatures, et des cellules de Schwann surnuméraires témoignant d'un processus de démyélinisation-remyélinisation. En revanche, ce processus n'était jamais expansif et en aucun cas associé à un infiltrat inflammatoire comme cela se voit dans les PRNC. Ces résultats confirment la possible diffusion du processus pathogène aux fibres sensibles, tout comme l'électrophysiologie peut mettre en évidence une dégénérescence axonale des fibres sensibles au cours de l'évolution des NMMBC. Néanmoins, ils ne sont pas compatibles avec un processus de démyélinisation primaire des nerfs sensitifs.

En raison du pronostic fonctionnel lié au prélèvement, aucune étude neuropathologique n'a été réalisée de façon systématique au niveau des nerfs moteurs touchés. Kaji et col. (62) ont cependant rapporté les résultats histopathologiques d'une biopsie de nerf moteur réalisée à proximité d'un site de BC chez un patient atteint d'une NMMBC. Le prélèvement a été réalisé au niveau du plexus brachial en amont du BC, localisé par stimulations nerveuses péropératoires. L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence des lésions importantes de démyélinisation-remyélinisation, associées à un oedème périneural sans signe inflammatoire, ce qui confirme la démyélinisation focale et sélective des nerfs moteurs dans la NMMBC. Cette atteinte de prédilection des nerfs moteurs pourrait s'expliquer par une composition différente de la gaine de myéline sensitive, notamment en céramides (110), qui échappe ainsi au processus immuno-pathologique.

III.1.6. Aspects immunologiques.

La pathogénie de la NMMBC n'est pas connue mais il existe beaucoup d'arguments en faveur d'un processus dysimmunitaire, ne serait-ce que l'amélioration neurologique sous traitements immunomodulateurs.

La présence d'anticorps antigangliosides de type GM1 dans la NMMBC a été décrite pour la première fois par Pestronk et col. (114). Les gangliosides sont présents dans tout l'organisme mais sont particulièrement concentrés dans le système nerveux. C'est le disaccharide terminal des GM1, Gal(β 1-3)GalNAc, qui est la cible antigénique la plus fréquente. Cet épitope est partagé par d'autres gangliosides mais aussi par les récepteurs de plusieurs toxines bactériennes. Ainsi, le ganglioside GM1 est-il le principal ligand de la toxine cholérique. Les gangliosides ont aussi des caractéristiques structurales similaires aux lipopolysaccharides bactériens. Ainsi, une grande partie du répertoire d'auto-anticorps naturels dirigés contre les bactéries encapsulées l'est directement contre les GM1. Ceci explique également que l'on puisse retrouver des anticorps anti-GM1 à faible dose chez le sujet sain. Ces taux d'anticorps pourraient augmenter à la faveur de l'activation de clones de lymphocytes B échappant aux contrôles naturels (60). Aussi ces anticorps sont-ils le plus souvent des IgM polyclonales. Des taux significatifs sont retrouvés dans 50 à 80% des cas selon les séries (10, 78, 103). Pestronk et col. (116) ont élaboré une nouvelle technique ELISA couplée à la recherche d'une réactivité croisée à la protéine NP-9 (macromolécule de la substance blanche) qui permettrait d'augmenter la sensibilité de l'examen à 85-90%.

Quoi qu'il en soit, le rôle direct des anticorps anti-GM1 dans le processus démyélinisant des NMMBC reste discuté. En effet, les résultats des études expérimentales sont contradictoires. Santoro et col. (131) ont pu reproduire un BC moteur et des lésions histopathologiques de démyélinisation sur le nerf sciatique de rat, après injection intra-neurale de sérum provenant d'un patient atteint de NMMBC avec des anti-GM1 positifs. Par contre, l'injection du sérum après adsorption des anticorps anti-GM1 n'eut aucun effet, suggérant le rôle pathogène des anticorps. En revanche, Roberts et col. (125) ont obtenu des BC moteurs distaux après transfert passif chez la souris de sérum prélevé chez des patients atteints de NMMBC, associés ou pas à une activité anti-GM1, suggérant que d'autres facteurs pathogènes sont responsables des BC.

Par ailleurs, les anticorps anti-GM1 ne sont pas spécifiques de la NMMBC puisqu'ils peuvent être positifs dans la forme axonale motrice pure du syndrome de Guillain Barré ou encore dans les maladies du motoneurone inférieur.

Cependant, il est difficile d'imaginer quels processus, en dehors de mécanismes dysimmunitaires, pourraient expliquer une démyélinisation focale des seuls contingents nerveux moteurs. En plus de la démyélinisation, il est possible que des facteurs humoraux perturbent la réorganisation des propriétés nodales lors de la remyélinisation, ou bloquent les canaux sodiques voltage dépendant au site d'altération de la barrière sang-nerf (158). La fixation d'anticorps potentiels sur l'axone dénudé pourrait aussi entraver le processus de remyélinisation (63).

La présence d'anticorps anti-GM1 est donc un argument supplémentaire en faveur d'une NMMBC lorsque les présentations clinique et électrophysiologique sont évocatrices du diagnostic. Par contre, elle ne peut expliquer à elle seule les BC observés en ENMG (il n'y a d'ailleurs aucune corrélation entre le taux d'anticorps et le degré de BC), ni préjuger de l'éventuelle sensibilité de la NMMBC aux traitements immunomodulateurs (81, 150).

III.1.7. Evolution.

L'évolution est lentement progressive comme en témoigne le délai du diagnostic, posé en moyenne 7,5 ans après le début des premiers signes. De rares cas de guérison spontanée ont été décrits (10). L'aggravation moyenne du score d'invalidité sur l'échelle des neuropathies (NIS) est de 4,2 points par an (142). Il s'agit en règle générale d'une pathologie qui n'engage pas le pronostic vital : seuls

deux cas ont évolué vers un déficit moteur progressif aboutissant au décès par atteinte respiratoire (87).

III.1.8. Traitements.

Jusqu'à aujourd'hui, seuls deux types de traitements ont fait preuve d'efficacité dans les NMMBC : le cyclophosphamide et les immunoglobulines iv.

Le **cyclophosphamide** fut le premier utilisé : des doses élevées (3g/m²) en perfusion sur 8 jours, suivies d'une prise orale à la posologie de 100-150 mg/j pendant 6 à 12 mois sont préconisées par l'équipe de Pestronk et col. et permettraient d'améliorer 50 à 80% des patients (38, 117). Nous avons déjà souligné la toxicité de ce traitement avec une augmentation du risque néoplasique pour une dose cumulative de 75 grammes. Actuellement, il semble devoir être réservé aux formes qui échappent aux Ig iv, et pour lesquelles l'aggravation neurologique a des répercussions objectives sur l'autonomie du patient. L'association du cyclophosphamide po à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j aux Ig iv semble pouvoir suffire à rétablir une réponse thérapeutique (78) et permettrait d'utiliser des doses cumulatives de cyclophosphamide moins importantes. Aucun essai prospectif n'a cependant évalué l'efficacité d'une telle association.

Le traitement par **immunoglobulines iv** fait l'unanimité. Trois essais ouverts (16, 80, 101) ont dans un premier temps mis en évidence, dans 60 à 90% des cas, l'efficacité des Ig iv à la posologie de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours. L'amélioration était constatée avec un délai moyen de 10 jours, persistant de 1 à 12 mois (16, 101). La plupart des patients se réaggravait au bout d'un mois, nécessitant des perfusions itératives.

Trois essais prospectifs en double aveugle versus placebo et en cross-over, incluant 19 patients pour le plus large (81), ont confirmé en proportion égale le bénéfice obtenu par de hautes doses d'Ig iv (2, 81, 148). L'effet favorable à long terme chez 11 patients traités régulièrement par Ig iv pendant 4 à 8 ans reste significatif sur la force musculaire et le score fonctionnel par rapport à l'évaluation pré-thérapeutique (151). Le rythme des perfusions est à définir pour chaque patient, en fonction de la réponse initiale. Une réponse favorable sous Ig iv est corrélée à l'âge jeune du patient, à l'absence de dégénérescence axonale secondaire, à un taux de CPK < 180 UI/l, à un taux élevé d'anticorps anti-GM1, à la présence de BC défini et inversement proportionnelle au nombre de muscles déficitaires (105, 150). La réponse thérapeutique est d'autant meilleure que la prise en charge thérapeutique est précoce. Il n'existe par contre pas de marqueur biologique ou électrophysiologique de l'amélioration clinique : en effet, elle n'est pas corrélée à la diminution du taux d'anticorps anti-GM1 ou du nombre de BC (17).

Nous avons déjà évoqué le mécanisme d'action des Ig qui inhibent probablement les facteurs humoraux fixés sur le site du BC. Nobuhiro Yuki et col. ont d'ailleurs démontré une inhibition des anticorps anti-GM1 par la région variable des Ig (159).

D'autres traitements, efficaces dans les PRNC, se sont avérés sans effet dans les NMMBC. C'est le cas des EP utilisés en monothérapie mais surtout de la corticothérapie qui aggrave même le déficit moteur (23, 38). L'azathioprine en association aux immunoglobulines devrait faire partie des prochains essais thérapeutiques.

III.1.9. Diagnostics différentiels.

La présentation clinique initiale peut faire confondre la NMMBC et la **Sclérose Latérale Amyotrophique** (SLA). Cependant, l'évolution de la SLA se traduit par une atteinte diffuse du 2^{ème} motoneurone, notamment bulbaire, puis par la mise en

évidence de signes pyramidaux. C'est surtout l'électrophysiologie qui permet de différencier ces deux pathologies. En effet, dans la SLA, l'étude des conductions nerveuses périphériques ne retrouve pas de signes en faveur d'une démyélinisation et notamment pas de BC. L'EMG à l'aiguille est quant à lui en faveur d'une atteinte neurogène diffuse, non strictement limitée aux territoires moteurs déficitaires et intéressant aussi les muscles d'innervation bulbaire.

Néanmoins, la différence entre la NMMBC et les autres atteintes progressives du motoneurone n'est parfois pas facile à faire. En effet, l'atteinte pyramidale peut manquer dans ces dernières, comme l'ont décrit Pestronk et col. (115) dans ce qu'ils ont nommé le **Lower Motor Neuron Syndrom** (LMNS). Ces pathologies peuvent d'ailleurs s'associer à des taux élevés d'anticorps anti-GM1 (69). Cependant, le déficit moteur des LMNS a une distribution diffuse, comme dans la SLA, et non réduite à une topographie tronculaire. L'ENMG retrouve une perte axonale d'aggravation progressive lors de la stimulation étagée, mais sans BC ni signe de démyélinisation. L'ENMG confirme l'atteinte neurogène diffuse et peut retrouver des signes de dénervation active au niveau de muscles indemnes cliniquement. Il est intéressant de souligner que des cas de LMNS associés à des titres élevés d'anticorps anti-GM1 se sont améliorés sous immunosuppresseurs (115) : il existe donc peut-être un continuum physiopathologique entre ces formes de LMNS et la NMMBC. Il paraît en tout cas légitime d'essayer les Ig iv et/ou d'autres immunosuppresseurs dans ces rares cas de LMNS à anticorps anti-GM1 positifs.

L'autre diagnostic différentiel à évoquer est celui de **PRNC de forme motrice** pure et asymétrique. L'électrophysiologie est marquée par des signes plus prononcés de démyélinisation diffuse avec une réduction des VCN motrices et sensibles, un allongement des LD motrices, une DT. La biopsie nerveuse confirme l'existence de lésions démyélinisantes-remyélinisantes sur le nerf sensitif, épargné dans les NMMBC. Enfin, la PL retrouve une hyperprotéinorachie souvent supérieure à 1g/l dans les PRNC.

La distinction entre la NMMBC et le **syndrome de Lewis et Sumner** (SLS), forme sensitivo-motrice de neuropathie à BC, peut être plus délicate. Nous consacrons ci-après un court chapitre à cette polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante.

III.2. Le syndrome de Lewis et Sumner (SLS).

Nous avons vu qu'il fut décrit en 1982 par Lewis et Sumner (84) qui mirent en évidence, au sein d'un groupe de 40 patients atteints de PRNC, 5 patients qui présentaient une atteinte sensitivo-motrice asymétrique, d'allure tronculaire, prédominant aux MS, et caractérisée à l'ENMG par des BC moteurs persistants.

Saperstein et col. (129) ont comparé la présentation clinique, électrophysiologique, biologique, histologique, immunologique et la réponse thérapeutique de 11 patients atteints de SLS à celles de 16 patients atteints de NMMBC, afin de caractériser au mieux le SLS :

→ sur le plan clinique, comme dans les NMMBC, le SLS touche préférentiellement les hommes, néanmoins à un âge un peu plus avancé. Au diagnostic, les symptômes évoluent depuis moins longtemps que dans le groupe des NMMBC, laissant penser que l'évolution est plus rapide. Le SLS se présente comme une mononeuropathie multiple qui débute plutôt aux MS : le déficit moteur est souvent médio-cubital et les troubles sensitifs concernent les grosses fibres myélinisées. Des douleurs neurogènes sont décrites de même qu'une atteinte des paires crâniennes. Les ROT sont diminués ou abolis dans les territoires déficitaires;

→ l'électrophysiologie retrouve des BC moteurs persistants de même topographie que dans les NMMBC. Par contre, les signes de démyélinisation sont

plus diffus et il existe de façon constante des anomalies des conceptions sensibles. L'absence de potentiel sural caractérise les 10 patients sélectionnés par Saperstein et col.;

→ la PL retrouve fréquemment une hyperprotéinorachie entre 0,5 et 1g/l, alors qu'elle est souvent normale dans les NMMBC. Les anticorps anti-GM1 sont toujours négatifs;

→ la biopsie nerveuse est en faveur de lésions chroniques de démyélinisation-remyélinisation chez tous les patients de Saperstein et col., similaires à celles retrouvées dans les PRNC, alors qu'elle est normale chez les patients atteints de NMMBC;

→ la réponse aux Ig iv est similaire dans le groupe des SLS et celui des NMMBC. En revanche, la corticothérapie améliore le SLS dans 50 % des cas à la différence des NMMBC, qu'elle aggrave.

On retiendra donc comme différences les caractéristiques suivantes, retrouvées dans le SLS et non les NMMBC : une atteinte sensible clinique, confirmée à l'ENMG et à la biopsie; des signes de démyélinisation électrophysiologiques et histopathologiques plus diffus; parfois une atteinte des paires crâniennes, une hyperprotéinurachie à la PL et l'absence d'anticorps anti-GM1; une réponse favorable aux corticoïdes.

Pour certains auteurs, le SLS n'est en l'occurrence qu'une forme asymétrique de PRNC (113); pour d'autres, une forme sensitivo-motrice de neuropathie multifocale à BC. C'est là que s'ouvre, entre autres, le débat de la classification des polyneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes et c'est peut-être la connaissance plus approfondie des mécanismes dysimmunitaires incriminés qui permettra d'y répondre.

Comme nous allons le voir dans la présentation de nos cas cliniques, les formes frontalières entre les entités que nous venons de détailler ne sont pas rares et posent le problème de leur prise en charge thérapeutique.

CAS CLINIQUES

I. Introduction.

Nous consacrons cette partie à la présentation de cas cliniques recensés à l'aide de la base de données SUSIE qui permet l'archivage des PMSI et RUM depuis 1995 dans le bâtiment neurologique. Pour chaque entité, nous présenterons une forme typique de la maladie puis discuterons, toujours à partir d'applications cliniques, de certains diagnostics différentiels ou de dossiers qui constituent manifestement des formes frontières au sein des polyneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes.

II. Polyradiculonévrites chroniques : présentation typique et diagnostics différentiels.

II.1. PRNC définie.

1993 : Monsieur C. Edmond, âgé de 68 ans, se plaint de paresthésies distales des membres inférieurs à l'origine d'une démarche ataxique. Progressivement, c'est à dire sur 12 mois, les troubles s'aggravent, deviennent douloureux et s'associent à une diminution de la force musculaire plutôt proximale, se manifestant par exemple à la montée des escaliers.

Monsieur C. n'a pas d'antécédent marquant et il ne rapporte pas d'épisode infectieux précipitant.

1994 : Le patient est examiné un an après le début des troubles. L'examen retrouve un déficit moteur distal et proximal, intéressant de façon symétrique les muscles jambiers antérieurs, triceps suraux et psoas. Sur le plan sensitif, il existe une diminution de la sensibilité distale à tous les modes. Les troubles moteurs et sensitifs épargnent les MS. Les ROT sont diminués au niveau rotulien et abolis au niveau achilléen. Il n'y a pas de signe de dysautonomie.

La ponction lombaire trouve une protéinorachie élevée à 0,78 g/l sans anomalie de la cytologie ni de la glycorachie. La recherche d'une GM et le bilan systématique réalisé dans les PRNC sont négatifs.

L'ENMG permet définitivement de poser le diagnostic de PRNC puisqu'il retrouve au MS droit sur les nerfs médian et cubital des VCM diminuées à l'avant-bras respectivement de 37 m/s et 38 m/s ($N > 48$ et 50 m/s), des LD allongées à 5,2 ms et 4,1 ms ($N < 3,7$ et 3,2 ms), des latences des ondes F allongées, traduisant une démyélinisation proximale avec des valeurs respectives de 44,4 ms et 45 ms ($N < 31$ et 33 ms). Ces résultats remplissent les critères électrophysiologiques définis par l'AAN pour le diagnostic de PRNC puisque sur 2 nerfs au moins les VCM sont inférieures à 80% de la LIN, les LD motrices sont supérieures à 125% de la LSN et les latences des ondes F sont supérieures à 120% de la LSN. Aux membres inférieurs, les potentiels moteurs ne sont pas décelables par le recueil cutané. A l'aiguille, dans le jambier antérieur droit, la réponse motrice du SPE est très désynchronisée, traduisant une DT, avec une VCM et une LD motrice évaluées à 15 m/s et 13,2 ms. Il existe enfin une dégénérescence axonale secondaire, dans la mesure où les potentiels moteurs et sensitifs ne sont pas décelables par électrodes de surface aux MI et que l'amplitude des potentiels sensitifs est globalement diminuée aux MS. Il n'est pas mis en évidence de BC. L'EMG à l'aiguille retrouve des signes abondants de dénervation active, au repos, dans les muscles cliniquement déficitaires, c'est-à-dire les JA, triceps suraux et quadriceps. En contraction volontaire, les tracés apparaissent neurogènes dans ces mêmes muscles et dans les 1^{er} interosseux. Ils sont appauvris en PUM et même simples dans les JA, traduisant une perte axonale secondaire majeure.

L'histologie nerveuse n'a pu être réalisée.

Néanmoins, le diagnostic de PRNC est retenu devant l'installation progressive d'un déficit sensitivo-moteur, symétrique, avec une hyporéflexie voire une aréflexie généralisée. Les troubles sensitifs prédominent sur les sensibilités proprioceptive et tactile. Les troubles moteurs sont distaux et proximaux. L'hyperprotéinorachie et les résultats électrophysiologiques répondent aux critères définis des PRNC. Aussi, la biopsie nerveuse ne nous semble pas être dans ce cas d'un support indispensable.

Dans un premier temps, le patient n'est pas traité en raison de la stabilité clinique qui dure 5 ans.

1999 : il existe une réaggravation neurologique manifeste, motrice et sensitive, qui concerne aussi les MS puisque le patient se plaint de paresthésies des doigts. L'examen neurologique retrouve un déficit moteur marqué sur la flexion-extension des pieds (testing global à 3/5) associé à une amyotrophie des muscles déficitaires. Il y a une apalleshésie distale, une hypoesthésie tactile en chaussettes, une aggravation de l'ataxie. Les ROT sont tous abolis aux MI. L'ENMG met en évidence essentiellement une aggravation de la perte axonale secondaire aux MS puisque les potentiels sensitifs ne sont plus retrouvés et qu'il existe une diminution d'amplitude des potentiels moteurs.

La **décision thérapeutique** consiste en la mise en route de veinoglobulines iv, d'abord à la posologie de 2 g/kg répartis sur 5 jours puis de 0,5 g/kg en cure mensuelle sur 1 journée. 7 cures sont réalisées. En raison d'une stabilité clinique, une fenêtre thérapeutique est réalisée.

2000 : il existe une réaggravation majeure des symptômes 6 mois plus tard avec un périmètre de marche limité à 100 mètres à condition d'une aide bilatérale. Les troubles de l'équilibre sont très importants. Malgré la reprise des Ig iv à la posologie mensuelle de 1g/kg pendant 4 cures, il n'y a aucune amélioration clinique. En accord avec le patient, le traitement est interrompu, d'autant que l'ENMG confirme la dégradation clinique avec une perte axonale encore plus sévère.

2002 : stabilité neurologique. L'échelle de Rankin peut être évaluée à 4.

II.2. PRNC ou Maladie de Charcot Marie Tooth axonale sporadique ?

1991 : Monsieur B. Gérald, âgé de 37 ans, présente une paralysie du SPE gauche après avoir travaillé accroupi pendant 1 journée. A l'époque, l'ENMG semble avoir mis en évidence un bloc de conduction moteur du SPE gauche au col du péroné, concordant avec la symptomatologie clinique, mais l'électrophysiologie aurait aussi retrouvé des signes de démyélinisation diffuse. En l'absence d'autre symptomatologie, le bilan étiologique n'avait pas été approfondi.

Mars 1995 : il existe une aggravation neurologique avec un déficit moteur qui intéresse les loges antéro-externes des 2 MI. Le patient ne peut plus tenir sur ses talons. La marche est ralentie. Il existe une atrophie complète des muscles pédieux. Les ROT achilléens sont abolis. Il n'est pas signalé de trouble sensitif ni d'atteinte neurologique des MS à l'examen mais le patient se plaint de douleurs des MI au niveau des pieds et d'une impression d'ébriété à la marche.

L'ENMG retrouve à l'époque un allongement diffus des latences distales motrices, prédominant aux MI, ainsi qu'un ralentissement des VCM des membres inférieurs évaluées à 30 m/s pour les nerfs SPI. Les potentiels sensitifs ne sont pas retrouvés aux MI. Les critères de l'AAN ne sont pas remplis, mais les résultats électrophysiologiques plaident pour une pathologie démyélinisante.

Mai 1995 : l'examen neurologique est superposable, hormis l'existence de troubles sudoraux des extrémités avec une hypersudation.

A la PL, la protéinorachie est augmentée à 0,67 g/l. Les anticorps anti-gangliosides sont négatifs.

Un nouvel ENMG d'évaluation est réalisé : les SPE droit et gauche ne sont pas stimulables. Il n'y a pas de réponse sensitive enregistrable aux MI. Les autres résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

	VCM (m/s)	LD motrice (ms) ou sensitive	Amplitude potentiel moteur (mV) ou sensitif (μ V)	Latence F (ms)
SPI droit	20 (LIN = 42)	7,7 (LSN = 5)	2 (LIN = 4)	NF
SPI gauche	25	13	2	NF
Médian moteur droit avant-bras	44 (LIN = 48)	4,8 (LSN = 3,7)	12 (LIN = 6)	38,9 (LSN = 31)
Médian moteur gauche avant-bras	42	5	9	41
Médian sensitif droit (2 ^{ème} doigt-poignet)		3,2	3 (LIN=10 en orthodromique)	

Les critères diagnostiques électrophysiologiques de l'AAN sont remplis puisque, aux MI, les VCM des nerfs SPI sont inférieures à 80% de la LIN et que les LD motrices des mêmes nerfs sont allongées à plus de 150% de la LSN (pour une amplitude distale du potentiel moteur inférieure à 80% de la LIN). Aux MS, nous mettons en évidence un allongement des latences des ondes F à plus de 120% de la LSN. En revanche, il existe également une perte axonale secondaire sur les contingents sensitif et moteur, prédominant aux MI. Il n'y a pas de BC. L'EMG à l'aiguille retrouve des signes de dénervation active avec des potentiels de fibrillation et des potentiels lents dans les muscles JA et Jambiers Postérieurs (JP), uniquement.

La biopsie neuro-musculaire est en faveur d'une atteinte plutôt myélinique avec une diminution du nombre de fibres nerveuses myélinisées prédominant sur les fibres de grande taille.

A ce stade, on peut considérer que les critères cliniques, électrophysiologiques, biologiques et histologiques de l'AAN pour le diagnostic de PRNC sont remplis.

Février 1996 : décision thérapeutique : une corticothérapie orale à la posologie de 1mg/kg/j est débutée.

1996-fin 1998 : stabilité clinique et électrophysiologique sous corticothérapie à posologie régressive jusqu'à 20 mg/kg/j.

Décembre 1998 : aggravation neurologique avec diminution du périmètre de marche. L'aggravation est surtout motrice, symétrique et distale, aux MI. L'ENMG confirme cette tendance avec des signes de perte axonale secondaire sur les contingents moteurs des nerfs SPI aux MI et une diminution d'amplitude des potentiels sensitifs des MS (inférieurs à 3 μ V pour les nerfs médian, cubital et radial). La PL retrouve toujours une hyperprotéinorachie à 0,82 g/l.

Décision thérapeutique : début d'un traitement par Ig iv avec une première cure de 0,4 mg/kg/j pendant 5 jours puis une cure mensuelle de 1mg/kg sur 1 journée.

Janvier 1999-Juin 2000 : 12 cures de veinoglobulines iv sont réalisées. A terme, il n'y a aucune amélioration clinique et l'ENMG est globalement superposable au précédent. En l'absence de bénéfice net, le traitement est suspendu.

Décembre 2001 : le périmètre de marche est limité à 100 mètres sans aide. Les crampes des MI sont fréquentes. Il existe une amyotrophie des muscles jambiers. Les troubles sensitifs restent distaux et prédominant aux MI avec une apallescésie des pieds et des troubles de la sensibilité profonde se manifestant toujours par une

instabilité à la marche. Les signes de dénervation se sont encore aggravés à l'ENMG puisque les potentiels moteurs et sensitifs ne sont plus retrouvés en surface aux MI.

Février 2002 : un avis est pris auprès du Docteur Maisonobe (Pitié Salpêtrière) qui évoque deux hypothèses diagnostiques : soit celle d'une PRNC à prédominance distale et à évolution lentement progressive, soit celle d'un CMT type II, axonal sporadique.

Quels arguments peut-on retenir pour un CMT II de type axonal ?

→ une gêne essentiellement motrice distale avec une amyotrophie des loges antéro-externes,

→ des crampes fréquentes,

→ des troubles sensitifs peu importants au regard de l'importance de l'altération des potentiels sensitifs, notamment aux membres supérieurs,

→ une progression très lente des symptômes,

→ l'absence de réponse thérapeutique flagrante sous corticoïdes ou Ig iv.

Quels arguments pour une PRNC ?

→ l'installation initiale assez rapide des symptômes,

→ des troubles moteurs au premier plan,

→ des signes de démyélinisation à l'ENMG initial qui remplissent les critères de l'AAN,

→ une protéinorachie augmentée à 0,82 g/l.

Les résultats de la biopsie nerveuse ne permettent pas de trancher de façon formelle pour l'une ou l'autre des hypothèses étiologiques. Dans un cas comme dans l'autre, seule l'évolution devrait permettre de trancher. Mais la pathologie évolue déjà depuis 10 ans... Aucun traitement de fond n' a été repris.

II.3. L'ENMG : la clef du diagnostic.

Avril 2001 : Monsieur R. Jean-Luc, âgé de 51 ans, est vu en consultation de neurologie pour la première fois pour des troubles sensitivo-moteurs des MI évoluant depuis 1 an, se manifestant par des paresthésies distales et une boiterie du MI gauche. Il a comme antécédent un diabète non insulino-dépendant, lié à une surcharge pondérale, traité par régime, non déséquilibré. L'examen neurologique initial confirme le déficit sensitif distal, à tous les modes, des MI. Aucun ROT n'est retrouvé. Il existe un déficit moteur asymétrique, prédominant au MI gauche, intéressant les muscles jambiers mais aussi plus proximaux, puisque les muscles fessiers et de la loge postérieure de cuisse sont également déficitaires.

La PL met en évidence une protéinorachie franchement augmentée à 1g/l, sans anomalie de la glycorachie ni réaction cellulaire ;

En l'absence de déséquilibre patent du diabète, la présentation clinique peut tout à fait évoquer une PRNC, ceci d'autant plus que la PL retrouve une hyperprotéinorachie. Néanmoins, l'ENMG permet d'emblée de récuser le diagnostic, dans la mesure où il est en faveur d'une polyneuropathie axonale des 4 membres à nette prédominance sensitive. En effet, aucun potentiel sensitif n'est retrouvé aux MI, de même pour potentiel sensitif radial droit, alors que les amplitudes des potentiels sensitifs des nerfs médians sont effondrées (2,9 μ V à droite et 1,1 μ V à gauche). Les VCM comme les LD motrices sont normales aux 4 membres. L'amplitude du potentiel moteur du nerf SPE gauche est un peu diminuée, normale pour le SPE droit et les nerfs médians. En revanche, il existe un allongement discret des latences des réponses F sur ces mêmes nerfs (59,8 ms à droite et 61,2 ms à gauche pour une valeur normale à 58 ms). La détection à l'aiguille enregistre au repos de rares fibrillations dans le JA gauche. A l'effort les tracés sont discrètement neurogènes dans les muscles distaux des membres.

Les perturbations électrophysiologiques ne sont donc pas en faveur d'une PRNC. Même si l'allongement discret des ondes F aux MI pouvait évoquer une PN diabétique, les autres anomalies ne sont pas spécifiques d'une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale diabétique dans la mesure où l'on constate une nette prédominance des perturbations sensibles chez notre patient, mais surtout en raison de l'aggravation très rapide des troubles alors qu'il n'y a pas de déséquilibre des glycémies. Le bilan systématique des PN axonales reste néanmoins négatif.

La biopsie neuro-musculaire trouve une importante diminution des fibres myélinisées de tous calibres avec des aspects de dégénérescence axonale qui intéressent aussi les fibres amyéliniques. Il n'y a pas de démyélinisation segmentaire, et les signes de remyélinisation sont très rares. Le muscle est le siège d'infiltrats inflammatoires évocateurs de myosite.

