



HAL
open science

Facteurs pronostiques des neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction : étude d'une cohorte rétrospective

Mathilde Goudot

► **To cite this version:**

Mathilde Goudot. Facteurs pronostiques des neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction : étude d'une cohorte rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932310

HAL Id: hal-01932310

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932310v1>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



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-thesesexercice-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>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Mathilde GOUDOT

le vendredi 6 juillet 2018

Facteurs pronostiques des neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction : étude d'une cohorte rétrospective

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE

M. le Professeur Jean-Philippe CAMDESSANCHE

Mme le Professeur Louise TYVAERT

Mme le Docteur Maud MICHAUD

Mme le Docteur Françoise BOUHOUR

Président

Juge

Juge

Directrice de thèse

Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACÈS : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET - Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

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-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

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

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

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

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

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

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

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

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

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

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

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur de Neurologie

Vous me faites l'honneur de présider ce travail.
Merci pour votre confiance, votre disponibilité, votre enseignement. Vos conseils et votre soutien m'ont été très précieux tout au long de mon internat. Soyez assuré de l'immense respect que j'ai pour vous.

A notre maître et juge,
Monsieur le Professeur Jean-Philippe CAMDESSANCHE
Professeur de neurologie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'accepter de juger ce travail, et de la disponibilité que vous avez manifestée pour participer à ce jury.
Soyez assuré de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde gratitude.

A notre maître et juge,
Madame le Professeur Louise TYVAERT

Professeur de neurologie

Merci pour ta bonne humeur et ton dynamisme, et cette capacité à rendre accessible ce qui paraît inaccessible. Ton enseignement et tes conseils me sont très précieux. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A notre juge et directrice de thèse,
Madame le Docteur Maud MICHAUD

Merci pour ton enseignement, ton implication auprès des internes, et de m'avoir initiée au domaine du nerf périphérique, toujours avec force et conviction. Merci de m'avoir proposé de travailler sur ce sujet. Ton soutien et tes conseils m'ont beaucoup apporté, tant sur le plan personnel que professionnel.

A notre juge,
Madame le Docteur Françoise BOUHOIR

Lyon aura été l'occasion d'une formation riche en ENMG, mais aussi de belles rencontres.
Merci d'avoir accepté de faire partie de ce Jury.

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale des services de :

Neurologie du CHU de Nancy, et particulièrement à l'équipe du 3A, au Dr Solène FRISMAND-KRYLOFF, au Dr Lucie HOPES, au Dr Louise TYVAERT pour les qualités médicales mais aussi humaines, pour faire de l'exercice quotidien une passion. Merci aux Dr Chifaou ABDALLAH, Dr Olivier ARON, Dr Patrick BEAUCHESNE, Dr Marie BLONSKI, Dr Camille DAHAN, Pr Marc DEBOUVERIE, Dr Nicolaie GOSPODARU, Dr Lisa HUMBERTJEAN-SELTON, Dr Jacques JONAS, Dr Irina KLEMINA MALIKOV, Dr Jean-Christophe LACOUR, Dr Philippe LONCHAMP, Pr Louis MAILLARD, Dr Guillaume MATHEY, Dr Maud MICHAUD, Dr Gioia MIONE, Dr Sophie PITTION-VOUYOVITCH, Dr Sébastien RICHARD, Dr Jean-Luc SCHAFF, Pr Luc TAILLANDIER, Dr Jean-Pierre VIGNAL.

Neurologie de Metz, Pr Xavier DUCROCQ, Dr Ana-Maria ENEA, Dr Lavinia JAGER, Dr Céline RENKES, Dr Marc WAGNER, Dr Basile WITWERT.

Rééducation de Bar-le-Duc, pour votre accueil chaleureux. Merci aux Dr Pascal DELATTE, Dr Francine POISSENOT, Dr Nathalie VOIRAND.

Service d'exploration fonctionnelle de Lyon, pour m'avoir définitivement fait aimer l'EMG. Merci aux Dr Françoise BOUHOUB, Dr Chantal GRAND, Dr Laurent JOMIR, Dr Philippe PETIOT, Dr Christophe VIAL.

Service de neuroradiologie de Nancy, et particulièrement merci aux Pr Serge BRACARD, Dr Sophie PLANEL et Dr Emmanuelle SCHMITT, pour votre expertise et surtout votre disponibilité tout au long de mon internat. Merci de m'accueillir pour ces six mois.

Vous avez tous participé à ma formation au cours de ces années d'internat. J'ai eu une grande chance de profiter de vos enseignements, et travailler avec vous a été une grande richesse et un plaisir quotidien.

A mes cointernes, actuels et à ceux déjà devenus chefs, neuro et hors neuro :

A Thomas, heureusement l'internat a eu raison de notre externat,

A Sarah, Marian, Amaury, Armand, Pauline D, Jason, Inès, Pauline A, Lysiane, Chloé, Anaïs, Salomé, Marion, Mickael, Arnaud, Morgan, Emmanuelle, Hélène, Gabriel, Nolwenn, Nicolas, Anne-Laure, Claire, Walid, Guillaume, Noémie, Clotilde, Mathieu, Jennifer, Léo, Maud, Camille, Basile, Celso ;

Des cointernes en or ça change notre vie! Cette ambiance dépasse largement l'hôpital et va assurément me manquer.

A Adrien, Julien, Christelle, Manon, Sid... pour avoir fait de BLD le centre des activités pendant 6 mois. A Alex, Valentine, Gaëlle, de magnifiques rencontres messines.

Aux cointernes de neuroradiologie.

A ma famille :

A Arnaud, merci pour ton incroyable patience et ton optimisme quotidien. J'ai une chance immense de partager ta vie. Aux projets futurs.

A mes grands-parents,

Vous êtes le plus bel exemple que j'ai pu avoir,

A Papi, mon parrain.

A Marie-Thérèse, partie trop tôt, mais si présente dans nos cœurs.

A Colette, merci d'être là.

A Monique, pour toutes ces petites ressemblances entre nous deux.

A Robert, on pense fort à toi, tu nous manques.

A mes parents,

Rien n'est plus précieux que votre amour et votre soutien. Vous avez toujours respecté mes choix, tout en me guidant. Votre appui reste essentiel pour moi. Vous êtes un modèle de respect, de gentillesse, de tolérance.

A mes frères et sœurs,

A Guillaume, une petite année près et on fêtait ça ensemble.

A Xavier, pour les vacances à venir, Mulhouse-Toulouse il n'y a qu'un pas.

A Carole, pour qui mon cœur déborde d'amour.

A Charlotte et Paul, vous n'avez pas idée à quel point je suis heureuse que vous fassiez partie de la famille.

A ma belle-famille,

Damien, Adeline, Célia, Denis et Béa, merci de votre soutien, de toujours nous accueillir aussi chaleureusement.

Aux oncles et tantes, aux cousins cousines et pièces rapportées, à la nouvelle génération en train de se construire : pour tous les excellents moments ensemble, passés ou à venir.

A Grégoire, un coloc de choc.

A mes amis,

Du grand Est ou d'ailleurs, merci pour ces moments si précieux passés ensemble.

A Jeanne, pour la relecture avec attention de cette thèse, et surtout pour être une amie formidable.

A Béné et Agathe, copines d'enfance.

Aux fidèles bragards : A Marie, Hélène, Jeanne, Hervé, Antoine, Pauline, Perrine, Mac Fly, Guigui et Lisa. Heureusement St-Dizier est là quand on recherche un peu d'exotisme.

A Isa, Jeanne, Esther, Marthe, coup de foudre de la P2, je n'aurais pas pu rêver mieux. Vous êtes superbes. A Baptiste, à Pierre.

Aux rencontres polonaises, à Dave, qui n'y est probablement pas pour rien dans mon choix de spé. A Flavius.

A Chloé, pour ces douces années passées ensemble.

A Mathilde et à JD, Kocham cię.

A Thomas et Ludivine, Momo, Antoine et Delphine, les meilleurs ingé qui soient.

A Pierre et Laure, mes lyonnais de cœurs.

A Simon, A Lila, pour vos histoires de colocs.

A Christine Fabert et à la musique, pour croire en ses élèves comme personne.

A tous ceux que je n'ai pas cités, mais qui m'ont toujours entourée et qui se reconnaîtront.

SERMENT

« **A**u 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 ».

Table des matières

Liste des abréviations	15
Introduction	16
Première partie : Neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction	17
I. Des premiers cas rapportés au concept de nodo-paranodopathie	17
1. Historique	17
2. Physiopathologie : Concept de nodo-paranodopathie	17
II. Diagnostic	21
1. Epidémiologie	21
2. Présentation clinique	21
3. Données paracliniques	22
4. Critères diagnostiques	26
5. Données fonctionnelles	28
6. Diagnostics différentiels	30
III. Thérapeutique	32
1. Les immunoglobulines	32
2. Alternatives thérapeutiques ?	33
IV. Histoire naturelle et pronostic	35
1. Réponse thérapeutique initiale	35
2. Profils thérapeutiques à moyen et long terme	35
3. Données évolutives ENMG	35
4. Facteurs pronostiques	35
Deuxième partie : ARTICLE	36
I. Introduction.....	36
II. Methods	36
III. Results	38
IV. Discussion	44
Troisième partie : Discussion et conclusion	49
I. Choix du critère de jugement principal	49
II. Facteurs pronostiques : étude de la littérature et comparaison avec notre étude	49
III. Perspectives thérapeutiques.....	52
IV. Conclusion	54
ANNEXES	55
BIBLIOGRAPHIE	58

Liste des abréviations

AMAN : Acute Motor Axonal Neuropathy

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMAN : Acute Sensory and Motor Axonal Neuropathy

CNTC1 : Contactine 1

EFNS/PNS : Fédération des Sociétés Européennes de Neurologie et la Société du Nerf Périphérique

EP : Echange Plasmatique

ENMG : ElectroNeuroMyoGramme

HNPP : Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy

IgIV : Immunoglobulines IntraVeineuses

IgM : Immunoglobuline de type M

IgG : Immunoglobuline de type G

IgSC : Immunoglobulines Sous Cutanées

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide CéphaloRachidien

MADSAM : Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy

MRC : Medical Research Council

NF155 : Neurofascine 155

NF186 : Neurofascine 188

NMMBC : Neuropathies Motrices Multifocales à Blocs de Conduction

ONLS : Overall Neuropathy Limitations Scale

ODSS : Overall Disability Sum Score

PEM : Potentiels Evoqués Moteurs

PRA : PolyRadiculonévrite Aiguë

PGAM : Potentiel Global d'Action Moteur

PIDC : Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes Chroniques

PUM : Potentiel d'Unité Moteur

SGB : Syndrome de Guillain Barré

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

TST : Technique de Triple Stimulation

Introduction

Les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction (NMMBC) font partie des neuropathies périphériques dysimmunes. L'atteinte motrice multitronculaire est pure, asymétrique, d'évolution progressive et peut être rapidement invalidante. La présence de blocs de conduction à l'électroneuromyogramme (ENMG) permet de définir la maladie.¹ La physiopathologie semble différente des autres neuropathies dysimmunitaires, avec une atteinte initiale de la région nodo-paranodale.² Les gangliosides GM1 prédominent dans cette région et représentent une cible antigénique, jusqu'à 50% des patients présentant des anticorps.³ Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont le seul traitement validé dans cette pathologie.¹ Du fait d'une pharmacocinétique brève et de l'absence d'effet rémanent, les cures sont poursuivies chez près de 80% des patients au long cours.³ Malgré un traitement bien conduit, jusqu'à 10% des patients s'aggravent.^{3,4} Certains immunosuppresseurs ont été proposés dans ces situations, comme le rituximab,⁵⁻⁷ mais il n'y a pas de recommandation à l'heure actuelle.^{1,8-11} En fonction de l'évolution supposée, un traitement personnalisé pourrait être proposé. La connaissance de facteurs pronostiques est alors fondamentale et apporterait des arguments forts pour intensifier un traitement de façon précoce. Le contexte actuel d'accès limité aux immunoglobulines nous encourage également à trouver des alternatives thérapeutiques chez les patients fortement dépendants aux perfusions.

Seul un long délai avant l'introduction des IgIV semble être lié à une atteinte motrice sévère au long cours.³ Il n'y a pas d'autres facteurs pronostiques consensuels pouvant nous permettre d'anticiper une évolution péjorative. Les études sont souvent conduites sur un faible nombre de patients, avec une temporalité et des critères d'évaluation variables.

L'objectif de ce travail rétrospectif multicentrique est d'identifier d'éventuels facteurs pronostiques précoces de mauvaise réponse au traitement par IgIV.

Première partie :

Neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction

I. Des premiers cas rapportés au concept de nodo-paranodopathie

1. Historique

C'est plus d'un siècle après la description des scléroses latérales amyotrophiques (SLA) par Charcot, et quelques années après la découverte des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), que les premiers cas de NMMBC sont rapportés.

En 1986, Roth et al.¹² ont décrit le cas d'un patient de 47 ans, présentant une atteinte motrice exclusive, asymétrique, avec des blocs de conduction proximaux et persistants sur l'étude des nerfs moteurs à l'ENMG. L'évolution s'est faite vers une tétraplégie. L'absence d'atteinte sensitive clinique ou à l'ENMG était atypique pour une polyradiculonévrite chronique ; l'évolution sur plus de 10 ans et la présence de blocs de conduction proximaux permettaient d'exclure une maladie motoneuronale. La même année, Chad et al. ont rapporté une évolution spontanément favorable d'une atteinte motrice multitrunculaire avec blocs de conduction proximaux et allongement de l'onde F chez un jeune patient de 25 ans.¹³

La littérature s'est rapidement enrichie ; Parry et al.¹⁴ ont rapporté 5 cas, dont les diagnostics erronés initiaux de SLA ont été redressés par l'histoire naturelle et la présence de blocs de conduction en ENMG. Ces observations soulignaient l'importance de ne pas méconnaître une neuropathie devant une étude des potentiels sensitifs normale, et de porter attention à des tableaux cliniques initialement évocateurs de SLA, mais d'évolution chronique.

L'hypothèse dysimmunitaire a été évoquée, avec l'ouverture de possibilités thérapeutiques. En 1988, Pestronk¹⁵ met en évidence la présence d'anticorps IgM anti-GM1 chez deux patients ayant un tableau clinique similaire. Ils ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes puis plasmaphérèse, sans succès. Le cyclophosphamide a permis une amélioration de la gêne motrice.

2. Physiopathologie : Concept de nodo-paranodopathie

Les nœuds et paranœuds sont des régions d'interactions privilégiées entre la cellule myélinisante et l'axone myélinisé, et permettent l'établissement de la conduction saltatoire. Dans les nœuds de Ranvier, la myéline est interrompue et l'axolemme présente une grande densité de canaux sodiques. Les régions paranodales, de part et d'autre du nœud de Ranvier, permettent l'ancrage de la myéline non compacte à l'axone. Les canaux potassiques sont localisés dans les juxta nœuds.

Approche électro physiologique : les blocs

Le bloc de conduction est un élément essentiel dans le diagnostic de la maladie, et est bien corrélé à l'atteinte déficitaire tronculaire. Il est défini par une perte de l'amplitude motrice de plus de 30% entre une stimulation distale et proximale (bloc probable).

Ces blocs ont longtemps été rapportés à une atteinte myélinique, mais la physiopathologie en est actuellement rediscutée et semble être exclusive d'une atteinte myélinique ou axonale primitive. Un bloc de conduction est lié à un trouble de l'excitabilité de l'axone. Les échanges ioniques sont perturbés au niveau des nœuds de Ranvier, ce qui entraîne une interruption de la propagation saltatoire de l'influx nerveux de certains axones d'un nerf.¹⁶ Ces blocs, dits fonctionnels, et donc réversibles, seraient provoqués par un blocage des canaux sodiques,^{17,18} avec des mécanismes dépolarisant et hyperpolarisant juxtaposés.

La dégénérescence axonale est liée à une dépolarisation sévère.¹⁹ L'atteinte morphologique démyélinisante ou axonale, liée à la persistance du bloc fonctionnel, est secondaire.

Les figures 1 et 2, issues des travaux du Pr Nicolas,¹⁶ mettent en évidence les différences physiopathologiques et ENMG entre un bloc de canaux ioniques et une dispersion temporelle :

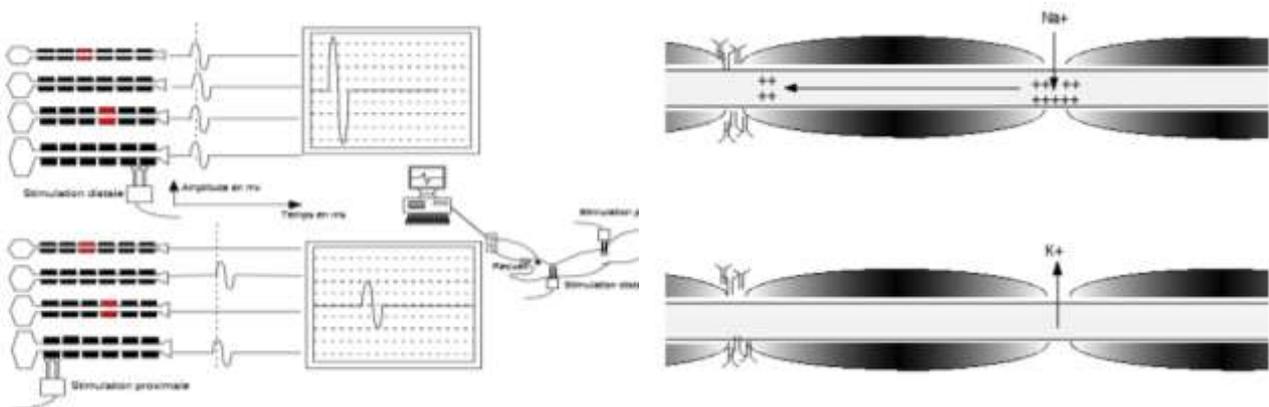


Figure 1 : Blocs de canaux ioniques

Diminution de l'amplitude du potentiel global d'action moteur (PGAM) lors de la stimulation proximale par rapport à la stimulation distale, sans allongement de la durée du potentiel. Un bloc de conduction reflète une perturbation de l'influx saltatoire de certains axones d'un nerf, ici par le biais d'anticorps contre la région nodo-paranodale.