Décembre 2001 : l'aggravation neurologique se poursuit sous forme de dysesthésies douloureuses des MI mais aussi du thorax, d'une paraparésie et de troubles dysautonomiques à type de dysérection. Le diabète n'est toujours pas déséquilibré. Pour la première fois, le patient décrit l'existence d'un syndrome sec oculaire et buccal orientant le diagnostic vers un syndrome de Sjögren.

Les critères diagnostiques proposés par le Comité Européen du syndrome de Sjögren sont rassemblés (4 critères sur 6) :

- symptômes oculaires,
- symptômes buccaux,
- test de Shirmer positif,
- scintigraphie des glandes salivaires positive.

(→ la biopsie des glandes salivaires n'est pas spécifique. Les anticorps anti SSA et SSB sont négatifs)

L'absence de manifestations articulaires, la négativité du bilan auto-immun et la normalité du scanner thoraco-abdominal ont permis de confirmer le diagnostic de syndrome de Sjögren primitif (SSP). Une revue rapide de la littérature confirme que la fréquence des neuropathies périphériques dans le SSP est estimée entre 20 et 30%. Les PN à prédominance sensitive ou sensibles pures sont les plus fréquentes et l'ENMG conclut en effet à une atteinte axonale prédominante sur les fibres sensibles. La PL peut tout à fait retrouver une protéinorachie élevée et il n'est pas rare de retrouver une atteinte musculaire infraclinique à la biopsie (73).

Février 2002 : Proposition thérapeutique : en raison du diabète sous-jacent, un traitement par cures mensuelles d'Endoxan iv est préféré à la corticothérapie. Nous avons constaté une amélioration des douleurs neurogènes mais jusque là aucune amélioration patente du déficit sensitivo-moteur ni des paramètres électrophysiologiques.

Ce cas clinique est l'illustration d'une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale dysimmunitaire dont la présentation initiale pouvait faire évoquer le diagnostic de PRNC. C'est l'ENMG qui a permis de récuser le diagnostic de PN inflammatoire démyélinisante chronique et de poursuivre le bilan étiologique vers les causes de PN axonale à prédominance sensitive.

III. PN associées aux gammopathies monoclonales.

III.1. PN associée à une GM bénigne IgM à activité anti-MAG+.

Septembre 2002 : Monsieur B. Raymond, âgé de 70 ans, est adressé en neurologie en raison de troubles sensitifs évoluant depuis moins d'un an à type de paresthésies distales d'évolution ascendante en chaussettes puis en bottes, intéressant également les doigts depuis un mois.

L'examen neurologique met en évidence une diminution de la sensibilité épicrotique distale des MI, ainsi que des troubles sensitifs profonds se traduisant par une ataxie. On constate également une abolition des ROT achilléens et un tremblement des extrémités aux MS. Le patient décrit quelques crampes mais il n'y a pas de déficit moteur.

La PL retrouve une hyperprotéïnorachie à 1,3 g/l peut être un peu surévaluée en raison d'une glycorachie augmentée à 1,38 g/l. Le bilan biologique ne met pas en évidence de diabète mais il y a une GM peu importante de type $\mu_2\kappa_2\lambda_5$.

L'ENMG est en faveur d'une polyneuropathie démyélinisante à prédominance distale remplissant aussi les critères électrophysiologiques de PRNC :

→ aux MI, en réception cutanée, aucun potentiel sensitif ou moteur n'est recueilli;

→ aux MS, les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

	VCM (m/s)	LD motrice (ms) ou sensitive	Amplitude potentiel moteur (mV) ou sensitif (μ V)	Latence F (ms)	ILT (50/LD)/VCM
Cubital moteur gauche avant-bras	43,5 (LIN=50)	4,8 (LSN=3,2)	5,2 (LIN=6mV)	41,1 (LSN=32)	0,24
Cubital gauche sensitif Vdoigt-poignet	13,1 (LIN=45)	8,4	0,9 (LIN=8)		
Médian moteur droit avant-bras	35,2 (LIN = 48)	8,8 (LSN = 3,7)	2,4 (LIN = 6)	Non retrouvée	0,16
Médian moteur gauche avant-bras	38,1	7,6	5,5	41,5 (LSN=31)	0,17
Médian gauche sensitif 2 ^{ème} doigt-poignet			Non retrouvé		

Il existe donc une démyélinisation surtout distale comme en témoignent l'allongement très important des LD motrices et une diminution des ILT, inférieurs à 0,25 sur 3 nerfs. On est également frappé par l'importance des signes de démyélinisation, en regard des symptômes essentiellement sensitifs et peu invalidants présentés par le patient. Ceci peut suggérer l'évolution lentement progressive du processus démyélinisant sous-jacent. On constate également l'altération des potentiels sensitifs, nettement plus marquée que celle des potentiels moteurs. Il faut noter que l'EMG à l'aiguille retrouve des tracés neurogènes dans les seuls muscles jambiers.

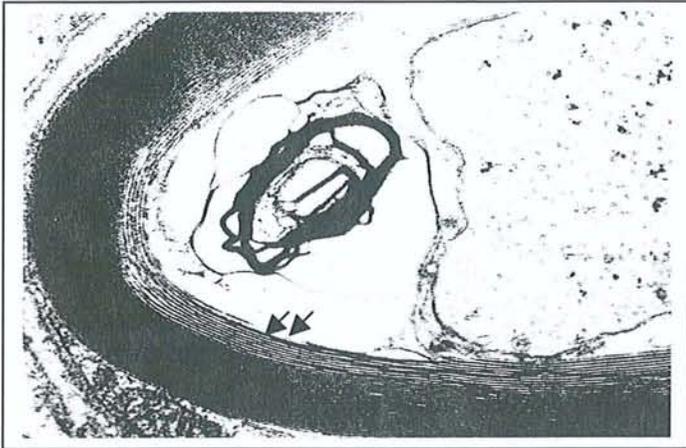
Devant l'association d'une GM à IgM à une polyneuropathie démyélinisante, le dosage des anticorps anti-MAG est demandé : il est très positif avec des IgM anti-MAG titrées à 5012 (pour un titre positif supérieur à 100).

La biopsie nerveuse du nerf musculo-cutané droit met en évidence une disparition des fibres myélinisées de tout calibre ainsi que des aspects de dégénérescence axonale, sans aspect de décompaction de la myéline. Le résultat est concordant avec l'absence de potentiel sensitif enregistrable aux MI : il existe une perte axonale secondaire qui rend difficile la mise en évidence des signes de démyélinisation. Lorsque le processus démyélinisant est encore prédominant, il est plus facile d'observer les aspects typiques de « widening of myelin lamellae »

comme sur la photographie ci-après. Néanmoins, les critères cliniques, électrophysiologiques et immunologiques suffisent dans le cas présent à poser le diagnostic de PN inflammatoire démyélinisante chronique associée à une GM IgM à activité anti-MAG+.

Le bilan de la GM IgM a été effectué en externe, avec notamment la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien qui a permis d'éliminer une maladie de Waldenström ou un LMNH sous-jacent.

Janvier 2003 : consultation de neurologie. Aggravation discrète des troubles sensitifs. **Décision thérapeutique** : instauration d'un traitement par Chloraminophène 4mg/j.



Aspect de décompaction de la gaine de myéline sur une biopsie de nerf musculo-cutané. Patient (Monsieur B. Michel) atteint d'une PN à GM IgM à activité anti-MAG+ évoluant sur un mode sensitif pur.

III.2. PN et GM bénigne à IgG : association fortuite ?

Mai 1999 : Monsieur G. André, âgé de 77 ans, est hospitalisé en neurologie devant l'apparition depuis 6 mois de paresthésies en chaussettes, associées à des fasciculations diffuses des MS, dans un contexte d'altération de l'état général avec amaigrissement de 12 kg en 3 ans. Ses antécédents sont sérieux : lobectomie supérieure droite pour un adénocarcinome à contingent neuroendocrine en 1996 suivie d'une radiothérapie complémentaire, hyperthyroïdie traitée, hernie hiatale sévère, infarctus du myocarde apical.

L'examen neurologique initial retrouve un déficit sensitivo-moteur à prédominance distale des 4 membres. Il y a une hypopallesthésie distale. Il existe effectivement des fasciculations diffuses des membres supérieures et de la langue, sans signe d'irritation pyramidale. Les ROT sont présents et symétriques. Il n'y a pas d'anomalie des paires crâniennes.

L'ENMG est en faveur d'une polyneuropathie symétrique axonale, sensitivo-motrice (à prédominance sensitive) et longueur dépendante. En effet, les amplitudes des potentiels moteurs sont diminuées aux MI et normales aux MS ; les amplitudes des potentiels sensitifs sont diminuées aux 4 membres et on ne retrouve pas les potentiels saphène externe gauche et musculo-cutané droit. L'EMG à l'aiguille met en évidence des tracés neurogènes dans les muscles JA en activité volontaire. Il n'y a pas de signe de dénervation des muscles d'innervation bulbaire, enregistrés de façon attentive en raison des fasciculations.

Le bilan biologique révèle l'existence d'une GM à IgG et chaînes légères $\kappa_2\gamma_2$. Les examens permettent d'éliminer un myélome ou un plasmocytome sous-jacent.

La PL est à considérer comme normale (protéinorachie à 0,5 g/l). Le bilan thyroïdien est sans particularité. En raison de l'antécédent de néoplasme à composante neuroendocrine, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et le dosage des anticorps anti-neuronaux sont réalisés : ils sont normaux. Enfin, la recherche d'anticorps antigangliosides, anti-sulfatides, anti-MAG et anti-myéline est négative.

La biopsie nerveuse observe une diminution des fibres myélinisées de tous calibres, avec quelques aspects de remyélinisation, sans infiltrat inflammatoire. Il n'y a pas de décompaction de la myéline ni d'aspect de démyélinisation segmentaire et, au total pas d'argument pour une PN purement démyélinisante.

Décision thérapeutique : traitement d'essai par Chloraminophène 2 cp/j.

Octobre 1999 : stabilité clinique.

Mars 2000 : progression avec ataxie sensitive et tremblement fin des extrémités. Les ROT sont toujours présents. Pas d'aggravation du déficit moteur. Le patient n'est pas revenu aux consultations de contrôle. Nous avons appris que Monsieur G. ne s'est pas aggravé sur le plan neurologique mais qu'il est décédé le 29/12/2001 dans un contexte d'amaigrissement majeur et de cachexie apparemment liés à sa dysphagie en relation avec une achalasie sur sa hernie hiatale (le patient avait refusé la pose d'une gastrostomie).

En accord avec les données de la littérature, nous n'avons donc aucune preuve de relation de cause à effet entre la GM à IgG et la PN sensitivo-motrice axonale présentées par le patient. Actuellement, un traitement est proposé dans les seules PRNC associées à une MGUS, lorsque l'évolution est rapidement défavorable.

III.3. Le syndrome POEMS.

Décembre 1992 : Madame C. Régine, âgée de 49 ans, est adressée en consultation de neurologie devant des troubles sensitifs des MI évoluant depuis 9 mois, se traduisant par une impression de peau cartonnée, de marcher sur des galets. Ils s'y associent manifestement des troubles moteurs proximaux puisque la patiente est obligée d'avoir un appui pour monter et descendre les escaliers.

Il faut noter des **antécédents** déjà nombreux, surtout **endocriniens** : des kystes ovariens bilatéraux, une masse endométriale annexielle droite opérée en 1972, une hystérectomie sur fibrome en 1992, une thyroïdectomie totale en 1992 sur goitre multihétéronodulaire évoluant par ailleurs dans un contexte de **thyroïdite** d'Hashimoto.

L'examen neurologique initial retrouve des troubles sensitifs profonds des MI, avec une démarche talonnante, un signe de Romberg instable à l'occlusion des yeux, une dysmétrie aux MI. Il s'y associe une diminution de la pallesthésie distale et une aréflexie des MI. Le testing musculaire confirme un déficit des muscles proximaux des MI. En revanche, il n'y a pas de trouble sensitif ou moteur aux MS et les ROT y sont présents.

L'ENMG rassemble tous les arguments électrophysiologiques d'une démyélinisation diffuse et tous les critères diagnostiques électrophysiologiques de la **PRNC** définis par le comité Ad'Hoc sont présents (tableau suivant) :

- la VCM est inférieure à 70% de la LIN dans trois nerfs moteurs,
- un bloc de conduction est retrouvé sur le nerf médian au niveau du segment axillo-brachial,
- la latence distale est augmentée de plus de 150% de la LSN sur trois nerfs moteurs,
- la latence de la réponse F est à plus de 120% de la LSN sur un nerf et les ondes F sont absentes sur un autre nerf.

Nerfs	VCM (m/s)	LD motrice (ms) ou sensitive	Amplitude potentiel moteur ou sensitif	Latence F (ms)
SPI moteur droit	NF	10,7 (LSN = 5)	400µV (LIN = 4mV)	NF
SPE moteur droit	21 (LIN=42)	9,2 (LSN=5)	700µV (LIN=3mV)	Non retrouvée
SPE moteur gauche	20	9,9	2mV	NF
Médian moteur droit avant-bras	33,5 (LIN = 48)	5,1 (LSN = 3,7)	3,3mV (LIN = 6mV)	NF
Médian moteur droit axillo-brachial	35,6 (LIN=52)		BC de plus de 50%	
Cubital moteur droit avant-bras	42 (LIN=50)	3,2 (LSN=3,2)	10,3mV (LIN=6mV)	48 (LSN=32,2)
Médian sensitif droit (2 ^{ème} doigt-poignet)	36 (LIN=45)	3,7	3,8µV (LIN=15µV en orthodromique)	

Il existe également une perte axonale secondaire comme en témoignent la diminution d'amplitude des potentiels moteurs et sensitifs aux MI et aux MS, mais également l'enregistrement à l'aiguille qui retrouve des signes de dénervation active abondante au repos dans les JA ainsi que des tracés neurogènes et appauvris en activité volontaire.

La PL révèle une hyperprotéinorachie à 1,7 g/l avec une glycorachie normale à 0,64 g/l, l'absence de réaction cellulaire.

La NFS retrouve une **polyglobulie** mais le bilan hématologique ne pose pas à proprement parler le diagnostic de Maladie de Vaquez.

Le diagnostic de PRNC est retenu mais un scanner thoraco-abdominal révèle la présence d'une tumeur médiastinale ;

Avril 1993 : chirurgie-éxérèse de la lésion médiastinale. L'examen anatomo-pathologique conclut à un thymome lympho-épithélial encapsulé.

L'examen neurologique est stable, hormis l'apparition d'un tremblement d'action aux MS. L'ENMG n'est pas modifié.

Décision thérapeutique : les hématologues réalisent des **saignées itératives** et une **corticothérapie orale** à la posologie initiale de 1mg/kg/j est débutée.

Avril 1994 : stabilité neurologique, électrophysiologique, hématologique. La **corticothérapie** est poursuivie à la posologie de 30 mg/j.

Janvier 1995 : aggravation neurologique depuis 3 mois, se traduisant par une majoration des troubles sensitifs et un déficit des releveurs des pieds. L'ENMG corrobore la clinique. La PL retrouve une hyperprotéinorachie à 2,8 g/l. Il existe parallèlement une altération de l'état général et la radiographie thoracique met en évidence un épanchement pleural bilatéral. Le **scanner thoraco-abdominal** confirme à la fois l'**organomégalie** et le tableau d'**anasarque** puisqu'il y a un épanchement péricardique et pleural. Il met aussi en évidence de nombreux ganglions lombo-aortiques infra-centimétriques.

La patiente est hospitalisée en hématologie. Cliniquement, il y a une **sclérodémie**, une hépatosplénomégalie, des oedèmes des paupières et des MI. L'immunoélectrophorèse retrouve pour la première fois une **GM peu importante $\alpha 2\gamma 2$** sans anomalie des immunoglobulines physiologiques. Le diagnostic de syndrome **POEMS est posé** puisqu'il existe à la fois une PRNC, une organomégalie, des troubles endocriniens (dans les antécédents), une GM et des manifestations cutanées.

La **biopsie d'une adénopathie** axillaire gauche diagnostique par ailleurs une hyperplasie angiofolliculaire avec plasmocytose en faveur d'une maladie de **Castelman** définie, associée à un syndrome POEMS.

Décision thérapeutique : corticothérapie et Endoxan iv 500mg (4 cures) puis relais par **Imurel 2mg/kg/j et Endoxan 1,5 mg/kg/j po**.

Janvier 1996 : introduction de **Stéréocyt 100 mg po 1 jour sur 2**.

Novembre 1996 : la patiente est revue en consultation neurologique. Il existe une nette amélioration neurologique surtout sur les troubles sensitifs. Le traitement comporte l'association de chloraminophène 2cp/j et disulone. Le stéréocyt a été interrompu en raison d'une leuconéutropénie.

Jusqu'en Mai 1999 : stabilité de la PRNC, de la pathologie hématologique. Le disulone est arrêté en raison d'une méthémoglobinémie secondaire au traitement. Le chloraminophène est poursuivi.

Septembre 1999 : aggravation générale. La biopsie ostéo-médullaire est en faveur d'une Leucémie Aiguë Lymphoïde de type 7, dont la patiente décèdera en **2000**.

Ce cas clinique est l'illustration parfaite d'un syndrome POEMS. L'atteinte multisystémique est complète après 3 ans d'évolution, alors que la PRNC est le mode d'entrée dans la maladie. L'ensemble des symptômes peut en effet s'installer sur plusieurs années et la PRNC peut les précéder comme leur succéder. Il est par ailleurs assez rare de réunir tous les critères de la maladie (98) et l'association à une maladie de Castelman est encore plus exceptionnelle. Enfin, on peut supposer que la LAL est malheureusement secondaire aux différents traitements immunosuppresseurs institués, même si leur indication n'était bien entendu pas discutable dans ce cas.

IV. NMMBC et formes frontières.

IV.1. NMMBC définie.

Novembre 1993 : Monsieur P. Fléo, âgé de 68 ans, est examiné en consultation de neurologie pour un déficit moteur distal du MS droit, associé à quelques phénomènes paresthésiants du pouce droit, évoluant depuis 3 mois.

L'examen retrouve au MS droit un déficit presque complet des muscles radiaux, partiel de l'extenseur commun des doigts, de l'abducteur du 5ème doigt et des interosseux, ainsi que du grand palmaire, arguments en faveur d'une atteinte tronculaire médio-radio-cubitale à l'avant-bras. Il n'y a pas de trouble sensitif objectif associé et l'examen des autres membres est normal. Les ROT stylo-radial et tricipital droits sont diminués. Il y a un tremblement distal de la main droite ainsi que des fasciculations des muscles déficitaires. Le patient décrit des crampes à l'effort comme par exemple au port de charges lourdes. Une amyotrophie des interosseux et de l'éminence Thénard est constatée.

La PL est normale avec une protéinorachie à 0,23g/l, une glycorachie à 0,72 g/l et moins de 5 cellules/mm³.

L'ENMG initial retrouve deux blocs de conduction proximaux (l'un défini et l'autre probable), entre le point d'Erb et la stimulation axillaire, sur les nerf médian et cubital droits avec une différence d'amplitude proximale par rapport à l'amplitude distale de plus de 50% et un aspect de DT sur le nerf cubital. La VCM est diminuée sur le trajet du bloc et normale par ailleurs. Les LD motrices sont un peu allongées sur ces 2 nerfs (4,15 ms pour le nerf cubital et 4,7 ms pour le nerf médian). Il n'y a pas d'anomalie des réponses sensitives. L'EMG à l'aiguille enregistre des fasciculations ainsi que des tracés neurogènes en activité volontaire dans les muscles de la main et de l'avant-bras droit, d'innervation médio-radio-cubitale. Il n'y a

pas d'atteinte neurogène plus diffuse, notamment des muscles d'innervation bulbaire.

Le dosage des anticorps anti-GM1 de type IgM est très positif.

L'installation d'un déficit purement moteur et distal du MS droit avec des fasciculations des muscles atteints cliniquement, associée à deux BC moteurs (dont un défini) en électrophysiologie, avec une PL normale et des anticorps anti-GM1 élevés font poser le diagnostic de NMMBC.

Juin 1994 : il existe une aggravation des signes cliniques puisque l'extension se fait au MS gauche avec une atteinte cubitale distale, confirmée par des tracés neurogènes enregistrés à l'aiguille dans les muscles correspondants. Il existe également une dénervation infra-clinique dans les muscles JA.

Décision thérapeutique : immunoglobulines iv 2g/kg répartis sur 5 jours, tous les mois.

Décembre 1995 : 9 cures ont été réalisées. Après chaque perfusion, le patient décrit une nette amélioration de la motricité qui persiste environ 6 semaines, permettant d'espacer les traitements.

1996-2003 : il est observé une dégradation neurologique très lente mais avec un bénéfice fonctionnel ressenti par le patient après chaque cure. Un espacement des cures s'est toujours soldé par une aggravation motrice objective. Le score de Rankin est actuellement à 3. Sur 8 muscles les plus déficitaires initialement aux MS, le score MRC moyen est passé de 3,2 à 1,4 à droite et de 3,4 à 1,6 à gauche entre 1997 et 2002. Les cures de veinoglobulines ne permettent donc pas d'empêcher un déclin moteur très progressif mais rappelons que l'étude de Taylor et col. (142), rassemblant 46 patients, a démontré que l'aggravation moyenne annuelle évaluée sur l'échelle NIS est deux fois plus importante avant traitement qu'après l'instauration d'un traitement immunomodulateur.

IV.2. Maladie du neurone moteur périphérique à anticorps anti-GM1 positifs.

Avril 1999 : Monsieur F. Robert, âgé de 72 ans, sans antécédent particulier hormis une artériopathie des MI, est pris en charge en neurologie pour un déficit moteur distal des MS associé à une amyotrophie des muscles interosseux. Les troubles se sont installés de façon progressive depuis 8 mois et ont débuté à la main droite. L'examen neurologique confirme l'existence d'un déficit purement moteur mais beaucoup plus diffus que celui décrit à l'anamnèse, intéressant les muscles intrinsèques des mains avec un testing global de 3/5 à l'échelle MRC, les muscles de l'avant-bras côtés à 4/5, les releveurs des pieds évalués à 3/5. Le déficit n'est pas de topographie tronculaire ou radiculaire. Il y a également des fasciculations bilatérales des muscles biceps, triceps, quadriceps et jambiers et une amyotrophie importante des muscles des mains. Aucun déficit sensitif n'est effectivement objectivé. Les ROT sont globalement diminués et on ne retrouve pas d'atteinte pyramidale. Il n'y a par ailleurs pas de signe d'atteinte bulbaire. L'examen général met en évidence une altération de l'état général avec un amaigrissement de 5 kg mais ne révèle pas d'autre anomalie.

L'électromyogramme en stimulo-détection est en faveur d'une polyneuropathie motrice axonale des 4 membres, avec une diminution d'amplitude des potentiels moteurs distaux (cf tableau suivant), s'accroissant au fur et à mesure que la stimulation se fait plus proximale, ne pouvant s'expliquer simplement par l'amyotrophie puisque présente essentiellement aux MS.

Amplitude des potentiels moteurs	Nerf médian droit	Nerf gauche cubital	Nerf SPE droit	Nerf SPE gauche
Stimulation au poignet	3,1 mV (LIN=6mV)	1 mV (LIN=6mV)		
Stimulation au coude :				
Sous-coude		0,5 mV		
Coude	2,3 mV	0,5 mV		
Sus-coude				
Stimulation au point d'Erb	1,9 mV	0,3 mV		
Stimulation au pied			1,4 mV (LIN=3mV)	1,9 mV (LIN=3mV)
Stimulation col péroné			1,1 mV	1,5 mV

Les latences distales motrices sont sensiblement normales (discrètement allongées pour les nerfs médians) et les VCM sont un peu ralenties, proportionnellement à la perte axonale. Il n'y a pas de BC et aucun argument pour une atteinte démyélinisante. Les potentiels sensitifs sont présents aux MS comme aux MI, d'amplitude normale pour l'âge.

L'enregistrement à l'aiguille montre une dénervation active importante avec une activité de repos à type de potentiels lents et de fibrillations dans les muscles distaux des 4 membres. En activité volontaire, les tracés neurogènes sont diffus et intéressent aussi des muscles indemnes cliniquement. Ils sont plus marqués encore dans les muscles 1^{er} interosseux droit, extenseur commun droit des doigts, opposant du pouce gauche, où la perte axonale est telle que les tracés sont simples (un seul PUM enregistré et battant à fréquence rapide). Par contre, la dénervation épargne les muscles cervicaux.

La PL met en évidence une protéinorachie à 0,94 g/l, sans autre anomalie. Le bilan biologique révèle une GM $\mu_2\kappa_2$ avec effondrement des immunoglobulines physiologiques. Le dosage pondéral des immunoglobulines est de 12g/l pour les IgM (normale de 0,4 à 2,4), de 4,19 g/l pour les IgG (normale de 6,9 à 14), et normal pour les IgA. L'immunoélectrophorèse des protéines urinaires retrouve une protéinurie de Bence Jones. La β_2 microglobuline sérique est un peu augmentée à 2,7 mg/l (limite supérieure à 2,4). La NFS est normale. Il n'y a pas d'insuffisance rénale. Le myélogramme retrouve un infiltrat lymphoplasmocytaire (31% de lymphocytes et 6% de plasmocytes) permettant de retenir le diagnostic de maladie de Waldenström.

Les anticorps anti-MAG sont négatifs, mais les anticorps anti-GM1 et anti-SGPG sont très positifs.

La biopsie neuromusculaire montre des signes de perte axonale sans signe d'atteinte des fibres myélinisées ni de remyélinisation.

Nous sommes donc dans le cadre d'une maladie du neurone moteur périphérique ou LMNS, associée à un titre élevé d'anticorps anti-GM1, comme décrit par Pestronk et col. (114). Nous aurions aussi pu inclure ce cas clinique dans les PN associées à une GM dans la mesure où l'atteinte neurologique a révélé ici une maladie de Waldenström. Gordon et col. (46) ont recensé 26 cas de maladie du motoneurone associée à une maladie lymphoproliférative (dont 3 Waldenström) mais avec 3 cas seulement d'atteinte isolée du motoneurone périphérique. Les cibles antigéniques de la GM sont soit les gangliosides GM1, la MAG ou dans un cas la SGPG, confirmant le mécanisme dysimmunitaire de l'atteinte motoneuronale. Nous rapportons d'ailleurs dans nos résultats (troisième partie) un deuxième cas de LMNS

associé à une maladie de Waldenström et des taux élevés d'IgM anti-GM1. En revanche, la particularité du cas clinique que nous avons présenté est que, pour la première fois, une GM Ig M présente une activité anticorps à la fois anti-GM1 et anti-SGPG (donc contre 2 composants myéliniques) à l'origine d'une maladie du motoneurone périphérique (149).

Octobre 1999, décision thérapeutique : plasmaphères associées à un traitement par Chloraminophène 1cp/j et à une corticothérapie orale de 30 mg/j. En raison d'un mauvais accès veineux, les EP doivent être interrompus après 8 séances, remplacés par des perfusions mensuelles d'Ig iv.

Février 2000 à Novembre 2001 : perfusion mensuelle puis toutes les 6 semaines d'Ig iv. Il existe de façon indéniable une stabilité neurologique du déficit moteur distal et la récupération d'un testing musculaire proximal presque normal. En revanche, de nombreuses complications plutôt liées au problème hématologique (embolie pulmonaire, phlébites récidivantes, septicémie) font suspendre le traitement par immunoglobulines en Novembre 2001. Le chloraminophène est diminué à la posologie d'un comprimé un jour sur deux en raison d'une leucopénie.

Novembre 2002 : discrète aggravation neurologique sur les muscles extenseurs communs des doigts et radiaux prédominant à droite. Reprise du traitement par Ig iv en discussion.

IV.3. Syndrome de Lewis et Sumner ?

Janvier 2000 : Monsieur L. Gérard, âgé de 61 ans, se rend pour la première fois en consultation de neurologie pour un déficit moteur progressif du MS droit évoluant depuis 8 mois, indolore et sans trouble sensitif patent associé. L'examen neurologique initial confirme le déficit moteur global du MS droit et n'objective en effet pas de déficit sensitif. Il retrouve des fasciculations des muscles déficitaires. Il n'y a pas d'anomalie aux autres membres mais les ROT sont abolis dans l'ensemble.

L'ENMG initial met en évidence de façon surprenante une neuropathie multiple plutôt axonale, à la fois motrice et sensitive, qui intéresse également les MI. Les résultats pathologiques sont rapportés dans le tableau suivant :

Contingents moteurs	VCM (m/s)	LD motrice (ms)	Amplitude potentiel moteur (mV)	Latence F (ms)
SPI droit maléole	37,3 (LIN = 42)	5 (LSN = 5)	1,3 (LIN = 4)	NF
SPI creux poplité			0,6	
SPI gauche mal. SPI creux poplité	35,5	4,2	1,1 0,6	NF
SPE droit cheville	41,1 (LIN=42)	3,8 (LSN=5)	0,6 (LIN=3)	NF
SPE gauche cheville	32,8	5	0,3	NF
Médian moteur droit avant-bras	43,3 (LIN = 48)	4,2 (LSN = 3,7)	3 (LIN = 6)	Non retrouvée
Médian moteur gauche avant-bras	49,1	3,2	3,7	28,9 (LSN = 31)

Contingents sensitifs	LD sensitive (ms)	Amplitude potentiel sensitif (µV)
Médian droit (2 ^{ème} doigt-poignet)	3,3	3,4 (LIN=10)
Médian gauche	3,3	5,7
Cubital droit (5 ^{ème} doigt-poignet)	2,9	1,7 (LIN=8)
Cubital gauche	2,8	2,3

Si l'atteinte est à nette prédominance axonale, on remarque cependant l'existence de ralentissements focaux et asymétriques des VCM comme au niveau du SPI et SPE gauches, du nerf médian droit à l'avant-bras. Il y a également une diminution d'amplitude du potentiel moteur à la stimulation du SPI au creux poplité de plus de 50% par rapport au potentiel obtenu par stimulation distale, en faveur d'un BC probable. Ces constatations peuvent faire discuter des lésions de démyélinisation multifocales. Il faut souligner que les blocs de conduction moteurs sont parfois très proximaux et difficiles à mettre en évidence.

L'enregistrement à l'aiguille retrouve des fasciculations et signes de dénervation active (activité de repos) dans les muscles 1^{er} interosseux, long supinateur gauche et cubital antérieur droit. En activité volontaire, les tracés sont appauvris en PUM dans les muscles déficitaires.

La PL est normale avec une protéinorachie à 0,48 g/l. Le dosage des anticorps anti GM1 est négatif de même que celui des autres anticorps anti-gangliosides.

Un bilan biologique et paraclinique complet concernant les étiologies de neuropathie sensitivo-motrice axonale multiple est réalisé : bilan dysimmunitaire, glycémie à jeun, cryoglobulinémie, enzyme de conversion de l'angiotensine, sérologie de Lyme et VIH, scanner thoraco-abdomino-pelvien. Il s'avère normal.

En revanche, les résultats de la biopsie de nerf sensitif (nerf musculo-cutané gauche) est en faveur d'une neuropathie démyélinisante. En effet, elle retrouve une diminution importante des fibres myélinisées prédominant sur les fibres de grand calibre. Il existe des signes de remyélinisation avec des fibres à gaine mince nombreuses, quelques bulbes d'oignons et des petits clusters de régénération. Les images de dégénérescence axonale sont peu nombreuses. Il n'est pas observé de phénomène inflammatoire. L'histopathologie est donc tout à fait compatible avec une PRNC et donc un syndrome de Lewis et Sumner (photographies ci-après, page 58).

Novembre 2000 : le déficit moteur se bilatéralise aux MS. En dehors de l'accentuation discrète de la perte axonale aux MI, l'ENMG est peu modifié.

Décision thérapeutique : début des immunoglobulines iv.

Juin 2001 : pas d'amélioration neurologique après 4 cures mensuelles à la posologie de 1g/kg sur une journée. Introduction d'une corticothérapie adjuvante à la posologie de 1mg/kg/j.

Août 2001 : pas d'amélioration neurologique. Arrêt des corticoïdes et poursuite des immunoglobulines à la même posologie.

Novembre 2001 à Août 2002 : aggravation neurologique majeure intéressant également les MI, asymétrique au dépens de la droite et prédominant sur la flexion-extension des pieds (testing moyen distal à 2/5 à droite). Aux MS, le testing musculaire a perdu 2 points pour les muscles distaux (testing moyen à 2/5) et 1 point pour les muscles proximaux (testing moyen à 3/5). En raison de la perte axonale majeure, encore aggravée et confirmée à l'ENMG, tout traitement immunomodulateur est interrompu.

Dans ce cas clinique, nous pouvons donc discuter le diagnostic de syndrome de Lewis et Sumner de la façon suivante :

→ la présentation clinique, et notamment un déficit moteur asymétrique débutant au MS droit puis se bilatéralisant aux 2 MS avant de concerner à terme les 4 membres, est tout à fait évocatrice. L'absence de trouble sensitif est étonnante mais les symptômes sensitifs sont en règle générale nettement au second plan comme signalé dans l'étude de Saperstein et col. (129). De la même façon, l'aréflexie généralisée constatée chez notre patient est également décrite chez 4 patients sur 11 dans cette étude;

→ l'ENMG ne retrouve qu'un BC probable et les critères diagnostiques de PN démyélinisante ne sont pas réunis(comité Ad Hoc). En revanche, nous avons vu qu'il existait au départ des ralentissements focaux et asymétriques des VCM et que les BC proximaux sont difficiles à mettre en évidence. Les amplitudes des potentiels sensitifs sont toutes diminuées aux MS et non enregistrables aux MI, ce qui est concordant aux données de la littérature (84,129);

→ le bilan biologique à la recherche des étiologies de neuropathie multiple axonale est négatif. Les anticorps anti-GM1 sont négatifs comme toujours dans la neuropathie sensitivo-motrice à bloc de conduction moteur. La protéinorachie est à 0,48 g/l, alors qu'elle est dans la littérature le plus souvent comprise entre 0,5 et 1g/l (129);

→ les résultats de la biopsie nerveuse sont les plus parlants car ils concluent à une neuropathie démyélinisante avec tous les patterns histologiques de démyélinisation et remyélinisation;

→ l'inefficacité des corticoïdes et des immunoglobulines pourrait être un contre-argument mais, malheureusement, l'amélioration sous traitement ne concerne en réalité que 50% des patients (129).

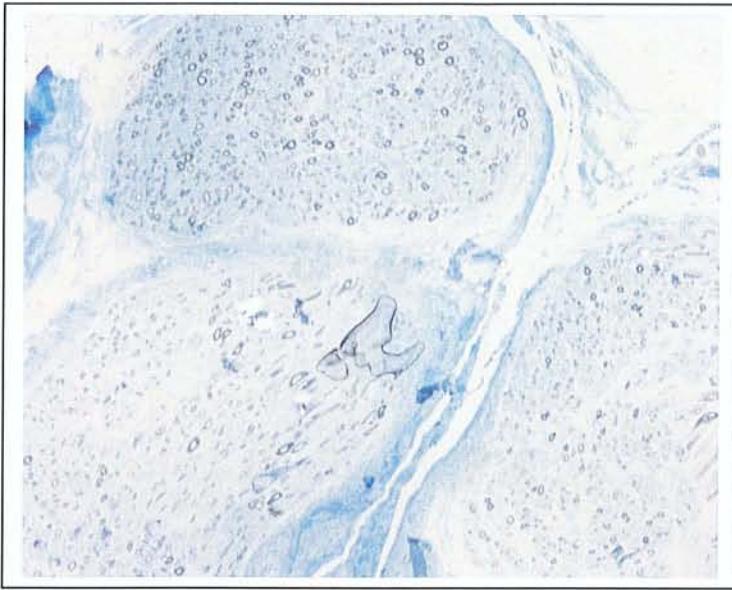


Photo n°1 :
 cette coupe permet d'individualiser 3 fascicules. Il existe une diminution variable du nombre de fibres myéliniques de gros calibre qui prédomine ici sur les fascicules inférieurs. Ceci est caractéristique d'une démyélinisation segmentaire.

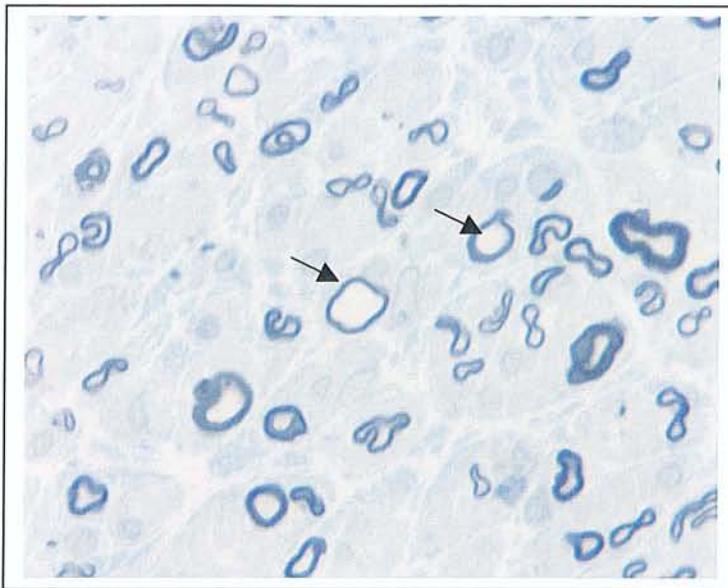


Photo n°2 :
 on met en évidence à plus fort grossissement des aspects de démyélinisation, et notamment des fibres à gaine mince.

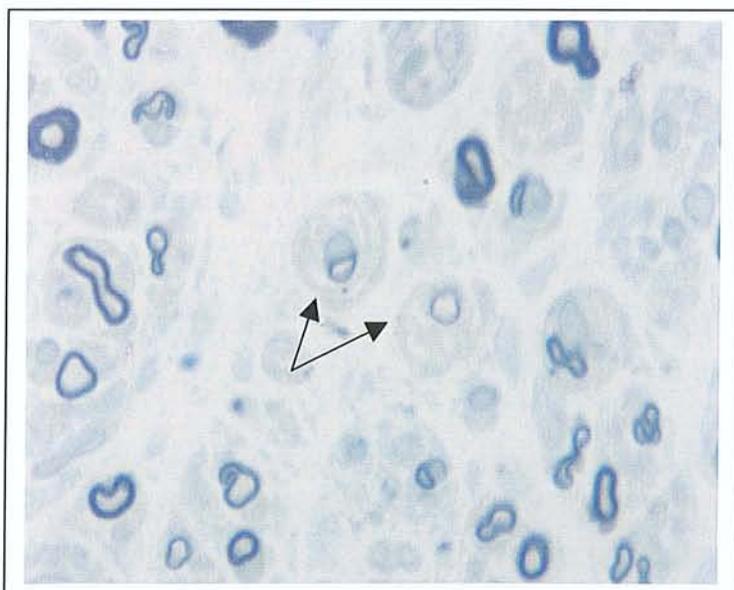


Photo n°3 :
 La prolifération des cellules de Schwann autour des fibres démyélinisées donne un aspect de bulbes d'oignons.

RÉSULTATS

I. Introduction.

A partir de la base de données SUSIE, nous avons pu réunir une liste non exhaustive de 19 dossiers de PN inflammatoires chroniques démyélinisantes (seuls les patients hospitalisés sont colligés dans SUSIE), parmi lesquels 6 cas de PRNC, 6 cas de PN associées à une GM, 6 cas de NMMBC et 1 cas de SLS. Nous incluons également dans nos résultats 3 autres patients. D'abord, 1 cas de PN associée à une GM mais ne répondant pas aux critères électrophysiologiques de démyélinisation. Ensuite, 2 cas de maladies du neurone moteur périphérique (LMNS) à anticorps anti-GM1 positifs, en raison de leur présentation clinique et de leur mécanisme dysimmunitaire très proches de ceux des NMMBC.

Pour chaque groupe, nous essaierons de voir si les présentations clinique, biologique, électrophysiologique, histologique et évolutive sont comparables à celles décrites dans la littérature.

II. Groupe des PRNC.

II.1. Présentation clinique.

	F. Yves	M. Marthe	B. Gérard	P. Bernard	C. Edmond	P. Monique
Installation des symptômes	>2 mois	1 mois	> 2mois	>2 mois	>2 mois	6 semaines subaiguë
Sexe	♂	♀	♂	♂	♂	♀
Age au diagnostic	79 ans	72 ans	42 ans	26 ans	69 ans	42 ans
Age de début	76 ans	72 ans	38 ans	25 ans	68 ans	42 ans
Syndrome infectieux précipitant	non	oui (pseudo-grippal)	non	non	non	oui (diarrhée)
Déficit sensitivo-moteur	oui	oui	oui	oui	oui	pas d'emblée
Déficit moteur :	plutôt distal des MI	proximal et distal des 4 membres	distal > proximal des MI	proximal > distal des MI	proximal et distal des MI	proximal après 3 ans d'évolution
Déficit sensitif :	troubles de la sens. profonde distale des MI	troubles de la sens. profonde au MS G	troubles de la sens. profonde distale des MI	troubles de la sens. épicrotique distale des 4 membres	troubles de la sens. profonde distale des MI	troubles sensitifs distaux des 4 membres
Atteinte symétrique	oui	oui	oui	oui	oui	oui
ROT	plutôt vifs	tous abolis	achilléens abolis	tous abolis	achilléens abolis	abolis aux MI
Douleur	non	non	non	non	oui	oui
Ataxie	oui	non	oui	non	oui	non
Paresthésies	non	oui	non	non	non	oui
Paires crâniennes	non	oui (III G puis VII D)	non	non	non	non
Fasciculations	oui	non	non	non	non	non
Evolution	progressive	à rechutes	progressive	progressive	progressive	progressive

La présentation clinique de ces 6 patients est tout à fait concordante aux données de la littérature telles que décrites dans le chapitre I.3. (première partie) sous forme de tableau, même si aucune comparaison statistique ne peut être réalisée en raison du trop petit nombre de cas.

L'âge moyen de début des symptômes est de 53 ans et les patients sont à prédominance masculine (sex ratio de 2 ♂ pour 1 ♀). Le diagnostic est en moyenne posé 1,5 ans après le début des symptômes. Un syndrome infectieux survenu le mois précédant les symptômes est retrouvé dans 1/3 de nos cas, similaire à l'étude de Mc Combe et col. (92) mais aussi de Gorson et col.(47). L'examen initial met en évidence un déficit sensitif et moteur dans 5 cas sur 6, c'est-à-dire dans plus de 80% des cas. Ce chiffre est similaire à ceux publiés par Dyck et col. (25), Barohn et col. (6), Maisonobe et col. (88). Dans 1 seul cas, les signes sensitifs sont prédominants et précèdent de 3 ans les signes moteurs (une atteinte sensitive pure est décrite dans 11 % des cas par Maisonobe et col., dans 17% des cas par Bouchard et col. (9)). Dans les autres cas, les troubles moteurs sont au premier plan, intéressant dans les mêmes proportions les muscles distaux et proximaux. Les troubles sensitifs concernent la sensibilité profonde et/ou épicritique, comme décrit par Gorson et col. (47). Dans tous les cas, l'atteinte est symétrique. Il s'agit d'ailleurs du critère clinique commun d'inclusion des études concernant les PRNC. Les ROT sont toujours diminués ou abolis sauf dans un cas où ils sont vifs mais cette exception clinique est également décrite dans l'étude de Bouchard et col.(9). Les troubles ataxiques concernent 50% de nos cas, ce qui est plus important que dans les données de la littérature mais concorde avec l'atteinte fréquente de la sensibilité profonde. Les douleurs neurogènes sont retrouvées dans 1/3 des cas, là aussi plus fréquemment que dans la littérature mais elles n'ont été recherchées que dans la moitié des études qui nous servent de comparaison (9, 25, 92). L'atteinte des paires crâniennes et l'existence de fasciculations sont peu fréquentes, retrouvées dans 1 cas sur 6, c'est à dire dans 17% des cas, ce qui correspond aux données de la littérature (6, 89). Enfin, il existe une prédominance plus marquée encore que dans la littérature des formes d'évolution progressive qui tient très certainement à notre petit nombre de cas. A noter, pour finir, que l'un de nos patients présentait dans ses antécédents une maladie de Still diagnostiquée dans l'enfance, sans signe de réévolution systémique lors du diagnostic de sa PRNC.

II.2. Présentation électrophysiologique.

Quand la présentation clinique est évocatrice d'une PRNC, c'est l'électrophysiologie qui confirme ou infirme le caractère démyélinisant de la PN et donc le diagnostic. Les anomalies électrophysiologiques, quelle que soit leur définition, sont rendues obligatoires par toutes les études qui ont cherché à élaborer les éléments diagnostiques des PRNC définies (99, 123, 127, 130). Nous avons déjà évoqué la difficulté d'élaboration de critères électrophysiologiques à la fois spécifiques et sensibles. Ainsi, nous avons vu dans le chapitre I.4. de la première partie que les critères proposés par le comité Ad Hoc de l'AAN sont très spécifiques mais que leur sensibilité n'est évaluée qu'à 60% par l'étude de Bromberg et col. (13) et 71,8% dans celle de Maisonobe et col. (88). Des critères trop spécifiques peuvent retarder le diagnostic de PRNC et donc la mise en route d'un traitement efficace. C'est pourquoi plusieurs auteurs ont proposé de nouveaux critères électrophysiologiques. Saperstein et col. (130) rendent obligatoire la présence d'anomalies pour seulement 2 des 4 paramètres définis par le comité Ad Hoc mais modifient également la définition du BC (significatif pour une réduction de l'amplitude proximale supérieure à 50% par rapport à l'amplitude distale, en l'absence de dispersion temporelle). Nicolas et col. (99), tiennent compte quant à eux, pour

l'élaboration de leurs critères électrophysiologiques détaillés dans le chapitre I.4. de la première partie, des aspects de dispersion temporelle, dont la valeur diagnostique semble au moins égale à celle des BC. Ils obtiennent ainsi une sensibilité diagnostique de 90% et une spécificité de 100%.

Parmi nos 6 patients, 4 répondaient aux critères électrophysiologiques de l'AAN lors du diagnostic de PRNC soit 66%, ce qui correspond aux données de la littérature. Par ailleurs, 5 répondaient aux critères de Saperstein et col. (F. Yves n'y répondait pas) et tous à ceux de Nicolas et col., ce qui va dans le sens d'une plus grande sensibilité des paramètres électrophysiologiques définis par ces auteurs, même si aucune conclusion ne peut être élaborée en raison de notre trop petit nombre de patients. Les potentiels sensitifs sont abolis aux MI et diminués aux MS dans 5 cas sur 6, témoignant d'une perte axonale secondaire fréquente sur les fibres myélinisées de gros diamètre. L'ILT n' a pu être calculé de façon précise, dans la mesure où certains recueils ont été réalisés à l'aiguille et parce que la distance entre le point de stimulation distale et l'électrode de recueil n'a pas toujours été relevée par l'examineur. Il ne pourra donc être comparé aux valeurs obtenues dans les PN associées aux GM IgM à activité anti-MAG+.

II.3. Biologie, immunologie, histopathologie.

	F. Yves	M. Marthe	B. Gérard	P. Bernard	C. Edmond	P. Monique
Ponction lombaire (protéinorachie)	1,15 g/l	0,8 g/l	0,67 g/l	1,79 g/l	0,78 g/l	2,2 g/l
Anticorps anti-gangliosides	négatifs	GD1b (IgG) faiblement positifs	négatifs	non faits	non faits	non faits
Histologie :		non faite			blanche	blanche
Démyélinisation	oui		oui	non		
Remyélinisation	oui		non	oui		
Lésions axonales	oui		oui	non		
Infiltrat inflammatoire	non		non	non		

La PL met en évidence une protéinorachie supérieure à 0,5 g/l pour tous nos cas, sans hypercellularité. En accord avec les données de la littérature (9, 47, 88), cet examen est très sensible et doit donc être réalisé de façon systématique devant la suspicion d'une PRNC.

Les anticorps anti-gangliosides n'ont pas été réalisés de façon systématique dans la mesure où ils sont en général négatifs dans les PRNC. La présence d'anticorps anti-GD1b chez l'une de nos patiente n'est pas significative en raison de leur faible taux. Par ailleurs, si la présence d'anticorps anti-GQ1b et GD1b de type IgM est décrite dans les PN ataxiantes avec ophtalmoplégie (155), aucune forme particulière de PRNC n'est associée à la présence d'anticorps anti-GD1b de type IgG.

Les résultats histologiques sont difficiles à analyser dans la mesure où seules trois biopsies nerveuses sont exploitables. Rappelons que les lésions de démyélinisation se caractérisent par des lésions segmentaires, avec une diminution des fibres myélinisées de gros diamètre et que les lésions de remyélinisation se traduisent par l'existence de fibres à gaine mince, de clusters de régénération et de bulbes d'oignons. Ces images de remyélinisation-démyélinisation ne concernent que 50 à 70 % des biopsies de patients atteints de PRNC (6, 9) ce qui remet actuellement en cause la réalisation systématique d'une biopsie nerveuse pour le diagnostic de PRNC.

II.4. PRNC définie, probable ou possible ?

Pour chaque patient, en fonction de la présentation clinique, des résultats électrophysiologiques, biologiques et histologiques, nous allons préciser s'il s'agit d'une forme de **PRNC définie, probable ou possible selon les critères proposés, d'une part par le comité Ad Hoc (annexe 1) et d'autre part, par Saperstein et col. (annexe 2).**

	F. Yves	M. Marthe	B. Gérard	P. Bernard	C. Edmond	P. Monique
Critères AAN :						
Cliniques :						
obligatoires :	-	+	+	+	+	+
secondaires :	+	+	+	+	+	+
d'exclusion :	+	+	+	+	+	+
Electrophysiologiques :						
obligatoires :	-	-	+	+	+	+
secondaires :	-	-	-	-	-	-
Histopathologiques :						
obligatoires :	-	NF	-	-	blanche	blanche
secondaires :	+		+	+		
d'exclusion :	+		+	+		
Ponction lombaire :						
obligatoires :	+	+	+	+	+	+
secondaires :	+	+	+	+	+	+
Forme :						
définie :	-	-				
probable :	-	-	+	+	+	+
possible :	-	-				
Critères Saperstein et col. :						
Caractéristiques cliniques :						
majeures :	-	+	+	+	+	-
mineures :	+	+	+	+	+	+
Caractéristiques paracliniques :						
Electrophysiologiques :	-	+	+	+	+	+
Ponction lombaire :						
obligatoires :	+	+	+	+	+	+
secondaires :	+	+	+	+	+	+
Histopathologiques :	+	NF	+	-	blanche	blanche
Forme clinique :						
définie :	-	+	+	+	+	-
probable :	-					-
possible :	+					+

Signification des abréviations : + veut dire que le critère est rempli, - veut dire qu'il n'est pas rempli. NF signifie non fait et la biopsie est blanche quand le prélèvement nerveux n'a pu être exploité.

En considérant les critères diagnostiques du comité Ad Hoc (annexe 1), nous faisons les constatations suivantes :

→ 2 cas sur 6 ne répondent pas aux critères diagnostiques de PRNC.

Monsieur F. Yves est exclu du diagnostic en raison d'une présentation clinique atypique puisque l'examen retrouve des ROT vifs. Rappelons qu'une « atteinte progressive ou à rechutes, sensitivo-motrice de plus d'un membre, rarement sensitive pure ou motrice pure, s'installant sur au moins 2 mois, ainsi qu'une hypo ou aréflexie des 4 membres » est obligatoire au diagnostic de PRNC tel que défini par le comité Ad Hoc. Or, nous avons vu qu'il existe dans la littérature des cas atypiques de PRNC et notamment quelques cas associés à des signes pyramidaux pour lesquels l'IRM encéphalique pouvait confirmer des lésions de démyélinisation centrale (9, 88). S'il faut éliminer dans ces cas l'existence d'une pathologie systémique et notamment une séroconversion au VIH, en l'absence d'étiologie particulière, il faut savoir que ces formes de PRNC avec atteinte pyramidale existent et en tenir compte dans l'élaboration de critères diagnostiques.

Madame M. Marthe est le second cas exclu du diagnostic, en raison de critères électrophysiologiques incomplets. L'ENMG retrouve pourtant des signes de démyélinisation tout à fait évocateurs avec des BC moteurs définis sur les nerfs médian et cubital droits à l'avant-bras, ainsi que sur le SPE droit au col, associés à un allongement significatif des latences distales sur les nerfs médians (en l'absence d'argument pour un canal carpien) et le nerf cubital gauche. Seuls 2 critères sur 4 définis par le comité Ad Hoc sont remplis, insuffisants au diagnostic positif électrophysiologique, chez une patiente dont l'évolution à rechutes, la présentation clinique et les résultats de la ponction lombaire ne font pas douter du diagnostic de PRNC. A noter qu'en utilisant les critères de Saperstein et col. (130) qui révisent à la baisse le nombre de paramètres électrophysiologiques anormaux obligatoires, cette patiente bascule dans le groupe des PRNC définies.

→ aucun cas ne fait partie des PRNC définies en raison de l'absence des critères histopathologiques exigés par le comité Ad Hoc pour ce groupe. Nous avons vu combien ces critères histopathologiques étaient discutés (6, 9, 40). Actuellement, la biopsie nerveuse est réservée aux seuls cas pour lesquels les critères cliniques, électrophysiologiques et biologiques sont discordants. Nous en tiendrons compte dans l'élaboration de nos critères diagnostiques.

En considérant maintenant les critères diagnostiques élaborés par Saperstein et col. (130), nous faisons les constatations suivantes :

→ tous nos cas sauf 1 correspondent à une PRNC et 4 cas sont des PRNC définies, tenant au fait que les critères histopathologiques et électrophysiologiques sont moins contraignants.

→ c'est pour des raisons de présentation clinique que là encore Monsieur F. Yves est exclu du diagnostic, en raison des signes pyramidaux constatés. De même, Madame P. Monique est classée dans les PRNC possibles car elle ne présente initialement que des signes sensitifs, donc des critères cliniques mineurs, qui la font rétrograder obligatoirement dans le groupe des PRNC possibles pour lesquelles le traitement est discutable. Pour Saperstein et col., seules les formes définies et probables peuvent être traitées d'emblée. Ce n'est qu'après 3 ans d'évolution que Madame P. aurait été considérée comme une forme définie de PRNC.

Il nous semble donc devoir être prudents dans l'élaboration de critères cliniques obligatoires au diagnostic de PRNC car nombre d'études soulèvent l'existence de

présentations atypiques qui risquent d'être sous-diagnostiquées et donc non traitées (9, 88, 127).

En terme d'efficacité thérapeutique, aucune étude prospective n'a été réalisée afin de chercher s'il existe une réponse thérapeutique différente entre les PRNC définies, probables ou possibles. La classification en 3 groupes différents aide cependant le clinicien dans sa démarche diagnostique et thérapeutique, c'est pourquoi nous l'adopterons dans l'élaboration de nos critères diagnostiques.

II.5. Evolution et traitement.

Il n'est bien entendu pas possible d'avoir un échantillon représentatif de l'évolution des PRNC sous traitement en raison de notre petit nombre de patients. Nos résultats sont donc simplement descriptifs. Tous les patients, sauf un, ont été traités (Madame M. Marthe est décédée par suicide 4 ans après le début de sa maladie neurologique). Les schémas thérapeutiques utilisés et l'évolution sont résumés dans le tableau suivant :

	F. Yves	B. Gérard	P. Bernard	C. Edmond	P. Monique
Rankin pré-thérapeutique	3	2	2	3	1
Traitements	lg iv en cures mensuelles de 1g/kg (08/2001 à ce jour)	corticoïdes à 1 mg/kg/j en 1996 et 1997 puis lg iv en 1998, 12 cures mensuelles à 1g/kg puis suspension thérapeutique	corticoïdes à 1mg/kg/j en 1992 puis à 0,5g/kg/j avec EP en 1993, puis idem + plaquenil (2cp/j) de 1994 à 1996 puis association plaquenil-imurel (2cp/j) de 1997 à 2001 puis suspension thérapeutique	lg iv sur 5 jours, 2g/kg, 7 cures mensuelles en 1999 puis de nouveau 4 cures en 2000 puis suspension thérapeutique	lg iv 1g/kg en cure mensuelle, 7 cures en 1999 puis suspension thérapeutique
Rankin post-thérapeutique	3	3	0	4	1
Efficacité thérapeutique	transitoire puis échappement	aucune	oui, guérison	transitoire puis échappement	Aucune mais symptômes mineurs

La cotation de l'échelle de Rankin est rétrospective et montre déjà ses limites sur ces quelques cas. En effet, pour des symptômes mineurs (Rankin 1), il semble nécessaire d'affiner l'évaluation clinique avec des échelles plus détaillées qui tiennent compte des symptômes présentés par le patient et de la cotation des déficits sensitifs et/ou moteurs. Par ailleurs, les patients atteints de PRNC sont souvent gênés par des troubles de la marche qui n'apparaissent pas dans l'échelle de Rankin, sauf au stade de perte d'autonomie sévère (stade 4). Ainsi, les patients qui peuvent marcher avec une aide unilatérale sur 500 mètres ou sur 100 mètres sont classés parmi les patients qui présentent des symptômes modérés interférant avec la vie courante (stade 3). Or, une amélioration ou une dégradation du périmètre de marche de 100 à 500 mètres (ou l'inverse) est significative en terme d'efficacité (ou d'inefficacité) thérapeutique ce qui n'est pas reflété par l' échelle de Rankin. Aucun

essai clinique à ce jour n'a validé d'échelles d'invalidité ou symptomatiques propres aux PRNC. Nous proposerons dans notre dernière partie des scores cliniques et des échelles fonctionnelles d'évaluation qui nous semblent adaptés au suivi de ces patients.

En terme de prise en charge thérapeutique, nous constatons l'utilisation en première ligne des Ig iv pour les patients dont le diagnostic a été posé plus récemment. C'est la tendance actuelle de nombre d'auteurs, mais ce traitement n'a pas fait preuve de plus d'efficacité que les corticoïdes ou les EP. Enfin, pour deux de nos patients, l'efficacité thérapeutique est transitoire, marquée par une réaggravation à l'arrêt des veinoglobulines : le risque de récurrence à l'arrêt du traitement est évalué à 66% toutes études confondues (9, 47, 55). Nous en tiendrons compte dans notre discussion pour l'élaboration de nos propositions thérapeutiques.

III. Groupe des PN associées aux GM.

Nous rassemblons volontairement dans ces résultats les cas de PN démyélinisantes et axonales associées à une GM, telles que définies dans la littérature, même si pour les dernières aucun mécanisme dysimmunitaire ne semble faire le lien entre la GM et la PN (48, 106).

III.1. Présentation clinique.