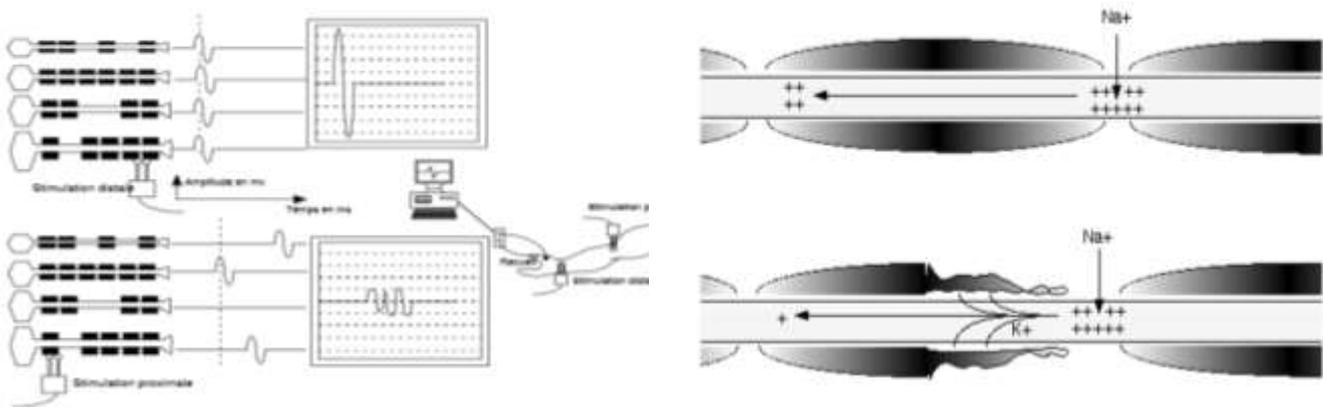


Figure 2 : Dispersion temporelle

Diminution de l'amplitude du PGAM lors de la stimulation proximale par rapport à la stimulation distale. On observe également que la durée du potentiel est très allongée. Un aspect de dispersion temporelle reflète une désynchronisation, c'est-à-dire une différence de vitesse de conduction entre les différents axones : la démyélinisation est l'élément prédominant.¹⁶

Approche biologique : les anticorps anti-gangliosides

La connaissance de l'auto-immunité des atteintes neurologiques périphériques est relativement récente. Les tableaux de Guillain Barré sont décrits depuis 100 ans ;²⁰ C'est seulement depuis les années 1990 que l'on a mis en évidence les premiers anti-gangliosides incriminés.

Les gangliosides sont des sphingoglycolipides ; structures composées d'un acide gras avec un sphingoside (formant une céramide) et avec un sucre (glucose, galactose, N-acétylgalactosamine ou acide sialique). La nomenclature des gangliosides (GXYz) est établie en fonction du nombre d'acides sialiques (X=M,D,T,Q), du nombre d'autres sucres (Y=1,2,3), et de la position isomérique des sucres sur la molécule (z=a,b).

Ces lipides complexes, avec les acides gras et les stéroïdes, forment les membranes cellulaires. Les gangliosides sont 10 fois plus présents au niveau des neurones et de la jonction neuromusculaire que dans les autres membranes cellulaires. Leur répartition dans le système nerveux varie. Les GM1 et GD1a sont concentrés sur les nerfs moteurs, au niveau des parancœuds et de l'axolemme des nœuds de Ranvier. Les anticorps anti GM1 et anti GD1a sont retrouvés dans les atteintes motrices chroniques (NMMBC), mais aussi aiguës (Acute Motor Axonal Neuropathy (AMAN), ou Acute Sensitivo Motor Axonal Neuropathy (ASMAN)). Les GQ1b sont très présents dans les nerfs oculomoteurs, ce qui explique les troubles oculomoteurs dans le syndrome de Miller Fischer (médié par les Anti-GD1b), variante du syndrome de Guillain Barré.

La conduction saltatoire de l'axone myélinisé est permise par la forte concentration de canaux ioniques au niveau des nœuds de Ranvier.

Les gangliosides GM1 et GD1 sont particulièrement concentrés au niveau de l'axolemme des nœuds et des paranœuds de la gaine. Bien que la fonction des gangliosides ne soit pas bien connue, chez les modèles murins mutants manquant de gangliosides, les paranœuds n'étaient plus attachés à l'axolemme, les canaux ioniques potassiques étaient déplacés, les canaux sodiques étaient raréfiés. Ces anomalies étaient prédominantes au niveau du neurone moteur.²¹

La pathogénicité des IgM anti-GM1 n'est pas prouvée dans les NMMBC mais plusieurs éléments sont en faveur : des névrites type AMAN ont été observées chez l'homme suite à l'administration d'anti-gangliosides,²² et des modèles expérimentaux ont été reproduits chez l'animal.²³ Une injection d'anticorps anti-GM1 chez le rat a provoqué des blocs de conduction,^{24,25} une démyélinisation paranodale, un élargissement des nœuds, et des dépôts d'immunoglobulines.²⁴ Dans une étude plus récente, la dysfonction nodale a été montrée par l'activation du complément in vitro,²⁶ avec une réversibilité sous immunoglobulines. La cascade d'activation du complément, lorsqu'elle est non contrôlée, conduit à une altération des interactions entre cellules de Schwann et axones, ainsi qu'à la destruction des nœuds de Ranvier.²⁷

Approche histologique

Les connaissances histo-pathologiques sont limitées dans les NMMBC, peu de biopsies de nerfs moteurs ayant été réalisées. Néanmoins, bien qu'il y ait quelques aspects segmentaires de démyélinisation, il n'est pas retrouvé d'argument pour une remyélinisation importante ou une prolifération de cellules de Schwann, comme habituellement décrit dans les PIDC.³⁴ Sur une série de biopsies de nerfs mixtes chez 8 patients, 7 présentaient des lésions histologiques, avec une atteinte axonale plus marquée que l'atteinte démyélinisante. Il n'y avait pas d'aspect de bulbe d'oignon. L'hypothèse avancée était celle d'une lésion de l'axolemme des nœuds de Ranvier par des anticorps, qui provoquait un bloc de conduction, une démyélinisation et une remyélinisation paranodale transitoire, puis une dégénérescence et une régénérescence axonale. Il y avait de discrets signes d'inflammation périvasculaire dans 2 cas.³⁵

Une étude de nerfs sensitifs chez 11 patients révèle une atteinte démyélinisante discrète avec des axones faiblement myélinisés, et de minimes formations en bulbe d'oignon. La densité des fibres était normale. Il n'y avait pas d'infiltrat inflammatoire.³⁶ Ces résultats montraient une diffusion du processus lésionnel aux nerfs sensitifs.³⁶

Autres modèles de nodo-paranodopathies

Il existe d'autres neuropathies, aiguës ou chroniques, dont l'atteinte initiale concerne les nœuds ou paranœuds.^{2,18,28} Ces pathologies sont médiées par des anticorps ayant pour cible un composant membranaire (tel qu'un ganglioside) ou une protéine axo gliale. Ces éléments permettent, entre autres, le fonctionnement des canaux ioniques. Les neurofascines, récemment mises en évidence, sont une des cibles antigéniques de la région nodo-paranodale. Il existe deux isoformes majoritaires issus d'un épissage alternatif : 186kDa et 155kDa.

Des variantes du syndrome de Guillain Barré (SGB) sont liées à un dysfonctionnement des régions paranodales : les AMAN et ASMAN (IgG anti-GM1 et IgG anti-GD1a) et les syndromes de Miller Fischer (IgG anti-GQ1b et IgG anti-GT1a). L'étude des conceptions motrices montre une réversibilité rapide du défaut de conduction, appuyant l'hypothèse d'une altération de fonction plutôt que de structure.² L'ENMG peut montrer initialement un effondrement des amplitudes. Il s'agit en fait de blocs de conduction très distaux, entre la stimulation et le recueil. D'autres SGB semblent être liés à des IgG anti-neurofascine 186 (NF186).²

Certaines pathologies chroniques rentreraient aussi dans ce cadre physiopathologique. Des anticorps IgG4 contre les paranœuds ont été retrouvés dans un sous type de PIDC. Ces PIDC ont la caractéristique d'être subaiguës, très sensibles, ataxiantes, sévères et résistantes aux IgIV. Ces anticorps ciblent la neurofascine 155 (NF155), contactine 1 (CNTC1), Caspr-1, ou la neurofascine 140/186.²⁸⁻³⁰ La NF 155, protéine exprimée dans la cellule de Schwann et dans les boucles terminales de la myéline, se lie avec CNTC1 et Caspr-1. Ce complexe permet le maintien de la structure de la région paranodale, par l'adhésion des boucles myéliniques terminales à l'axone, et participent au fonctionnement des canaux potassiques.^{18,31} Différents profils cliniques se dégagent selon la cible des anticorps. Le dosage de la neurofascine 155 et de la contactine 1 est maintenant possible en pratique courante, permettant parfois de justifier le recours à un traitement par rituximab.

Dans les NMMBC, une étude a retrouvé la présence chez 62% des patients d'anticorps anti gliomedin ou NF186, dont 10% en l'absence d'anticorps anti-GM1.³² Il y avait seulement 1% de positivité dans le groupe PIDC. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans une autre étude.³³

La dissection moléculaire de ces régions ainsi que la connaissance de l'organisation des jonctions axo-gliales progressent. Les avancées sont prometteuses dans le champ de la compréhension physiopathologique, et permettent déjà quelques implications thérapeutiques directes.

II. Diagnostic

1. Epidémiologie

La prévalence de la maladie est estimée à 0,6/100 000 (étude nationale aux Pays-Bas, 2010),³ et est 3 fois plus rare que les polyradiculonévrites chroniques.³⁷ Les hommes sont plus souvent atteints, avec un sexe ratio entre 2 et 3. L'âge moyen de début des symptômes est de 45 ans et varie de 20 à 75 ans. Le délai moyen de la 1ère consultation est estimé à 8 mois ; entre 1 et 30 ans.³

2. Présentation clinique

Les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction font partie des neuropathies dysimmunitaires. La présentation clinique est assez homogène.

Dans la grande majorité des cas, le mode d'installation est progressif, sur plusieurs mois. Les patients présentent un déficit exclusivement moteur, asymétrique, et multitrunculaire. L'atteinte débute dans 60% des cas par un déficit distal d'un membre supérieur (préférentiellement sur les extenseurs), dans 35% des cas par un déficit distal d'un membre inférieur (steppage à la marche), et dans 5% des cas par une atteinte proximale d'un membre supérieur.³ Il peut y avoir des signes d'hyperexcitabilité motoneuronale dans les territoires déficitaires avec des crampes, des fasciculations ou des myokimies. Le déficit moteur contraste avec le respect du volume musculaire. Le déficit moteur s'aggrave parfois au froid (« cold paralysis ») ; cette aggravation serait liée à la sensibilité de la pompe Na/K au froid.

Il n'y a pas de syndrome pyramidal, mais les réflexes ostéo tendineux sont vifs dans 8% des cas.³ Ils sont faibles ou abolis dans seulement 50% des cas, dans les territoires déficitaires. Il n'y a pas d'atteinte objective de la sensibilité. Des paresthésies ont été rapportées dans 15 à 20% des cas.³ Il n'y a pas d'atteinte bulbaire ni de dysautonomie. L'atteinte des nerfs crâniens ainsi que l'atteinte respiratoire est exceptionnelle.³⁸

3. Données paracliniques

a. ENMG

Conductions motrices

L'ENMG confirme la présence de blocs de conduction, c'est-à-dire une diminution d'au moins 50% (bloc certain) de surface du PGAM entre la stimulation distale et proximale (figure 3). Entre 30% et 50%, le bloc est considéré comme possible. La dispersion temporelle ne doit pas être supérieure à 30%. Le calcul d'analyse de surface sous la courbe permet de prendre en compte une éventuelle dispersion temporelle.

Cette définition est valable dès lors que l'amplitude distale est supérieure à 1mV, ou supérieure à 20% de la limite inférieure normale. Si l'atteinte axonale est trop importante, il est impossible de mettre en évidence des blocs.³⁹ La stimulation au point d'Erb (creux sus-claviculaire) doit être réalisée avec une électrode monopolaire et le bloc sera retenu seulement au-delà de 50%.

Dans les NMMBC, les blocs sont localisés de façon aléatoire, dont 1/3 sur des territoires non atteints cliniquement.³⁹ Pour être considérés comme pathologiques, les blocs doivent être localisés en dehors des sites de compression anatomique : nerf médian dans le canal carpien, nerf ulnaire au coude, nerf fibulaire au col de la fibula.

Le nerf tibial et le nerf radial sont difficiles à stimuler en proximal. Un bloc ne peut être retenu qu'avec prudence.

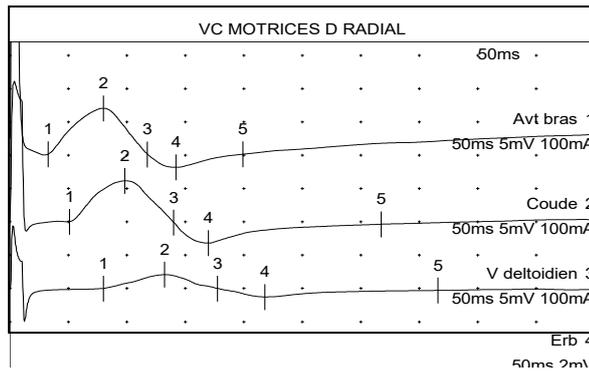


Figure 3 : Bloc de conduction sur le nerf radial au bras de 60%.

Le nerf médian peut être stimulé jusqu'à l'Erb avec une technique de collision sur l'ulnaire (figure 4). En proximal (axillaire et Erb), les troncs nerveux sont proches, et il existe une costimulation du médian et de l'ulnaire. L'éminence thénar (où est situé le recueil) est innervée à plus de 20% par le nerf ulnaire. Ainsi la réponse distale obtenue est le reflet de l'innervation du nerf médian et du nerf ulnaire. Un bloc de conduction pourrait ne pas être mis en évidence par simple stimulation proximale. La collision permet d'annuler complètement la stimulation ulnaire par une stimulation à la fois proximale (axillaire ou point d'erb) et distale (poignet). La réponse obtenue dépend alors exclusivement du nerf médian.

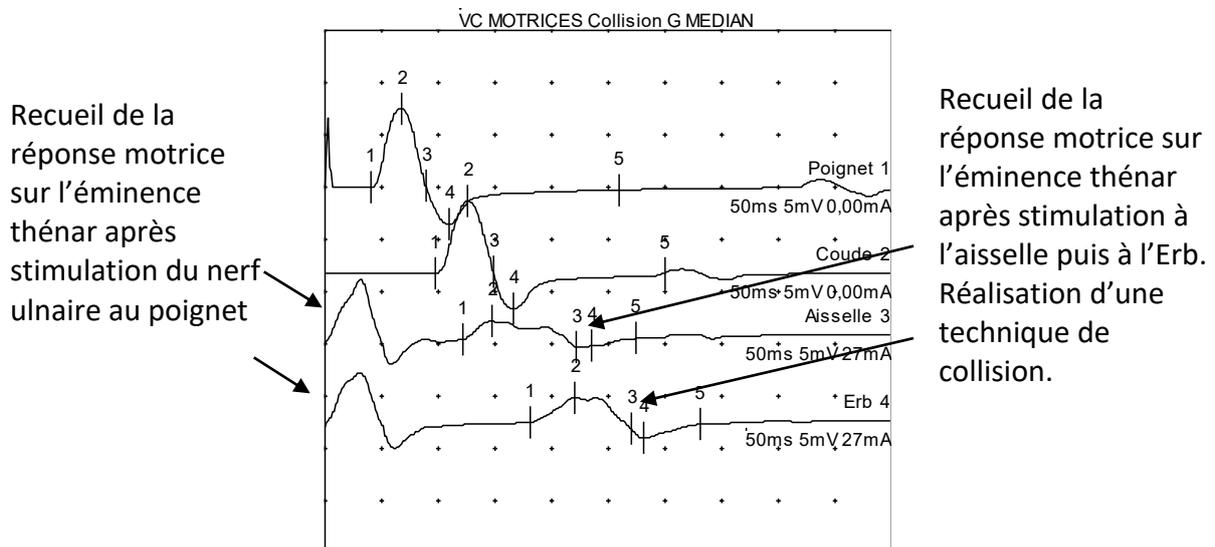


Figure 4 : Bloc sur le nerf médian entre l'aisselle et le coude avec collision sur l'ulnaire

Les blocs peuvent être difficiles à mettre en évidence s'ils sont proximaux, d'autant plus qu'ils touchent les troncs des membres inférieurs. Une onde F allongée peut être le reflet d'un bloc proximal. Deux techniques permettent de sensibiliser l'examen : les stimulations électriques à haut voltage (Digitimer), et la technique de triple stimulation (TST)^{40,41} (figures 5 et 6).