	W. Guy	B. Raymond	B. Michel	R. Michel	C. Régine	B. René	G. André
Age de début	67 ans	70 ans	59 ans	70 ans	49 ans	61 ans	76 ans
Sexe	♂	♂	♂	♂	♀	♂	♂
Installation des symptômes	> 2 mois	> 2 mois	> 2 mois	6 semaines	> 2 mois	> 2 mois	> 2 mois
Mode de début							
1. troubles sensitifs purs	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
2. troubles sensitivo-moteurs d'emblée.	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
3. symptômes des MI seuls	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non
4. symptômes des MI et MS	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Tremblements	Non	Oui (MS)	Non	Non	Non	Non	Oui (MS et MI)
Ataxie	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Hypo ou aréflexie	Achilléens absents	Achilléens absents	Diminués aux MI	Aréflexie généralisée	Abolis aux MI	Abolis aux MI	Diminués aux MI
Atteinte symétrique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
GM	IgM	IgM	IgM	IgG	IgA	IgA	IgG
Anticorps anti-gangliosides	Anti-MAG	Anti-MAG	Anti-MAG	NF	NF	NF	Négatifs
ENMG, PN démyélinisante axonale	oui	oui	oui	oui	oui	+/-	non oui

Nous mettons en évidence trois groupes de PN associées aux GM. Le premier comporte 3 patients et correspond aux PN démyélinisantes associées aux GM IgM à

activité anti-MAG. Le second comporte 3 patients et correspond aux PN démyélinisantes associées à une GM sans activité auto-immune (Monsieur B. René présente des critères électrophysiologiques mixtes axono-myéliniques et c'est la présentation clinique ainsi que l'hyperprotéinorachie à la PL qui nous font le classer dans les PRNC). Le troisième groupe correspond aux PN axonales associées à un GM sans activité auto-immune et ne comporte qu'un patient.

Il nous est bien sûr impossible de comparer nos résultats à ceux de la littérature en raison de notre petit nombre de patients. Néanmoins, on est frappé par le mode de début des PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG, qui se fait toujours sur un mode sensitif pur, différent des 3 cas de polyneuropathies démyélinisantes associées à une GM dont les symptômes initiaux sont sensitifs et moteurs, comme dans les PRNC. La présentation clinique de ces 3 patients est tout à fait similaire, caractérisée par des troubles sensitifs distaux et symétriques des MI, d'aggravation très progressive, qui intéressent surtout la sensibilité proprioceptive. Cette atteinte de prédilection des grosses fibres sensibles myélinisées est clairement établie dans la littérature (102, 109, 135). Rappelons par ailleurs qu'un tremblement fin des MS ainsi qu'une ataxie sensitive sont retrouvés dans environ 50 % des cas, en tout cas plus fréquemment que dans les PRNC (47), ce qui n'est pas flagrant dans nos résultats (PRNC idiopathiques et PRNC-associées à une GM non IgM confondues, nous avons 5 patients sur 9 qui présentent une ataxie contre 2 patients sur 3 parmi les PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG).

Par ailleurs, nos 3 patients sont de sexe masculin, ce qui va là aussi dans le sens des résultats donnés par la littérature avec un sex ratio évalué à 5♂/1♀ par Smith et col. (135) et à 7,4♂/1♀ pour Orazio et col. (104)

Nous n'avons pas de cas de PN liée à une MGUS IgM sans activité anti-MAG et ne pouvons donc pas comparer sa présentation clinique et électrophysiologique à celle de la PN associée à une MGUS IgM à activité anti-MAG. Pour mémoire, ce groupe de PN est beaucoup plus hétérogène et comporte comme pour les PN associées à une MGUS IgA ou IgG à la fois des PN démyélinisantes, axonales et axono-myéliniques (24, 106, 118).

Notons que nous n'avons aucun représentant de PRNC-MGUS puisqu'une pathologie hématologique maligne a été découverte chez les 3 patients qui présentent une PRNC associée à une GM IgG ou IgA.

Enfin, il existe effectivement une prédominance des GM à IgM, toutes PN confondues associées aux GM, comme décrit par Gosselin et col. (51) à partir d'une cohorte hautement plus significative de 65 patients.

III.2. Présentation électrophysiologique.

Parmi nos 3 patients porteurs d'une PN démyélinisante associée à une GM IgM à activité anti-MAG, tous remplissent les critères électrophysiologiques de l'AAN avec par ailleurs un seul BC mis en évidence. Les anomalies électrophysiologiques témoignant d'une démyélinisation portent essentiellement sur les LD motrices et les VCM distales, c'est-à-dire aux avant-bras et aux jambes. Ceci concorde avec les résultats de l'étude de Chassande et col. (15) qui rassemble 36 cas de PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG+ : les BC s'avèrent rares comparés à l'altération des VCM prédominante en distalité des nerfs. On peut rapprocher de ces résultats l'étude de Nicolas et col. (99) : ces auteurs ont en effet proposé de nouveaux critères électrophysiologiques pour le diagnostic des PRNC . En appliquant ces critères à 55 patients porteurs d'une PN associée à une GM IgM à activité anti-MAG, ils ont démontré que tous les remplissaient et que 70% de ces patients présentaient des signes de démyélinisation sans BC. Nous avons par ailleurs pu calculer chez nos patients l'ILT sur 9 nerfs : il s'avère inférieur à 0,25 pour 5 nerfs, témoignant en effet

d'une démyélinisation distale. En revanche, en raison du petit nombre de nerfs étudiés, nous ne pouvons effectuer de comparaison avec les résultats obtenus par Kaku et col. (64) chez 4 patients atteints de PN associée à une GM à activité anti-MAG+ et qui retrouvaient un ILT<0,25 dans 76% des cas pour 21 nerfs étudiés.

Les potentiels sensitifs sont abolis ou diminués aux 4 membres, de façon nettement plus marquée que dans notre seul cas de PN axonale associée à une MGUS. Outre le fait que les PN axonales associées aux GM de signification indéterminée ne remplissent pas les critères électrophysiologiques de démyélinisation, l'altération moins importante et plus tardive des potentiels sensitifs les différencie également des PN démyélinisantes associées à une GM (15, 47).

Enfin, les 3 derniers patients qui présentent une PN démyélinisante associée à une GM non IgM remplissent les critères électrophysiologiques des PRNC proposés par l'AAN pour 2 d'entre eux, et de Nicolas et col. pour les 3. Comme souligné précédemment, ces patients ont tous trois développé cette PN démyélinisante dans le cadre d'une pathologie hématologique maligne et nous n'avons donc aucun cas de PRNC associée à une MGUS IgG, IgA ou IgM MAG-.

III.3. Biologie, immunologie, histopathologie.

Les résultats peuvent être présentés sous forme de tableau :

	W. Guy	B. Raymond	B. Michel	R. Michel	C. Régine	B. René	G. André
Immunoglobuline monoclonale	IgM $\kappa_2\lambda_5$	IgM $\kappa_2\lambda_5$	IgM $\kappa_2\lambda_2$	IgG $\gamma_2\lambda_2$	IgA $\alpha_2\lambda_2$	IgA $\alpha_2\lambda_2$	IgG $\kappa_2\lambda_2$
Anticorps anti-gangliosides	anti-MAG	anti-MAG	anti-MAG	NF	NF	NF	négatifs
Pathologie hématologique	Maladie de Waldenström	MGUS	MGUS	Plasmocytome	POEMS Castelman	Myélome multiple	MGUS
Ponction lombaire (protéïnorachie)	0,35 g/l	1,3 g/l	0,61 g/l	0,61 g/l	1,7 g/l	1,16 g/l	0,49 g/l
Biopsie nerveuse Myélinopathie Décompaction Axonopathie	Oui Oui secondaire	Oui Non secondaire	Oui Oui secondaire	NF	Oui Non secondaire	NF	Non Non Oui

Devant toute GM, nous avons souligné la nécessité de réaliser un bilan biologique complet à visée hématologique, des radiographies osseuses et un scanner thoraco-abdominal afin d'éliminer un myélome multiple, un plasmocytome, une maladie de Waldenström, un LMNH voire une LLC à l'origine de la sécrétion d'Ig monoclonale.

Dans les cas présents, chez 4 de nos patients la GM est associée à une pathologie hématologique maligne, ce qui est plus important que les chiffres publiés dans la littérature qui font état d'un risque de transformation maligne lymphoplasmocytaire d'environ 33% pour les patients atteints de PN associée à une GM IgM (77, 107) et de 17% ou moins pour les PN associées aux GM IgG ou IgA (66,107). Pour 3 de ces patients, le tableau clinique est caractérisé par une symptomatologie d'aggravation rapide dont nous avons vu qu'elle doit alerter le clinicien et faire rechercher de façon plus attentive encore une transformation hématologique maligne (36).

Comme dans la littérature, la chaîne légère associée à l'Ig M est de type Kappa pour les 3 cas de PN associée à une MGUS IgM à activité anti-MAG.

La PL est importante puisque dans les PN démyélinisantes associées à une GM IgM à activité anti-MAG+ elle retrouve une hyperprotéinorachie dans plus de 90% des cas (15). Cette hyperprotéinorachie est retrouvée dans les PRNC-MGUS et les PRNC associées à une GM maligne au même titre que dans les PRNC idiopathiques.

Nous avons vu dans le chapitre II.1.5. de la première partie que la biopsie nerveuse, dans les PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG retrouve les aspects de démyélinisation-remyélinisation, comme dans les PRNC, mais en général sans infiltrat inflammatoire. Par ailleurs, la m.e peut mettre en évidence un aspect de décompaction des gaines de myéline, très évocateur de ces PN, car lié à une incorporation de l'IgM à la gaine de myéline. Cet aspect est retrouvé chez 2 de nos patients. La fréquence de cet aspect dit de « widening of myelin lamellae » n'est pas établie dans la littérature. En présence d'une PN typiquement démyélinisante et d'anticorps anti-MAG IgM positifs, il nous semble que le lien entre la GM IgM et la PN est clairement posé et que la biopsie ne s'impose pas.

Dans les cas de PRNC-MGUS et les PRNC associées à une GM maligne, les anomalies histologiques sont les mêmes que dans les PRNC idiopathiques.

Dans le cas de Monsieur G. André, la biopsie nerveuse retrouve une diminution des fibres myélinisées de tous calibres, également des fibres amyéliniques, et une dégénérescence axonale secondaire, avec quelques aspects de remyélinisation, sans infiltrat inflammatoire, sans décompaction de la myéline ni d'aspect de démyélinisation segmentaire et, au total sans argument pour une PN purement démyélinisante. Comme souligné dans la littérature, aucun mécanisme tant immunologique qu'histopathologique n'a pu confirmer de lien causal entre les MGUS et les PN axonales.

Actuellement, il nous semble légitime de faire le lien entre PN et GM, essentiellement en terme de prise en charge thérapeutique, dans les circonstances suivantes :

→ devant une PN démyélinisante associée à une GM Ig M à activité anti-MAG : c'est le seul cas où un mécanisme dysimmunitaire pathogène pour le nerf périphérique a clairement été établi,

→ devant une PRNC associée à une GM sans activité auto-immune. Même si aucun lien n'a été clairement établi entre la GM et la PRNC, l'efficacité des traitements immunomodulateurs suggère l'existence d'un mécanisme dysimmunitaire à l'origine de la PN,

→ devant une PRNC associée à une GM maligne pour lesquelles le traitement hématologique peut améliorer la PN .

III.4. Evolution et traitement.

Les trois patients suivis pour une GM IgM à activité anti-MAG sont actuellement traités par chlorambucil à la posologie de 0,1 mg/kg/j. Nous n'avons que peu de recul pour Messieurs W. Guy et B. Raymond, traités respectivement depuis 8 mois et 3 mois. En revanche, Monsieur B. Michel est traité depuis 2 ans et présente une stabilité clinique et électrophysiologique complètes.

Nous avons vu que Monsieur G. André, porteur d'une PN axonale et d'une MGUS IgG, a été traité par chlorambucil à la posologie de 4 mg/j pendant 2 ans sans efficacité ni stabilité patente de sa PN.

Enfin, en ce qui concerne nos 3 patients porteurs d'une PRNC associée à une GM maligne, nous n'avons pas de recul suffisant pour Monsieur B. René mais les 2 autres cas, en accord avec les données de la littérature, ont été améliorés au moins transitoirement sur le plan neurologique après l'instauration d'un traitement à visée hématologique.

IV. Groupe des NMMBC, des LMNS et SLS.

En raison de leur présentation clinique très proche, nous rassemblons la présentation des résultats des Neuropathies Motrices Multifocales à BC (NMMBC), du syndrome de Lewis et Sumner (SLS) et des maladies du neurone moteur périphérique (LMNS), dont nous avons respectivement 6, 1 et 2 représentants. En revanche, seules les NMMBC et le SLS sont considérés comme des polyneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes.

IV.1. Présentation clinique.

Nous présentons dans le même tableau les résultats obtenus pour les NMMBC et le SLS. En revanche, nous ne commenterons que les cas de NMMBC, le patient présentant un SLS (Monsieur L. Gérard) étant le seul représentant de sa catégorie. Ce cas clinique est par ailleurs détaillé dans la partie précédente.

	P. Fléo	G. Lucien	W. Michel	P. Sylvie	M. Claude	J. Bernard	L. Gérard
Sexe	♂	♂	♂	♀	♂	♂	♂
Age au diagnostic	69 ans	46 ans	49 ans	41 ans	57 ans	32 ans	61 ans
Durée d'évolution des symptômes au diagnostic	12 mois	12 mois	12 mois	5 ans	18 mois	12 mois	8 mois
Symptômes initiaux :							
Déficit moteur MS distal	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Paresthésies	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Douleur	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Crampes	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Fasciculations	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Amyotrophie	Oui	Oui	Discrète	Oui ++	Oui	Oui	?
Délai d'apparition	1 an	1 an	1 an	?	1 an	< 1 an	
Déficit moteur au 1 ^{er} examen							
MS	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Unilatéral	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
MI	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Territoire nerveux	Médian Radial Cubital droits	Radial gauche et Cubital droit	Radial gauche	Radial droit	Musculo-cutané et radial droits	Cubital gauche	Déficit global du MS droit
Déficit secondaire des MI	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui
ROT abolis ou diminués	Oui	Oui au MS gauche	Oui au MS gauche	Oui au MS droit	Oui aux MS	Oui aux MS	Aréflexie généralisée
vifs	Non	Oui aux MI	Non	Non	Non	Non	Non

Nos résultats sont très proches de ceux de la littérature (10, 78, 119). En effet, il existe d'abord une nette prédominance masculine, avec un sex ratio de 5♂/1♀, comme dans l'étude de Bouche et col. (10). L'âge moyen du début des symptômes est de 47 ans, ce qui correspond à la moyenne d'âge donnée par les études qui nous servent de comparaison. En revanche, le délai diagnostique est en moyenne de 21

mois, beaucoup plus court que celui rapporté dans la littérature (7,5 ans). Le mode d'installation des symptômes est identique pour tous nos patients, avec un déficit moteur exclusif, unilatéral et distal dans plus de 80% des cas, qui intéresse toujours les MS et plus fréquemment le territoire radial. A la différence des chiffres publiés, aucun de nos patients ne présente initialement de déficit moteur des MI (contre 50% dans la littérature) mais celui-ci est observé secondairement dans 4 cas sur 6. Comme dans la littérature et dans les mêmes proportions, des paresthésies fugaces limitées aux mains sont décrites en début d'évolution par 2 de nos patients. Les crampes sont un peu moins fréquentes que les chiffres donnés dans la partie bibliographique. L'examen met en évidence des fasciculations des territoires déficitaires chez 5 patients sur 6 ainsi qu'une diminution ou une abolition des ROT de ces mêmes territoires dans tous les cas. Il confirme l'existence d'un déficit moteur d'allure tronculaire chez 5 patients sur 6 sans trouble sensitif objectif, de même qu'une amyotrophie des territoires nerveux atteints, dont le délai moyen d'apparition est de un an.

Nous rapportons également le cas de 2 patients présentant une maladie du neurone moteur périphérique dont la présentation clinique initiale pouvait évoquer une NMMBC. Il s'agit de deux hommes plus âgés que tous nos patients atteints de NMMBC, respectivement de 73 et 76 ans, dont les symptômes ont débuté par un déficit moteur distal des MS, unilatéral et associé au départ à des paresthésies discrètes des extrémités au niveau des territoires déficitaires, pour l'un d'entre eux. L'évolution semble plus rapide que dans les NMMBC puisque le déficit moteur se bilatéralise et concerne aussi les MI dès la première année pour le 1^{er} patient, tandis qu'il aboutit à une tétraparésie sévère en deux mois pour le 2^{ème} patient. L'examen clinique confirme une atteinte isolée du motoneurone périphérique, sans signe pyramidal et avec une hypo ou une aréflexie généralisée. Il met en évidence de nombreuses fasciculations ainsi qu'une amyotrophie précoce des territoires moteurs déficitaires et ne retrouve pas de signe sensitif ou d'argument pour une atteinte bulbaire.

Nous allons voir que les résultats électrophysiologiques ont clairement permis de différencier ces 2 cas des patients atteints de NMMBC.

IV.2. Présentation électrophysiologique.

	P. Fléo	G. Lucien	W. Michel	P. Sylvie	M. Claude	J. Bernard
Topographie des BC définis	Médian droit erb-axillaire	SPE droit au col	Médian gauche axillaire-coude	Médian droit avant-bras	Cubital droit erb-axillaire	Médian gauche avant-bras
Délai d'apparition des BC par rapport au 1 ^{er} ENMG	Aucun	6 mois	Aucun	5 ans	1 an	2 ans
Autres anomalies de conduction (↗ signifie allongement et ↘ signifie diminution)	LD ↗ sur médian D et VCM ralentie au BC	Aucune	LD↗ et onde F↗ sur médian G, PA moteur radial G ↘.	LD des nerfs médians ↗, PA moteur médian G ↘	Aucune	Aucune
Potentiels sensitifs	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux

Les critères électrophysiologiques que nous retenons pour le diagnostic de NMMBC sont ceux proposés par le groupe d'experts européens (annexe 4). Pour rappel, ils rendent obligatoires la présence d'au moins un BC défini (aux MS ou aux MI), ou au moins un BC probable au niveau d'un MS. Le BC défini correspond à une différence de surface proximale par rapport à la surface distale >50% pour les nerfs moteurs des MS et le SPE, >60% pour le nerf SPI à condition que la durée du PA proximal n'exède pas de plus de 30% celle du PA distal. Le BC probable correspond aux mêmes différences de surface mais pour une DT plus importante avec une différence de durée du PA proximal >30% de celle du PA distal. Dans tous les cas, l'amplitude du PA moteur distal doit être supérieure à 20% de la LIN et supérieure à 1mV. Pour tous nos patients atteints de NMMBC, ces critères électrophysiologiques sont remplis à un moment donné de l'évolution de leur pathologie, mais le délai peut être long.

Il existe donc, dans plus de la moitié des cas, un délai d'apparition des critères électrophysiologiques des NMMBC tels que définis par le groupe d'experts européens qui s'étend de 6 mois à 5 ans. Il faut noter cependant que le diagnostic est en règle générale proposé avant même la mise en évidence des BC, devant la présentation clinique, l'existence de quelques anomalies des conductions nerveuses motrices en l'absence d'anomalie des potentiels sensitifs et la mise en évidence à l'aiguille de tracés neurogènes ou/et d'activité de repos de dénervation qui ne dépassent pas les territoires tronculaires atteints cliniquement.

Les résultats électrophysiologiques retrouvent, comme dans la littérature, d'autres signes de démyélinisation, mais non diffus puisque limités aux territoires nerveux déficitaires.

Nous ne décrivons pas les résultats ENMG de Monsieur L. Gérard, considéré comme porteur d'un SLS, rapportés dans la partie précédente. Néanmoins, ils sont caractérisés, à l'inverse de ceux des NMMBC, par des anomalies diffuses des potentiels sensitifs.

Enfin, l'ENMG permet de différencier les NMMBC des maladies du neurone moteur périphérique. En effet, chez nos 2 patients, il retrouve en stimulo-détection une diminution d'amplitude des PA moteurs distaux, qui s'accroît lors des stimulations plus proximales, sans BC ni critères électrophysiologiques de démyélinisation. Les potentiels sensitifs sont normaux dans 1 cas, non retrouvés aux MI dans l'autre cas (mais seuls les potentiels des nerfs musculo-cutané droit et sensitif radial gauche ont été recherchés). En outre, l'examen à l'aiguille met en évidence des signes de dénervation aiguë dans les muscles déficitaires ainsi qu'à l'effort, des tracés neurogènes diffus dépassant les territoires atteints cliniquement, épargnant les muscles cervicaux et d'innervation bulbaire.

IV.3. Biologie, immunologie, histopathologie.

Groupe des NMMBC et SLS :

	P. Fléo	G. Lucien	W. Michel	P. Sylvie	M. Claude	J. Bernard	L. Gérard
Ponction lombaire (protéinorachie)	0,23 g/l	< 0,5 g/l	< 0,5 g/l	1,39 g/l	0,67 g/l	0,6 g/l	0,48 g/l
Anticorps anti-GM1	positifs	positifs	négatifs	négatifs	négatifs	positifs	négatifs
Histologie	NF	NF	NF	NF	NF	NF	Démyélinisation

La PL est normale dans 50% de nos cas. Dans tous les cas rapportés dans la littérature la protéinorachie, quand elle est élevée, reste inférieure à 1g/l, ce qui n'est pas le cas pour Madame P. Sylvie pour laquelle la protéinorachie est franchement

augmentée à 1,39 g/l. Nous n'avons pas d'explications à fournir pour ce résultat, et notamment pas de pathologie intercurrente pouvant l'expliquer. En raison de cette protéinorachie franchement élevée, pourrait-on parler de PRNC purement motrice et non de NMMBC?

Le patient atteint de SLS a une protéinorachie à la limite de la normale alors que la littérature retrouve des chiffres compris entre 0,5 et 1 g/l (129).

En accord avec les données de la littérature (10, 103), les anticorps anti-GM1 sont retrouvés à des taux significatifs chez 50% de nos patients atteints de NMMBC. Comme expliqué dans notre première partie, leur présence est un argument supplémentaire pour le diagnostic de NMMBC mais c'est un résultat peu sensible et sa négativité ne doit pas faire récuser le diagnostic. Rappelons par ailleurs que les anticorps anti-GM1 sont toujours négatifs dans le SLS.

Aucun de nos patients suspects de NMMBC n'a eu de biopsie nerveuse, celle-ci étant en règle générale sans grande anomalie dans la mesure où elle intéresse un nerf sensitif. En revanche, nous avons vu que dans le SLS elle met en évidence des signes de démyélinisation-remyélinisation, ce qui est le cas pour notre patient.

Groupe des maladies du neurone moteur périphérique :

	F. Robert	S. André
Ponction lombaire (protéinorachie)	0,94	0,37 g/l
Anticorps anti-GM1	Positifs + anti-SGPG	Positifs
Histologie	Plutôt axonopathie	Axono-mélinique
GM	$\mu_2\kappa_2$	$\mu_2\kappa_2$
Pathologie hématologique	Waldenström	Waldenström

Les 2 cas de maladie du neurone moteur périphérique concernent des patients porteurs d'une GM maligne IgM et plus particulièrement d'une maladie de Waldenström. Nous aurions donc pu aussi traiter leurs résultats dans le chapitre des PN associées à une GM. En revanche, leur présentation clinique et la présence d'anticorps anti-GM1 nous ont incités à les présenter parallèlement aux NMMBC.

Plusieurs cas d'atteinte motoneuronale périphérique pure associée ou pas à des anticorps anti-GM1 de type IgM sont décrits dans la littérature sous le nom de LMNS (103, 115). Par contre, il existe de rares cas de LMNS développés à la faveur d'une GM maligne IgM à activité anti-GM1 (46).

Nous avons vu que la physiopathologie des maladies du neurone moteur périphérique est mal connue (lésions de la myéline périphérique? dégénérescence des cellules de la CA ?) mais les présentations cliniques, électrophysiologiques et immunologiques très superposables de ces deux patients ainsi que leur réponse favorable aux immunoglobulines nous font penser qu'un mécanisme dysimmunitaire fait le lien entre la GM IgM à activité anti-GM1 et l'atteinte du motoneurone périphérique.

IV.4. Evolution et traitement.

Nous avons vu que le patient atteint de SLS n'a pas répondu au traitement par Ig iv comme à la corticothérapie, ce qui est le cas de la moitié des patients décrits dans la littérature.

Les deux patients présentant une maladie du motoneurone périphérique associée à une maladie de Waldenström et à des anticorps anti-GM1 ont répondu favorablement aux Ig iv associées à un traitement par chlorambucil (si la réponse est favorable pour le patient qui présente une tétraparésie, elle est néanmoins très

relative compte tenu de l'importance des troubles neurologiques initiaux). Il faut remarquer que la plupart des auteurs propose l'utilisation de traitements immunomodulateurs dans les cas de LMNS à anticorps anti-GM1 positifs, car des cas d'amélioration ont été décrits (103, 115).

Nous allons voir dans le tableau suivant que tous les cas de NMMBC ont été traités et allons essayer d'évaluer l'efficacité thérapeutique des traitements entrepris.

	P. Fléo	G. Lucien	W. Michel	P. Sylvie	M. Claude	J. Bernard
Traitement	Ig iv mensuelles depuis 9 ans	Ig iv mensuelles depuis 5 ans + cyclophosphamide pendant 3 ans (arrêté ensuite pour cystite)	Ig iv mensuelles depuis 6 mois	Ig iv mensuelles pendant 5 ans + azathioprine 2 cp/j depuis 2 ans	Ig iv mensuelles depuis 1 an + azathioprine 3 cp/j depuis 6 mois.	azathioprine pendant 1 an puis 3 cures d'Ig iv. Pas d'amélioration, donc cyclophosphamide en perfusion mensuelle pendant 1 an puis Ig iv depuis 5 ans. Reprise de l'azathioprine compliquée d'une hépatite.
Délai d'instauration du traitement par rapport au début des symptômes	d'emblée	2 ans (refus du patient)	d'emblée	5 ans (retard diagnostique)	1 an	1 an
Efficacité	Amélioration à chaque cure pendant 3 ans avec réaggravation clinique si espacement > 4 semaines. Puis détérioration très lente	Amélioration à chaque cure d'Ig iv la première année. Puis aggravation très lente	Pas d'amélioration mais coup de frein sur l'aggravation.	Pas d'amélioration clinique après perfusion mais coup de frein sur l'aggravation et stabilité clinique pendant 3 ans.	Aggravation à l'espacement des cures donc efficacité des Ig.	Stabilité clinique sous Endoxan puis dégradation très progressive ensuite
Evolution du testing musculaire (MRC)	- 2 points	- 1 point aux MS et - 0,5 points aux MI.	stable	- 1 point	stable	- 1 point
Recul	9 ans	5 ans	6 mois	5 ans	1 an	9 ans

Les perfusions d'Ig ont, en règle générale, été réalisées à la posologie de 2g/kg répartis sur 5 jours pour la première cure, puis à la posologie de 1g/kg en cure mensuelle d'une journée. Aucune complication n'a été rapportée. Le cyclophosphamide po était prescrit à la posologie de 1mg/kg/j chez 1 de nos patients; il a dû être interrompu en raison d'une complication urologique à type de

cystite hémorragique. Enfin, le traitement par azathioprine po à la posologie de 2 mg/kg/j s'est compliqué d'une hépatite médicamenteuse pour 1 patient. Sur la simple analyse de nos résultats, le traitement par immunoglobulines iv semble être le moins iatrogène.

En terme d'efficacité, les Ig iv ont été efficaces chez 5 de nos patients. Pour 3 d'entre eux, cette efficacité se caractérise par une amélioration subjective et clinique après les cures ou par une aggravation nette du déficit moteur à leur espacement. Pour 2 autres patients, il n'y a pas d'amélioration immédiate après les perfusions, mais on note en revanche un coup de frein sur l'évolution du déficit moteur qui s'aggravait régulièrement avant le traitement et s'est clairement stabilisé après le début des Ig. L'efficacité thérapeutique est donc de l'ordre de 80%, comparable aux chiffres de la littérature. Cependant, un échappement secondaire au traitement survenant 1 à 3 ans après sa mise en route est retrouvé pour 3 de nos cas et se traduit par une dégradation lente du testing musculaire, prédominant sur les muscles distaux initialement déficitaires. L'évaluation du testing est assez aléatoire car nous n'avons pas toujours de testing pré-thérapeutique et seuls les muscles déficitaires au début de l'évolution sont pris en compte par la suite. Ce déclin progressif entre le MRC moyen après la 1^{ère} cure d'Ig iv et la dernière cure est cependant confirmé par une étude de Van Den Berg-Vos et col. (151) qui comporte 11 patients traités 4 ans au minimum par Ig iv. Toujours dans cette étude, le score MRC moyen calculé sur 5 muscles pour chaque membre reste néanmoins significativement meilleur à la fin du traitement par rapport à l'évaluation pré-thérapeutique, témoignant du bénéfice à long terme apporté par les Ig iv. Le score MRC nous semble adapté à l'évaluation clinique des NMMBC et nous verrons dans notre dernière partie comment codifier son utilisation.

Le cyclophosphamide iv a permis la stabilisation du seul patient qui ne répondait pas aux Ig iv. En raison des effets secondaires déjà énumérés de cette forme de traitement, c'est dans ce type de situation que nous retiendrons son utilisation.

Un traitement adjuvant aux Ig iv, de cyclophosphamide ou d'azathioprine po, a été proposé dans 4 cas dont nous ne pouvons évaluer l'efficacité en raison de notre petit nombre de patients. C'est d'ailleurs la difficulté actuelle rencontrée par les investigateurs d'essais thérapeutiques qui ont du mal à rassembler un nombre suffisant de patients atteints de NMMBC pour l'évaluation de nouveaux traitements ou d'associations thérapeutiques.

DISCUSSION

I. Introduction.

Cette discussion va s'articuler autour de trois axes essentiels pour chacun des grands groupes de PN inflammatoires chroniques démyélinisantes, c'est-à-dire les PRNC, les PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG, les NMMBC :

→ le choix de critères diagnostiques, à partir des remarques élaborées dans la présentation de nos résultats et bien entendu à l'aide des données bibliographiques. En effet, devant les nombreux critères diagnostiques proposés dans la littérature, il nous semble nécessaire de rationaliser la démarche diagnostique.

→ la proposition d'une stratégie thérapeutique,

→ le choix de scores cliniques ou d'échelles fonctionnelles d'évaluation pour le suivi des patients.

II. Les polyradiculonévrites chroniques.

II.1. Proposition de nouveaux critères diagnostiques.

Nos propositions sont le résultat d'une réflexion menée au cours de ce travail, à l'aide des données bibliographiques et de nos cas cliniques. Leur fonction est de nous aider dans notre démarche diagnostique et seule leur utilisation en pratique clinique nous permettra de conclure ou pas à leur pertinence.

Nous prenons appui sur les critères de référence élaborés par le comité Ad'Hoc (123, annexe 1) et plus récemment par Saperstein et col. (130, annexe 2) en considérant quatre types de critères diagnostiques (cliniques, électrophysiologiques, biologiques et histopathologiques) et en conservant l'individualisation de formes définies, probables ou possibles. Seules les formes définies et probables peuvent être traitées d'emblée. Pour les formes possibles, une réévaluation est proposée d'abord à 3 mois puis tous les 6 mois : en l'absence d'évolution vers les deux autres formes, la décision thérapeutique doit être discutée collégalement, en fonction notamment de la répercussion fonctionnelle de la pathologie.

II.1.1. Les critères cliniques.

En raison des présentations cliniques parfois atypiques, nous ne rendons aucun critère clinique obligatoire. Néanmoins, il nous semble devoir les séparer en critères majeurs et mineurs.

Les premiers tiennent compte de la présentation clinique typique de PRNC et peuvent être énoncés de la façon suivante : « atteinte progressive ou à rechutes, sensitivo-motrice, distale et proximale, symétrique sur plus d'un membre, associée à une hypo ou aréflexie tendineuse, s'installant sur plus de 2 mois. ».

Les seconds tiennent compte des formes atypiques de PRNC et leur constatation doit exclure le classement de la PRNC en forme définie afin d'aiguïser l'attention du clinicien. Ils peuvent être énoncés de la façon suivante : « 1. déficit moteur ou sensitif pur, OU 2. présentation asymétrique OU 3. signes purement proximaux ou distaux, OU 4. présence de signes pyramidaux frustes ». Le dernier critère fait référence aux articles de Maisonobe et col. (88) mais aussi Bouchard et col. (9) qui ont décrit des formes de PRNC avec atteinte pyramidale. Il faut souligner que les signes pyramidaux sont frustes et au second plan par rapport à l'atteinte neurologique périphérique.

II.1.2. Les critères électrophysiologiques.

Ils doivent être obligatoires au diagnostic de PRNC définie. Nous avons vu que les critères définis par le comité Ad Hoc sont très spécifiques mais peu sensibles.

Saperstein et col. (130) ont donc proposé des critères moins restrictifs en réduisant à 2 sur 4 le nombre de paramètres anormaux obligatoires. Ils ont par ailleurs modifié les critères de BC dans la mesure où des études de modélisation ont démontré qu'une diminution de 50% de l'amplitude du potentiel proximal par rapport à celle du potentiel distal pouvait être due au seul phénomène de dispersion temporelle (124). Ces auteurs préconisent donc d'utiliser les critères de BC définis par l'AAEM (112, annexe 3). Néanmoins, la sensibilité et la spécificité des paramètres électrophysiologiques proposés n'ont pas été évaluées dans un essai clinique.

La seule étude prospective qui ait élaboré de nouveaux critères électrophysiologiques à la fois sensibles et spécifiques pour le diagnostic de PRNC est celle de Nicolas et col. (99). Comme nous l'avons décrit dans la première partie, les résultats sont très intéressants puisque les auteurs obtiennent avec ces nouveaux paramètres une sensibilité diagnostique de 90% et une spécificité de 97%. Pour 3% des patients en réalité porteurs d'une PN axonale, le diagnostic électrophysiologique était porté par excès. On peut supposer que la présentation clinique, les résultats biologiques et histopathologiques permettent dans ces cas de rectifier le diagnostic. La particularité de ces critères électrophysiologiques est qu'ils tiennent autant compte des phénomènes de DT que des BC. Les auteurs considèrent dans cette étude qu'un BC est défini pour une diminution d'amplitude proximale supérieure à 30% de l'amplitude distale, sauf au point d'Erb où la diminution doit être de 50%, et au niveau du SPI où le diagnostic de BC ou de DT ne peut être retenu en raison des mauvaises conditions de stimulation au creux poplité. Par ailleurs, il est tout à fait intéressant de constater qu'en utilisant les critères de BC adoptés par l'AAEM (annexe 3) et préconisés aussi par Saperstein et col. (annexe 2) sans modifier les autres paramètres électrophysiologiques, Nicolas et col. obtiennent une moins bonne sensibilité diagnostique, à 83% avec une spécificité identique. Les critères élaborés par ces auteurs nous semblent donc pouvoir être retenus pour le diagnostic électrophysiologique de PRNC et nous les détaillons dans le chapitre récapitulatif l'ensemble des critères proposés (II.1.4. de cette partie).

II.1.3. Les critères biologiques.

Nous avons déjà souligné que la protéinorachie est supérieure à 0,5 g/l dans plus de 80% des cas de PRNC (6, 47, 88). La cellularité est en général inférieure à $10/\text{mm}^3$ et son augmentation doit faire rechercher une pathologie systémique associée. Ces deux paramètres sont considérés comme majeurs, mais le diagnostic n'est pas forcément récusé s'ils ne sont pas remplis.

Par ailleurs, avant de poser le diagnostic de PRNC idiopathique, et comme expliqué dans notre première partie, nous préconisons la réalisation systématique du bilan biologique suivant : numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, créatininémie, immunoélectrophorèse des protéines sériques, sérologies HIV, des hépatites A, B et C, glycémie à jeun, bilan thyroïdien, sérologie de Lyme, dosage de la vitamine B12, des folates sériques et érythrocytaires, bilan dysimmunitaire (dosage des anticorps anti-nucléaires, anti-cytoplasme des PNN, anti SSA et SSB, anti-DNA natifs, du facteur rhumatoïde, du complément, de la cryoglobulinémie, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). La liste de ces examens est établie de façon empirique, à la lueur des étiologies des PRNC non idiopathiques décrites dans la littérature. Ce bilan biologique est également utile pour éliminer les diagnostics différentiels des PRNC idiopathiques. Néanmoins, en l'absence de signe clinique évocateur d'une pathologie associée à la PRNC ou d'un diagnostic différentiel, il est en général négatif.

II.1.4. Les critères histopathologiques.

Nous en avons également débattu : la biopsie nerveuse doit être réservée aux formes pour lesquelles il existe un doute diagnostique. Elle doit mettre en évidence des signes de démyélinisation-remyélinisation (lésions segmentaires, diminution des fibres myélinisées de gros diamètre, fibres à gaines minces, clusters de régénération et bulbes d'oignons) avec ou sans infiltrat inflammatoire.

II.1.5. Tableau récapitulatif des critères diagnostiques proposés.

1) Critères cliniques :

a) Majeurs : atteinte progressive ou à rechutes, sensitivo-motrice, distale et proximale, symétrique sur plus d'un membre, associée à une hypo ou aréflexie tendineuse, s'installant sur plus de 2 mois.

b) Mineurs : * déficit moteur ou sensitif pur;

* présentation asymétrique;

* signes purement proximaux ou distaux;

* association à des signes pyramidaux frustes.

2) Critères électrophysiologiques :

→ BC/DT sur au moins 3 nerfs et conceptions nerveuses motrices anormales traduisant une démyélinisation (augmentation des VCM, des latences distales, des latences des ondes F) sur au moins 1 nerf pouvant inclure un des précédents, **OU**

→ BC/DT sur au moins 2 nerfs et conceptions nerveuses motrices anormales sur au moins 1 autre nerf, **OU**

→ BC/DT sur 1 nerf avec conceptions nerveuses anormales sur au moins 2 autres nerfs, **OU**

→ pas d'aspect de BC/DT mais conceptions nerveuses anormales traduisant une démyélinisation sur au moins 3 nerfs différents.

Le BC est défini pour une diminution d'amplitude proximale supérieure à 30% de l'amplitude distale, sauf au point d'Erb où la diminution doit être de 50%, et au niveau du SPI où le diagnostic de BC ou de DT ne peut être retenu.

La DT est définie par une augmentation de la durée du potentiel moteur de plus de 15% après stimulation proximale au regard de la durée obtenue par stimulation distale.

Les anomalies de la conduction nerveuse peuvent être les suivantes :

→ Réduction de la vitesse de conduction motrice (VCM) : soit < 80% de la limite inférieure de la normale (LIN) si l'amplitude distale est > 80% de la LIN, soit < 70% de la LIN si l'amplitude distale est < 80% de la LIN;

→ Allongement des latences distales motrices : soit >125% de la limite supérieure de la normale (LSN) si l'amplitude distale est >80% de la LIN, soit >150% de la LSN si l'amplitude distale <80% de la LIN;

→ Latences allongées des ondes F: soit >120% de la LSN si amplitude distale >80% LIN, soit >150% de la LSN si amplitude distale <80% LIN.

Les critères électrophysiologiques peuvent être résumés de la façon suivante : BC/DT et/ou conceptions nerveuses anormales traduisant une démyélinisation sur au moins 3 nerfs moteurs.

En pratique, les nerfs médians sont étudiés aux avants-bras, les nerfs cubitiaux sont enregistrés en stimulation étagée jusqu'au point d'Erb, les nerfs SPI et SPE sont étudiés aux MI. Il faut également enregistrer les potentiels sensitifs d'un hémicorps au niveau des branches sensitives de ces 4 nerfs.

3. Critères biologiques :

- a) majeurs : protéinorachie > 0,5 g/l et cellularité < 10/mm³.
- b) bilan biologique systématique à la recherche d'une pathologie systémique associée à la PRNC.

4. Critères histopathologiques :

Lésions de démyélinisation-remyélinisation associant des lésions de démyélinisation segmentaires, une diminution des fibres myélinisées de gros diamètre, des fibres à gaine mince, des clusters de régénération et des bulbes d'oignons avec ou sans infiltrat inflammatoire.

La PRNC est définie devant l'association des critères cliniques majeurs, des critères électrophysiologiques et des critères biologiques majeurs : **1a) + 2) + 3a).**

La PRNC est probable devant l'association des critères cliniques majeurs avec les critères électrophysiologiques ou les critères biologiques majeurs, et les critères histopathologiques : **1a) + 2) ou 3a) + 4).**

OU devant l'association des critères cliniques mineurs, des critères électrophysiologiques et des critères biologiques majeurs : **1b) + 2) + 3a).**

La PRNC est possible devant l'association des critères cliniques majeurs avec les critères électrophysiologiques ou les critères biologiques majeurs ou les critères histopathologiques : **1a) + 2) ou 3a) ou 4).**

OU devant l'association des critères cliniques mineurs avec les critères électrophysiologiques ou les critères biologiques majeurs, et les critères histopathologiques : **1b) + 2) ou 3a) + 4).**

II.2. Proposition thérapeutique dans les PRNC.

Dans la mesure où les corticoïdes, les EP et les Ig iv font preuve d'une efficacité similaire, la stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'âge du patient, de l'accès veineux, de la gravité de la maladie, des pathologies associées, du coût et de l'accessibilité des traitements.

Il est important de définir une stratégie rigoureuse, aidée d'une évaluation clinique initiale puis régulière, qui tienne compte des effets secondaires éventuels liés au traitement. L'élaboration de ce schéma thérapeutique doit aussi tenir compte du fait que l'inefficacité d'un traitement n'augure pas forcément de l'échec des autres thérapeutiques. Gorson et col. (47) dans un essai rassemblant 44 patients atteints de PRNC ont laissé le choix aux investigateurs de traiter les patients par EP (5 EP consécutifs), Ig iv (à la posologie de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours) ou corticothérapie (à la posologie de 60 mg/j pendant 2 mois). En l'absence d'efficacité thérapeutique à la fin du 2^{ème} mois, évaluée par l'amélioration d'1 point à l'échelle de Rankin, l'un des deux autres traitements pouvait être proposé au patient en 2^{ème} puis 3^{ème} ligne. 39% des patients (17/44) ont répondu à la 1^{ère} ligne thérapeutique, 35% (9/16) à la 2^{ème} ligne et enfin 27% (3/11) à la 3^{ème} ligne pour un taux de réponse globale de 66%. Il n'y avait par ailleurs pas de différence significative d'efficacité entre ces trois traitements.

Enfin, tous les essais cliniques soulignent le risque de récurrence à l'arrêt du traitement, évalué en moyenne à 66% (6, 47, 55, 152). Il nous semble donc légitime d'associer aux traitements d'action rapide (corticoïdes, Ig, EP) un immunomodulateur à action prolongée dont les seuls représentants actuels ayant fait preuve d'efficacité sont l'azathioprine et les corticoïdes.

Plusieurs attitudes thérapeutiques peuvent être proposées et sont rapportées dans un arbre décisionnel à la fin de ce chapitre (**arbre thérapeutique n° 1**) Les formes définies et probables de PRNC peuvent être traitées d'emblée. Pour les formes possibles de PRNC, une nouvelle évaluation clinique et électrophysiologique peuvent être réalisées trois mois après le premier bilan. En l'absence d'évolution vers une forme probable ou définie, la mise en route d'un traitement doit être discutée de façon collégiale et tenir compte de l'âge du patient, du retentissement fonctionnel, des pathologies associées.

II.2.1. Corticothérapie (1mg/kg/j) associée à une prise quotidienne d'azathioprine (2 mg/kg/j) : 1^{ère} ligne thérapeutique.

Les avantages de la corticothérapie sont : sa facilité d'administration (p.o), son faible coût, le recul de son utilisation. Nous avons vu que ses effets secondaires sont nombreux, ce pourquoi elle doit être prescrite au maximum 2 mois à la posologie de 1mg/kg/j avant de débiter une décroissance progressive. Enfin, elle nous semble devoir être contre-indiquée dans les situations cliniques où le risque d'effets secondaires est important par rapport au bénéfice attendu, ceci d'autant plus que l'apparition de complications est logiquement à l'origine de coûts supplémentaires en terme d'économie de santé.

Les contre-indications retenues sont : un diabète, une obésité, une hypertension artérielle non contrôlée ou nécessitant une bithérapie, des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'ulcère gastro-duodéal, de troubles psychiatriques, de cirrhose, une ostéoporose connue, une immunodépression associée (PRNC et VIH), une intolérance ou une allergie connue à la corticothérapie. La corticothérapie doit s'associer de façon systématique à un traitement préventif de l'ostéoporose, un régime sans sel, une supplémentation potassique si nécessaire.

L'azathioprine est débutée simultanément à la posologie de 2mg/kg/j, en l'absence de contre-indication hématologique ou d'antécédent de pancréatite, afin d'obtenir un effet immunomodulateur lors de la décroissance posologique des corticoïdes. Elle peut être poursuivie 1 an (en raison des risques carcinogènes et à la lueur des habitudes d'utilisation dans d'autres pathologies dysimmunitaires, la prescription ne doit en aucun cas dépasser 10 ans).

Une surveillance hebdomadaire de la NFS pendant 1 mois puis toute les 3 semaines pendant 2 mois et enfin trimestrielle ensuite est obligatoire sous azathioprine. Nous y ajoutons la réalisation hebdomadaire d'une glycémie à jeun et d'une kaliémie le premier mois de la corticothérapie.

Nous préconisons la réalisation d'un premier contrôle clinique au 2^{ème} mois : en cas d'amélioration, une décroissance progressive de la corticothérapie est réalisée avec, en cas de récurrence, la possibilité de revenir au palier thérapeutique antérieur. En l'absence d'amélioration, la corticothérapie est poursuivie jusqu'à la fin du 3^{ème} mois.

Le deuxième contrôle clinique et un ENMG sont effectués à la fin du 3^{ème} mois : en cas d'amélioration, la même décroissance thérapeutique est réalisée avec possibilité de rester à la posologie minimale efficace. En l'absence d'amélioration, le traitement est progressivement arrêté avant l'alternative thérapeutique.

L'azathioprine est poursuivie.

Nous retenons ce schéma thérapeutique en première intention à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication précédemment citée.

II.2.2. Les immunoglobulines iv : 2^{ème} ou 1^{ère} ligne thérapeutique.

Elles sont proposées d'emblée en cas de contre-indication des corticoïdes ou en cas d'effet rebond récidivant lors de la décroissance de la corticothérapie.

Nous proposons de débiter le traitement par une première cure à la posologie de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours. Certains auteurs proposent d'emblée une posologie de 2g/kg en une perfusion unique, mais nous pensons qu'il est préférable au départ d'étaler la cure afin de minimiser les effets secondaires éventuels.

Un contrôle clinique peut être proposé à 15 jours puis à 4 semaines et 6 semaines, afin d'évaluer le bénéfice de la cure puis le délai d'apparition de la réaggravation. C'est ce délai qui fixera ensuite la fréquence des perfusions. Les autres perfusions pourront être réalisées à la posologie de 2g/kg sur une journée pendant 6 mois avant de diminuer progressivement la posologie. Il est également possible d'espacer les cures, mais on peut imaginer que la chute du taux circulant d'Ig à leur espacement est plus brutale, risquant de provoquer une récurrence, alors qu'une diminution progressive de la posologie permet de maintenir un taux constant d'Ig circulants. Une évaluation clinique trimestrielle et électroneuromyographique aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois est programmée.

En cas d'inefficacité de la première cure, nous proposons de poursuivre les veinoglobulines en cure mensuelle pendant 2 mois. A la fin du 3^{ème} mois, une nouvelle évaluation clinique et ENMG évaluent l'efficacité thérapeutique. En cas d'aggravation, le traitement est interrompu et la troisième ligne thérapeutique est proposée. En cas de stabilisation ou d'amélioration, le même schéma thérapeutique, la même évaluation clinique et électrophysiologique que précédemment sont adoptés.

Nous proposons de poursuivre le traitement par azathioprine s'il était en cours, sinon de le débiter après 4 à 6 semaines, afin de ne pas perturber l'évaluation de l'efficacité des Ig. La surveillance biologique sous azathioprine reste la même. Les Ig iv ne nécessitent pas de surveillance biologique particulière.

Une corticothérapie associée aux Ig iv est proposée par certains auteurs en cas de perte d'efficacité des veinoglobulines (54). La posologie est plus faible qu'en traitement d'attaque, de 0,5 mg/kg/j. De la même façon, dans notre schéma thérapeutique, en cas d'effet rebond systématique à la diminution de la corticothérapie, pour un palier donné, les Ig iv peuvent être associées afin de pouvoir à nouveau poursuivre la décroissance thérapeutique des corticoïdes.

II.2.3. Les échanges plasmatiques : 3^{ème} ligne thérapeutique.

Nous les réservons à la 3^{ème} ligne thérapeutique en raison de leur coût, de leur mise en œuvre plus difficile (site de plasmaphérèse différent du lieu d'hospitalisation rendant la réalisation des EP difficile en hospitalisation de jour) et du caractère plus contraignant de la technique pour le patient.

Un schéma thérapeutique similaire à celui des Ig iv peut être proposé en débutant par 10 EP étalés sur 1 mois. Un contrôle clinique est proposé à 15 jours puis à 4 semaines et 6 semaines afin d'évaluer l'efficacité des plasmaphérèses et de fixer la fréquence des EP suivants poursuivis 6 mois en cas de bénéfice clinique.

En cas d'inefficacité au premier mois, nous proposons de poursuivre le traitement 2 mois à un rythme hebdomadaire avant une nouvelle évaluation clinique et électrophysiologique à la fin du 3^{ème} mois. En cas d'aggravation, le traitement est définitivement interrompu ; en cas d'amélioration ou de stabilisation, il est poursuivi 6 mois en s'efforçant d'espacer les plasmaphérèses.

Les EP ne nécessitent pas de surveillance biologique particulière. L'azathioprine ou une corticothérapie à faible dose peut être prescrite simultanément dans les mêmes circonstances cliniques que précédemment.

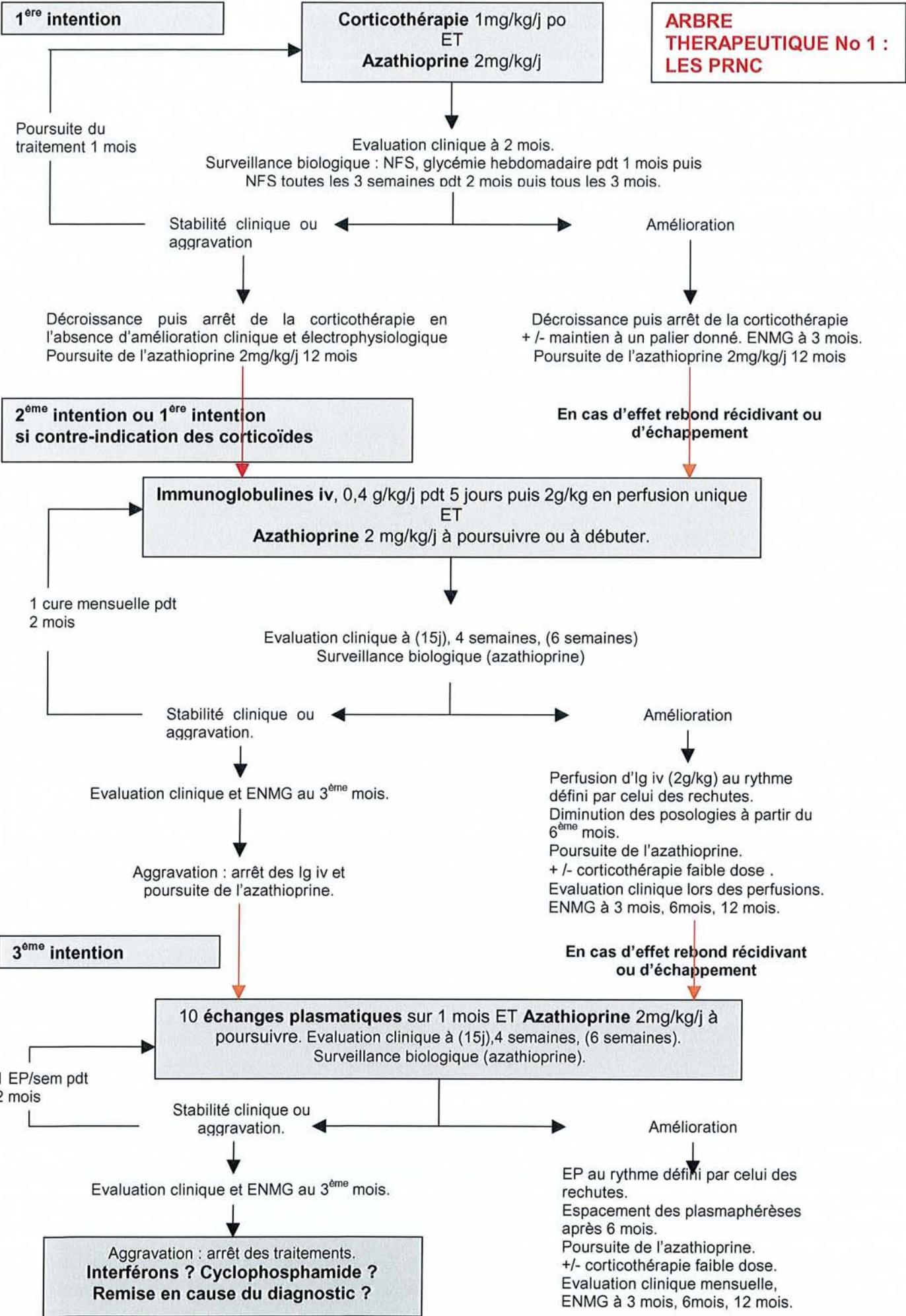
II.2.4. Quatrième ligne thérapeutique.

En dernier recours, en cas d'inefficacité des traitements précédents ou d'épuisement de leur effet bénéfique, d'autres traitements de fond peuvent être proposés bien que les résultats des essais thérapeutiques soient discordants.

Par analogie à leur utilisation dans la sclérose en plaques, les interférons α ou β à la posologie progressive de 3MUI sc trois fois par semaine peuvent être prescrits. Leur mode d'action, essentiellement dirigé contre les facteurs d'inflammation cellulaire et notamment les cytokines, incite à les associer aux Ig iv plutôt dirigées contre les facteurs humoraux. Une évaluation clinique est proposée à 1 mois puis à 3 mois. En l'absence d'efficacité, le traitement est interrompu. Il nécessite une surveillance hématologique, hépatique et rénale avant sa mise en route, puis tous les mois pendant 3 mois, et ensuite tous les 3 mois. L'injection peut se compliquer d'un état grippal qui peut être prévenu par la prise systématique de paracétamol.

Le cyclophosphamide po (2mg/kg/j) ou iv (1 g/m² en perfusion mensuelle) est préconisé par certains auteurs (45, 55). Son hématotoxicité, son potentiel carcinogène et cardiotoxique nous incitent à ne l'utiliser qu'en dernier recours, lorsque les traitements précédents ont effectivement été épuisés, et à condition qu'un bénéfice puisse être attendu, c'est à dire qu'il n'y ait pas à l'ENMG de signes francs de dégénérescence axonale. La dose cumulative maximale ne doit pas excéder 75g.

**ARBRE
THERAPEUTIQUE No 1 :
LES PRNC**



II.3. Scores d'évaluation.

L'utilisation de scores cliniques est importante pour le suivi des PRNC et de l'ensemble des PN inflammatoires chroniques démyélinisantes, notamment en terme de réponse thérapeutique. On sait que tout traitement peut avoir un effet placebo se traduisant par une amélioration clinique subjective. Il est donc nécessaire de pouvoir objectiver cliniquement l'efficacité thérapeutique, d'autant plus qu'en dépend le renouvellement du traitement en cours ou son changement. Une évaluation clinique doit donc être réalisée au diagnostic, avant la prise en charge thérapeutique puis régulièrement, au rythme proposé dans le chapitre précédent.

Les scores cliniques et/ou fonctionnels sont des supports reproductibles et ciblés qui permettent au clinicien de s'affranchir de la part de subjectivité qu'il y a toujours dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement. Pourtant, aucun essai clinique n'a jusque là validé d'instrument d'évaluation clinique propre aux PN inflammatoires chroniques démyélinisantes. Pour les PRNC, nous avons donc d'abord considéré les moyens d'évaluation clinique utilisés dans 7 essais thérapeutiques (47, 49, 59, 54, 55, 152, 153). Au total, 14 scores différents ont été dénombrés. Parmi eux, nous avons choisi 2 scores cliniques et 2 échelles d'invalidité fonctionnelle les plus utilisés, mais également dont l'emploi a pu être validé indirectement, par exemple dans d'autres pathologies neurologiques périphériques.

II.3.1. Les scores cliniques.

Nous avons d'abord sélectionné l'**échelle MRC** (Medical Research Council scale) élaborée en 1976 pour l'investigation des pathologies neurologiques périphériques (94). Elle correspond au testing musculaire, c'est à dire à l'évaluation de la force par groupe musculaire. Elle est utilisée dans la majeure partie des essais thérapeutiques sélectionnés précédemment. Pour chaque groupe musculaire, la cotation se fait de la façon suivante :

- 0 : aucune évidence de contractilité,
- 1 : ébauche de mouvement seulement,
- 2 : mouvement possible si pesanteur annulée,
- 3 : seuil du mouvement contre la pesanteur,
- 4 : mouvement contre pesanteur plus résistance,
- 5 : puissance normale.

En revanche, les auteurs explorent un nombre variable de groupes musculaires compris entre 4 et 10 par hémicorps selon les publications. Pour une évaluation globale de la motricité des muscles proximaux, distaux mais aussi intermédiaires, nous proposons de tester les muscles suivants :

→ aux MS : les muscles deltoïde, biceps, extenseur commun des doigts, 1^{er} interosseux,

→ aux MI : les muscles psoas-iliaque, quadriceps, jambier antérieur, triceps sural.

Le score MRC maximum, en l'absence de déficit musculaire est de 80 points. Cette échelle semble donc pouvoir fournir un reflet objectif des troubles moteurs, mais nous sommes dans l'incapacité de préciser à partir de quelle variation, en nombre de points par rapport au MRC initial, on peut considérer qu'il y a une amélioration ou aggravation clinique significative. L'autre limite est bien entendu l'absence d'évaluation des troubles sensitifs, des réflexes ostéo-tendineux ou des paires crâniennes, ce que permet en revanche de prendre en compte la seconde échelle que nous proposons : le score d'invalidité neurologique ou **NDS modifié** (Neurological Disability Score, annexe 5).

Le score initial fut établi puis validé Dyck PJ. et col. pour la classification des PN diabétiques (26, 29). Il a été modifié par Hahn et col. (54) dans leur étude en double aveugle et cross-over incluant 30 patients et qui a démontré l'efficacité thérapeutique des Ig iv. L'amélioration de 20 points du score NDS modifié faisait partie des critères de jugement principaux remplis de façon significative dans cet essai. C'est pourquoi nous préconisons son utilisation pour l'évaluation clinique des PRNC. Par ailleurs, Hahn et col. (54) avaient ajouté un item supplémentaire : la présence d'un tremblement, dont nous savons qu'il concerne jusqu'à 7 % des patients atteints de PRNC (9) et 50% des patients suivis pour une PN démyélinisante associée à une GM IgM à activité anti-MAG+, qui correspond comme nous l'avons vu à une PRNC avec une atteinte sensitive prédominante. Nous pourrions ainsi utiliser ce score également pour cette PN. En outre, nous proposons de remplacer la recherche d'un œdème papillaire qui n'a que peu d'intérêt dans les PN inflammatoires chroniques démyélinisantes, par la cotation du tremblement, afin de garder un score global identique de 114 points par côté.

II.3.2. Les échelles d'invalidité fonctionnelle.