Ces techniques sont utilisées dans quelques centres seulement et permettent de mettre en évidence un bloc proximal ; entre l'Erb et l'entrée dans la moelle cervicale pour les nerfs médian, ulnaire, radial ; entre le creux poplité et l'entrée dans le cône terminal pour les nerfs fibulaire commun et tibial postérieur ; entre le pli de l'aîne et le cône pour le nerf crural.

La TST est une technique impliquant une stimulation magnétique trans-crânienne et une double collision. Le terme « triple » renvoie aux trois stimulations réalisées : cortex-poignet-Erb. Par rapport aux potentiels évoqués moteurs (PEM), cette technique permet de pallier à une désynchronisation physiologique entre le cortex et le point d'Erb. Les réponses sont resynchronisées, et la recherche d'un bloc de conduction proximal est plus sensible et plus spécifique. L'amélioration de la sensibilité diagnostique est estimée à 30%.⁴¹

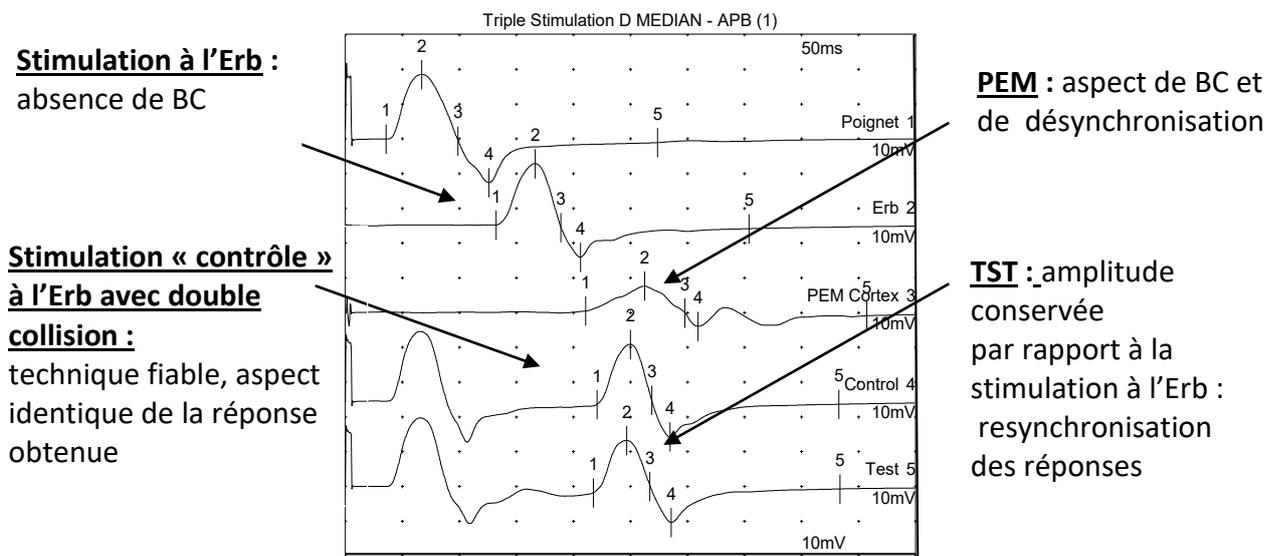


Figure 5 : Technique de Triple Stimulation : Absence de bloc proximal sur le nerf médian droit.

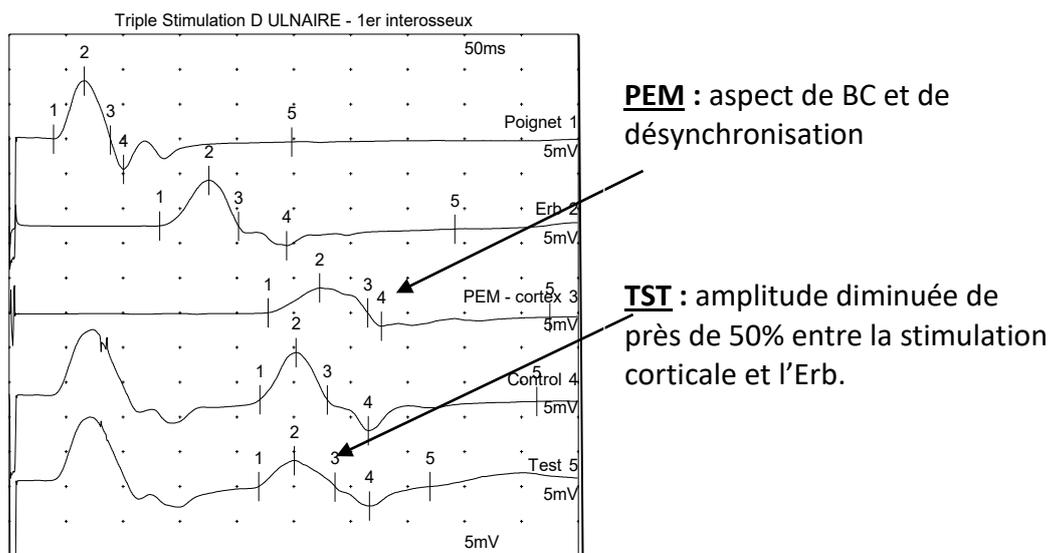


Figure 6 : Technique de Triple Stimulation : bloc de conduction proximal du nerf ulnaire entre la moelle épinière et l'Erb de près de 50%.

Les « NMMBC sans BC » seraient surtout liées aux limites techniques de l'EMG ou à la dégénérescence axonale secondaire. Le débat reste de savoir s'il existe ou non des formes axonales de neuropathie motrice multifocale.⁴²

A la différence des autres neuropathies démyélinisantes dysimmunitaires, il y a un respect classique des latences distales. La vitesse de conduction motrice peut être discrètement ralentie dans les segments présentant un bloc de conduction.²

Atteinte sensitive :

Les amplitudes et vitesses de conduction sensibles des potentiels sensitifs sont normales, surtout au début de la maladie.³⁹ Une atteinte sensitive asymétrique peut apparaître après plusieurs années d'évolution, rendant la problématique diagnostique compliquée entre une NMMBC et un syndrome de Lewis et Sumner, ou MADSAM (Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy).^{43,44}

Dégénérescence axonale :

Une perte axonale est toujours présente en aval d'un bloc de conduction.⁴⁵ L'atteinte axonale peut être évaluée par une diminution d'amplitude du PGAM. Cependant, à un stade précoce, l'examen à l'aiguille est plus sensible. Les fibres musculaires dénervées sont reprises en charge par des collatérales des axones sains (potentiels d'unités motrices polyphasiques et/ou de grandes amplitudes).⁴⁶ Une fois seulement les capacités de compensation dépassées, l'amplitude motrice distale diminue.

A l'aiguille au repos, plusieurs patterns peuvent être enregistrés : des fibrillations ou ondes lentes positives en cas de dénervation active, et des fasciculations ou des myokimies (groupe de fasciculations), qui sont le reflet d'une hyperexcitabilité motoneuronale.¹² Lors de la contraction, les tracés rendent compte des mécanismes de compensation neurogène : les potentiels d'unité motrice sont moins nombreux, de fréquence accélérée, de grande amplitude, polyphasiques⁴⁶. Sur une atteinte évoluée, le nombre de potentiels d'unité motrice chute. Certains patients présentent une atteinte axonale sans blocs de conduction décelables, rendant le diagnostic parfois compliqué.^{42,45}

Il existe des méthodes permettant d'estimer le nombre d'unités motrices. Les plus courantes sont le MUNIX (Motor Unit Number Index), MPS MUNE (Multiple Point Stimulation Motor Unit Number Estimation), et le MScan qui serait plus reproductible.⁴⁷ Qualifier et quantifier la perte axonale permettrait d'intensifier le traitement avant que les mécanismes compensateurs de réinnervation ne soient dépassés. Ces méthodes semblent aussi intéressantes pour évaluer de façon objective la réponse sous traitement.

Indépendamment de la dénervation en aval des blocs, il semble y avoir une atteinte axonale longueur dépendante très progressive survenant 3 à 7 ans après le début de l'évolution.^{48,49}

A la différence de la SLA, ces anomalies sont limitées aux territoires en aval des blocs (mis ou non en évidence lors de l'étude des conductions).

b. Imagerie

IRM plexique :

L'IRM des plexus peut retrouver une hypertrophie et un hypersignal T2 asymétrique, sans prise de contraste d'une racine, d'un tronc, ou d'un fascicule.^{50,51}

Échographie :

On peut visualiser en échographie un élargissement focal ou multifocal des troncs nerveux ou racines (notamment racines cervicales). Cet examen non invasif a une bonne sensibilité pour le diagnostic différentiel avec une sclérose latérale amyotrophique mais nécessite un opérateur expérimenté.⁵²

c. Biologie

Ponction lombaire :

La ponction lombaire est normale dans 70% des cas. Une dissociation albumino-cytologique est retrouvée dans 30% des cas, avec une hyperprotéinorachie peu marquée inférieure à 1g/L.⁵³ Il n'y a pas de profil oligoclonal.

Anticorps :

Les anticorps Anti-GM1 IgM sont positifs dans 50% des cas environ.³ La spécificité est de 93% et la sensibilité de 48%. La valeur prédictive positive (VPP) est de 65%. La VPP et la spécificité augmentent avec le titre des anticorps. L'association Anti GM1/galC serait plus sensible mais n'est pas réalisée en pratique courante.⁵⁴

Il existe différentes techniques de recherche : Elisa, Glyco-array, dot blot. Les anticorps anti-GM2 ou anti-GD1B peuvent être retrouvés et sont liés à une spécificité croisée des anticorps. Les IgM sont produits par un clone de lymphocyte B à la différence des IgM dans le SGB, qui sont polyclonales.⁵⁵

CPK :

Comme les autres pathologies neurologiques périphériques, les CPK peuvent être augmentées, mais de façon modeste, chez 2/3 des patients.⁵³

4. Critères diagnostiques

Les critères actuellement validés sont ceux définis par le comité d'experts européen de la société de nerfs périphériques (Fédération des Sociétés Européennes de Neurologie et la Société du Nerf Périphérique-EFNS/PNS).¹ Le diagnostic (tableau 1) est basé sur l'approche clinique (tableau 2) et ENMG (tableau 3). Les critères additionnels (tableau 4) comprennent la présence d'anticorps anti-GM1, l'hypersignal T2 du plexus brachial à l'IRM, la dissociation albumino-cytologique du LCR, et la réponse thérapeutique aux immunoglobulines. Nous proposons une traduction en français de ces critères :

Tableau 1 : Catégories diagnostiques

NMMBC Certaine
Critères cliniques 1,2 and 8-11 (tableau 2) ET critères électrophysiologiques 1 et 3 sur un nerf (tableau 3)
NMMBC Probable
Critères cliniques 1, 2 et 8-11 ET critères électrophysiologiques 2 et 3 dans deux nerfs Critères cliniques 1, 2 et 8-11 ET critères électrophysiologiques 2 et 3 dans un nerf ET au moins deux critères additionnels (tableau 4)
NMMBC Possible
Critères cliniques 1,2 et 8-11 ET étude des conductions sensibles normale ET critère additionnel 4 Critère clinique 1 avec des signes uniquement dans un seul nerf, critères cliniques 2 et 8-11 ET critères électrophysiologiques 1 ou 2 et 3 dans un nerf

Tableau 2 : Critères cliniques des NMMBC

Critères obligatoires (les deux doivent être présents) :
1. Apparition lentement progressive ou par à-coups d'un déficit moteur d'un ou de plusieurs membres, focal et asymétrique ^a , impliquant au moins deux nerfs, sur plus d'un mois ^b . Si les symptômes sont présents sur un seul nerf, uniquement un diagnostic possible peut être fait (tableau 1)
2. Absence d'anomalie sensitive objective excepté une diminution de la sensibilité vibratoire dans les membres inférieurs ^c
Critères de support :
3. Implication prédominante d'un membre supérieur ^d
4. Diminution ou abolition des réflexes ostéo tendineux sur le membre affecté ^e
5. Absence d'implication des nerfs crâniens ^f
6. Présence de crampes et de fasciculations sur le membre affecté
7. Réponse en termes de handicap ou de force musculaire aux traitements immunomodulateurs
Critères d'exclusion :
8. Signe d'atteinte du premier motoneurone
9. Implication bulbaire marquée
10. Atteinte sensitive plus marquée qu'une diminution de la pallesthésie des membres inférieurs.
11. Déficit moteur diffus et symétrique en quelques semaines

^a asymétrique = différence d'au moins un point du score MRC si la cotation MRC est >3 et de deux points du score MRC si la cotation MRC est ≤ 3

^b Habituellement plus de 6 mois

^c Des signes ou symptômes sensitifs peuvent apparaître pendant l'évolution de la maladie.

^d L'implication initiale des membres inférieurs concerne environ 10% des cas.

^e Des réflexes vifs, en particulier dans le membre affecté, ont été rapportés et n'excluent pas le diagnostic de NMMBC du moment que le critère 8 est respecté.

^f 12 atteintes de nerfs crâniens ont été rapportées

Tableau 3 : Critères électrophysiologiques pour les blocs de conduction

1. Bloc de conduction certain^a
Diminution d'au moins 50% de la surface du pic négatif du PGAM obtenu suite à une stimulation proximale vs distale, quelque soit le segment du tronc nerveux atteint (médian, ulnaire, fibulaire superficiel). L'amplitude distale du PGAM lors de la stimulation distale du segment comportant un bloc de conduction doit être >20% de la limite inférieure normale et >1mV et l'augmentation de la durée du PGAM doit être ≤30%
2. Bloc de conduction probable^a
Diminution d'au moins 30% sur un long segment d'un nerf d'un membre supérieur (par exemple entre poignet et coude ou entre coude et axillaire), avec augmentation de la durée du PGAM ≤30% OU Diminution d'au moins 50% de la surface du PGAM (pareil qu'un bloc certain) avec une augmentation de la durée du PGAM >30%
3. Conduction sensitive
Normale dans le membre supérieur comportant des blocs de conduction (voir les critères d'exclusion)

^a Les blocs de conduction doivent être trouvés en dehors des sites habituels de compression ou d'entrappement.

Tableau 4 : Critères additionnels

1. Elévation du taux d'anticorps IgM anti-GM1
2. Augmentation de la protéinorachie (<1g/L)
3. IRM révélant une inflammation avec un hypersignal T2 weighted ou une hypertrophie du plexus brachial
4. Amélioration clinique objective sous traitement par immunoglobulines

5. Données fonctionnelles

Il est difficile de trouver des paramètres d'évaluation dans les neuropathies dysimmunes, qui soient consensuels, reproductibles, simples, pertinents. Cette évaluation est essentielle pour guider la décision thérapeutique, et pour les essais cliniques. Jusqu'à présent, dans les différentes études et essais thérapeutiques, la définition des répondeurs ainsi que la quantification de la réponse thérapeutique est variable. L'évaluation motrice des patients NMMBC est parfois insuffisante car peu sensible aux changements. Une amélioration d'au moins un point du score MRC dans un des groupes musculaires a été qualifiée d'importante. Léger et al., ont montré un gain moyen du score MRC de 3 points sur 140 par rapport à 1 point dans le groupe témoin.⁵⁶ Dans une méta-analyse, l'amélioration de la force était constatée chez 78% des patients. Néanmoins, après harmonisation des effets obtenus en termes de force, il n'y avait pas d'amélioration significative après IgIV par rapport aux témoins.⁵⁷ Les scores fonctionnels tendent à devenir le critère de jugement principal des études.⁵⁸

L'évaluation recommandée des NMMBC issue du 196ème international workshop en 2013 inclut :⁵⁸

- Le vigorimètre ou dynamomètre : évaluation de la force de préhension (en kilos ou Newton)
- Testing musculaire Medical Research Council (MRC). Cotation musculaire :
 - 0 : pas de contraction
 - 1 : contraction sans mouvement
 - 2 : contraction sans pesanteur
 - 3 : contraction contre pesanteur
 - 4 : contraction contre résistance
 - 5 : force normale
- Rasch transformed MRC score : variante du sum score MRC avec cotation de 0 à 4
- Rasch ODS (overall disability scale) MNN (en annexe 2) : score spécifique aux NMMBC avec des items orientés sur la fonction des membres supérieurs.⁵⁹ Il comprend 25 items cotés de 0 à 2, allant du plus facile « lire un livre » au plus difficile « boutonner une chemise ».
- Rasch transformed Quality of life : score de qualité de vie.

La méthode statistique Rasch permet la transformation d'une variable qualitative en variable quantitative, et s'appuie sur le fait qu'un patient moins déficitaire aura une plus grande probabilité d'affirmer une gêne dans une fonction spécifique qu'un patient très déficitaire.⁶⁰ Cette méthode permet d'approcher la différence clinique minimale importante, en fonction d'un seuil estimé de l'erreur standard.

D'autres scores fonctionnels sont utilisés en pratique courante, pour l'ensemble des neuropathies dysimmunitaires chroniques :

- Le Sum score MRC est proposé avec les 10 muscles ou groupe musculaire les plus atteints dans les pathologies dysimmunitaires :⁶¹ cotation de 0 à 100 (0 à 5 pour 10 muscles : extenseurs des doigts, extenseurs du poignet, interosseux, biceps brachial, triceps brachial, deltoïde, psoas, ischio-jambiers, jambier antérieur et jumeaux). Le nombre de groupes musculaires varie selon les études, avec un score total maximal entre 60 et 180.
- ODSS : Overall disability sum score. Il s'agit d'un score d'incapacité coté de 0 à 5 aux membres supérieurs, et de 0 à 7 aux membres inférieurs.
- ONLS : Overall neuropathy limitation scale (en annexe 3). Il s'agit d'une variante du score ODSS, sensibilisant l'atteinte des membres inférieurs et prenant en compte les difficultés à la course ou à la montée des escaliers.

6. Diagnostics différentiels

Les NMMBC sont mieux décrites et connues, mais le diagnostic reste souvent difficile et long. Dans l'étude de Cats et al. sur 88 patients, le délai diagnostique moyen passe de 5 ans avant 1995, à 2 ans entre 2001 et 2006. Le diagnostic initial posé était une maladie motoneuronale pour un tiers des patients.³ On distingue trois types d'atteinte pouvant se révéler par une atteinte motrice d'allure périphérique :

a. Atteinte du neurone moteur inférieur ou spinal

Atteinte dégénérative : La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative touchant le neurone moteur central et le neurone moteur périphérique. La prévalence varie de 1/100 000 à 25/100 000, avec un âge de début entre 40 et 65 ans. La présentation clinique est variable, classiquement caractérisée par un déficit moteur amyotrophiant. L'atteinte peut débuter au membre supérieur ou inférieur, au niveau bulbaire, ou respiratoire, ou encore par un syndrome pyramidal. Le pronostic est rapidement défavorable, avec une atteinte respiratoire ou bulbaire mettant en jeu le pronostic vital entre 2 et 5 ans. L'association d'une atteinte du motoneurone central et périphérique sur plusieurs régions (bulbaire, cervicale, thoracique, lombaire), cliniquement ou en électrophysiologie (par des signes de dénervation active et chronique), définit la maladie selon les critères d'Awaji.⁶² L'ENMG peut montrer une atteinte axonale liée à l'amyotrophie, mais sans bloc de conduction ni aucun autre signe de démyélinisation. L'atteinte du neurone moteur périphérique nécessite la présence conjointe de signes de dénervation active et chronique. La dénervation active est définie par des signes d'activité de repos avec des fibrillations ou des ondes lentes positives. Les fasciculations sont le reflet d'une hyperexcitabilité motoneuronale. Des fasciculations diffuses, une atteinte bulbaire ou respiratoire, des signes pyramidaux, une évolution rapide et très amyotrophiante, des signes de dénervation diffuse à l'ENMG, orientent vers ce diagnostic.

L'histoire familiale devra être soigneusement recherchée, car il existe entre 6 et 10% de forme familiale, avec une vingtaine de gènes connus.⁶³ Le plus fréquent est le C9ORF72.

Atteinte génétique : Les neuropathies d'origine génétique peuvent toucher exclusivement ou principalement le neurone moteur inférieur. Les amyotrophies spinales distales ou dHMN (distal Hereditary Motor Neuropathy), sont caractérisées par une neuronopathie motrice pure, hétérogène sur le plan clinique et génétique. L'atteinte est très lentement évolutive et porte principalement sur les releveurs avec une amyotrophie de la loge antéro externe. Une atteinte des membres supérieurs, des cordes vocales, du diaphragme ou un syndrome pyramidal ont également été décrits. L'ENMG révèle une atteinte axonale motrice pure. L'histoire familiale est évocatrice. La biologie moléculaire permet de rechercher l'un des 11 gènes identifiés à ce jour.⁶⁴

La présence d'une atteinte sensitive en ENMG avec peu ou pas d'atteinte sensitive clinique oriente vers un Charcot Marie Tooth de type 2.

Une atteinte bulbaire, une gynécomastie, une élévation des CPK et une atteinte sensitive sont des éléments retrouvés dans l'atrophie bulbo spinale liée à l'X (syndrome de

Kennedy). Cette maladie est liée à une répétition de triplet CAG sur le chromosome X conduisant à un dysfonctionnement du récepteur aux androgènes.

Atteinte mécanique : le syndrome d'Hirayama, aussi appelé atrophie monomyélique, est lié à une souffrance des neurones de la corne antérieure de la moelle (niveau C7-C8) lors de la flexion du cou, le sac dural postérieur refoulant la moelle en avant. Cette pathologie rare concerne les jeunes hommes et entraîne une amyotrophie progressive de la main et de l'avant-bras. Le muscle brachio radial est respecté (racine C6), donnant un aspect d'amyotrophie oblique. Le diagnostic repose sur l'IRM cervicale dynamique.⁶⁵

b. Atteinte périphérique dysimmunitaire

Le syndrome de Lewis et Sumner, aussi intitulé MADSAM (Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy), partage avec la NMMBC une atteinte multi tronculaire. A la différence des NMMBC, il existe une atteinte sensitive, les anticorps anti GM1 sont négatifs, il peut y avoir une atteinte des nerfs crâniens et une réponse à la corticothérapie. La ponction lombaire est peu discriminative. L'ENMG montre des blocs de conduction moteurs, avec des amplitudes sensibles diminuées.^{66,67}

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) ont une présentation globalement symétrique sensitivo-motrice et proximo-distale. L'évolution sur plus de 8 semaines permet d'individualiser les PIDC des polyradiculonévrites aiguës ou syndrome de Guillain Barré.

c. Atteintes focales : radiculopathie, plexopathie, atteinte tronculaire, HPNN

L'ensemble de ces pathologies entraîne classiquement un déficit clinique sensitif et moteur. Les douleurs sont au premier plan dans les radiculopathies et les plexopathies. En ENMG, les réponses sensibles sont normales dans les radiculopathies car la souffrance compressive concerne le neurone sensitif compris entre la moelle et le ganglion rachidien postérieur (non étudié en ENMG). Des myokimies sont fortement évocatrices de plexopathies post radiques.

Les atteintes tronculaires sont fréquentes, surtout dans les zones de compression anatomique : nerf médian dans le canal carpien, nerf ulnaire au coude, nerf fibulaire au col de la fibula. L'examen ENMG retrouve un ralentissement de la vitesse de conduction sensitive ou motrice, avec parfois un bloc de conduction. Une dégénérescence axonale sensitive puis motrice peut s'installer en cas d'atteinte évoluée.

Les atteintes des troncs exclusivement moteurs (nerf interosseux postérieur et antérieur) entraînent des difficultés diagnostiques certaines. Ces troncs sont souvent touchés dans le syndrome de Parsonage Turner. On recherchera alors à l'interrogatoire la présence d'une douleur intense et insomnante initiale.

La neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP), liée à une mutation du gène PMP22 (17p12), est caractérisée par des mononeuropathies récidivantes, souvent déclenchées par le stress mécanique d'un nerf. La génétique confirme le diagnostic, la biopsie retrouve un épaississement focal de la gaine de myéline.

III. Thérapeutique

1. Les immunoglobulines : pharmacocinétique et pharmacodynamie, indications et limites

Seules les immunoglobulines ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les NMMBC.^{1,57}

Les indications sont vastes dans le domaine de la neurologie. On les utilise dans les pathologies neurologiques centrales (encéphalites), de la jonction neuromusculaire (myasthénie et Lambert Eaton), ou dans les neuropathies périphériques (PIDC, NMMBC, Lewis Sumner) ; d'indication aiguë ou chronique. L'ensemble de ces pathologies sous-tendent un mécanisme physiopathologique commun avec une auto-immunité, prouvée ou suspectée.

Il s'agit d'un produit dérivé du sang, chaque flacon est constitué à partir de plus de 1000 donneurs. La proportion d'immunoglobulines et des sous types est identique à celle du plasma, avec plus de 95% d'IgG, et des traces d'IgA (allergène). Le mode d'action est mal compris, mais est probablement la résultante de différents mécanismes ; la modification de la co-stimulation lymphocytes B et T, l'augmentation de la clairance des anticorps (apport d'anticorps anti auto-anticorps), la diminution de la voie phagocytaire par blocage des fragments FC au récepteur du macrophage, et l'inhibition de la voie du complément.

Le délai d'action des immunoglobulines est rapide, ce qui rend cette thérapeutique particulièrement intéressante dans les pathologies aiguës ou survenant par poussée (syndrome de Guillain Barré, poussée de myasthénie, etc...). La demi-vie des immunoglobulines est de 3 semaines.

Dans les pathologies chroniques, le coût et la faible durée d'action en sont les principales limites. Les limitations d'approvisionnement sont aussi une problématique majeure actuelle. Les immunoglobulines restent cependant le seul traitement ayant l'AMM dans certaines pathologies du nerf périphérique.

Le profil de tolérance est globalement excellent. Le risque de transmission infectieuse est bien contrôlé avec les techniques actuelles (produit dérivé du sang). Les risques graves sont rares avec notamment les thromboses veineuses (risque d'autant plus élevé que la viscosité est augmentée, comme dans le cas de certaines hémopathies), les décompensations cardiaques (en cas de cardiopathie sous-jacente, souvent liées à une vitesse de perfusion trop élevée), la nécrose tubulaire aiguë (justifiant un contrôle biologique étroit en cas d'insuffisance rénale ou de diabète). L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication aux immunoglobulines. L'anémie hémolytique est rare, maximum à J10. Les effets secondaires les plus fréquents sont la plupart du temps bien contrôlés avec une modification du débit de perfusion ; il s'agit des céphalées, nausées, vomissements, fièvre, flushs, éruptions cutanées aspécifiques.

L'efficacité dans les NMMBC a été mise en évidence par quatre essais randomisés contre placebo entre 1994 et 2001, sur des séries de 6 à 19 patients ; Léger et al. ;⁵⁶ Azulay et al. ;⁶⁸ Van den Berg et al. ;⁶⁹ Federico et al.⁷⁰ On observe une amélioration dans 78% des cas de la force motrice (méta-analyse de 2005 de Van Schaik et al.⁵⁷). Chez un patient l'amélioration a été constatée sans traitement. L'étude plus récente en 2013 de Hahn et al. a confirmé ces données sur une série de 44 patients,⁷¹ avec une amélioration significative de

la force de préhension et du score fonctionnel, et un changement de bras chez 69% des patients recevant le placebo vers le groupe IgIV. Les critères d'efficacité étaient différents selon les études, et portaient sur l'amélioration de la force motrice MRC, du grip hand, des scores fonctionnels, ou sur un auto questionnaire.

Il est recommandé de débiter à 2g/kg sur 5 jours, tous les mois pendant 6 mois, puis de diminuer ou d'espacer les doses en fonction de la réponse clinique. Les doses d'entretien recommandées sont de 1g/kg/cure toutes les 2 à 4 semaines, à 2g/kg/cure tous les 1 à 2 mois.¹ La posologie moyenne poursuivie est de 0,6g/kg/mois.⁷²

Il n'y a pas de recommandation sur l'utilisation d'immunoglobulines sous cutanées (IgSC) dans les NMMBC. L'administration sous cutanée pourrait permettre une meilleure stabilité des taux d'Ig et être une alternative intéressante, surtout en cas de fluctuation des symptômes chez les patients très dépendants des IgIV. Dans l'étude de Cocito et al. sur 21 patients NMMBC, les scores moteurs (MRC) et fonctionnels (ONLS) étaient stables hormis une aggravation chez un patient. Les patients présentaient un bon profil de tolérance.⁷³

2. Alternatives thérapeutiques ?

Malgré le coût lié au traitement par immunoglobulines, la contrainte des perfusions mensuelles, et certains échappements thérapeutiques, aucun autre traitement n'a fait preuve de son efficacité dans les NMMBC. Il est rapporté dans le rapport EFNS/PNS de 2010 qu'un traitement immunosuppresseur peut être considéré en cas d'échappement aux IgIV, sans orienter le choix vers un traitement particulier. Il est uniquement notifié que le cyclophosphamide doit être évité compte tenu des effets secondaires.¹

Les difficultés sont aussi d'ordre méthodologique. Quatre facteurs compliquent la réalisation d'études thérapeutiques dans les NMMBC :⁷⁴

- l'épidémiologie de la maladie : faible nombre de patients
- la progression lente de la maladie
- l'absence de facteurs pronostiques connus
- l'absence de consensus sur un critère de jugement principal

Eftimov et al, 2011,⁸ Umaphathi et al, 2015,⁹ Jinka et al, 2014,¹¹ et Vlam et al, 2012,¹⁰ proposent un état des lieux des thérapeutiques rapportées dans les NMMBC. Seuls le cyclophosphamide et le rituximab ont montré une amélioration significative dans quelques cas rapportés :

Le cyclophosphamide (Endoxan), un agent alkylant inhibant la réplication cellulaire, a été le premier traitement immunosuppresseur utilisé, avec des résultats encourageants. Feldam, en 1991, décrit une série de 9 patients avec une efficacité de l'endoxan chez 8 d'entre eux, sur les scores cliniques et la diminution du taux d'anticorps. Tan et al. retrouve des résultats similaires chez 5 des 8 patients traités. Dans une revue de la littérature, sur 41 patients traités, 68% étaient améliorés par le cyclophosphamide.^{8,10} Néanmoins, les effets secondaires en limitent fortement l'utilisation ; il s'agit surtout d'infection, de tumeur vésicale dose dépendante, d'alopécie et de trouble hématologique.

Le rituximab (Mabthera) est un anticorps humanisé anti-CD20 qui conduit à une déplétion lymphocytaire. Les anti-CD20 sont principalement exprimés à la surface des lymphocytes pré-B et B matures. Ce traitement n'est ni neutropéniant ni immunosuppresseur T. Le taux d'immunoglobulines est relativement stable, ce qui en fait un traitement immunosuppresseur moins délétère sur le plan infectieux. Les connaissances actuelles reposent sur des séries de cas. Il semble y avoir une amélioration significative des scores moteurs, même si il est difficile de diminuer les doses d'IgIV chez certains patients. Quelques cas de résistance au rituximab sont également rapportés. Pestronk et al. ont mené une étude chez 21 patients (14 avec une neuropathie à bloc de conduction et 7 présentant une neuropathie anti-MAG). La force motrice a augmenté de façon significative chez 86% des patients contre 0% dans le groupe contrôle.⁶ Stieglbauer et al. ont rapporté une amélioration de plus de 5 points du score MRC chez trois patients suite à l'administration de rituximab.⁵ Bien que Chaudhry et al. n'aient pas montré de diminution des doses d'IgIV à 1 an chez 6 patients traités par rituximab, 4 patients rapportaient une amélioration, 1 une dégradation et 1 une stabilité.⁷ Vlam et al. ont recensé différents cas rapportés, avec une efficacité variable.¹⁰ Michaud et al. ont décrit l'état d'un patient s'étant amélioré sur le plan moteur et du handicap suite au rituximab, alors que les traitements antérieurs par cyclophosphamide, azathioprine et mycophénolate n'avaient pas été efficaces.⁷⁵

D'autres molécules ont été essayées avec une efficacité thérapeutique variable :^{9,11} l'azathioprine,^{76,77} l'interféron,^{78,79} le méthotrexate,⁸⁰ la ciclosporine,⁸¹ l'éculizumab.⁸² Seul le mycophénolate mofétil a fait l'objet d'une étude randomisée contre placebo, et n'a pas montré d'efficacité sur la réduction des doses d'immunoglobulines.⁸³

Les corticoïdes et les échanges plasmatiques n'ont pas montré d'efficacité et peuvent même être délétères.^{9,84} Les antiTNF alpha, surtout utilisés en rhumatologie, peuvent favoriser l'apparition de neuropathies dysimmunitaires.^{9,85}

Dans les autres neuropathies dysimmunitaires, des alternatives thérapeutiques sont disponibles : la corticothérapie et les échanges plasmatiques dans les PIDC, la corticothérapie dans le syndrome de Lewis et Sumner, le rituximab dans les neuropathies à anti MAG. Dans les PIDC, les trois essais thérapeutiques réalisés avec le méthotrexate, l'azathioprine, l'interféron bêta n'ont pas montré d'efficacité. D'autres immunosuppresseurs ont été essayés : le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine.⁸⁶ Le rituximab, un anticorps anti-CD20, serait une alternative thérapeutique particulièrement intéressante dans les PIDC avec anticorps dirigés contre les protéines nodales et paranodales (anticorps anti contactin 1 et anti neurofascin-155).⁸⁷

IV. Histoire naturelle et pronostic

1. Réponse thérapeutique initiale

Sous immunoglobulines, à un mois, l'amélioration attendue est l'augmentation d'au moins un point du score MRC dans deux muscles dans 75 à 80% des cas,³ ou l'augmentation de l'ONLS de un point à un mois dans 50% des cas. L'amélioration est peu marquée mais rapportée dans 76% des cas dans une méta-analyse.⁵⁷ Une réponse thérapeutique favorable est un critère additionnel permettant parfois de définir une NMMBC possible ou probable (surtout en l'absence de bloc de conduction certain).¹

2. Profils thérapeutiques à moyen et long terme

Bien que les données à court terme soient univoques, il y a peu de données concernant l'évolution et l'attitude thérapeutique à long terme.