On retrouve l'utilisation de l'**échelle de Rankin modifiée** dans quasiment tous les essais cliniques s'intéressant aux PRNC. De plus, tous les auteurs s'accordent à considérer comme témoin d'une amélioration clinique une diminution d'1 point sur cette échelle. Elle tient compte de 6 niveaux d'autonomie :

- 0** : patient asymptomatique,
- 1** : symptômes non invalidants, n'interférant pas avec la vie courante,
- 2** : symptômes mineurs à l'origine de quelques restrictions dans la vie courante, mais n'empêchant pas le patient de se prendre en charge,
- 3** : symptômes modérés qui interfèrent avec la vie courante ou font obstacle à une indépendance complète,
- 4** : symptômes modérément sévères qui empêchent clairement toute indépendance. Le patient n'a cependant pas besoin d'une surveillance constante,
- 5** : dépendance complète nécessitant une surveillance constante.

Nous avons déjà évoqué dans la partie précédente, les limites de cette échelle d'invalidité fonctionnelle qui ne reflète pas suffisamment les répercussions de la pathologie sur les gestes de la vie courante, et notamment sur la marche. C'est pourquoi nous proposons l'utilisation d'un score fonctionnel plus précis et défini dans la publication de Hugues R. et du groupe INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group, 59). Il tient compte de 6 niveaux d'autonomie aux MS et aux MI :

Incapacité fonctionnelle aux membres supérieurs :

- 0** : pas de problème aux MS,
- 1** : symptômes sur 1 ou 2 bras mais n'affectant pas la performance des fonctions suivantes : mettre toutes ses fermetures éclair et tous ses boutons ; se laver ou se sécher les cheveux ; utiliser un couteau et une fourchette ; empoigner de petites pièces de monnaie,
- 2** : symptômes sur 1 ou 2 bras, affectant sans les empêcher une ou plusieurs des fonctions mentionnées précédemment,
- 3** : symptômes sur 1 ou 2 bras, rendant impossible la réalisation d'1 ou 2 fonctions mentionnées précédemment,

4 : symptômes sur 1 ou 2 bras, rendant impossible la réalisation de 3 fonctions ou plus mentionnées précédemment, mais mouvement intentionnel toujours possible,

5 : incapacité d'utiliser les MS pour quelque mouvement volontaire que ce soit.

Incapacité fonctionnelle aux membres inférieurs :

0 : marche non affectée,

1 : troubles de la marche mais patient indépendant pour marcher à l'extérieur,

2 : besoin d'une aide unilatérale pour se déplacer à l'extérieur,

3 : besoin d'une aide bilatérale pour se déplacer à l'extérieur,

4 : utilisation d'un fauteuil roulant pour les déplacements extérieurs mais possibilité de se lever et d'effectuer quelques pas avec aide,

5 : confiné au fauteuil roulant avec incapacité de se lever ou de marcher même avec aide.

D'après Hugues et col. ce score est très similaire à celui validé par la thèse de Merkies ISJ (96) traitant des échelles et outils d'évaluation des neuropathies dysimmunitaires, mais dont nous n'avons pu retrouver les résultats. L'amélioration se traduit comme pour l'échelle de Rankin par une diminution du score d'1 point aux MS et/ou aux MI. Le score total d'invalidité est donné par la somme des scores obtenus aux MS et aux MI.

Ces 4 scores cliniques et échelles d'invalidité fonctionnelle devraient nous aider pour le suivi évolutif des PRNC. Néanmoins, il est important de souligner une fois de plus qu'aucun d'entre eux n'a été validé comme outil spécifique d'évaluation clinique des PRNC ou des PN inflammatoires démyélinisantes chroniques, ce qui pourrait constituer un travail prospectif intéressant et utile, certainement difficile à mettre en œuvre en raison de la difficulté de rassembler un nombre suffisant de patients dans ces pathologies rares.

III. Les PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG+.

Nous avons vu que ces PN sont en réalité une forme de PRNC caractérisée par une atteinte sensitive prédominante et distale d'évolution très progressive, dont le diagnostic est confirmé par l'électrophysiologie et surtout, sur le plan immunologique, par la présence d'une GM IgM à activité anti-MAG. Les critères diagnostiques semblent donc d'emblée posés puisque la mise en évidence même de cette activité autoimmune chez un patient présentant une PN démyélinisante suffit à poser le diagnostic. Cependant, l'élaboration de critères cliniques et électrophysiologiques propres aux PN associées à une GM IgM MAG+ permet de souligner les paramètres qui les différencient des PRNC idiopathiques et de les considérer en effet comme une entité à part entière, dont la prise en charge thérapeutique est différente. Néanmoins, il existe aussi des cas de PN associées à une GM IgM sans activité anti-MAG, parmi lesquelles certaines sont des PRNC. Nous en tiendrons compte dans l'élaboration de nos critères diagnostiques, dans la mesure où leur prise en charge thérapeutique ne diffère pas du groupe à activité anti-MAG+.

III.1. Proposition de critères diagnostiques.

III.1.1. Les critères cliniques.

Ces PN constituent un groupe homogène dont les caractéristiques cliniques peuvent se définir de la façon suivante : « atteinte progressive d'abord sensitive puis sensitivo-motrice mais à prédominance sensitive, distale et symétrique, sur plus d'un

membre, associée à une hypo ou aréflexie tendineuse, s'installant sur plus de 2 mois. ». On peut y ajouter 2 critères : « la présence d'un tremblement et/ou d'une ataxie », lesquels intéressent plus de 50% des patients (104,135).

III.1.2. Les critères électrophysiologiques.

Toutes les études réalisées pour définir les caractéristiques des PN associées à une GM IgM anti-MAG+ incluaient au départ des patients remplissant les critères définis pour les PRNC par le comité Ad Hoc, notamment sur le plan électrophysiologique (47, 88, 109).

Pour uniformiser nos paramètres électrophysiologiques entre les groupes de PN inflammatoires chroniques démyélinisantes, nous proposons d'utiliser les critères électrophysiologiques élaborés par Nicolas et col. (et proposés aussi pour les PRNC dans le chapitre précédent), puisqu'ils sont remplis dans leur étude par tous les patients atteints de PN associée à une GM IgM anti-MAG+, soit un total de 55 patients (99). Rappelons que l'ensemble des patients remplissaient les deux situations électrophysiologiques suivantes : aspect de BC/DT sur 1 nerf avec des conductions nerveuses anormales sur au moins 2 autres nerfs, **OU** pas d'aspect de BC/DT mais des conductions nerveuses anormales traduisant une démyélinisation sur au moins 3 nerfs différents. Néanmoins, pour n'utiliser que ces deux critères électrophysiologiques, il faudrait évaluer leur sensibilité et spécificité sur un plus grand nombre de patients.

Par ailleurs, l'ILT est un paramètre qui nous semble tout à fait pertinent, mais nous pensons que l'étude princeps ayant démontré son intérêt ne comportait pas suffisamment de patients pour que nous le considérions comme un critère électrophysiologique diagnostique (64).

Enfin, il existe une altération précoce des PA sensitifs aux MI qu'il nous semble difficile de prendre en compte dans la mesure où les anomalies sensitives sont également présentes dans les PRNC, notamment avec le temps, comme le reflètent nos cas cliniques.

III.1.3. Les critères biologiques.

La présence d'une GM IgM et d'anticorps anti-MAG sont bien entendu obligatoires pour poser le diagnostic défini de PN associée à une GM IgM à activité anti-MAG+. Nous avons cependant déjà relevé que certaines PN démyélinisantes associées à une GM IgM n'avaient pas d'activité anti-MAG : nous sommes alors dans le cas d'une PRNC associée à une GM IgM à activité dysimmunitaire non MAG. Ces PRNC à expression sensitive (donc atypique) sont classées parmi les PRNC probables ou possibles, selon les critères définis dans le chapitre précédent.

La PL est également un élément important puisque la protéinorachie est > 0,5 g/l dans plus de 90% des cas (15).

Enfin, un bilan systématique pour éliminer une maladie de Waldenström ou un lymphome malin non Hodgkinien sécrétant doit être réalisé, comportant : NFS, plaquettes, myélogramme et PBO, dosage pondéral des Ig, vitesse de sédimentation, immunoélectrophorèse urinaire, scanner thoraco-abdomino-pelvien.

III.1.4. Les critères histopathologiques.

Outre les signes de démyélinisation-remyélinisation, la biopsie nerveuse peut retrouver un aspect de décompaction de la myéline, très évocateur des PN associées à une GM IgM à activité anti-MAG+, mais dont la sensibilité et la spécificité diagnostiques n'ont pas été évaluées.

III.1.5. Tableau récapitulatif des critères diagnostiques proposés.

1) Critères cliniques :

Atteinte progressive d'abord sensitive puis sensitivo-motrice, mais à prédominance sensitive, distale et symétrique, sur plus d'un membre, associée à une hypo ou aréflexie tendineuse, s'installant sur plus de 2 mois. Il peut s'y associer un tremblement et/ou d'une ataxie.

2) Critères électrophysiologiques :

BC/DT et/ou conductions nerveuses anormales traduisant une démyélinisation sur au moins 3 nerfs moteurs.

NB : Les paramètres électrophysiologiques sont les mêmes que pour les PRNC.

3. Critères biologiques :

Est toujours obligatoire la présence d'une GM IgM

- a) majeurs : activité auto-immune anti-MAG positive,
- b) mineurs : pas d'activité anti-MAG, protéinorachie > 0,5 g/l,
- c) bilan biologique systématique obligatoire pour éliminer une pathologie hématologique maligne.

4. Critères histopathologiques :

- a) majeurs : lésions de décompaction de la myéline.
- b) mineurs : lésions de démyélinisation-remyélinisation.

La PN est associée de façon définie à une GM IgM à activité anti-MAG+ devant l'association des critères cliniques, des critères électrophysiologiques et des critères biologiques majeurs : **1 + 2 + 3a**).

La PN est probablement associée à une GM IgM à activité anti-MAG+ devant l'association des critères cliniques sans les critères électrophysiologiques mais avec les critères biologiques majeurs et les critères histopathologiques majeurs : **1 + 3a) + 4a**).

En l'absence d'activité anti-MAG, nous sommes dans le cas d'une PRNC possible ou probable. Il est important de noter que ces PRNC-MGUS IgM non MAG sont traitées selon les auteurs comme des PRNC idiopathiques ou comme des PN associées à une GM IgM MAG+. Ce n'est pas le cas des PRNC-MGUS IgG ou IgA considérées comme des PRNC idiopathiques et traitées également comme telles.

Enfin, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas opportun de proposer des critères diagnostiques propres aux PN axonales rencontrées dans les MGUS, dans la mesure où aucune étude n'a pu démontrer l'existence d'un lien physiopathologique entre les GM et les PN axonales. De plus, ce serait sortir des limites de notre sujet qui traite des PN inflammatoires chroniques démyélinisantes et non axonales.

III.2. Prise en charge thérapeutique.

En raison de la faible incidence de cette pathologie, rares sont les essais thérapeutiques qui ont pu être réalisés. Ces essais n'ont par ailleurs pas mis en

évidence de critère prédictif laissant augurer d'une réponse thérapeutique favorable. En pratique, la décision de débiter un traitement doit tenir compte du diagnostic positif (formes définies et probables) mais surtout de la gêne occasionnée au patient dans sa vie quotidienne, de son âge, des maladies concomitantes, du risque d'effets secondaires par rapport au bénéfice attendu, d'autant plus que cette PN est, en règle générale, d'aggravation très progressive.

A la lueur des essais thérapeutiques rassemblés dans notre bibliographie, nous proposons l'attitude thérapeutique suivante, rapportée également dans **l'arbre thérapeutique n° 2** en fin de chapitre :

III.2.1. Le chlorambucil : 1^{ère} ligne thérapeutique.

Il a démontré son efficacité à la posologie de 0,1 mg/kg/j po dans un essai comportant 44 patients et réalisé en double aveugle puis cross-over versus l'association EP-Chlorambucil (111). Cet agent alkylant est utilisé dans la maladie de Waldenström et les lymphomes B. Il vise à empêcher la prolifération du clone sécrétant l'IgM et donc à diminuer le taux d'anticorps circulants. Son avantage est sa facilité d'administration, po. En revanche, le risque d'hématotoxicité nécessite de réaliser une NFS et une numération plaquettaire toutes les 3 semaines pendant 3 mois, puis tous les mois. Le traitement doit être interrompu pour une neutropénie < 2000/mm³. La durée du traitement ne doit pas excéder 2 ans. Une évaluation clinique et thérapeutique sont réalisées au 3^{ème} mois, au 6^{ème} mois, puis tous les six mois. En l'absence d'aggravation, le traitement est poursuivi.

III.2.2. Les immunoglobulines iv : 2^{ème} ligne thérapeutique.

Les résultats des essais thérapeutiques sont contradictoires (80, 89). En revanche le mécanisme d'action des Ig à la fois sur les facteurs d'inflammation cellulaire et sur les facteurs humoraux, leur efficacité démontrée dans les PRNC et leurs rares effets secondaires, nous incitent à préconiser leur utilisation en 2^{ème} intention, en cas d'inefficacité du chlorambucil.

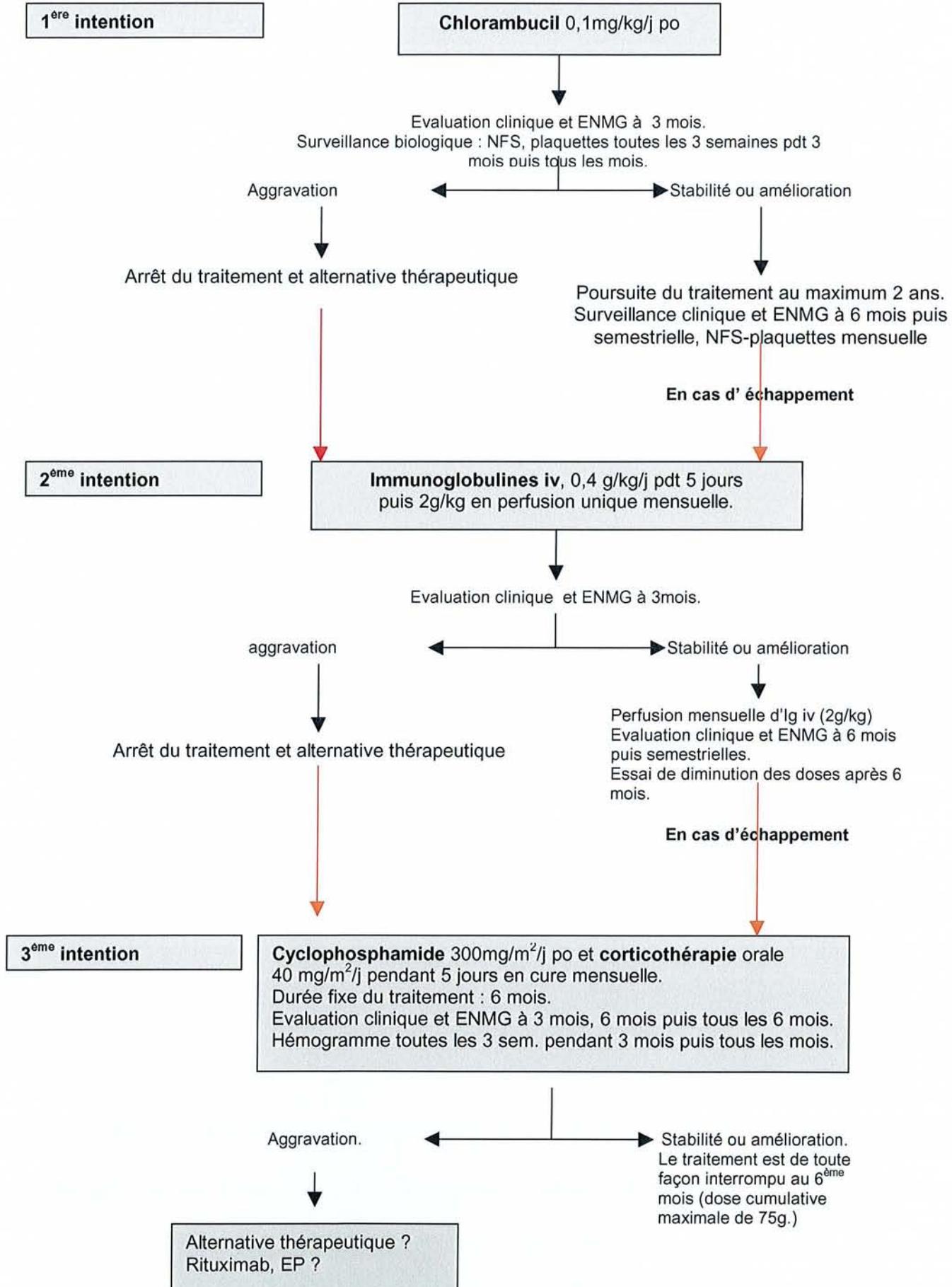
Elles sont prescrites pour la première cure à la posologie de 0,4 mg/kg/j pendant 5 jours puis en cure mensuelle de 2g/kg sur 1 journée. L'amélioration n'intervient qu'après plusieurs perfusions, c'est pourquoi la première évaluation clinique et électrophysiologique s'effectue au 3^{ème} mois. En cas de stabilité ou d'amélioration, le traitement est poursuivi avec un contrôle des paramètres cliniques et électrophysiologiques au 6^{ème} mois, puis tous les 6 mois.

III.2.3. Le cyclophosphamide po en association à la corticothérapie orale : 3^{ème} ligne thérapeutique.

Cette association a fait preuve d'efficacité dans un essai ouvert comportant 11 patients atteints d'une PN démyélinisante associée à une GM IgM, alors qu'aucune étude n'a confirmé leur efficacité en monothérapie. Le protocole thérapeutique proposait l'association de cyclophosphamide po à la posologie de 300 mg/m²/j pendant 6 mois à une corticothérapie orale en cure mensuelle de 5 jours à la posologie de 40 mg/m²/j. Sur 11 patients, 10 restaient améliorés ou stabilisés 3 ans après le début du protocole (108).

En raison du risque carcinogène secondaire, le cyclophosphamide doit être réservé aux formes sévères de la maladie, quand les traitements précédents se sont avérés inefficaces. Une surveillance hématologique étroite comportant une NFS toutes les 3 semaines pendant 3 mois, puis tous les mois, est obligatoire. Le traitement doit être interrompu pour une neutropénie < 2000/mm³. Par ailleurs, une bonne hydratation est préconisée afin d'éviter les complications urologiques.

ARBRE N°2 : les PN DEMYELINISANTES ASSOCIEES à une GM IGM ANTI-MAG+.



III.2.4. Alternatives thérapeutiques.

De façon surprenante, rappelons que la corticothérapie en monothérapie ou encore les EP n'ont pas fait preuve d'efficacité de façon formelle, alors qu'ils le sont dans les PRNC idiopathiques ou MGUS (32).

D'autres traitements utilisés dans les hémopathies malignes ont été essayés dans les PN démyélinisantes associées à une GM IgM MAG+ et MAG-, avec des résultats encourageants pour la Fludarabine (156) et le Rituximab (122), mais qui doivent être confirmés sur des groupes de patients plus importants.

Comme nous l'avons déjà souligné, en raison du caractère rare de cette pathologie et, en conséquence, du peu d'essais thérapeutiques réalisés, aucun schéma thérapeutique n'est déterminé dans la littérature. Aucun des traitements précédemment cités n'a d'ailleurs d'AMM pour les PN inflammatoires chroniques démyélinisantes et le choix thérapeutique, en plus des considérations cliniques, se fait aussi en fonction des habitudes du service.

III.3. Les scores d'évaluation.

Les scores cliniques et fonctionnels retrouvés dans la bibliographie sont les mêmes que ceux des PRNC. Nous retiendrons donc l'utilisation de **l'échelle MRC** (chapitre II.3. de cette partie), du **score NDS modifié** (annexe 5), de **l'échelle de Rankin modifiée** (chapitre II.3.) et de **l'échelle d'incapacité fonctionnelle** (chapitre II.3.), de façon à ne pas multiplier les outils d'évaluation des PN inflammatoires chroniques démyélinisantes.

Cependant, nous pensons qu'il est nécessaire d'ajouter l'utilisation d'un score sensitif dans cette PN où les symptômes et signes sensitifs sont prédominants. Nous proposons le score défini dans l'étude de Notermans et col. (108) qui tient compte des sensibilités à la pression, épicritique, vibratoire et prothopathique, comme le NDS modifié, mais aussi du niveau de sensation normale dans cette PN d'évolution ascendante.

Score sensitif

Sensibilité à la pression (coton) :

4 : normale,

3 : anormale en distalité à partir du poignet et/ou de la cheville,

2 : anormale en distalité à partir de la moitié de l'avant-bras et/ou de la jambe,

1 : anormale en distalité à partir du coude et/ou du genou,

0 : anormale en distalité à partir du creux axillaire et/ou de l'aîne.

Sensibilité épicritique (aiguille) :

4 : normale,

3 : anormale en distalité à partir du poignet et/ou de la cheville,

2 : anormale en distalité à partir de la moitié de l'avant-bras et/ou de la jambe,

1 : anormale en distalité à partir du coude et/ou du genou,

0 : anormale en distalité à partir du creux axillaire et/ou de l'aîne.

Sensibilité vibratoire (diapason) :

4 : normale à la base du majeur et/ou du gros orteil,

3 : anormale en distalité à partir de la styloïde cubitale et/ou la malléole interne,

2 : anormale en distalité à partir du coude et/ou du genou,

1 : anormale en distalité à partir de la clavicule et/ou de la crête iliaque,

0 : aucune perception des vibrations.

Sensibilité prothopathique (sens positionnel) du majeur et/ou du gros orteil :

2 : normale,

1 : diminuée,

0 : absente.

Total = 56 points si l'examen de la sensibilité est strictement **normal**. Plus les troubles sensitifs sont importants, plus bas est le score.

Comme pour les PRNC, aucune de ces méthodes d'évaluation n'a été spécifiquement validée pour le suivi évolutif des PN associées à une GM IgM MAG+. Elles doivent donc être considérées comme un support objectif qui donne au clinicien le reflet de la tendance évolutive de la PN, mais sans quantification absolue de cette évolution.

IV. Les Neuropathies Motrices Multifocales à Bloc de Conduction moteur (NMMBC).

IV.1. Proposition de critères diagnostiques.

IV.1.1. Les critères cliniques.

En accord avec nos cas cliniques et les données bibliographiques, ils peuvent être définis de la façon suivante : « atteinte motrice pure, d'allure tronculaire et asymétrique dans 2 territoires nerveux au moins, prédominant aux membres supérieurs, associée à une hypo ou aréflexie des territoires déficitaires, évoluant depuis plus de 2 mois ». Nous ajoutons trois critères d'exclusion : un syndrome pyramidal diffus, des signes d'atteinte bulbaire ou des troubles sensitifs.

IV.1.2. Les critères électrophysiologiques.

Nous avons vu que cette pathologie se caractérise par l'existence de BC moteurs persistants et l'absence d'anomalie des potentiels sensitifs. Un groupe d'experts européens a proposé des critères électrophysiologiques afin d'uniformiser la sélection de patients atteints de NMMBC pour l'inclusion dans des essais thérapeutiques (60, annexe 4). Il préconise de retrouver au moins un BC défini (aux MS ou aux MI), ou au moins un BC probable dans un MS. Le BC défini correspond à une différence de surface proximale par rapport à la surface distale >50% pour les nerfs moteurs des MS et le SPE, >60% pour le nerf SPI à condition que la durée du PA proximal n'excède pas de plus de 30% celle du PA distal. Le BC probable correspond aux mêmes différences de surface mais pour une DT plus importante avec une différence de durée du PA proximal >30% de celle du PA distal. Nous avons remarqué dans la présentation de nos résultats que tous nos patients remplissent ces critères à un moment donné de leur évolution, mais que leur délai d'apparition est parfois retardé par rapport à la symptomatologie. Aussi préconisons-nous d'utiliser ces paramètres électrophysiologiques en tant que critères majeurs pour le diagnostic de NMMBC définie. Nous proposons également des critères mineurs qui doivent témoigner d'une démyélinisation focale et être retrouvés sur les trajets tronculaires déficitaires, en dehors des sites habituels de compression : BC possible (aux MS et sur le nerf SPE : différence de surface proximale/distale >30%, sur le nerf SPI : différence de surface proximale/distale >50%), ou ralentissement focal de la VCM, allongement des LD motrices ou des latences des ondes F, tels que définis par le comité Ad Hoc (annexe 1).

IV.1.3. Les critères biologiques ;

D'après les données de la littérature, le LCR est souvent normal ou retrouve une protéinorachie < 1g/l. Il s'agit d'un critère biologique majeur, proposé par Van Den Berg Vos et col. (150), et également par le comité de travail européen (60), dans l'élaboration de leurs critères diagnostiques. Les anticorps anti-GM1 ne sont retrouvés que dans 50% des cas. Il ne nous semble donc pas légitime de les considérer comme un critère biologique majeur, mais plutôt comme un paramètre confortant le diagnostic.

IV.1.4. Les critères histopathologiques.

Il n'y a pas lieu de réaliser une biopsie de nerf sensitif qui ne retrouve aucune ou pas d'anomalie dans cette pathologie du nerf moteur périphérique.

IV.1.5. Tableau récapitulatif des critères diagnostiques proposés.

1) Critères cliniques :

- a) majeurs : atteinte motrice pure, d'allure tronculaire et asymétrique dans 2 territoires nerveux au moins, prédominant aux membres supérieurs, associée à une hypo ou aréflexie des territoires déficitaires, évoluant depuis plus de 2 mois.
- b) d'exclusion : syndrome pyramidal diffus **et/ou** signes d'atteinte bulbaire **et/ou** troubles sensitifs

2) Critères électrophysiologiques :

- a) majeurs : présence d'au moins un BC défini ou présence d'au moins un BC probable dans un membre supérieur.
- b) mineurs : présence d'un BC probable aux MI ou d'un BC possible OU/ET ralentissement focal de la VCM OU/ET allongement des LD motrices OU/ET allongement des latences des ondes F sur les trajets nerveux déficitaires.

BC défini :

- aux MS et sur le nerf SPE : *différence de surface proximale/distale>50%,
*différence de durée du potentiel proximal/distal<30%
- sur le nerf SPI : *différence de surface proximale/distale>60%,
*différence de durée du potentiel proximal/distal<30%.

BC probable : idem mais avec différence de durée du potentiel proximal/distal>30%.

BC possible :

- aux MS et sur le nerf SPE : différence de surface proximale/distale>30%,
- sur le nerf SPI : différence de surface proximale/distale>50%.

Critères supplémentaires :

La PA moteur distal ne doit pas être inférieur à 20% de la limite inférieure de la normale du laboratoire et rester supérieur à 1 mV.

Pour les LD, les latences des ondes F et les VCM : se référer aux critères du comité Ad Hoc.

- c) d'exclusion : potentiels sensitifs < 80% de la limite inférieure de la normale.

3. Critères biologiques :

- a) majeurs : protéinorachie < 1g/l, cellularité<10/mm³.

b) confortant le diagnostic : anticorps anti-GM1 positifs.

La NMMBC est définie devant l'association des critères cliniques majeurs, des critères électrophysiologiques majeurs et des critères biologiques majeurs : **1a) + 2a) + 3a)**.

La NMMBC est probable devant l'association des critères cliniques majeurs, des critères électrophysiologiques mineurs avec les critères biologiques majeurs et confortant : **1a) + 2b) + 3a) + 3b) OU**

La NMMBC est possible devant l'association des critères cliniques majeurs, des critères électrophysiologiques mineurs et des critères biologiques majeurs, sans le critère biologique confortant : **1a) + 2b) + 3a)**.

La question est de savoir s'il faut attendre que les critères cliniques et électrophysiologiques majeurs soient remplis pour traiter un patient. D'après l'essai thérapeutique de Van Den Berg et col. (150), la présence d'un BC défini est un facteur de bon pronostic pour une réponse favorable aux Ig iv. De la même façon, Orazio et col. (105), dans un essai thérapeutique comportant 23 patients et visant à évaluer l'efficacité des Ig iv en fonction du degré de BC moteur, ont confirmé un taux plus élevé d'amélioration clinique chez les patients présentant initialement un BC défini ou probable (selon les critères de l'AAEM, annexe 3). Néanmoins, ils retrouvaient une réponse favorable aux Ig iv chez 50% des patients présentant un BC possible ou des critères électrophysiologiques de démyélinisation focale sans BC. Ainsi, même si les critères électrophysiologiques majeurs ne sont pas remplis, lorsqu'un patient présente une atteinte asymétrique d'aggravation progressive du motoneurone périphérique (comme décrit par les critères cliniques majeurs), sans argument pour une SLA ni trouble sensitif associé, avec des anomalies de conduction motrice sans BC défini ou probable, il semble légitime de lui proposer un traitement immunomodulateur au même titre que pour les formes définies de NMMBC. Le dosage des anticorps anti-GM1, s'il est positif, peut alors jouer son rôle de critère « confortant ». Rappelons que d'authentiques maladies du motoneurone inférieur à anticorps anti-GM1+ se sont améliorées sous Ig iv (115).

IV.2. Propositions thérapeutiques.

Les possibilités sont faibles dans la mesure où seuls deux traitements ont fait preuve d'efficacité : les Ig iv et le cyclophosphamide. Rappelons que les corticoïdes ne sont pas efficaces et peuvent même aggraver le déficit moteur (23, 38).

IV.2.1. Les immunoglobulines iv : 1^{ère} ligne thérapeutique.

Nous avons vu que trois essais prospectifs en double aveugle et cross-over versus placebo ont confirmé l'efficacité des Ig iv chez 60 à 90% des patients (2, 81, 148) avec une persistance de l'effet favorable à long terme (151). Il peut néanmoins exister, comme dans les PRNC, un échappement au traitement (15) qui semble pouvoir être limité d'après certains auteurs (15, 105) par l'association au cyclophosphamide po.