Dans l'étude de Cats et al. portant sur 88 patients, sur un temps médian de suivi de 11 ans, 76% poursuivaient un traitement par immunoglobulines.³ Le taux de rémission (stabilité sans traitement) varie de 10 à 20%,^{3,4} et le taux de non répondeurs de 5 à 10%.^{3,4}

Stangel et al., dans une étude prospective multicentrique sur 80 patients, montraient une grande variabilité en termes de doses et d'intervalles des cures d'IgIV, avec la possibilité d'amélioration clinique chez certains patients, même après plusieurs années de traitement. Le temps moyen de suivi était de 6.3 ans.⁸⁸

3. Données évolutives ENMG

L'ENMG de réévaluation précoce peut montrer une disparition des blocs initiaux⁵⁷, et une dégradation dans les autres nerfs.⁴⁹ Un traitement précoce par IgIV pourrait diminuer le nombre de blocs de conduction et limiter l'extension de l'atteinte axonale, au moins dans un premier temps.⁸⁹ A long terme, une perte axonale est retrouvée,^{45,48} d'autant plus que le patient n'est pas traité par IgIV.³

4. Facteurs pronostiques

La plus grande série de patients avec étude des facteurs pronostiques est celle de Cats et al. de 88 patients. Les autres séries portent au maximum sur 40 patients. Trois études ont ciblé un facteur unique : la présence d'anticorps anti-GM1 dans l'étude de Cats et al.,⁹⁰ les aspects de blocs dans l'étude de Nobile Orazio et al.,⁹¹ la perte axonale dans l'étude de Asseldonk et al.⁴⁵ Différents critères de jugement ont été utilisés, à différents temps d'évolution de la maladie : score de cotation motrice (MRC ou mesure informatique), données fonctionnelles (Rankin, ODSS), ou statut IgIV. Mis à part le délai d'initiation du traitement, il n'y a pas de facteurs pronostiques consensuels retrouvés à ce jour.³

Deuxième partie : ARTICLE

Predictive factors of long-term outcome in multifocal motor neuropathy: a retrospective study

I. Introduction

Multifocal motor neuropathy (MMN) is a dysimmune neuropathy typically defined by pure, asymmetric, painless motor impairment with a progressive course. Nerve conduction studies reveal conduction block (CB), the hallmark of this disease, with no other demyelination pattern and no sensory involvement.¹ Physiopathological pathway seems to be different than chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and affects the specific region of nodal-paranodal Ranvier's node.² GM1 gangliosides predominate in this area and IgM anti-GM1 antibodies are described in 50% of MMN.³

In MMN, intravenous immunoglobulins (IVIg) is an effective and validated treatment but up to 10% of patients have an unfavorable course despite infusions.³⁻⁵ In these cases, some immunosuppressive agents have been proposed, such as rituximab,⁶⁻⁹ but there is no strong recommendation at this time.¹⁰⁻¹³ Beyond IVIg resistance, there is also often a strong dependence to infusions which is to consider in the current context of supply disruption. Depending on the supposed evolutionary pattern, personalized treatment could be interesting to consider. The knowledge of prognostic factors could allow to intensify the treatment earlier.

Past studies have enabled to describe clinical and electrophysiological pattern,³ but there is still no consensual prognostic factor. Only delay to IVIg treatment seems to be correlated with more severe weakness.³

The aim of this study is to identify prognostic factors associated with poor outcome in a MMN cohort of three neurological centers.

II. Methods

1. Patients and study design

We conducted an observational, retrospective study of all patients diagnosed with MMN followed between 1992 and 2016 in 3 centers in France (Metz, Nancy, and Lyon). Diagnosis of MMN was made following the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) Guideline criteria 2010.¹ A progressive asymmetric weakness of at least two nerves, without objective sensory or central motoneuronal involvement, and the presence of a definite conduction block enabled to validate the diagnosis as certain. Otherwise, diagnosis was probable or possible.

Clinical and paraclinical data were retrospectively collected between February 2017 and February 2018. Patients were excluded in case of missing data, if clinical evolution features suggested other inflammatory neuropathy, or if they were treated with immunosuppressive agents for other pathology.

2. Demographic, initial clinical and biological features

Clinical data concerned sex, age at onset, upper or lower limb initial onset, subjective sensory involvement, presence of cramps, number of affected body segments (defined as upper arm, lower arm, upper leg, or lower leg on both sides: maximum of 8), MRC Sum-score before treatment. MRC sum-score was tested in 6 groups of muscles in upper limbs (arm abduction, forearm flexion, forearm extension, wrist extension, fingers extension, fingers spacing) and 4 in lower limbs (hip flexion, knee flexion, dorsal ankle flexion, ventral ankle flexion). Maximum score was 100. Presence of anti-GM1 antibody (IgM), and cerebrospinal fluid (CSF) data were analyzed. Hyperproteinorachia was defined as $>0,5\text{mg/L}$. Installation onset was defined as acute (less than one month), or progressive (more than one month). Initial diagnosis hypothesis and delay between first symptoms and treatment (IVIg) were noted.

3. EDX features

For each patient, three Electrodiagnosis tests (EDX) were analyzed: one performed before treatment, the first available after infusions, and the last available performed at time of data collection. Number of motor and sensory nerve conduction study (NCS) varied. We reported the number of studied motor nerves, number of probable or definite conduction block according to EFNS criteria, type of nerves, bilateral median and ulnar compound muscle action potentials (CMAP). Presence of decreased CMAP was considered to reflect axonal loss. Mean median and ulnar CMAP were calculated.

4. Treatment and initial outcome

Treatment with IVIg, cyclophosphamide, azathioprine, rituximab, mycophenolate mofetil and corticosteroids were noted. Initial therapeutic response to IVIg infusions was positive if there was a gain of at least one point among performed scores: ONLS, MRC sum-score. Composite definition of responder was established because of some variability of evaluation between patients.

5. Last evaluation and long term outcome

All patients were divided into two groups. Group constitution was made considering clinical state at the time of collecting data. Group 1 (good outcome) was composed of patients in remission without IVIg or currently spacing IVIg courses. Group 2 (poor outcome) was composed of patients with strong IVIg treatment dependence (impossibility of spacing or decreased posology without relapse), and of patient which deteriorate despite IVIg. MRC sum score and the Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) score at last visit was ascertained (range 0-12).

6. Predictive factors

Prognostics factors studied were: age, sex, lower limb onset, delay between first symptoms and treatment, Anti-GM1 antibodies status, pre-treatment NCS (number of CB and mean distal CMAP), disease duration, immunosuppressive agent.

7. Statistical analysis

Continuous variables were reported as median (range) or mean \pm standard deviation. Categorical variables were reported as percentage or number. A first statistical comparison was done between patients of group 1 and group 2 using Student's t test and Chi-2 test when appropriated. Prognostics factors of poor outcome were identified using bivariate and multivariate logistic regression modeling. Factors with a p-value < 0.2 in bivariate were eligible for multivariate analysis. P-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses involved the use of SAS statistical software (version 9.4; SAS Institute, Inc).

III. Results

1. Group constitution: flow chart

In our neurologic centers, we retrospectively identified 74 patients with MMN. 20 were excluded because of missing data (n=16 including 7 loss of follow-up), immunosuppressive agents for another pathology (n=3), revised diagnosis evocating an other dysimmune neuropathy (n=1). A total of 54 patients were included.

Group 1 (Good outcome, 31(57.4%)) was composed of 10 (18.5%) patients in remission and of 21 (38.9%) currently spacing IVlg courses. Group 2 (42.6%) included 16 (29.6%) patients with strong IVlg dependence, 6 (13%) patients worsening despite IVlg, and one patient for which IVlg has been stopped because of inefficacy. 79.6% patients were undergoing IVlg treatment. (Figure 1)

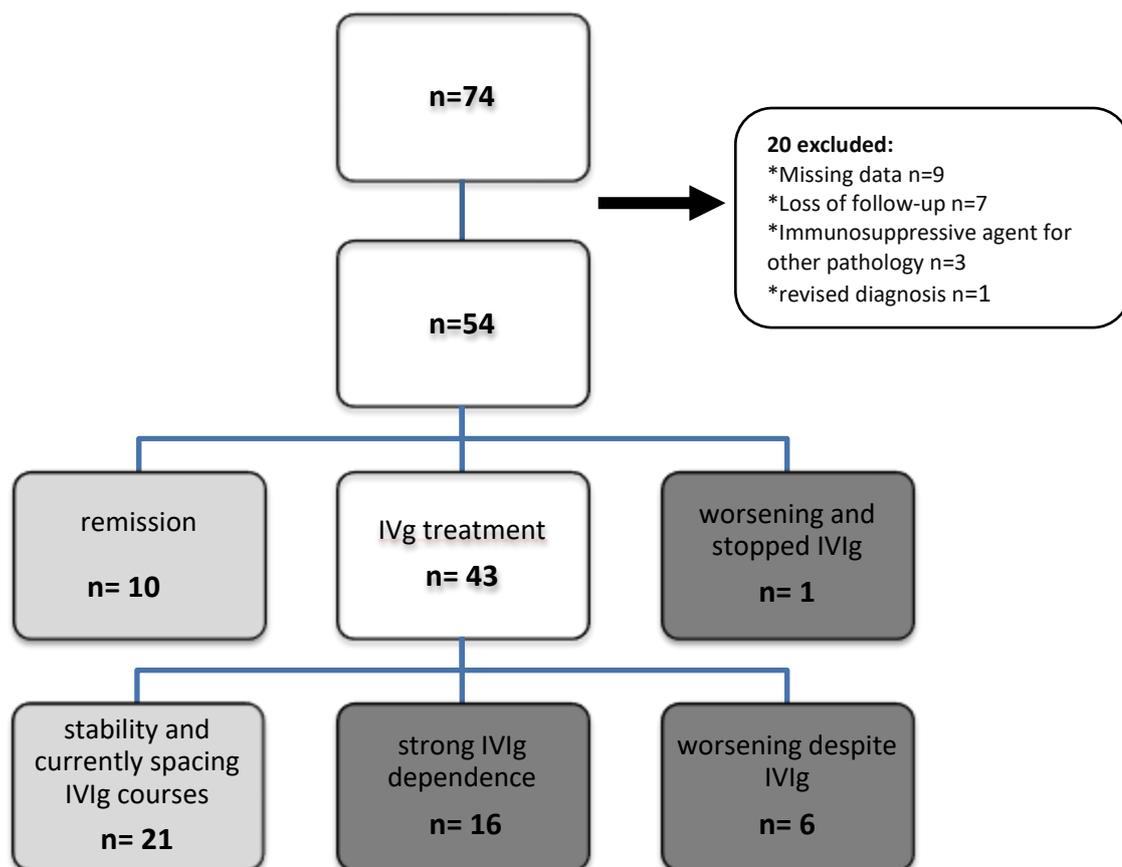


Figure 1: Flow chart

□ Group 1 ■ Group 2

2. Demographic, clinical and biological features

Among the study sample, 41 (76%) were men and mean age at symptom onset was 43.1 ± 13.1 years old (range 20-76 years). Onset of symptoms predominated to the upper limb (n=41, 75.9%). Lower limb were implicated at onset in 27.8%. Subjective sensory involvement was present for 23.1%, cramps for 36%. At the beginning of treatment, mean number of affected regions with motor deficit was 1.9 and median MRC score before treatment was 93.1 ± 5.0 (range 79-99). Anti-GM1 antibodies were positive for 54% patients. Albuminocytologic dissociation were founded on CSF study for 30% patients (proteinorachia $>0,5g/L$; 2 were $>1g/L$: 1.39g/L and 1.16g/L) (table 1).

According to EFNS criteria, 36 (66.6%) had definite, 11 (20.4%) probable and 7 (13.0%) possible MMN. Some patients were classified with appearance of CB during follow-up. Median diagnosis delay was 1 year (range 0.2-42 years). In fact, MMN was initially evoked at first examination for 19 patients, but different diagnosis were proposed for the other: radial or ulnar troncular impairment (n=6), radiculopathy (n=3), suspicion of motoneuronal process (n=2), Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy (HNPP) (n=1), Guillain Barre Syndrome (n=1), myositis (n=1), or no clear hypothesis (n=21). 4 biopsies were performed. A minority reported acute onset (n=4, 8.2%).

All patients received IVIg. 7 patients were treated with subcutaneous Ig at time data collection. Treatment was initiated just after diagnosis in most cases. For 6 patients, there was a long delay between diagnosis and long term IVIg treatment (range 1-6 years). Clinical response was observed in 81.6% of cases. The median disease duration is 10 years (2-47 years). Sixteen patients (30.8%) received one or several immunosuppressive agents (cyclophosphamide for 5, azathioprine for 6, mycophenolate mofetil for 8, corticosteroids for 2). Three patients received rituximab among which two of them improved (decreased curve of weakness then strength improved few months from treatment), and one still deteriorates.

Bad outcome is associated with high dose of IVIg courses (1.4 vs 0.4 g/kg/month, $p < 0.001$), administration of immunosuppressive agent (47.8% vs 17.2%, $p = 0.02$), decrease of strength (final MRC 76.6 vs 95.3, $p < 0.001$) and disability (ONLS 4.6 vs 1.8, $p < 0.001$) (table 2).

From bivariate analysis of clinical initial determinant of poor outcome, there was no significant difference. Nevertheless, in group of poor outcome, anti-GM1 antibodies (61.9% vs 48.3%), LL onset (39.1% vs 19.4%), and cramps (50% vs 26.7%) were more frequent. Multivariate analysis showed that lower limb onset was an independent determinant of poor outcome (table 4).

Table 1: Demographic, clinical and biological features

	TOTAL N=54	GROUP 1 N=31	GROUP 2 N=23	P
Demographic features				
Gender F, n (%)	13 (24.1)	7 (22.6)	6 (26.1)	0.77
Age at onset (yr) Δ	43.1 (13.1)	44.1 (11.5)	41.7 (15.1)	0.50
Clinical features				
Acute onset, n (%) ^a	4 (8.2)	3 (10.3)	1 (5.0)	0.50
Therapeutic delay (yr), median (range)	1.0 (0.2-42)	1.0 (0.2-42)	1.5 (0.5-15)	0.91
Disease onset lower limb, n (%)	15 (27.8)	6 (19.4)	9 (39.1)	0.11
Number of affected regions Δ	1.9 (1.2)	1.9 (1.3)	1.8 (1)	0.89
Sensory subjective involvement, n (%)	12 (23.1)	7 (23.3)	5 (22.7)	0.96
Cramps, n (%)	18 (36.0)	8 (26.7)	10 (50.0)	0.09
MRC-Sum score before treatment Δ ^b	93.1 (5.0)	93.2 (5.6)	93.1 (4.4)	0.96
Biological features				
Anti-GM1 antibodies (IgM), n (%)	27 (54.0)	14 (48.3)	13 (61.9)	0.34
Hyperproteinorachia, n (%) ^c	12 (30.0)	8 (33.3)	4 (25.0)	0.57

Δ mean (SD)

CB = conduction blocks; GM1 = ganglioside; IVIg = intravenous immunoglobulins; MRC = medical research council; SD = standard deviation

Less than 50 data: ^a = 49; ^b = 29; ^c = 40

Table 2: Treatment features and long term assessment

	TOTAL N=54	GROUP1 N=31	GROUP 2 N=23	P
Treatment				
initial response to IVIg, n (%) ^a	40 (81.6)	24 (82.8)	16 (80.0)	0.81
final Dose of IVIg (g/kg/month) Δ ^a	0.9 (0,7)	0.4 (0,4)	1.4 (0,7)	<0.001
administration of immunosuppressive agent, n (%)	16 (30.8)	5 (17.2)	11 (47.8)	0.02
Final clinical assessment				
disease duration (yr), median (range)	10 (2-47)	10 (2-47)	12 (2-32)	0.19
final ONLS Δ ^b	3.4 (2.1)	1.8 (1.1)	4.6 (1.8)	<0.001
final MRC sum score Δ ^c	85.4 (14.9)	95.3 (4.6)	76.6 (15.3)	<0.001

Δ mean (SD)

IVIg = intravenous immunoglobulins; MRC = medical research council; ONLS = overall neuropathy limitation scale; SD = standard deviation

Less than 50 data: ^a = 49; ^b = 31; ^c = 32

3. EDX features

In the pre-treatment NCS, the average of nerves explored was 6.0 ± 2.3 , with the average of definite or probable CB 2.0 ± 1.5 . 9 patients out of 50 available data had no CB when initiating treatment. CB were more frequent in ulnar nerve (n=34), than median nerve (n=24), radial nerve and commun fibular nerve (n=14 and n=15). For 6 patients, digitimer or triple stimulation technique (TST) were performed. Initial mean CMAP was 7.6 ± 2.9 . Median and/or ulnar CMAP was decreased in 14 patients (out of 47) whereas fibrillation activity was noted in 25 patients (out of 35). All had reinnervation patterns, meaning axonal degeneration below the CB, even though they had been revealed by NCS or not.

EDX reevaluation was performed after initiation of IVIg (median delay 8.1 ± 8.4 years; range 2-36 months). NCS data were stable in all population, in terms of CB (1.9 vs 2.0), and of distal CMAP (7.6 vs 7.8 mV) (table 2).

In long term NCS reevaluation (mean delay from treatment 8.3 years), considering total population, axonal loss was more pronounced (7.2 vs 7.6), and total CB decreased (1.5 vs 2.0).

In the group of poor outcome, in first EDX, axonal loss was more pronounced (6.9 vs 8.1 mV; p=0.20) (table 3 and figure 2), and number of CB were slightly more frequent (2.2 vs 1.9; p=0.50). Data were similar in reevaluation EDX. In last EDX, axonal loss were significantly associated with poor outcome (5.5 vs 8.7 mV; p=0.01). In multivariate analysis, initial mean CMAP wasn't significant between groups (p=0.07) (table 4).

Table 3: Electrophysiological Features: nerve conduction studies (NCS)

	TOTAL N=54	GROUP1 N=31	GROUP 2 N=23	P
NCS 1 (49 data)				
number of nerves explored Δ	6.0 (2.3)	5.6 (2.4)	6.6 (2.2)	0.18
total CB Δ	2.0 (1.5)	1.9 (1.3)	2.2 (1.9)	0.71
absence CB, n (%)	9 (18)	5 (16)	4 (21)	
mean CMAP ^a Δ	7.6 (2.9)	8.1 (3.1)	6.9 (2.6)	0.20
NCS 2 (35 data)				
number of nerves explored Δ	5.3 (2.4)	5,1 (2,2)	5,5 (2,6)	0.68
delay from treatment (month) Δ	8.1 (8.4)	6.8 (54.8)	10.0 (11.9)	0.27
total CB Δ	1.9 (1.7)	1.8 (1.5)	2.1 (1.9)	0.58
mean CMAP ^a Δ	7.8 (2.8)	8.2 (2.3)	7.3 (3.2)	0.45
NCS 3 (34 data)				
number of nerves explored Δ	5.4 (1.9)	5.4 (2.0)	5.4 (1.9)	0.94
delay from treatment (years) Δ	8.3 (6.0)	7.6 (6.8)	9.1 (5.1)	0.48
total CB Δ	1.5 (1.3)	1.5 (1.4)	1.4 (1.2)	0.89
mean CMAP ^a Δ	7.2 (3.5)	8.7 (2.9)	5.5 (3.3)	0.01

Δ mean (SD)

^a median and ulnar CMAP mean

CB = conduction blocks; CMAP = compound muscle action potential; NCS = nerve conduction study;
SD = standard deviation

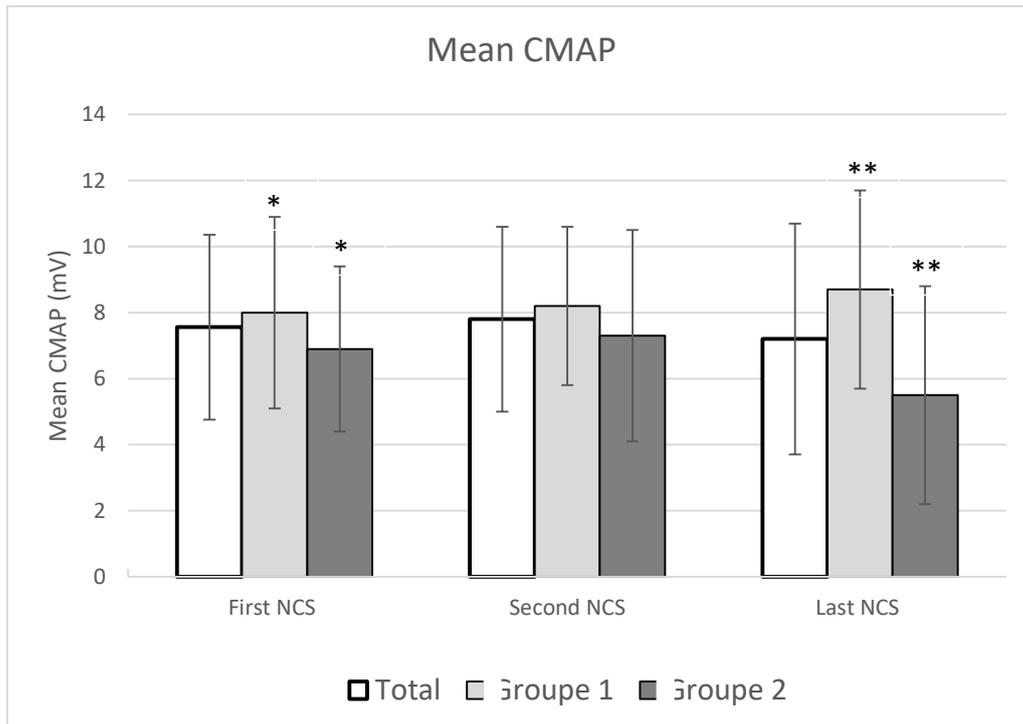


Figure 2: Mean upper limb CMAP by groups and by NCS

CMAP = compound muscle action potential; NCS = nerve conduction study

* P = 0.07 according to multivariate analysis

** = P < 0.05 according to bivariate analysis

Table 4: logistic regression analysis for determinants of **poor** outcome^a

	Bivaried	P	Multivaried	P
Disease onset lower limb	2.68 (0.79-9.10)	0.11	9.06 (1.47-55.77)	0.02
Initial mean CMAP	0.87 (0.70-1.08)	0.19	0.75 (0.55-1.02)	0.07
Age	0.33 (0.10-1.06)	0.06	0.30 (0.07-1.32)	0.11
Immunosuppressive agent	4.40 (1.24-15.57)	0.02	2.08 (0.48-9.09)	0.33
Evolution time of disease	2.06 (0.69-6.16)	0.19		
Anti-GM1 antibodies (IgM)	1.74 (0.56-5.46)	0.34		
High number of CB	0.80 (0.24-2.70)	0.71		
Gender F	1.21 (0.34-4.24)	0.77		
Therapeutic delay	1.07 (0.36-3.18)	0.91		

^a Multivariate analysis was performed with selected determinant from the bivariate analysis (p<0,2).

Data are expressed with odds ratio (and 95% confidence interval)

CB = conduction blocks; CMAP = compound muscle action potential; NCS = nerve conduction study

IV. Discussion

The aim of our study was to determine independent factors of poor outcome in MMN. We found that initial lower limb weakness was an independent determinant of unfavorable evolution. From literature, some determinants have been discussed, but the only consensual predictive factor of poor prognosis is a longer delay in treatment.^{3,4,14-17}

Since the first description of the disease and beginning of IVIg treatment in 90th, the longer patient following is almost 30 years. Despite that, long term evolution and management of IVIg courses remain unclear. There is no validated alternative treatment.^{1,18} Our study is one of the largest cohort of MMN ever described. This includes a comprehensive collection of cases of MMN from 3 neurological centers.

Mean age onset was 43.1 years old, with a sex ratio of 3,1 men for 1 women. Motor impairment was progressive for 91.1%, and concerned initially mainly upper limb onset, in 75% of cases. Cramps was reported for 36% of patients. Subjective sensory, mainly paresthesia, present for 23%, had already been described and doesn't compromised the diagnosis. None of the patients had cranial or phrenic involvement. First symptoms to diagnosis delay was very large, with several years for some patients. This was mainly in case of very slow evolution or diagnosis difficulties. Therapeutic delay was superimposed to diagnosis delay. Initial improvement was notified for more than 80% of patients after few IVIg infusions. In long term assessment (median duration of disease 10 years), 18.5% have stopped IVIg with clinical stability, 79.6% are following IVIg treatment. 13% worsened despite IVIg. All these data were in accordance with literature.^{3,4} Anti-GM1 antibodies were present in 54% of patients case, proteinorachia was elevated in 30% of CSF studies. This results were concordant with literature.^{3,19}

On first EDX, we found in average 2 CB, which enabled to validate the disease as definite for majority of patients according to EFNS criteria. Evolution confirmed the diagnosis for other patients. Last EDX, performed on average 8.3 years after first IVIg infusion, showed decreased of CMAP and lower number of CB. This may be explained by important axonal loss with impossibility to determine CB.

As expected, poor outcome was correlated with severe weakness (evaluated with MRC sum score and ONLS) and with axonal loss in last NCS. These patients required elevated IVIg courses (1.4 g/kg/month vs 0.4 g/kg/month). These results are concordant to those of Asseldonk et al, 2006¹⁴ and Cats et al.³ (largest cohort of literature-88 patients).

On the contrary, we found that group 1 "good outcome", which represent half of the population, remains stable during time (MRC-sum score and mean CMAP). This indicates possibility of stability in long term evolution, at the difference of other studies from literature (showing a mild decrease in muscle strength and in distal CMAP amplitudes in long term follow-up under treatment).^{14,20}

The aim of our study was to evaluate prognostics factors of good or poor evolution. Our choice of group constitution was supported by literature and clinical interest. Patients in group 1 "good outcome" were considered as responder and included subgroup of significant improvement but also stability (no deterioration with spacing IVIg courses). In MMN, this classification was suggested by Vanhoutte et al.²¹ It has similarity with CIDP

Disease activity status score (CDAS score), proposed by Gorson et al. and revisiting by Rajabally.^{22,23} Status activity had advantage to have excellent inter rated reliability, to be simple and reproducible. This classification should be also used for clinical trial,²¹ especially that no correlation was found between strength or function and disease status in CIDP. Only median CMAP was a marker of disease status.²³ In MMN, definition of being a responder is not consensual and remains one of the most important challenge for further trial studies.^{21,24}

In our study, this choice of classification was also supported by clinical interest. Therapeutic adaptation relies on status towards IVIg dependence.

In our present study, we found that initial implication of lower limb was a clinical determinant of poor outcome. These results were already highlight by Cats et al.; in univariate analysis, LL onset was associated with disability.³

Therapeutic delay was not correlated with outcome in our study. The evolution of the disease is not homogeneous. A long diagnostic or therapeutic delay was sometimes linked to paucisymptomatic involvement. Therefore, there is not necessarily a correlation between a long therapeutic delay and marked axonal damage. This may explain difference between our study and litterature.³

Other clinical features were not different in both groups (sex, age, initial MRC-sum score, number of affected regions, sensory involvement, hyperproteinorachia, initial response to IVIg). Cramps were more frequent in group 2 with no significant difference.

Initial axonal loss, although not significant, was more frequent in poor outcome patients. Data are limited from the literature. Van den Berg et al. found a lower initial CMAP in the nonresponders.¹⁶ Moreover, in our study, axonal loss could have been minimized because we considered only median and ulnar CMAP, although poor outcome patients showed greater involvement of lower limb. The choice of mean upper limb CMAP was supported because MMN has a predominant upper limb participation, and because of previous studies methodology. Needle evaluation might had been more sensitive in detecting axonal loss than decrease of distal CMAP amplitude.¹⁴

In literature, less number of CB were associated with strength worsening.^{16,17} We didn't find similar results. Probably that axonal loss was more pronounced in precedent studies; which could explain that CB were technically not detectable.

Anti-GM1 antibodies were more frequent in case of poor outcome. This factor remains controversial; Cats et al. found that detection and titers of anti-GM1 were associated with strength and disability,²⁵ but other studies with fewer patients showed different correlations.^{15,16}

These studies, although difficult to construct because of slow progression of disease, small number of patients, and no consensual judgment criteria, are essential. Nevertheless, there are some limits to this study. Retrospective data collection and lack of data are the main factors which could lead to classification and statistical bias. Initial EDX data could have been explored for majority of patients, but there were more missing data on EDX reevaluation. NCS were not homogeneous, but the mean number of nerves studied were similar in both groups during time. Very large variability of disease duration (2 to 47 years) may also contribute to classification bias. Validity of this study relies on the hypothesis that MMN have a progressive and constant course, and that group classification remains stable during time. Administration of immunosuppressive agent could have change prognosis of

patients, and lead to classification bias. This factor wasn't associated with poor outcome in multivariate analysis.

Conclusion

We find in this retrospective cohort that lower limb onset is a determinant of long term poor outcome (strong dependence to IVIg or resistance). Initial axonal loss and positivity of anti-GM1 IgM, although not significant, were more frequent in case of pejorative evolution. This cohort also enabled to describe long term evolution of the disease, and to highlight three important points: (i) more than half population presents a good prognosis, whether they are treated or not; (ii) nearly 80% of patients have long term use IVIg, which is one of the major problem in this context of IVIg disruption; (iii) more than 10% of patients deteriorates despite IVIg infusion, leading to an important disability. Immunosuppressive agent should be consider before axonal degeneration. Predictive factors could support this decision, but clinical trial will remain essential to propose alternative treatment.

References

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Dec;15(4):295–301.
2. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparaneuropathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2013 Oct;124(10):1928–34.
3. Cats EA, Pol W-L van der, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, Berg-Vos RM van den, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2010 Aug 31;75(9):818–25.
4. Léger J-M, Viala K, Cancalon F, Maisonobe T, Gruwez B, Waegemans T, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008 Jan 1;79(1):93–6.
5. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH. The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain*. 1998 Mar;121 (Pt 3):421–8.

6. Pestronk A, Florence J, Miller T, Choksi R, Al-Lozi M, Levine T. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr;74(4):485–9.
7. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Sep;15(3):196–201.
8. Michaud A, Delmont E, Jeandel P-Y, Desnuelle C. Amélioration d'un cas de neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction sévère, dépendant des immunoglobulines intraveineuses, après adjonction de rituximab au long cours. *Revue Neurologique*. 2011 Dec;167(12):916–20.
9. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord*. 2009 Jul;19(7):473–5.
10. Vlam L, Van der Pol W-L, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jan;8(1):48–58.
11. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger J-M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 4;(3):CD003217.
12. Eftimov F, Van Schaik IN. Immunotherapy of multifocal motor neuropathy. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 Mar;11(3):329–42.
13. Jinka M, Chaudhry V. Treatment of multifocal motor neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 Feb;16(2):269.
14. Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Kalmijn S, Van den Berg-Vos RM, Polman CH, Wokke JHJ, et al. Axon loss is an important determinant of weakness in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jun;77(6):743–7.
15. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, Cador F, Blin O, Boucraut J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):391–4.
16. Van Den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, Van Es HW, Van Den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: Diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol*. 2000 Dec 1;48(6):919–26.
17. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, Carpo M, Terenghi F, Bersano A, et al. 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*. 2002 Jun;72(6):761–6.

18. Stangel M, Gold R, Pittrow D, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, et al. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 May;9(3):165–79.
19. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol*. 2001 Apr 2;115(1–2):4–18.
20. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):666–8.
21. Vanhoutte EK, Faber CG, Merkies ISJ. 196th ENMC international workshop: Outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies 8–10 February 2013, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2013 Nov 1;23(11):924–33.
22. Gorson KC, Van Schaik IN, Merkies ISJ, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Dec;15(4):326–33.
23. Rajabally YA, Cassereau J, Robbe A, Nicolas G. Disease status in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: inter-centre comparative analysis and correlates. *Eur J Neurol*. 2015 Nov;22(11):1469–73.
24. Pruppers MHJ, Draak THP, Vanhoutte EK, Van der Pol W-L, Gorson KC, Léger J-M, et al. Outcome measures in MMN revisited: further improvement needed. *J Peripher Nerv Syst*. 2015 Sep;20(3):306–18.
25. Cats EA, Jacobs BC, Yuki N, Tio-Gillen AP, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy Association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology*. 2010 Nov 30;75(22):1961–7.

Troisième partie : Discussion et conclusion

I. Choix du critère de jugement principal

L'évaluation objective des neuropathies dysimmunitaires est complexe. L'évaluation comprend souvent une étude fine de la motricité, de la sensibilité et du handicap. L'attitude thérapeutique, qui concerne souvent les immunoglobulines, repose sur un faisceau d'arguments.

La difficulté d'évaluation est particulière pour les NMMBC. L'évolution de la maladie est très lente. L'amélioration sous immunoglobulines peut donc ne pas être mise en évidence sur les scores habituels. De plus, la durée d'action des immunoglobulines étant courte, l'interrogatoire prend une place particulièrement importante si le patient est examiné à distance d'une cure. Une auto évaluation pourrait alors être demandée sur des activités simples du quotidien (propres aux patients ou telles que proposées dans l'échelle MRC ou RODS-MNN (annexe 2)).

Notre choix de classification des patients selon leur statut vis-à-vis des immunoglobulines reste discutable. Néanmoins, il reflète l'activité de la maladie et semble assez pertinent cliniquement pour guider la stratégie thérapeutique. Un score de motricité (MRC) paraît aussi adapté dans ces neuropathies exclusivement motrices, mais il faut alors en préciser l'évolution, ce qui reste compliqué dans une étude rétrospective. Dans les études précédentes décrites (tableau 5), différents outils de mesure ont été utilisés, avec une définition différente des répondeurs.⁹² La constitution des groupes dans notre étude a été effectuée telle que suggérée par Vanhoutte et al.⁵⁸ ; en incluant dans le même groupe les patients en rémission et ceux cliniquement stables. Cette définition plus large des répondeurs paraît justifiée dans les NMMBC ; les scores fonctionnels étant peu sensibles aux changements.^{58,92} Dans notre étude, les groupes (pronostic favorable ou défavorable) paraissent homogènes et sont associés de façon statistiquement significative à l'atteinte motrice et fonctionnelle, à la perte axonale, et surtout aux doses d'immunoglobulines.

II. Facteurs pronostiques : étude de la littérature et comparaison avec notre étude

Différentes études se sont intéressées à la recherche de facteurs pronostiques : il s'agit d'études rétrospectives sur des cohortes (comme celle de Cats et al., dont la durée d'évolution de la maladie est très variable et très longue), et d'études prospectives avec une évaluation assez précoce.