Nous proposons de débiter le traitement par une première cure à la posologie de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours. Un contrôle clinique peut être proposé à 15 jours puis 4 semaines et 6 semaines, afin d'évaluer le bénéfice de la cure puis le délai d'apparition de la réaggravation. C'est ce délai qui fixera ensuite la fréquence des perfusions. Les autres perfusions pourront être réalisées à la posologie de 2g/kg sur une journée. En l'absence de réelle efficacité de la première cure et donc avec une réaggravation qui va fixer le rythme des perfusions, nous proposons de poursuivre les veinoglobulines en cure mensuelle pendant 2 mois. A la fin du 3^{ème} mois, une

nouvelle évaluation clinique et ENMG évaluent l'efficacité thérapeutique. En cas d'aggravation, le traitement est interrompu et la deuxième ligne thérapeutique est proposée. En cas de stabilisation ou d'amélioration, les perfusions sont poursuivies pendant 12 mois avant de diminuer progressivement la posologie ou d'espacer les perfusions. Une évaluation clinique et ENMG sont ensuite proposées au 6^{ème} mois, puis tous les 6 mois.

IV.2.2. Le cyclophosphamide : 2^{ème} ligne thérapeutique.

Il fut le premier à faire preuve d'efficacité dans les NMMBC. Nous avons déjà souligné le risque d'effets secondaires hématologiques et carcinogènes de ce traitement qui est réservé, comme pour les autres PN démyélinisantes inflammatoires chroniques, aux formes évolutives échappant aux Ig iv et lorsqu'il existe une répercussion importante de la maladie sur l'autonomie du patient.

Une première cure iv à la posologie de 3g/m² sur 8 jours suivie d'une prise orale à la posologie de 100-150 mg/j pendant 6 à 12 mois est le schéma thérapeutique proposé par Pestronk et col. (117). Néanmoins, la posologie de 3g/m² étant susceptible d'entraîner une aplasie médullaire profonde, nous préconisons l'utilisation du cyclophosphamide à la dose de 600 mg/m² en une perfusion tel que prescrit dans d'autres pathologies dysimmunitaires. Le traitement peut ensuite être poursuivi mensuellement à la même posologie, ou po et quotidiennement comme dans l'essai de Pestronk et col. La dose cumulative maximale est de 75 grammes. Une surveillance hématologique étroite comportant une NFS toutes les 3 semaines pendant 3 mois puis tous les mois est obligatoire. Le traitement doit être interrompu pour une neutropénie < 2000/mm³.

N. Orazio et col (105) ou encore Chassande et col. (15) proposent d'associer du cyclophosphamide po à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j pour diminuer les doses d'Ig iv ou encore en cas d'échappement thérapeutique aux veinoglobulines.

IV.3. Scores d'évaluation.

L'échelle MRC est logiquement la plus utilisée dans les essais thérapeutiques des NMMBC. Pour une évaluation plus précise, dans cette pathologie purement motrice, les auteurs préconisent l'évaluation d'un nombre plus important de groupes musculaires comparée aux autres PN démyélinisantes inflammatoires chroniques. Nous proposons de tester 2 muscles par atteinte tronculaire distale aux MS et aux MI, c'est à dire :

→ aux MS : les muscles 1^{er} interosseux et abducteur du 5^{ème} doigt, court abducteur du pouce et grand-palmaire, extenseur commun des doigts et long supinateur, puis biceps, deltoïde et triceps brachial pour les muscles proximaux.

→ aux MI : les muscles jambier antérieur et court extenseur des orteils (pédieux), triceps suraux et long fléchisseur des orteils, puis quadriceps et psoas-iliaque pour les muscles proximaux.

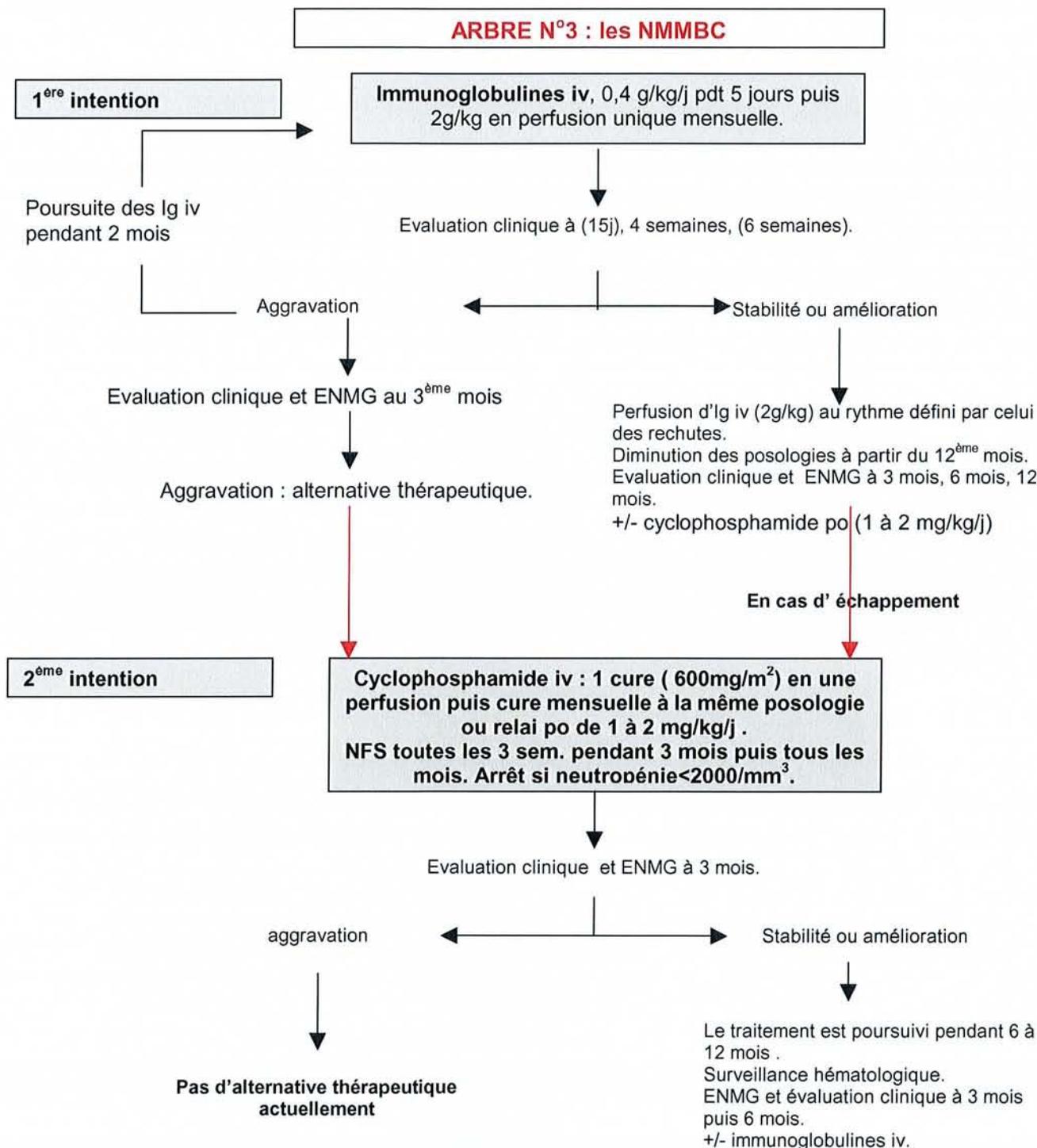
Le MRC total en cas de force musculaire normale est de 150 points. Léger et col. préconisaient une amélioration de score MRC d'1 point au moins sur 2 muscles déficitaires pour considérer l'efficacité des Ig iv dans leur essai thérapeutique en double aveugle et cross-over (81). C'est ce que nous retiendrons pour le suivi évolutif de nos patients.

Nous n'utiliserons pas le score NDS modifié pour les NMMBC en l'absence de trouble sensitif ou d'anomalie des paires crâniennes dans cette pathologie.

Comme pour les autres entités de PN démyélinisantes chroniques dysimmunitaires, **l'échelle de Rankin modifiée** est utilisée dans la plupart des publications pour l'évaluation des patients atteints de NMMBC. Une diminution du score de 1 point traduit une amélioration clinique.

Enfin, le score fonctionnel déjà proposé pour les PRNC et les PN démyélinisantes associées à une GM IgM nous semble également approprié aux NMMBC. En effet, il est le reflet des répercussions de la pathologie dans les gestes de la vie courante, comme ceux de s'habiller, de se coiffer, de manger, de la réalisation de gestes fins, souvent perturbés dans les NMMBC puisque le déficit est moteur et à nette prédominance distale, aux MS.

Soulignons encore une fois qu'aucun de ces scores n'a été validé pour le suivi évolutif des NMMBC, mais qu'ils donnent au clinicien un reflet objectif de la tendance évolutive de la neuropathie.



CONCLUSION

Comme nous l'avons constaté, plusieurs entités ont pu être distinguées au sein des PN inflammatoires chroniques démyélinisantes, parmi lesquelles nous retenons trois groupes principaux : les polyradiculonévrites chroniques, les PN associées à une gammopathie monoclonale IgM à activité anti-MAG+ et les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction.

En dehors d'aspects cliniques, électrophysiologiques, histopathologiques et thérapeutiques, ces trois groupes se distinguent également par leurs présentations biologique et immunologique, notamment par la présence d'anticorps sériques circulants dirigés contre la myéline périphérique dans certains cas.

Nous avons confronté ces différents aspects tels que rapportés dans la littérature à ceux qui caractérisent 19 patients nancéens atteints de PN inflammatoires chroniques démyélinisantes et réunis grâce à la base de données informatique SUSIE. Malgré notre petit nombre de cas, nos résultats s'avèrent très similaires à ceux des données bibliographiques.

Néanmoins, nous avons souligné les difficultés diagnostiques rencontrées, notamment devant des formes frontières de ces pathologies comme le syndrome de Lewis et Sumner (NMM sensitivo-motrice à BC ou PRNC asymétrique ?) ou les maladies du motoneurone périphérique à anticorps anti-GM1 (pathologie de la corne antérieure ou PN inflammatoire démyélinisante diffuse ?). De la même façon, il n'est pas toujours aisé de poser de façon définie le diagnostic de ces PN à l'aide des paramètres proposés dans la littérature, ce qui peut aboutir à un retard diagnostique et donc de prise en charge thérapeutique. Ceci nécessite d'affiner les critères diagnostiques pour chaque entité puis de les valider afin de rationaliser la stratégie thérapeutique. Dans le même esprit, nous avons évoqué l'absence de consensus pour le suivi évolutif des PN dysimmunitaires démyélinisantes. Notamment, aucun outil d'évaluation n'a été spécifiquement validé pour ces PN.

Nous avons donc proposé, pour chaque entité, de nouveaux critères diagnostiques, une stratégie thérapeutique, des échelles d'évaluation clinique et fonctionnelle, en tenant compte des données bibliographiques ainsi que de nos propres résultats, pour en faire la synthèse.

Ces propositions ont pour but de nous aider au quotidien dans la prise en charge des PN inflammatoires chroniques démyélinisantes mais n'ont bien entendu pas de caractère exhaustif. Seule une étude prospective pourrait aider à affiner et à valider de telles propositions, ce qui constituerait un travail d'envergure nécessitant la sélection d'un nombre important de cas.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUSTIN JH.
Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment.
Brain, Juin 1958; 81 : 11-192.

2. AZULAY JP., BLIN O., POUGET J., BOUCRAUT J., BILLE-TURC F., CARLES G., SERRATRICE G.
Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo- controlled study.
Neurology, Mar. 1994; 44 : 429 - 432.

3. AZULAY JP., ATTARIAN S., PELLISSIER JF., POUGET J.
Relapsing and progressive forms of chronic axonal neuropathy responsive to immune therapy.
Neurology (Suppl) 1998; 50 : A144.

4. BAIN PG., BRITTON TC., JENKINS ICH., THOMPSON PD., ROTHWELL JC., THOMAS PK., BROOKS DJ., MARSDEN CD.
Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy.
Brain, Juin 1996; 119 : 789-799.

5. BARDWICK PA., ZVAIFLER NJ., GILL GN., NEWMAN D., GREENWAY GD., RESNICK DL.
Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes : the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature.
Medicine (Baltimore), Juil. 1980; 59 (4) : 311-22.

6. BAROHN RJ., KISSEL JT., WARMOLTS JR., MENDELL JR.
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria.
Arch. Neurol., Août 1989; 46 (8) : 878-84.

7. BLUME G., PESTRONK A., GOODNOUGH LT.
Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies : improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide.
Neurology, Août 1995; 45 : 1577 - 1580.

8. BOSBOOM WMJ., VAN DEN BERG LH., FRANSSSEN H., GIESBERGEN PCLM., FLACH HZ., VAN PUTTEN AM., VELDMAN H., WOKKE JHJ.
Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
Brain, Déc. 2001; 124 : 2427-2438.

9. BOUCHARD C., LACROIX C., PLANTE V., ADAMS D., CHEDRU F., GUGLIELMI JM., SAID G.
Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
Neurology, Fév. 1999; 52 : 498.

10. BOUCHE P., MOULONGUET A., YOUNES-CHENNOUFI AB., ADAMS D., BAUMANN N., MEININGER V., LEGER JM., SAID G.
Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Juil. 1995; 59 : 38 - 44.

11. BOUCHE P., MAISONOBE T., LEGER JM.
Chronic idiopathic polyradiculoneuritis. Clinical, electrophysiological and histopathological aspects.
Rev Neurol (Paris), Mai 1996; 152 (5) : 365-9.
12. BRAUN PE., FRAIL DE., LATOV N.
Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy.
J. Neurochem., Nov. 1982; 39 : 1261-1265.
13. BROMBERG MB., FELDMAN EL., ALBERS JW.
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy.
Neurology, Juin 1992; 42 : 1157 - 1163.
14. BROMBERG MB., ALBERS JW.
Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in demyelinating and axonal peripheral nerve disorders.
Muscle Nerve, Mar. 1993; 16 (3) : 262-6.
15. CHASSANDE B., LEGER JM., YOUNES-CHENNOUFI AB., BENGOUFA D., MAISONOBE T., BOUCHE P., BAUMANN N.
Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy : correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases.
Muscle Nerve, Jan. 1998; 21 (1) : 55-62.
16. CHAUDHRY V., CORSE AM., CORNBLATH DR., KUNCL RW., DRACHMAN DB., FREIMER ML., MILLER RG., GRIFFIN JW.
Multifocal motor neuropathy : response to human immune globulin.
Ann. Neurol., Mar. 1993; 33 (3) : 237-42.
17. CHAUDHRY V., CORSE AM., CORNBLATH DR., KUNCL RW., FREIMER ML., GRIFFIN JW.
Multifocal motor neuropathy: electrodiagnostic features.
Muscle Nerve, Fév. 1994; 17 (2) : 198-205.
18. CHOUDHARY PP., THOMPSON N., HUGHES RA.
Improvement following interferon beta in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
J. Neurol., Mar. 1995; 242 (4) : 252-3.
19. CORSE AM., CHAUDHRY V., CRAWFORD TO., CORNBLATH DR., KUNCL RW., GRIFFIN JW.
Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy.
Ann. Neurol., Mar. 1996; 39 (3) : 319-25.
20. DALAKAS MC.
Advances in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : disease variants and inflammatory response mediators and modifiers.
Curr. Opin. Neurol, 1999; 12 : 403-409.
21. DALAKAS MC., KOFFMAN B., FUJII M., SPECTOR S., SIVAKUMAR K., CUPLER E.
A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM.
Neurology, Fév. 2001; 56 : 323 - 327.

22. DI TROIA A., CARPO M., MEUCCI N., PELLEGRINO C., ALLARIA S., GEMIGNANI F., MARBINI A., MANTEGAZZA R., SCIOLLA R., MANFREDINI E., SCARLATO G., NOBILE-ORAZIO E.
Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance.
J. Neurol. Sci., Mar. 1999; 164 (1) : 64-71.
23. DONAGHY M., MILLS KR., BONIFACE SJ., SIMMONS J., WRIGHT I., GREGSON N., JACOBS J.
Pure motor demyelinating neuropathy : deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Juil. 1994; 57 : 778-783.
24. DUBAS F., POUPLARD-BARTHELAIX A., DELESTRE F., EMILE J.
Polyneuropathies with IgM monoclonal gammopathy. 12 cases.
Rev Neurol (Paris), Jan. 1987; 143 (10) : 670-83.
25. DYCK PJ., LAIS AC., OHTA M., BASTRON JA., OKAZAKI H., GROOVER RV.
Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy.
Mayo. Clin. Proc., Nov. 1975; 50 (11) : 621-37.
26. DYCK PJ., SHERMAN WR.
Human diabetic endoneurial sorbitol fructose and myo-inositol related to sural nerve morphometry.
Ann. Neurol., 1980; 8 : 590-96.
27. DYCK PJ., O'BRIEN PC., OVIATT KF., DINAPOLI RP., DAUBE JR., BARTLESON JD., MOKRI B., SWIFT T., LOW PA., WINDEBANK AJ.
Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment.
Ann. Neurol., Fév. 1982; 11 (2) : 136-41.
28. DYCK PJ., O'BRIEN P., SWANSON C., LOW P., DAUBE J.
Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory- demyelinating polyneuropathy.
Neurology, Août 1985; 35 : 1173 - 1176.
29. DYCK PJ.
Detection characterization and staging of polyneuropathy : assessed in diabetics.
Muscle Nerve, 1988; 11 : 21-32.
30. DYCK PJ., DAUBE J., O'BRIEN P., PINEDA A., LOW PA., WINDEBANK AJ., SWANSON C.
Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
N. Engl. J. Med., Fév. 1986; 314 : 461 - 465.
31. DYCK PJ.
Intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy of unknown significance.
Neurology, Fév. 1990; 40 : 327 - 328.

32. DYCK PJ., LOW PA., WINDEBANK AJ., JARADEH SS., GOSSELIN S., BOURQUE P., SMITH BE., KRATZ KM., KARNES JL., EVANS BA., ET AL.
Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.
N. Engl. J. Med., Nov. 1991; 325 : 1482-1486.
33. DYCK PJ., LITCHY WJ., KRATZ KM., SUAREZ GA., LOW PA., PINEDA AA., WINDEBANK AJ., KARNES JL., O'BRIEN PC.
A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
Ann. Neurol., Déc. 1994; 36 (6): 838-45.
34. ELLIE E., VITAL A., STECK A., BOIRON JM., VITAL C., JULIEN J.
Neuropathy associated with "benign" anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy : clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases.
J. Neurol, Jan. 1996; 243 (1) : 34-43.
35. EURELINGS M., MOONS KGM., NOTERMANS NC., SASKER LD., DE JAGER AEJ, WINTZEN AR., WOKKE JHJ., VAN DEN BERG LH.
Neuropathy and IgM M-proteins : prognostic value of antibodies to MAG, SGPG, and sulfatide.
Neurology, Jan. 2001; 56 : 228 - 233.
36. EURELINGS M., NOTERMANS NC., VAN DE DONK NW., LOKHORST HM.
Risk factors for hematological malignancy in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy.
Muscle Nerve, Oct. 2001; 24 (10) : 1295-302.
37. EURELINGS M., NOTERMANS NC., VAN DOORN PA., JACOBS BC., VAN DEN BERG LH.
Antiganglioside antibodies in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy.
Neurology, Nov. 2001; 57 : 1909-1912.
38. FELDMAN EL., BROMBERG MB., ALBERS JW., PESTRONK A.
Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy.
Ann. Neurol., Sep. 1991; 30 (3) : 397-401.
39. FREDDO L., ARIGA T., SAITO M., MACALA LC., YU RK., LATOV N.
The neuropathy of plasma cell dyscrasia : binding of IgM M-proteins to peripheral nerve glycolipids.
Neurology, Oct. 1985; 35 : 1420- 424.
40. FRESSINAUD C., JEAN I.
Chronic inflammatory polyradiculoneuritis and the axonal cytoskeleton : morphometric and immunocytochemical data.
Rev. Neurol. (Paris), Juil. 2002; 158 (6-7) : 713-8.
41. 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, Juin 1996; 119 : 775-787.

42. GABRIEL JM., ERNE B., BERNASCONI L., TOSI C., PROBST A., LANDMANN L., STECK AJ.

Confocal microscopic localization of anti-myelin-associated glycoprotein autoantibodies in a patient with peripheral neuropathy initially lacking a detectable IgM gammopathy.
Acta Neuropathol (Berl), Mai 1998; 95 (5) : 540-6.

43. GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P.

Forme neuritique de la macroglobulinémie de Waldenström.
Bull.Soc.Med (Paris), 1958; 74 : 562.

44. GHERARDI RK., AUTHIER FJ., BELEC L.

Pro-inflammatory cytokines : a pathogenic key of POEMS syndrome.
Rev. Neurol (Paris), Mai 1996; 152 (5) : 409-12.

45. GOOD JL., CHEHRENAMA M., MAYER RF., KOSKI CL.

Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
Neurology, Déc. 1998; 51 : 1735-1738.

46. GORDON PH., ROWLAND LP., YOUNGER DS, SHERMAN WH., HAYS AP., LOUIS ED., LANGE DJ., TROJABORG W., LOVELACE RE., MURPHY PL., LATOV N.

Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease : an update.
Neurology, Juin 1997; 48 (6) : 1671-1678.

47. GORSON KC., ALLAM G., ROPPER AH.

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy.
Neurology, Fév. 1997; 48 : 32 -328.

48. GORSON KC., ROPPER AH.

Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Août 1997; 63 : 163-168.

49. GORSON KC., ROPPER AH., CLARK BD., DEW RB., SIMOVIC D., ALLAM G.

Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a.
Neurology, Jan. 1998; 50 : 84 - 87.

50. GORSON KC., ROPPER AH., ADELMAN LS., WEINBERG DH.

Influence of diabetes mellitus on chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
Muscle Nerve, Jan. 2000; 23(1) : 37-43.

51. GOSSELIN S., KYLE RA., DYCK PJ.

Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance.
Ann. Neurol, Juil. 1991; 30 (1) : 54-61.

52. GUILLAIN G., BARRE JA., STROHL A.

Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire : remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux.

Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1916; 40 : 1462-1470.

53. HADDEN RDM., SHARRACK B., BENZA S., SOUDAIN SE., HUGHES RAC.

Randomized trial of interferon β -1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
Neurology, Juil. 1999; 53 : 57.

54. HAHN AF., BOLTON CF., ZOCHODNE D., FEASBY TE.
Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study.
Brain, Août 1996; 119 : 1067-1077.
55. HAHN AF., BOLTON CF., PILLAY N., CHALK C., BENSTEAD T., BRIL V., SHUMAK K., VANDERVOORT MK., FEASBY TE.
Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study.
Brain, Août 1996; 119 : 1055-1066.
56. HARVEY GK., POLLARD JD., SCHINDHELM K., ANTONY J.
Chronic experimental allergic neuritis. An electrophysiological and histological study in the rabbit.
J. Neurol. Sci., Nov. 1987; 81(2-3) : 215-25.
57. HAYS AP., LATOV N., TAKATSU M., SHERMAN WH.
Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein.
Neurology, Fév. 1987; 37 : 242-256.
58. HERMOSILLA E., LAGUENY A., VITAL C., VITAL A., FERRER X., STECK A., JULIEN J.
Peripheral neuropathy associated with monoclonal IgG of undetermined significance : clinical, electrophysiologic, pathologic and therapeutic study of 14 cases.
Journal of the Peripheral Nervous system, 1996; 1 : 139-148.
59. HUGUES R., BENZA S., WILLISON H., VAN DEN BERGH P., COMI G., ILLA I., NOBILE ORAZIO E., VAN DOORN P., DALAKAS M., BOJAR M., SWAN A., THE INFLAMMATORY NEUROPATHY CAUSE AND TREATMENT GROUP.
Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
Ann. Neurol., 2001; 50 : 195-201.
60. HUGHES PR.
79(th) ENMC International Workshop : multifocal motor neuropathy. 14-15 April 2000, Hilversum, The Netherlands.
Neuromuscul. Disord., Avr. 2001; 11 (3) : 309-14.
61. ILYAS AA., COOK SD., DALAKAS MC., MITHEN FA.
Anti-MAG IgM paraproteins from some patients with polyneuropathy associated with IgM paraproteinemia also react with sulfatide.
J. Neuroimmunol., Mar. 1992; 37 (1-2) : 85-92.
62. KAJI R., OKA N., TSUJI T., MEZAKI T., NISHIO T., AKIGUCHI I., KIMURA J.
Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy.
Ann. Neurol., Fév. 1993; 33 (2) : 152-8.
63. KAJI R., HIROTA N., OKA N., KOHARA N., WATANABE T., NISHIO T., KIMURA J.
Anti-GM1 antibodies and impaired blood-nerve barrier may interfere with remyelination in multifocal motor neuropathy.
Muscle Nerve, Jan. 1994; 17 (1) : 108-10.

64. 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, Oct. 1994; 117 : 941-947.
65. KELLY JJ., KYLE RA., MILES JM., O'BRIEN PC., DYCK PJ.
The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma.
Neurology, Jan. 1981; 31 : 24 - 31.
66. KELLY JJ., KYLE RA., O'BRIEN PC., DYCK PJ.
Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy.
Neurology, Nov. 1981; 31 : 1480 - 1483.
67. KELLY JJ., KYLE RA., MILES JM., DYCK PJ.
Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy.
Neurology, Fév. 1983; 33 : 202-210.
68. KELLY JJ.
The electrodiagnostic findings in polyneuropathies associated with IgM monoclonal gammopathies.
Muscle Nerve, Dec. 1990; 13 (12) : 1113-7.
69. KORNBERG AJ., PESTRONK A.
The clinical and diagnostic role of anti-GM1 antibody testing.
Muscle Nerve, Jan. 1994; 17 (1) : 100-4.
70. KUSUMI M., NAKASHIMA K., NAKAYAMA H., TAKAHASHI K.
Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan.
Psychiatry Clin. Neurosci., Juin 1995; 49 (3) : 169-74.
71. KYLE RA.
Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases.
Am J Med, Mai 1978; 64 (5) : 814-26.
72. KYLE RA., THERNEAU TM., RAJKUMAR SV., OFFORD JR., LARSON DR., PLEVAK MF., LJ. MELTON.
A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance.
N. Engl. J. Med., Fév. 2002; 346 : 564-569.
73. LAFITTE C.
Manifestations neurologiques du syndrome de Sjögren primitif.
Rev. Neurol. (Paris), Oct. 2002 ; 158 : 959-965.
74. LANGE DJ., TROJABORG W., LATOV N., HAYS AP., YOUNGER DS., UNCINI A., BLAKE DM., HIRANO M., BURNS SM., LOVELACE RE.
Multifocal motor neuropathy with conduction block: is it a distinct clinical entity?
Neurology, Mar. 1992; 42 : 497-505.
75. LATOV N., SHERMAN WH., NEMNI R., GALASSI G., SHYONG JS., PENN AS., CHESS L., OLARTE MR., ROWLAND LP., OSSERMAN EF.
Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral-nerve myelin.
N. Engl. J. Med., Sep. 1980; 303 : 618 - 621.

76. LATOV N.
Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies.
Ann. Neurol, Mai 1995; 37 Suppl 1 : S32-42.
77. LATOV N.
Prognosis of neuropathy with monoclonal gammopathy.
Muscle Nerve, Fév. 2000; 23 (2) : 150-2.
78. LE FORESTIER N., CHASSANDE B., MOULONGUET A., MAISONOBE T.,
SCHAEFFER S., BIROUK N., BAUMANN N., ADAMS D., LEGER JM., MEININGER V.,
SAID G.,
BOUCHE P.
Multifocal motor neuropathies with conduction blocks. 39 cases.
Rev. Neurol. (Paris), Oct. 1997; 153 (10) : 579-86.
79. LEGER JM., YOUNES-CHENNOUFI AB., ZUBER M., BOUCHE P., JAUBERTEAU MO.,
DORMONT D., DANON F., BAUMANN N., BRUNET P.
Frequency of central lesions in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy
: an MRI, neurophysiological and immunochemical study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Fév. 1992; 55 : 112-115.
80. LEGER JM., YOUNES-CHENNOUFI AB., CHASSANDE B., DAVILA G., BOUCHE P.,
BAUMANN N., BRUNET P.
Human immunoglobulin treatment of multifocal motor neuropathy and polyneuropathy
associated with monoclonal gammopathy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Nov. 1994; 57 Suppl : 46-9.
81. LÉGER JM., CHASSANDE B., MUSSET L., MEININGER V., BOUCHE P., BAUMANN N.
Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: A double-blind, placebo-
controlled study.
Brain; Jan. 2001; 124 : 145-153.
82. LEPPERT D., HUGHES P., HUBER S., ERNE B., GRYGAR C., SAID G., MILLER KM.,
STECK AJ., ROBST A., FUHR P.
Matrix metalloproteinase upregulation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
and nonsystemic vasculitic neuropathy.
Neurology, Juil. 1999; 53 : 62.
83. LEVINE TD., PESTRONK A.
IgM antibody-related polyneuropathies : B-cell depletion chemotherapy using Rituximab.
Neurology, Mai 1999; 52 : 1701.
84. LEWIS RA., SUMNER AJ., BROWN MJ., ASBURY AK.
Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block.
Neurology, Sep. 1982; 32 : 958-964.
85. LOPATE G., CHOKSI R., PESTRONK A.
Severe sensory ataxia and demyelinating polyneuropathy with IgM anti-GM2 and GalNAc-
GD1A antibodies.
Muscle Nerve, Juin 2002; 25 (6) : 828-36.
86. LUNN MPT., MANJI H., CHOUDHARY PP., HUGHES RAC., THOMAS PK.
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : a prevalence study in south
east England.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Mai 1999; 66 : 677 - 680.

87. MAGISTRIS M., ROTH G.

Motor neuropathy with multifocal persistent conduction blocks.
Muscle Nerve, Sep. 1992; 15 (9) : 1056-7.

88. MAISONOBE T., CHASSANDE B., VERIN M., JOUNI M., LEGER JM., BOUCHE P.

Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy : a clinical and electrophysiological study of 93 patients.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Juil. 1996; 61 : 36-42.