Tableau 5 : étude des facteurs pronostiques des NMMBC

Article	Facteurs pronostiques étudiés	Type d'étude & Temporalité	Nombre de patients	Critère de jugement principal	Facteurs pronostiques péjoratifs en analyse multivariée (ou univariée)
Azulay et al. 1997 ⁹³	Données cliniques et paracliniques	- Prospective 1992-1996 - Evaluation à 9-48 mois du début du traitement	18	Force : contraction isométrique avec calcul informatisé	Absence d'IgM anti- GM1
Van den berg et al. 2000 ⁹⁴	Données cliniques, paracliniques et ENMG	- Prospective 1996-1999 - Evaluation à 2-3 semaines du début du traitement	37	Force : dynamomètre ou score MRC	CPK élevés et grand nombre de segments touchés (univarié : absence d'anti-GM1, âge élevé, faible nombre de BC et perte axonale)
E Nobile-Orazio et al. 2002 ⁹¹	Données EMNG : Présence et degré des blocs de conduction	- Rétrospective et Prospective 1990-1999 - Evaluation à 2-3 mois du début du traitement	23	Force : MRC Handicap : Rankin	Pas de résultats significatifs (tendance à l'association du déficit moteur-atteinte axonale et bloc possible ou non retrouvé)
Asseldonk et al. 2006 ⁴⁵	Données cliniques, paracliniques et ENMG (évaluation de perte axonale à l'aiguille)	- Rétrospective et transversale - Durée de la maladie de 0 à 20 ans	20	Force: MRC	Perte axonale sur le dernier EMG, long délai d'instauration du traitement, long tronc nerveux (médian/ulnaire)
Delmont et al. 2007 ⁷²	Données cliniques, paracliniques et ENMG	- Rétrospective - Durée de la maladie : 4 à 18 ans	17	Statut : rémission/Initialement améliorés et dépendants/non améliorés	Aucun facteur prédictif
J.-M. Léger et al. 2008 ⁴	Données cliniques, paracliniques et ENMG	- Rétrospective - Evaluation à 6 mois du début du traitement.	20	Statut : rémission/Initialement améliorés et dépendants/non améliorés	Pas de résultats significatifs
Cats et al. 2010 ³	Données cliniques, paracliniques et ENMG	- Rétrospective et transversale - Durée de la maladie 2 à 43 ans	88	Handicap : ODSS	Perte axonale sur le dernier EMG, long délai d'instauration du traitement (univarié : présence d'anti-GM1 et début aux MI)
Cats et al. 2010 ⁹⁰	Donnée paraclinique : anti-GM1	- Même cohorte que ci-dessus	88	Force : MRC et handicap : ODSS	Présence d'anti-GM1 , d'autant plus que le titre est élevé

Discussion sur les facteurs pronostiques attendus :

Un long délai avant traitement est associé à une perte axonale, à l'atteinte motrice et à un handicap,³ mais pourrait être indépendant du statut de l'activité de la maladie. Il existe un rapport direct entre un long délai d'instauration du traitement et une dégénérescence axonale séquellaire. Il n'y a pas de corrélation évidente entre le délai d'instauration des IgIV et la sensibilité à ce traitement (figure 7 / figure 8). L'attitude thérapeutique s'appuie toujours sur une notion d'évolutivité clinique (et/ou électrique).

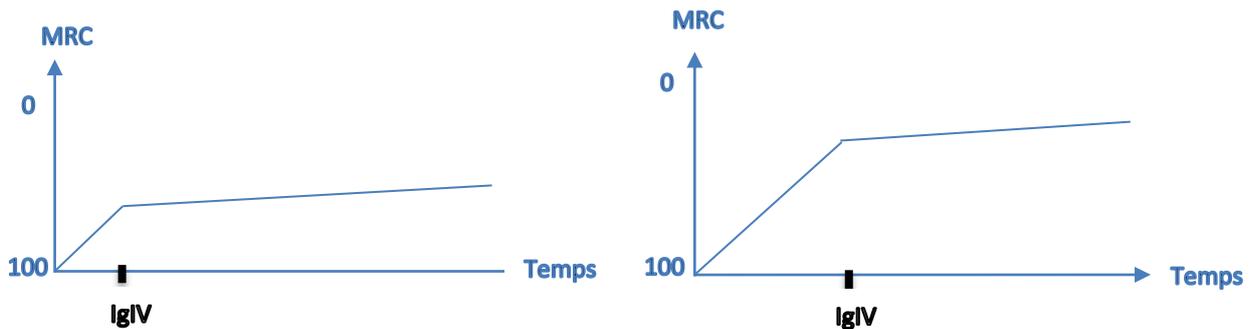


Figure 7 : Hypothèse à propos du profil évolutif du score MRC en fonction du délai d'instauration des IgIV.



Figure 8 : Patient suivi pour une NMMBC et une myasthénie. Aspect de flail arm syndrome ayant conduit à un diagnostic initial de SLA et à un retard thérapeutique. Stabilité clinique depuis la mise sous immunoglobulines (sensibilité sur l'atteinte motrice du MSG).

L'absence de blocs de conduction et une atteinte axonale évoluée sur l'ENMG initial étaient associées à un déficit marqué dans les études de Nobile et al.⁹¹ et Van den Berg et al.⁹⁴ Cats et al. n'avaient pas les données de l'ENMG initial. Les résultats de notre étude rejoignent en partie ces données, et montrent qu'une atteinte axonale évoluée initiale semble être corrélée à un pronostic défavorable, bien que les résultats ne soient pas significatifs.

La présence de blocs de conduction, sans atteinte axonale majeure semble être un levier thérapeutique intéressant. La sensibilité aux immunoglobulines rend compte d'une atteinte fonctionnelle (ici liée à la nodopathie).

Un début aux MI est associé à un pronostic péjoratif. Notre étude rejoint celle de Cats et al. Il n'y a pas d'explications physiopathologiques évidentes aux différentes localisations des blocs et à l'évolution supposée en fonction de leur localisation.

III. Perspectives thérapeutiques

Les déterminants précoces d'une mauvaise évolution restent discutables, et ne semblent ni spécifiques, ni sensibles. Ils devront toujours être intégrés à l'activité de la maladie. L'élément indiscutable d'une évolution péjorative, bien que tardif, est l'accentuation du déficit moteur malgré un traitement par IgIV bien conduit. Cette évolution est corrélée à une dégénérescence axonale. L'enjeu thérapeutique est de stopper cette progression, et ce le plus précocement possible, avant l'installation d'une atteinte axonale irréversible. Il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques qui soient consensuelles. L'attitude thérapeutique doit s'appuyer sur la littérature récente. Le rituximab semble être une piste thérapeutique intéressante.¹⁰ Nous reportons ici les 3 patients de notre cohorte ayant bénéficié d'un traitement par rituximab :

Patient 1 : Une femme de 52 ans présente en 2009 un déficit moteur progressif distal de la main droite, handicapant l'écriture (MRC=99/100, ONLS=2). L'ENMG en 2010 montre une atteinte purement motrice, avec une réponse non obtenue sur le médian droit, et à 3,9mV sur le médian gauche. Le LCR retrouve une dissociation albumino-cytologique (protéinorachie 1,16g/L), avec des anti-GM1 positifs. Le diagnostic de NMMBC est alors retenu.

Un traitement par IgIV à la posologie de 2g/kg toutes les 4 semaines est mené de 2010 à 2016. Malgré le traitement, on observe une dégradation motrice de manière continue. En 2016, devant l'apparition d'une atteinte proximale marquée aux membres supérieurs (MRC=46, ONLS=7), une décision de traitement par rituximab est prise. La patiente bénéficie d'un premier cycle en octobre 2016 puis d'un cycle d'entretien en avril 2017. La pente de dégradation s'infléchit à partir de janvier 2017. Un an plus tard, le score MRC est à 73/100 et l'ONLS à 6/12. Actuellement, des cures mensuelles d'IgIV sont poursuivies. On observe une amélioration ENMG modérée et une nette amélioration clinique.

Patient 2 : Un homme de 43 ans développe en 2013 une atteinte motrice amyotrophisante progressive ulnaire droite, sans douleur ni atteinte sensitive (MRC 98/100). La parésie s'aggrave nettement avec le froid. L'ENMG montre un bloc de conduction proximal sur le médian droit, et une amplitude effondrée à 1,7mV sur le nerf ulnaire droit. Il bénéficie d'une chirurgie dans l'hypothèse d'une atteinte tronculaire ulnaire au coude. Les anti-GM1 sont négatifs et l'étude du LCR met en évidence 8 cellules lymphocytaires, sans hyperprotéinorachie.

Les immunoglobulines sont débutées en décembre 2014, à la posologie de 2g/kg, apportant peu d'amélioration clinique. L'atteinte motrice s'aggrave progressivement, avec un déficit global distal prédominant à la main droite. Le score MRC est à 90/100, l'ONLS à 4/12. Fin 2016, un traitement par rituximab est débuté (4 cures), permettant une stabilisation de l'atteinte motrice. A un an du début du traitement, une amélioration clinique est observée. Les immunoglobulines ont toujours été poursuivies.

Patient 3 : Un homme de 32 ans présente en 1998 une atteinte motrice distale de la main gauche, s'accompagnant d'une douleur médiale de l'avant-bras gauche. Rapidement apparaît un déficit des releveurs du pied droit. L'ENMG retrouve des blocs de conduction des nerfs ulnaire et médian gauches. En détection, l'atteinte neurogène est très sévère dans les muscles intrinsèques de la main, plus discrète dans les tibiaux antérieurs, sans activité de repos. Les anti-GM1 sont positifs et le LCR retrouve une dissociation albumino-cytologique avec une protéinorachie à 0,9g/L.

La corticothérapie instaurée aggrave l'atteinte motrice. Les immunoglobulines, débutées en 1999, permettent une amélioration transitoire mais sont difficilement supportées. La dégradation motrice se poursuit. Il bénéficie d'un traitement par endoxan (dose totale de 2,4g) en 2002, n'ayant pas apporté de bénéfice. En 2009, l'atteinte motrice est sévère, bilatérale et asymétrique. Le périmètre de marche est réduit à 50 mètres, avec un score MRC à 65/100, l'ONLS à 5/12, et le dynamomètre 7 kg à droite et 0 à gauche. Une décision de traitement par rituximab est prise, et trois cures sont conduites à partir de mars 2010. Il n'y a aucun bénéfice ni avec le rituximab, ni lors d'un nouvel essai d'immunoglobulines (entre 2010 et 2012). Le patient a par la suite été perdu de vue. La dernière évaluation en 2016 retrouve un score MRC à 69/100 et ONLS à 7/10, et la marche n'est permise avec une aide bilatérale que sur 20 mètres.

Les trois patients rapportés ont présenté une atteinte motrice distale progressive d'un membre supérieur, typique d'une NMMBC. L'ENMG initial montrait dans tous les cas une atteinte axonale déjà évoluée, malgré un délai de réalisation assez précoce par rapport au début de l'atteinte clinique. Le rituximab a été débuté à des temps différents d'évolution (7, 3 et 10 ans). Les patients 1 et 2 ont présenté un net infléchissement de l'atteinte motrice, puis une amélioration clinique (de plus de 50% sur les scores moteurs pour la patiente 1). Le patient 3 n'a répondu à aucune thérapeutique. Aucun patient n'a présenté d'effets secondaires.

Le rituximab semble avoir une action thérapeutique incontestable chez les deux premiers patients. Il est rapporté plusieurs cas cliniques similaires dans la littérature.^{5-7,10,75} Le handicap présenté par ces patients justifie la mise en place d'un traitement immunosuppresseur, bien qu'il n'y ait aucune recommandation sur un traitement de seconde ligne. Dans l'attente d'essais cliniques, les décisions se feront toujours avec précaution et dans le cadre de réunions pluridisciplinaires.

IV. Conclusion

Les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction sont des maladies rares et potentiellement invalidantes, pour lesquelles il n'y a pas de facteurs pronostiques consensuels. Dans notre étude, un début aux membres inférieurs était associé à un pronostic défavorable. Bien que non significatives, la présence d'anticorps anti-GM1 et l'atteinte axonale initiale étaient aussi plus fréquentes en cas de maladie évolutive. Ces déterminants précoces pourraient constituer des facteurs prédictifs d'une évolution péjorative, et appuyer la décision d'un traitement plus agressif que les IgIV. Il convient néanmoins d'être prudent, car cette étude a été conduite sur un faible nombre de patients et avec des données manquantes.

Nous avons pu par ailleurs soulever des problématiques quotidiennes liées au diagnostic, au suivi, et à la thérapeutique des NMMBC. Cette cohorte a permis de décrire l'évolution au long cours de la maladie, et notamment 3 points importants : (1) plus de la moitié des patients ont un pronostic favorable, qu'ils soient encore traités ou non ; (2) près de 80% des patients sont sous IgIV au long cours ; (3) plus de 10% des patients s'aggravent malgré un traitement par IgIV, conduisant à un important handicap. Dans ces situations, l'attitude thérapeutique est personnalisée et souvent discutée en réunion multidisciplinaire, en tenant compte du rapport bénéfice-risque et des données récentes de la littérature. Trois patients ont bénéficié d'un traitement par rituximab dans notre cohorte, permettant une nette amélioration clinique chez deux d'entre eux. Les traitements tendent à être personnalisés en fonction du profil du patient, que ce soit en termes de choix des molécules ou des doses prescrites. De plus, le contexte actuel de pénurie des immunoglobulines nous encourage aussi à définir les patients pour lesquels les doses peuvent être réduites. Les NMMBC restent probablement à l'heure actuelle la pathologie dysimmunitaire du nerf périphérique pour laquelle les immunoglobulines sont réservées. La conduite d'essais thérapeutiques est essentielle pour envisager des alternatives thérapeutiques.

ANNEXES

Annexe 1 : critères NMMBC, EFNS/PNS 2010¹

Table 1. Clinical criteria for multifocal motor neuropathy.

Core criteria (both must be present)

1. Slowly progressive or stepwise progressive, focal, asymmetric* limb weakness, that is, motor involvement in the motor nerve distribution of at least two nerves, for more than 1 month.† If symptoms and signs are present only in the distribution of one nerve only a possible diagnosis can be made (Table 4)
2. No objective sensory abnormalities except for minor vibration sense abnormalities in the lower limb‡

Supportive clinical criteria

3. Predominant upper limb involvement§
4. Decreased or absent tendon reflexes in the affected limb¶
5. Absence of cranial nerve involvement**
6. Cramps and fasciculations in the affected limb
7. Response in terms of disability or muscle strength to immunomodulatory treatment

Exclusion criteria

8. Upper motor neuron signs
9. Marked bulbar involvement
10. Sensory impairment more marked than minor vibration loss in the lower limbs
11. Diffuse symmetric weakness during the initial weeks

*Asymmetric = a difference of 1 MRC grade if strength is MRC >3 and 2 MRC grades if strength is MRC ≤ 3.

†Usually more than 6 months.

‡Sensory signs and symptoms may develop over the course of MMN.

§At onset, predominantly lower limb involvement account for nearly 10% of the cases.

¶Slightly increased tendon reflexes, in particular in the affected arm, have been reported and do not exclude the diagnosis of MMN provided criterion 8 is met.

**Twelfth nerve palsy has been reported.

Table 4. Diagnostic categories.

Definite MMN

Clinical criteria 1, 2, and 8–11 (Table 1) AND electrophysiological criteria 1 and 3 in one nerve (Table 2)

Probable MMN

Clinical criteria 1, 2, and 8–11 AND electrophysiological criteria 2 and 3 in two nerves

Clinical criteria 1, 2, and 8–11 AND electrophysiological criteria 2 and 3 in one nerve AND at least two supportive criteria 1–4 (Table 3)

Possible MMN

Clinical criteria 1, 2, and 8–11 AND normal sensory nerve conduction studies AND supportive criteria 4

Clinical criteria 1 with clinical signs present in only one nerve, clinical criteria, 2, and 8–11 AND electrophysiological criteria 1 or 2 and 3 in one nerve

MMN, multifocal motor neuropathy.

Table 2. Electrophysiological criteria for conduction block.*

1. Definite motor CB*

Negative peak CMAP area reduction on proximal vs. distal stimulation of at least 50% whatever the nerve segment length (median, ulnar, and peroneal). Negative peak CMAP amplitude on stimulation of the distal part of the segment with motor CB must be >20% of the lower limit of normal and >1 mV and increase of proximal to distal negative peak CMAP duration must be ≤30%

2. Probable motor CB*

Negative peak CMAP area reduction of at least 30% over a long segment (e.g., wrist to elbow or elbow to axilla) of an upper limb nerve with increase of proximal to distal negative peak CMAP duration ≤30%

OR

Negative peak CMAP area reduction of at least 50% (same as definite) with an increase of proximal to distal negative peak CMAP duration >30%

3. Normal sensory nerve conduction in upper limb segments with CB (see exclusion criteria)

CB, conduction block; CMAP, compound muscle action potential.

*Evidence for CB must be found at sites distinct from common entrapment or compression syndromes.

Table 3. Supportive criteria.

1. Elevated IgM anti-ganglioside GM1 antibodies
2. Laboratory: increased CSF protein (<1 g/l)
3. Magnetic resonance imaging showing increased signal intensity on T2-weighted imaging associated with a diffuse nerve swelling of the brachial plexus
4. Objective clinical improvement following IVIg treatment

IVIg, intravenous immunoglobulin.

Annexe 2 : NMMBC RODS Score⁵⁹

Table 2. Final 25 items Rasch-built Overall Disability scale for Multifocal Motor Neuropathy (MMN-RODS[®]).

	Are you able to:	Unable to perform 0	Able to perform, but with difficulty 1	Able to perform without difficulty 2
1	Read a book?			
2	Make a telephone call?			
3	Eat?			
4	Open and close a door?			
5	Dress your upper body?			
6	Brush your teeth?			
7	Drink out of mug/glass?			
8	Turn a key in a lock?			
9	Use knife/fork (spoon)?			
10	Clean after toilet?			
11	Fill in a form/write?			
12	Zip your trousers?			
13	Get money from a cash point?			
14	Do your own cooking?			
15	Pick up small object			
16	Work on a computer?			
17	Do the bed?			
18	Fold laundry?			
19	Throw an object (e.g., ball)?			
20	Slice vegetables?			
21	Peel an apple/orange?			
22	Handle small objects (e.g., coin)?			
23	Tie your laces?			
24	Clip your finger nails?			
25	Button your shirt/blouse?			

The final 25 items MMN-RODS[®] is presented that fulfilled all Rasch model expectations. The easiest item turned out to be "read a book/newspaper," the most difficult "button your shirt/blouse." Note: after completing these items, the obtained raw-score should still be transformed to an interval value. For this, please contact the corresponding authors. See also Table S2 for instructions how to complete the MMN-RODS[®].

Annexe 3 : Score ONLS

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

SCORE = /5

Grade Membres Supérieurs :

0 = Normal

1 = Symptômes mineurs ou signes dans un ou les deux bras n'affectant aucune des fonctions listées

2 = Symptômes modérés ou signes dans un ou les des bras affectant mais n'empêchant aucune des fonctions listées

3 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant au moins l'1 des fonctions listées mais pas toutes

4 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant toutes les fonctions listées mais certains mouvements utiles sont possibles

5 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant tous les mouvements utiles

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

SCORE = /7

Grade Membres Inférieurs :

0 = La marche/montée des escaliers/course n'est pas affectée

1 = La marche/montée des escaliers/course est affectée mais la démarche n'a pas l'air anormale

2 = Marche seul mais la démarche paraît anormale

3 = Utilise habituellement une aide unilatérale pour marcher 10 mètres (canne ou bras)

4 = Utilise habituellement une aide bilatérale pour marcher 10 mètres (cannes ou deux bras)

5 = Utilise habituellement un fauteuil roulant pour parcourir 10 mètres, mais capable de marcher 1 mètre avec de l'aide

6 = Confiné au fauteuil, incapable de tenir debout et marcher quelques pas sans aide mais capable de faire quelques mouvements utiles des jambes

7 = Confiné au fauteuil ou au lit la plupart du temps, incapable de faire des mouvements utiles des jambes (ex : incapable de positionner ses jambes dans le lit)

SCORE D'INVALIDITE = /12

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst.* déc 2010;15(4):295-301.
2. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol.* oct 2013;124(10):1928-34.
3. Cats EA, Pol van der W-L, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, Berg-Vos RM van den, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 31 août 2010;75(9):818-25.
4. Léger J-M, Viala K, Cancalon F, Maisonobe T, Gruwez B, Waegemans T, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 janv 2008;79(1):93-6.
5. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord.* juill 2009;19(7):473-5.
6. Pestronk A, Florence J, Miller T, Choksi R, Al-Lozi M, Levine T. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2003;74(4):485-9.
7. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* sept 2010;15(3):196-201.
8. Eftimov F, Van Schaik IN. Immunotherapy of multifocal motor neuropathy. *Expert Opin Biol Ther.* mars 2011;11(3):329-42.
9. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger J-M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* mars 2015;(3):CD003217.
10. Vlam L, van der Pol W-L, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol.* janv 2012;8(1):48-58.
11. Jinka M, Chaudhry V. Treatment of multifocal motor neuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* févr 2014;16(2):269.

12. Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. *Eur Neurol.* 1986;25(6):416-23.
13. Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology.* sept 1986;36(9):1260-3.
14. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve.* févr 1988;11(2):103-7.
15. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* juill 1988;24(1):73-8.
16. Nicolas G. Conduite à tenir devant une neuropathie démyélinisante. Université Versailles Saint-Quentin. AP-HP Garches.
17. Kaji R. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve.* mars 2003;27(3):285-96.
18. Uncini A, Vallat J-M. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 16 déc 2017;
19. Kiernan MC, Guglielmi J-M, Kaji R, Murray NMF, Bostock H. Evidence for axonal membrane hyperpolarization in multifocal motor neuropathy with conduction block. *Brain.* mars 2002;125(3):664-75.
20. Guillain G, Barré JA, Strohl A. Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916. *Ann Med Interne (Paris).* janv 1999;150(1):24-32.
21. Susuki K, Baba H, Tohyama K, Kanai K, Kuwabara S, Hirata K, et al. Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. *Glia.* mai 2007;55(7):746-57.
22. Illa I, Ortiz N, Gallard E, Juarez C, Grau JM, Dalakas MC. Acute axonal Guillain-Barré syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides. *Ann Neurol.* août 1995;38(2):218-24.
23. Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* juin 2001;49(6):712-20.
24. Santoro M, Uncini A, Corbo M, Staugaitis SM, Thomas FP, Hays AP, et al. Experimental conduction block induced by serum from a patient with anti-GM1 antibodies. *Ann Neurol.* avr 1992;31(4):385-90.
25. Uncini A, Santoro M, Corbo M, Lugaesi A, Latov N. Conduction abnormalities induced by sera of patients with multifocal motor neuropathy and anti-GM1 antibodies. *Muscle Nerve.* juin 1993;16(6):610-5.

26. Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, Späth PJ. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* janv 2011;82(1):87-91.
27. Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, Koibuchi K, Okamoto S, Funakoshi K, et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci.* 11 avr 2007;27(15):3956-67.
28. Rosier C, Camdessanché JP. Les nodo-paranodopathies, un concept en plein essor. *Pratique Neurologique - FMC.* 1 févr 2018;9(1):31-5.
29. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology.* 11 mars 2014;82(10):879-86.
30. Vallat J-M, Yuki N, Sekiguchi K, Kokubun N, Oka N, Mathis S, et al. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-Neurofascin 155 antibodies. *Neuromuscul Disord.* mars 2017;27(3):290-3.
31. Charles P, Tait S, Faivre-Sarrailh C, Barbin G, Gunn-Moore F, Denisenko-Nehrbass N, et al. Neurofascin is a glial receptor for the paranodin/Caspr-contactin axonal complex at the axoglial junction. *Curr Biol.* 5 févr 2002;12(3):217-20.
32. Notturmo F, Di Febo T, Yuki N, Fernandez Rodriguez BM, Corti D, Nobile-Orazio E, et al. Autoantibodies to neurofascin-186 and gliomedin in multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol.* 15 nov 2014;276(1-2):207-12.
33. Doppler K, Appeltshauser L, Krämer HH, Ng JKM, Meinl E, Villmann C, et al. Contactin-1 and Neurofascin-155/-186 Are Not Targets of Auto-Antibodies in Multifocal Motor Neuropathy. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0134274.
34. Kaji R, Oka N, Tsuji T, Mezaki T, Nishio T, Akiguchi I, et al. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol.* févr 1993;33(2):152-8.
35. Taylor BV, Dyck PJB, Engelstad J, Gruener G, Grant I, Dyck PJ. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. *J Neuropathol Exp Neurol.* févr 2004;63(2):129-37.
36. Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncl RW, Griffin JW. Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol.* mars 1996;39(3):319-25.
37. 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.

38. Türk M, Weber I, Vogt-Ladner G, Schröder R, Winterholler M. Diaphragmatic dysfunction as the presenting symptom in neuromuscular disorders: A retrospective longitudinal study of etiology and outcome in 30 German patients. *Neuromuscular Disorders*. 9 avr 2018.
39. Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Van Den Berg-Vos RM, Wieneke GH, Wokke J, Franssen H. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. *Brain*. 1 janv 2003;126(1):186-98.
40. Attarian S, Azulay J-P, Verschueren A, Pouget J. Magnetic stimulation using a triple-stimulation technique in patients with multifocal neuropathy without conduction block. *Muscle Nerve*. déc 2005;32(6):710-4.
41. Deroide N, Uzenot D, Verschueren A, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Triple-stimulation technique in multifocal neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve*. mai 2007;35(5):632-6.
42. Chaudhry V, Swash M. Multifocal motor neuropathy: is conduction block essential? *Neurology*. 22 août 2006;67(4):558-9.
43. Lievens I, Fournier E, Viala K, Maisonobe T, Bouche P, Léger J-M. Multifocal motor neuropathy: a retrospective study of sensory nerve conduction velocities in long-term follow-up of 21 patients. *Rev Neurol (Paris)*. mars 2009;165(3):243-8.
44. Lambrecq V, Krim E, Rouanet-Larrivière M, Laguëny A. Sensory loss in multifocal motor neuropathy: a clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve*. févr 2009;39(2):131-6.
45. Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Kalmijn S, Van den Berg-Vos RM, Polman CH, Wokke JHJ, et al. Axon loss is an important determinant of weakness in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2006;77(6):743-7.
46. Garg N, Howells J, Yiannikas C, Vucic S, Krishnan AV, Spies J, et al. Motor unit remodelling in multifocal motor neuropathy: The importance of axonal loss. *Clin Neurophysiol*. oct 2017;128(10):2022-8.
47. Jacobsen AB, Bostock H, Fuglsang-Frederiksen A, Duez L, Beniczky S, Møller AT, et al. Reproducibility, and sensitivity to motor unit loss in amyotrophic lateral sclerosis, of a novel MUNE method: MScanFit MUNE. *Clin Neurophysiol*. juill 2017;128(7):1380-8.
48. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology*. 24 févr 2004;62(4):666-8.
49. 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*. 1 août 2002;125(8):1875-86.

50. Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, Witkamp TD, Ramos LM, Notermans NC, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. mai 1997;48(5):1218-24.
51. Basta I, Nikolić A, Apostolski S, Lavrnić S, Stosić-Opinćal T, Banjalić S, et al. Diagnostic value of combined magnetic resonance imaging examination of brachial plexus and electrophysiological studies in multifocal motor neuropathy. *Vojnosanit Pregl*. août 2014;71(8):723-9.
52. Grimm A, Décard BF, Athanasopoulou I, Schweikert K, Sinnreich M, Axer H. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol*. 2015;262(4):870-80.
53. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol*. avr 2001;115(1-2):4-18.
54. Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, Messina P, Léger J-M. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. juill 2014;85(7):754-8.
55. Cats EA, Van der Pol W-L, Tio-Gillen AP, Diekstra FP, Van den Berg LH, Jacobs BC. Clonality of anti-GM1 IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. mai 2015;86(5):502-4.
56. 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*. janv 2001;124(1):145-53.
57. Van Schaik IN, Van den Berg LH, Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2005;(2):CD004429.
58. Vanhoutte EK, Faber CG, Merkies ISJ. 196th ENMC international workshop: Outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies 8–10 February 2013, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 1 nov 2013;23(11):924-33.
59. Vanhoutte EK, Faber CG, Van Nes SI, Cats EA, Van der Pol W, Gorson KC, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS). *J Peripher Nerv Syst*. 2015; 20:296–305.
60. Tennant A, Conaghan PG. The Rasch measurement model in rheumatology: what is it and why use it? When should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? *Arthritis Rheum*. 15 déc 2007;57(8):1358-62.
61. Merkies ISJ, Lauria G. 131st ENMC international workshop: selection of outcome measures for peripheral neuropathy clinical trials 10-12 December 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. févr 2006;16(2):149-56.

62. De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.* mars 2008;119(3):497-503.
63. Yamashita S, Ando Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener.* 2015;4:13.
64. Devic P, Petiot P. Distal hereditary motor neuropathy. *Rev Neurol (Paris).* nov 2011;167(11):781-90.
65. Huang Y-L, Chen C-J. Hirayama disease. *Neuroimaging Clin N Am.* nov 2011;21(4):939-50.
66. Viala K, Renié L, Maisonobe T, Béhin A, Neil J, Léger JM, et al. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain.* sept 2004;127(Pt 9):2010-7.
67. Verschueren A, Azulay JP, Attarian S, Boucraut J, Pellissier JF, Pouget J. Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve.* janv 2005;31(1):88-94.
68. Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* mars 1994;44(3 Pt 1):429-32.
69. Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, Jennekens FG, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 sept 1995;59(3):248-52.
70. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 14 nov 2000;55(9):1256-62.
71. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, for The IVIG in MMN Study Team, Oh M, Empson VG, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 1 déc 2013;18(4):321-30.
72. Delmont E, Azulay JP, Uzenot D, Attarian S, Verschueren A, Pouget J. Neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction, profil évolutif sous immunoglobulines intraveineuses. *Revue Neurologique.* janv 2007;163(1):82-8.
73. Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol.* nov 2014;261(11):2159-64.
74. Van Doorn PA, Merkies ISJ. How to assess new drugs for neuropathies: advances in trial design and methodology. *Curr Opin Neurol.* oct 2008;21(5):519-26.

75. Michaud A, Delmont E, Jeandel P-Y, Desnuelle C. Amélioration d'un cas de neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction sévère, dépendant des immunoglobulines intraveineuses, après adjonction de rituximab au long cours. *Revue Neurologique*. déc 2011;167(12):916-20.
76. Krarup C, Stewart JD, Sumner AJ, Pestronk A, Lipton SA. A syndrome of asymmetric limb weakness with motor conduction block. *Neurology*. janv 1990;40(1):118-27.
77. Bouche P, Moulonguet A, Younes-Chennoufi AB, Adams D, Baumann N, Meininger V, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 1995;59(1):38-44.
78. Martina IS, van Doorn PA, Schmitz PI, Meulstee J, van der Meché FG. Chronic motor neuropathies: response to interferon-beta1a after failure of conventional therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1999;66(2):197-201.
79. Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, Van Doorn PA, Merkies IS, Wokke JH. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-beta1A. *Neurology*. 11 avr 2000;54(7):1518-21.
80. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Cocito D, Gallia F, Casellato C. Oral methotrexate as adjunctive therapy in patients with multifocal motor neuropathy on chronic IVIg therapy. *J Peripher Nerv Syst*. sept 2009;14(3):203-5.
81. Nemni R, Santuccio G, Calabrese E, Galardi G, Canal N. Efficacy of cyclosporine treatment in multifocal motor neuropathy. *J Neurol*. sept 2003;250(9):1118-20.
82. Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, Brennan K, Overell JR, Willison HJ. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. juin 2011;16(2):84-91.
83. Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol W-L, Franssen H, Wokke J, Van den Berg L. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain*. août 2007;130(8):2004-10.
84. Pestronk A, Chaudhry V, Feldman EL, Griffin JW, Cornblath DR, Denys EH, et al. Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. *Ann Neurol*. mars 1990;27(3):316-26.
85. Bayrak AO, Ulusoy H, Bolat N, Doğan B, Ozbenli T. Multifocal Motor Neuropathy Associated With Infliximab: A Case Report and a Literature Review. *Neurologist*. juill 2017;22(4):144-6.
86. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 1 mars 2010;15(1):1-9.

87. Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. oct 2015;2(5):e149.
88. Stangel M, Gold R, Pittrow D, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, et al. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord*. mai 2016;9(3):165-79.
89. Vucic S, Black KR, Chong PST, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*. 12 oct 2004;63(7):1264-9.
90. Cats EA, Jacobs BC, Yuki N, Tio-Gillen AP, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy Association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology*. 30 nov 2010;75(22):1961-7.
91. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, Carpo M, Terenghi F, Bersano A, et al. 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(6):761-6.
92. Pruppers MHJ, Draak THP, Vanhoutte EK, Van der Pol W-L, Gorson KC, Léger J-M, et al. Outcome measures in MMN revisited: further improvement needed. *J Peripher Nerv Syst*. sept 2015;20(3):306-18.
93. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, Cador F, Blin O, Boucraut J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 1997;62(4):391-4.
94. Van Den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, Van Es HW, Van Den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: Diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol*. 1 déc 2000;48(6):919-26.

VU

NANCY, le 7 mai 2018
Le Président de Thèse

Professeur Marc DEBOUVERIE

NANCY, le 16 mai 2018
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10278

NANCY, le 18 mai 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Les neuropathies multifocales motrices à blocs de conduction (NMMBC) sont des neuropathies rares et potentiellement invalidantes, pour lesquelles il n'y a pas de facteurs pronostiques consensuels. L'état clinique de près de 10 % des patients s'aggrave malgré les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). L'objectif est l'identification de facteurs pronostiques de mauvaise évolution sous traitement.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte des patients suivis pour une NMMBC à Nancy, Metz, et Lyon. Nous avons collecté les données démographiques, cliniques, électrophysiologiques et biologiques (Anti-GM1, protéinorachie). Le statut clinique était défini au moment du recueil des données. Le groupe 1 (pronostic favorable) comprenait les patients en rémission avec arrêt des IgIV ou stable (réduction en cours des cures d'IgIV), et le groupe 2 (pronostic défavorable) ceux présentant une forte dépendance ou s'aggravant sous IgIV.

Résultats : Parmi les 74 patients suivis pour une NMMBC, 54 patients ont été inclus. 20 ont été exclus, principalement par manque de données. La maladie concernait majoritairement les hommes (75,9%), avec un âge de début moyen à 43 ans, un début plus fréquent aux membres supérieurs (75,9%). 54% avaient des anticorps antiGM1 positifs, et 30% une hyperprotéinorachie. La médiane de suivi était de 10 ans (2-47 ans). 31/54 (57,4%) patients ont été classés dans le groupe 1, et 23/54 (42,6%) dans le groupe 2. Une atteinte déficitaire motrice sévère (MRC 76,6 vs 95,3 et ONLS 4,6 vs 1,8) et une perte axonale marquée au dernier ENMG étaient associées à un pronostic défavorable. Un début aux membres inférieurs était significativement associé à un pronostic péjoratif (OR 9.06 [1.47-55.77] ; p=0,02). La présence d'IgM anti-GM1 et l'atteinte axonale initiale, bien que non significatives, étaient plus fréquemment associées à un pronostic défavorable.

Discussion : Un début aux membres inférieurs semble associé à un pronostic péjoratif à long terme. Ces résultats avaient déjà été suggérés dans l'étude de Cats et al., 2010, portant sur 88 patients.

Conclusion : La connaissance des facteurs pronostiques d'une évolution péjorative permettrait de développer des stratégies thérapeutiques personnalisées, et notamment d'envisager des essais d'autres thérapeutiques (immunosuppresseurs) chez les patients résistants ou particulièrement dépendants et consommateurs d'IgIV.

TITRE EN ANGLAIS : Predictive factors of long-term outcome in multifocal motor neuropathy: a retrospective study

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

MOTS CLEFS : Neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction, pronostic, anti-GM1.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