89. MARIETTE X., CHASTANG C., LOUBOUTIN JP., LEGER JM., CLAVELOU P., BROUET JC.

A randomised clinical trial comparing interferon- α and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Juil. 1997; 63 : 28-34.

90. MARIETTE X., BROUET JC., CHEVRET S., LEGER JM., CLAVELOU P., POUGET J., VALLAT JM., VIAL C.

A randomised double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of α -interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Août 2000; 69 : 279-280.

91. MATHEY EK., POLLARD JD., ARMATI PJ.

TNF alpha, IFN gamma and IL-2 mRNA expression in CIDP sural nerve biopsies.

J. Neurol. Sci., Fév. 1999; 163 (1) : 47-52.

92. MCCOMBE PA., POLLARD JD., MCLEOD JG.

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases.

Brain, Déc. 1987; 110 : 1617-1630.

93. MCLEOD JG., POLLARD JD., MACASKILL P., MOHAMED A., SPRING P., KHURANA V.

Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia.

Ann. Neurol., Déc. 1999; 46 (6) : 910-3.

94. MEDICAL RESEARCH COUNCIL OF THE UK.

Aids to the investigation of peripheral nerve injuries.

Memorandum n. 45. London, Pendragon House, 1976, pp 6-7

95. MENDELL JR., BAROHN RJ., FREIMER ML., KISSEL JT., KING W., NAGARAJA HN., RICE R., CAMPBELL WW., DONOFRIO PD., JACKSON CE., LEWIS RA., SHY M., SIMPSON DM., PARRY GJ., RIVNER MH., THORNTON CA., BROMBERG MB., TANDAN R., HARATI Y., GIULIANI MJ.

Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

Neurology, Fév. 2001; 56 : 445-449.

96. MERKIES ISJ.
Evaluation of scales and measurements instruments in immune-mediated neuropathies.
PhD Thesis. Erasmus University, Rotterdam, 2001.
97. MILLS KR., MURRAY NM.
Proximal conduction block in early Guillain-Barré syndrome.
Lancet, Sep. 1985; 2 (8456) : 659.
98. MIRALLES GD., O'FALLON JR., TALLEY NJ.
Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome.
N. Engl. J. Med., Dec. 1992; 327 : 1919-1923.
99. NICOLAS G., MAISONOBE T., LE FORESTIER N., LAGER JM., BOUCHE P.
Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
Muscle Nerve, Jan. 2002; 25 (1) : 26-30.
100. NOBILE-ORAZIO E., MARMIROLI P., BALDINI L., SPAGNOL G., BARBIERI S., MOGGIO M., POLLI N., POLLI E., SCARLATO G.
Peripheral neuropathy in macroglobulinemia : incidence and antigen-specificity of M proteins.
Neurology, Sep. 1987; 37 : 1506-1514.
101. NOBILE-ORAZIO E., MEUCCI N., BARBIERI S., CARPO M., SCARLATO G.
High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy.
Neurology, Mar. 1993; 43 : 537-544.
102. NOBILE-ORAZIO E., MANFREDINI E., CARPO M., MEUCCI N., MONACO S., FERRARI S., BONETTI B., CAVALETTI G., GEMIGNANI F., DURELLI L.
Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy.
Ann Neurol, Sep. 1994; 36 (3) : 416-24.
103. NOBILE-ORAZIO E.
Multifocal motor neuropathy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Juin 1996; 60 : 599-603.
104. 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, Avr. 2000; 123 : 710-717.
105. NOBILE-ORAZIO E., CAPPELLARI A., MEUCCI N., CARPO M., F. TERENCEHI, BERSANO A., PRIORI A., BARBIERI S., SCARLATO G.
Multifocal motor neuropathy : clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Juin 2002; 72 : 761-766.
106. NOBILE-ORAZIO E., CASELLATO C., DI TROIA A.
Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy.
Rev Neurol (Paris), Oct. 2002; 158 (10 Pt 1) : 979-87.
107. NOTERMANS NC., WOKKE JH., LOKHORST HM., FRANSSSEN H., VAN DER GRAAF Y., JENNEKENS FG.
Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. A prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities.
Brain, Déc. 1994; 117 : 1385-1393.

108. NOTERMANS NC., LOKHORST HM., FRANSSSEN H., VAN DER GRAAF Y., TEUNISSEN LL., JENNEKENS FG, VAN DEN BERG LH., WOKKE JH.
Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.
Neurology, Nov. 1996; 47 : 1227-1233.
109. NOTERMANS NC., FRANSSSEN H., EURELINGS M., VAN DER GRAAF Y., WOKKE JH.
Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy.
Muscle Nerve, Jan. 2000; 23 (1) : 73-9.
110. OGAWA-GOTO K., FUNAMOTO N., ABE T., NAGASHIMA K.
Different ceramide compositions of gangliosides between human motor and sensory nerves.
J. Neurochem., Nov. 1990; 55 : 1486-1493.
111. OKSENHENDLER E., CHEVRET S., LEGER JM., LOUBOUTIN JP., BUSSEL A., BROUET JC.
Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Sep. 1995; 59 : 243-247.
112. OLNEY RK., AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE.
Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block.
Muscle Nerve, 1999; 22 (supplement 8) : S225-S229.
113. PARRY GJ.
Are multifocal motor neuropathy and Lewis-Sumner syndrome distinct nosologic entities?
Muscle Nerve, Mai 1999; 22 (5) : 557-9.
114. PESTRONK A., CHAUDHRY V., FELDMAN EL., GRIFFIN JW., CORNBLATH DR., DENYS EH., GLASBERG M., KUNCL RW., OLNEY RK., YEE WC.
Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies.
Ann. Neurol., Mar. 1990; 27 (3) : 316-26.
115. PESTRONK A., LOPATE G., KORNBERG AJ., ELLIOTT JL., BLUME G., YEE WC., GOODNOUGH LT.
Distal lower motor neuron syndrome with high-titer serum IgM anti-GM1 antibodies : improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and intravenous cyclophosphamide.
Neurology, Nov. 1994; 44 : 2027-2031.
116. PESTRONK A., CHOKSI R.
Multifocal motor neuropathy. Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in most patients detected using covalent linkage of GM1 to ELISA plates.
Neurology, Nov. 1997; 49 : 1289-1292.
117. PESTRONK A.
Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment.
Neurology, Déc. 1998; 51 : 22-24.

118. PONSFORD S., WILLISON H., VEITCH J., MORRIS R., THOMAS PK.
Long-term clinical and neurophysiological follow-up of patients with peripheral, neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy.
Muscle Nerve, Fév. 2000; 23 (2) : 164-74.
119. POUGET J., AZULAY JP., BOUCRAUT J.
Multifocal motor neuropathies with persistent conduction blocks : a form of inflammatory demyelinating neuropathy.
Rev. Neurol. (Paris), Mai 1996; 152 (5) : 370-4.
120. QUARLES RH.
Glycoproteins of myelin sheaths.
J. Mol. Neurosci., Fév 1997; 8 (1) : 1-12.
121. RADZIWILL AJ., KUNTZER T., STECK AJ.
Immunopathology and treatments of Guillain-Barre syndrome and of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
Rev. Neuro.l (Paris), Mar. 2002; 158 (3) : 301-10.
122. RENAUD S., GREGOR M., FUHR P., LORENZ D., DEUSCHL G., GRATWOHL A., STECK AJ.
Rituximab and anti-MAG-Associated Polyneuropathy : A Pilot Study.
Neurology, Avr. 2001; 56 (Suppl3).
123. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force.
Neurology, Mai 1991; 41(5) : 617-8.
124. RHEE EK., ENGLAND JD., SUMNER AJ.
A computer simulation of conduction block : effects produced by actual block versus interphase cancellation.
Ann. Neurol., Août 1990; 28 (2) : 146-56.
125. ROBERTS M., WILLISON HJ., VINCENT A., NEWSOM-DAVIS J.
Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice.
Ann. Neurol., Juil. 1995; 38 (1) : 111-8.
126. ROTH G., ROHR J., MAGISTRIS MR., OCHSNER F.
Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia.
Eur. Neurol., Jan. 1986; 25 (6) : 416-23.
127. ROTTA FT., SUSSMAN AT., BRADLEY WG., RAM AYYAR D., SHARMA KR., SHEBERT RT.
The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
J. Neurol. Sci., Fév. 2000; 173 (2) : 129-39.
128. SALEUN JP., VICARIOT M., DEROFF P., MORIN JF.
Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France.
J. Clin. Pathol., Jan. 1982; 35 : 63-68.

129. SAPERSTEIN DS., AMATO AA., WOLFE GI., KATZ JS., NATIONS SP., JACKSON CE., BRYAN WW., BURNS DK., BAROHN RJ.
Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome.
Muscle Nerve, Mai 1999; 22 (5) : 560-6.
130. SAPERSTEIN DS., KATZ JS., AMATO AA., BAROHN RJ.
Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies.
Muscle Nerve, Mar. 2001; 24 (3) : 311-24.
131. SANTORO M., UNCINI A., CORBO M., STAUGAITIS SM., THOMAS FP., HAYS AP., LATOV N.
Experimental conduction block induced by serum from a patient with anti-GM1 antibodies.
Ann. Neurol., Avr. 1992; 31 (4) : 385-90.
132. SIMMONS Z., ALBERS JW., BROMBERG MB., FELDMAN EL.
Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : comparison of patients without and with monoclonal gammopathy.
Neurology, Nov. 1993; 43 : 2202-2209.
133. SIMMONS Z., ALBERS JW., BROMBERG MB., FELDMAN EL.
Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy.
Brain, Avr. 1995; 118 : 359-368.
134. SMITH IS., KAHN SN., LACEY BW., KING RH., EAMES RA., WHYBREW DJ., THOMAS PK.
Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia.
Brain, Mar. 1983; 106 : 169-195.
135. SMITH IS.
The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. A clinical and neurophysiological study.
Brain, Oct. 1994; 117 : 949-957.
136. STECK AJ., KAPPOS L.
Gangliosides and autoimmune neuropathies : classification and clinical aspects of autoimmune neuropathies.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Nov. 1994; 57 Suppl : 26-8.
137. STECK AJ., ERNE B., GABRIEL JM., SCHAEREN-WIEMERS N.
Paraproteinaemic neuropathies.
Brain Pathol., Avr. 1999; 9 (2) : 361-8.
138. STECK AJ., KUNTZER T.
Neurological manifestations of IgM dysglobulinemia.
Rev Neurol (Paris), Oct. 2002; 158 (10 Pt 1) : 971-8.
139. SUNG JY., KUWABARA S., OGAWARA K., KANAI K., HATTORI T.
Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome.
Muscle Nerve, Août 2002; 26 (2) : 189-93.

140. TAGAWA Y., YUKI N., AND HIRATA K.
Anti-SGPG antibody in CIDP : nosological position of IgM anti-MAG/SGPG antibody-associated neuropathy.
Muscle Nerve, Juin 2000; 23 (6) : 895-9.
141. TATUM AH.
Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein.
Ann. Neurol., Mai 1993; 33 (5) : 502-6.
142. TAYLOR BV., WRIGHT RA., HARPER CM., DYCK PJ.
Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block.
Muscle Nerve, Juin 2000; 23(6) : 900-8.
143. THOMAS PK., WALKER RW., RUDGE P., MORGAN-HUGHES JA., KING RH., JACOBS JM., MILLS KR., ORMEROD IE., MURRAY NM., MCDONALD WI.
Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination.
Brain, Fév. 1987; 110 : 53-76.
144. UNCINI A., SABATELLI M., MIGNOGNA T., LUGARESÌ A., LIGUORI R., MONTAGNA P.
Chronic progressive steroid responsive axonal polyneuropathy: a CIDP variant or a primary axonal disorder?
Muscle Nerve, Mar. 1996; 19 (3) : 365-71.
145. VALLAT JM., TABARAUD F., SINDOU P., PREUX MD., VANDENBERGHE A., SRECK A.
Myelin widenings and MGUS-IgA : an immunoelectron microscopic study.
Ann. Neurol., 2000; 47 : 808-811.
146. VALLS-SOLE J., CRUZ MARTINEZ A., GRAUS F., SAIZ A., ARPA J., GRAU JM.
Abnormal sensory nerve conduction in multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block.
Neurology, Nov. 1995; 45 : 2024-2028.
147. 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, Mai 1996; 19 (5) : 637-43.
148. VAN DEN BERG LH., KERKHOFF H., OEY PL., FRANSSEN H., MOLLEE I., VERMEULEN M., JENNEKENS FG., WOKKE JH.
Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins : a double blind, placebo controlled study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Sep. 1995; 59 : 248-252.
149. VANDENBERGHE N., PITTION-VOUYOUVITCH S., DEBOUVERIE M., WEBER M.
Waldenstrom disease revealed by a peripheral motor neuron disease.
Presse Med., Oct. 2000; 29 (30) : 1645-6.

150. VAN DEN BERG-VOS RM., FRANSSEN H., WOKKE JH., VAN ES HW., VAN DEN BERG LH.
Multifocal motor neuropathy : diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment.
Ann. Neurol., Déc. 2000; 48 (6) : 919-26.
151. VAN DEN BERG-VOS RM., FRANSSEN H., WOKKE JHJ., VAN DEN BERG LH.
Multifocal motor neuropathy : long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment.
Brain, Août 2002; 125: 1875-1886.
152. VAN DOORN PA., VERMEULEN M., BRAND A., MULDER PG., BUSCH HF.
Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement.
Arch. Neurol., Fév. 1991; 48 (2) : 217-20.
153. VERMEULEN M., VAN DOORN PA., BRAND A., STRENGERS PF., JENNEKENS FG., BUSCH HF.
Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : a double blind, placebo controlled study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Jan. 1993; 56 : 36-39.
154. VITAL C., VITAL A., DEMINIÈRE C., JULIEN J., LAGUENY A., STECK AJ.
Myelin modifications in 8 cases of peripheral neuropathy with Waldenström's macroglobulinemia and anti-MAG activity.
Ultrastruct. Pathol., Nov. 1997; 21 (6) : 509-16.
155. WILLISON HJ., O'LEARY CP., VEITCH J., BLUMHARDT LD., BUSBY M., DONAGHY M., FUHR P., FORD H., HAHN A., RENAUD S., KATIFI HA., PONSFORD S., REUBER M., STECK A., SUTTON I., SCHADY W., THOMAS PK., THOMPSON AJ., VALLAT JM., WINER J.
The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies.
Brain, Oct. 2001; 124 : 1968-1977.
156. WILSON HC., LUNN MPT., SCHEY S., HUGHES RAC.
Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Mai 1999; 66 : 575-580.
157. YAN WX., ARCHELOS JJ., HARTUNG HP., POLLARD JD.
P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
Ann. Neurol., Sep. 2001; 50 (3) : 286-92.
158. YOKOTA T., SAITO Y., YUKI N., TANAKA H.
Persistent increased threshold of electrical stimulation selective to motor nerve in multifocal motor neuropathy.
Muscle Nerve, Juil. 1996; 19 (7) : 823-8.
159. YUKI N., MIYAGI F.
Possible mechanism of intravenous immunoglobulin treatment on anti-GM1 antibody-mediated neuropathies.
J. Neurol. Sci., Juil. 1996; 139 (1) : 160-2.

ANNEXES

ANNEXE 1

PRNC : critères de l'Académie Américaine de Neurologie

(Neurology 1991 ; 41 : 617-618)

1. Critères cliniques.

a) Exigés :

→ atteinte progressive ou à rechutes de plus d'un membre, sensitivo-motrice, rarement sensitive ou motrice pure, s'installant sur au moins 2 mois.

→ hypo ou aréflexie tendineuse, habituellement des 4 membres.

b) Secondaires :

→ atteinte sensitive des grosses fibres prédominant sur l'atteinte des petites fibres.

c) D'exclusion :

→ mutilation des pieds ou des mains, rétinite pigmentaire, ichtyose, exposition à des drogues ou toxiques connus pour donner de telles neuropathies, histoire familiale de neuropathie périphérique.

→ niveau sensitif.

→ perturbation sphinctérienne patente.

2. Critères électrophysiologiques.

a) Exigés : l'étude des conductions nerveuses doit inclure celles des segments proximaux et les patients doivent présenter au moins 3 des 4 critères suivants

→ Réduction de la vitesse de conduction motrice (VCM) dans au moins 2 nerfs : \diamond soit $< 80\%$ de la limite inférieure de la normale (LIN) si l'amplitude distale est $> 80\%$ de la LIN,

\diamond soit $< 70\%$ de la LIN si l'amplitude distale est $< 80\%$ de la LIN.

→ Présence de blocs de conduction (BC) ou de dispersion temporelle (DT) dans 1 ou plusieurs nerfs. Les critères de BC sont une diminution de l'amplitude par stimulation proximale $> 20\%$ par rapport à l'amplitude distale pour une durée du potentiel proximal qui ne doit pas augmenter de plus de 15% par rapport au potentiel distal. En cas d'augmentation de la durée du potentiel proximal $> 15\%$, on parle de DT ou de BC possible.

→ Allongement des latences distales motrices dans au moins 2 nerfs :

\diamond soit $> 125\%$ de la limite supérieure de la normale (LSN) si l'amplitude distale est $> 80\%$ de la LIN,

\diamond soit $> 150\%$ de la LSN si l'amplitude distale $< 80\%$ de la LIN.

→ Ondes F absentes ou latences allongées dans au moins 2 nerfs :

\diamond soit $> 120\%$ de la LSN si amplitude distale $> 80\%$ LIN,

\diamond soit $> 150\%$ de la LSN si amplitude distale $< 80\%$ LIN.

b) Secondaires :

- Réduction de la vitesse de conduction sensitive <80% de la LIN.
- Absence de réflexe H.

3. Critères histopathologiques.

a) Exigés : la biopsie de nerf doit montrer des signes de démyélinisation et remyélinisation (>5 fibres en microscopie électronique et >12% sur 50 fibres en techniques de teasing).

b) Secondaires :

- œdème péri ou endoneural,
- infiltrat de cellules mononuclées,
- aspects en bulbes d'oignons,
- variations importantes du degré de démyélinisation entre les fascicules.

c) D'exclusion : vascularite, amylose, adrénoleucodystrophie, leucodystrophie métachromatique ou caractéristiques histopathologiques d'autres neuropathies.

4. Critères à la ponction lombaire.

a) Exigés : ◇ cellularité <10/mm³ si le patient est VIH séronégatif ou <50/mm³ si le patient est VIH+.

◇ VDRL négatif.

b) Secondaires : hyperprotéinorachie.

Le diagnostic de PRNC est défini si les patients présentent les critères cliniques a) et c), les critères électrophysiologiques a), les critères histopathologiques a) et c), le critère a) sur la PL.

Le diagnostic de PRNC est probable si les patients présentent les critères cliniques a) et c), les critères électrophysiologiques a), le critère a) sur la PL.

Le diagnostic de PRNC est possible si les patients présentent les critères cliniques a) et c), les critères électrophysiologiques a).

ANNEXE 2

PRNC : critères diagnostiques proposés par Saperstein et col. (Muscle and Nerve 2001 ; 24 : 311-324)

1. Critères cliniques obligatoires :

→ **présentation clinique :**

* **critères majeurs :** déficit moteur proximal et distal, symétrique.

* **critères mineurs :** déficit moteur exclusivement distal ou déficit sensitif pur.

→ **réflexes :** diminués ou abolis.

→ **installation des symptômes sur plus de 2 mois.**

2. Critères paracliniques :

→ **électrophysiologie :**

L'étude des conductions nerveuses doit inclure celles des segments proximaux et les patients doivent présenter au moins 2 des 4 critères suivants

* Réduction de la vitesse de conduction motrice (VCM) dans au moins 2 nerfs :

◇ soit < 80% de la limite inférieure de la normale (LIN) si l'amplitude distale est > 80% de la LIN,

◇ soit < 70% de la LIN si l'amplitude distale est < 80% de la LIN.

* Présence de blocs de conduction (BC) ou de dispersion temporelle (DT) dans 1 ou plusieurs nerfs. Les critères de BC défini sont une diminution de l'amplitude par stimulation proximale > 50% ou 60% par rapport à l'amplitude distale pour une durée du potentiel proximal qui ne doit pas augmenter de plus de 30% par rapport au potentiel distal (critères de l'AAEM).

* Allongement des latences distales motrices dans au moins 2 nerfs :

◇ soit >125% de la limite supérieure de la normale (LSN) si l'amplitude distale est >80% de la LIN,

◇ soit >150% de la LSN si l'amplitude distale <80% de la LIN.

* Ondes F absentes ou latences allongées dans au moins 2 nerfs :

◇ soit >120% de la LSN si amplitude distale >80% LIN,

◇ soit >150% de la LSN si amplitude distale <80% LIN.

→ **ponction lombaire :**

* **obligatoire :** une protéinorachie > 0,45 g/l.

* **secondaire :** une cellularité <10/mm³.

→ **histopathologie :** lésions démyélinisantes prédominantes avec ou sans infiltrat inflammatoire.

Les critères cliniques sont toujours obligatoires.

La PRNC est définie si : les critères **cliniques majeurs** sont présents, les critères **électrophysiologiques** et l'**hyperprotéinorachie** (l'histologie n'est pas obligatoire).

La PRNC est probable si : les critères **cliniques majeurs** sont présents, les critères **électrophysiologiques** ou l'**hyperprotéinorachie** sont présents, les critères **histopathologiques** sont remplis.

La PRNC est possible si : les critères **cliniques majeurs** sont présents avec seulement **1 critère paraclinique rempli sur 3** ou les critères cliniques mineurs sont présents avec **2 critères paracliniques remplis sur 3**.

ANNEXE 3

Critères électrophysiologiques de Bloc de Conduction (BC) de l'American Association of Electrodiagnostic Medicine (1999)

	Dispersion temporelle < 30%				Dispersion temporelle de 31 à 60%	
	BC partiel défini		BC partiel probable		BC partiel probable	
Nerf Segment (points de stimulation)	Réduction d'amplitude	Réduction de surface	Réduction d'amplitude	Réduction de surface	Réduction d'amplitude	Réduction de surface
Médian						
Avant-bras (C/P)	>50%	>40%	40% à 49%	30% à 39%	>50%	>40%
Bras (AX/C)	>50%	>40%	40% à 49%	30% à 39%	>50%	>40%
Proximal (E/AX)	*	*	>40%	>30%	>50%	>40%
Cubital						
Avant-bras (sousC/P)	>50%	>40%	40% à 49%	30% à 39%	>50%	>40%
Coude (susC/sousC)	>50%	>40%	40% à 49%	30% à 39%	>50%	>40%
Bras (AX/susC)	>50%	>40%	40% à 49%	30% à 39%	>50%	>40%
Proximal (E/AX)	*	*	>40%	>30%	>50%	>40%
Radial						
Avant-bras (susC/avtbras)	*	*	>50%	>40%	>60%	>50%
Bras (AX/susC)	*	*	>50%	>40%	>60%	>50%
Proximal (E/AX)	*	*	>50%	>40%	>60%	>50%
SPE						
Jambe (sousCol/Ch)	>60%	>50%	50% à 59%	40% à 49%	>60%	>50%
Col péroné (susCol/sousCol)	>50%	>40%	40% à 49%	30% à 39%	>50%	>40%
Cuisse (ES/susCol)	*	*	>50%	>40%	>60%	>50%
SPI						
Jambe (G/Ch)	>60%	>50%	50% à 59%	40% à 49%	>60%	>50%
Cuisse (ES/G)	*	*	>50%	>40%	>60%	>50%

Signification des abréviations et symboles :

C : Coude, P : Poignet, AX : Axillaire, E : Erb.

sousC : sous-Coude, susC : sus-Coude, avtbras : avant-bras.

Col : col du péroné, Ch : Cheville, ES : Echancre Sciatique, G : Genou.

* : signifie que pour des raisons anatomiques et/ou techniques, ce point de stimulation ne peut être pris en considération.

ANNEXE 4

Critères diagnostiques des NMMBC pour l'inclusion dans des essais randomisés.
Groupe de travail européen sur les NMMBC
(14-15 Avril 2000, Hilversum, Pays-Bas.)

1. Critères d'inclusion :

- âge de début compris entre 20 et 65 ans,
- déficit moteur d'un membre au début ou déficit intéressant au moins 2 nerfs moteurs définis,
- prédominance aux membres supérieurs,
- déficit d'au moins 4 au score MRC dans au moins un muscle,
- durée de la maladie supérieure à 6 mois,
- présence d'au moins un BC défini ou présence d'au moins un BC probable dans un membre supérieur.

2. Critères d'exclusion :

Cliniques :

- signes d'atteinte du 1^{er} motoneurone,
- signes ou symptômes d'atteinte bulbaire ou des paires crâniennes,
- signes sensitifs,
- pathologie systémique associée pouvant entraîner une polyneuropathie.
- grossesse en cours ou planifiée,
- affection intercurrente sévère ou déficit neurologique antérieur qui pourraient interférer avec le traitement ou l'évaluation de la maladie.

Biologiques :

- protéinorachie > 1g/l.

Electrophysiologiques :

- amplitude d'un potentiel sensitif < 80% de la limite inférieure de la normale.

3. Définition du bloc de conduction (BC) :

BC défini :

- aux MS et sur le nerf SPE : *différence de surface proximale/distale > 50%,
*différence de durée du potentiel proximal/distal < 30%
- sur le nerf SPI : *différence de surface proximale/distale > 60%,
*différence de durée du potentiel proximal/distal < 30%.

BC probable :

- aux MS et sur le nerf SPE : *différence de surface proximale/distale > 50%,
*différence de durée du potentiel proximal/distal > 30%
- sur le nerf SPI : *différence de surface proximale/distale > 60%,
*différence de durée du potentiel proximal/distal > 30%.

BC possible :

- aux MS et sur le nerf SPE : différence de surface proximale/distale > 30%,
- sur le nerf SPI : différence de surface proximale/distale > 50%.

Critères supplémentaires :

La PA moteur distal ne doit pas être inférieur à 20% de la limite inférieure de la normale du laboratoire et rester supérieur à 1 mV.

L'examen doit étudier les nerfs médians et cubitiaux des 2 côtés par stimulation étagée du poignet au point d'Erb. La température cutanée au poignet doit être supérieure à 32°C.

ANNEXE 5 : NDS MODIFIE

	Droit	Gauche
Nerfs crâniens et tremblement :		
1	tremblement	
2	III° paire crânienne	
3	VI° paire crânienne	
4	faiblesse faciale	
5	faiblesse du palais	
6	faiblesse de la langue	
Faiblesse musculaire des membres		
7	Respiratoire	
8	Abducteurs de l'épaule	
9	biceps brachial	
10	long supinateur	
11	extenseurs du coude	
12	extenseurs du poignet	
13	fléchisseurs du poignet	
14	extenseurs des doigts	
15	fléchisseurs des doigts	
16	muscles intrinsèques de main	
17	psoas-iliaque	
18	fessiers	
19	quadriceps	
20	ischio-jambiers	
21	dorsi-flexion du pied	
22	fléchisseurs plantaires du pied	
Réflexes ostéotendineux		
23	bicipital	
24	tricipital	
25	stylo-radial	
26	rotulien	
27	achilléen	
Sensation		
	Index (au dessus de la base de l'ongle)	
28	coton	
29	aiguille	
30	diapason	
31	sens positionnel	
	Hallux (au dessus de la base de l'ongle)	
32	coton	
33	aiguille	
34	diapason	
35	sens positionnel	

Force musculaire : mettre 0 pour l'absence de déficit, 1 pour un déficit léger, 2 pour un déficit moyen, 3 pour un déficit sévère et 4 pour pour l'abolition complète ou un déficit majeur d'une fonction.

Réflexes ostéo-tendineux : 0 = normal, 1 diminué, 2 aboli.

Sensation (avec boule de coton, aiguille et diapason) : 0 = normale, 1 diminuée, 2 abolie.

VU

NANCY, le **09 janvier 2003**

Le Président de Thèse

Professeur **H. VESPIGNANI**

NANCY, le **27 mars 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **02 avril 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les polyneuropathies (PN) inflammatoires chroniques démyélinisantes constituent un groupe hétérogène d'affections inflammatoires ou dysimmunitaires du nerf périphérique d'individualisation récente et parmi lesquelles nous retenons trois groupes principaux : les polyradiculonévrites chroniques (PRNC), les PN démyélinisantes associées à une gammopathie monoclonale IgM à activité anti-MAG et les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction (NMMBC).

Si les tableaux cliniques évocateurs de ces PN sont maintenant bien connus, de nombreuses difficultés pratiques apparaissent à la prise en charge des patients en terme diagnostique et thérapeutique.

Le but de notre travail était d'abord de réunir, grâce à la base de données informatiques SUSIE, les cas de PN inflammatoires chroniques démyélinisantes suivis dans le service de neurologie de Nancy et de les comparer aux données bibliographiques. Nous avons rassemblé 19 dossiers, parmi lesquels 6 patients atteints de PRNC, 6 patients atteints de PN démyélinisante associée à une GM IgM à activité anti-MAG et 6 cas de NMMBC qui correspondaient aux tableaux nosologiques décrits dans la littérature.

Ensuite, en l'absence de consensus actuel, nous avons proposé pour chaque entité de nouveaux critères diagnostiques, une stratégie thérapeutique, des échelles d'évaluation clinique et fonctionnelle, en essayant de refléter au mieux et de faire la synthèse à la fois de nos propres résultats et des données bibliographiques.

Sans avoir de caractère exhaustif, ces propositions ont pour but de nous aider au quotidien dans la prise en charge des PN inflammatoires chroniques démyélinisantes afin de rationaliser notre stratégie diagnostique et thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS :

CHRONIC INFLAMMATORIES DEMYELINATING POLYNEUROPATHIES

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE ANNÉE 2003

MOTS CLEFS : polyneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes – critères diagnostiques – thérapeutique – échelles d'évaluation

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
