Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine

ANNEE 2016

N°

FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE AUX IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES DANS LE TRAITEMENT DES POLYRADICULONÉVRITES INFLAMMATOIRES DÉMYÉLINISANTES CHRONIQUES

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 23 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Anaïs Daumas

Né(e) le 22 avril 1986

à Cannes

UFR SCIENCES DE SANTÉ DIJON

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Médecine

Année Universitaire 2016-2017
au **1er Septembre 2016**

Doyen :	**M. Frédéric HUET**
1er Assesseur :	M. Yves ARTUR
Assesseurs :	Mme Laurence DUVILLARD
	M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
	M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	**BARDOU**	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	**BASTIE**	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	**BAULOT**	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	**BEDENNE**	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	**BEJOT**	Neurologie
M.	Alain	**BERNARD**	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	**BESANCENOT**	Médecine interne
Mme	Christine	**BINQUET**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	**BONIN**	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	**BONNIAUD**	Pneumologie
M.	Alain	**BONNIN**	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	**BONNOTTE**	Immunologie
M.	Olivier	**BOUCHOT**	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	**BOUHEMAD**	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	**BOZORG-GRAYELI**	ORL
M.	Alain	**BRON**	Ophtalmologie
M.	Laurent	**BRONDEL**	Physiologie
M.	François	**BRUNOTTE**	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	**CALLIER**	Génétique
M.	Jean-Marie	**CASILLAS-GIL**	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	**CHAMARD-NEUWIRTH**	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	**CHARLES**	Réanimation
M.	Pascal	**CHAVANET**	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	**CHEYNEL**	Anatomie
M.	Alexandre	**COCHET**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	**CORMIER**	Urologie
M.	Yves	**COTTIN**	Cardiologie
M.	Charles	**COUTANT**	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	**CREHANGE**	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	**CREUZOT-GARCHER**	Ophtalmologie
M.	Frédéric	**DALLE**	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	**DOUVIER**	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	**DUVILLARD**	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	**FAIVRE-OLIVIER**	Génétique médicale
Mme	Patricia	**FAUQUE**	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	**FRANCOIS-PURSSELL**	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	**FUMOLEAU**	Cancérologie
M.	François	**GHIRINGHELLI**	Cancérologie
M.	Claude	**GIRARD**	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	**GREMEAUX**	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	**HUET**	Pédiatrie
M.	Pierre	**JOUANNY**	Gériatrie

M.	Denis	**KRAUSÉ**	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	**LADOIRE**	Histologie
M.	Gabriel	**LAURENT**	Cardiologie
M.	Côme	**LEPAGE**	Hépato-gastroentérologie
M.	Romaric	**LOFFROY**	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	**LORGIS**	Cardiologie
M.	Jean-Francis	**MAILLEFERT**	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	**MANCKOUNDIA**	Gériatrie
M.	Sylvain	**MANFREDI**	Hépato-gastroentérologie
M.	Laurent	**MARTIN**	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	**MASSON**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	**MAYNADIE**	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	**MOREAU**	Neurologie
M.	Klaus Luc	**MOURIER**	Neurochirurgie
Mme	Christiane	**MOUSSON**	Néphrologie
M.	Paul	**ORNETTI**	Rhumatologie
M.	Pablo	**ORTEGA-DEBALLON**	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	**PETIT**	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	**PIROTH**	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	**QUANTIN**	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	**QUENOT**	Réanimation
M.	Patrick	**RAT**	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	**REBIBOU**	Néphrologie
M.	Frédéric	**RICOLFI**	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	**SAGOT**	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	**SAPIN**	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	**SMOLIK**	Médecine et santé au travail
M.	Éric	**STEINMETZ**	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	**THAUVIN**	Génétique
M.	Pierre	**VABRES**	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	**VERGÈS**	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	**ZWETYENGA**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	**MANGOLA**	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	**BRENOT**	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	**CAMUS**	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	**DUMAS-MARION**	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	**GIROUD**	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Frédéric	**MICHEL**	(surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016)
M.	Pierre	**TROUILLOUD**	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

UFR SCIENCES DE SANTÉ DIJON

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	**AUDIA**	Médecine interne
Mme	Shaliha	**BECHOUA**	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	**BRINDISI**	Nutrition
M.	Jean-Christophe	**CHAUVET-GELINIER**	Psychiatrie, psychologie médicale
		(Mobilité Novembre 2016 à 2017)	
M.	Alexis	**DE ROUGEMONT**	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	**DEVILLIERS**	Médecine interne
M.	Olivier	**FACY**	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	**GAMBERT-NICOT**	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	**GOIRAND**	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	**JACQUIN**	Physiologie
M.	Alain	**LALANDE**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	**LEGRAND**	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	**LEMAIRE-EWING**	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	**SAMSON**	Médecine interne
		(Mobilité Novembre 2016 à 2017)	
M.	Benoit	**TROJAK**	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	**WALKER**	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	**CUISENIER**	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	**FAIVRE**	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	**GAMBERT**	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	**HILLON**	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	**MARTIN**	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	**POTHIER**	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	**BEIS**	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	**CANNET**	Médecine Générale
M.	Gilles	**MOREL**	Médecine Générale
M.	François	**MORLON**	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	**CHARRA**	Médecine Générale
M.	Rémi	**DURAND**	Médecine Générale
M.	Arnaud	**GOUGET**	Médecine Générale
Mme	Anne	**WALDNER-COMBERNOUX**	Médecine Générale

UFR SCIENCES DE SANTÉ DIJON

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	**CARNET**	Anglais
M.	Jean-Pierre	**CHARPY**	Anglais
Mme	Catherine	**LEJEUNE**	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	**JEGO**	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	**ZELLER**	Physiologie

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	**EVRARD**	Anglais
Mme	Lucie	**MAILLARD**	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	**CARNET**	Anglais
M.	Philippe	**DE LA GRANGE**	Anglais
Mme	Virginie	**ROUXEL**	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	**KOHLI**	Immunologie
M.	François	**GIRODON**	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	**BOULIN**	Pharmacie clinique
M.	Philippe	**FAGNONI**	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	**LIRUSSI**	Toxicologie
M.	Marc	**SAUTOUR**	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	**SCHMITT**	Pharmacologie

NOTE A INSERER APRES LA LISTE DU PERSONNEL DE L'UFR DES SCIENCES DE SANTE, CIRCONSCRIPTION MEDECINE

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : M. le Pr Maurice Giroud

Membres : M. le Pr Jean-François Besancenot

M. le Pr Moreau Thibault

M. le Pr Yannick Béjot

Mme le Maître de Conférences des Universités Agnès Jacquin-Piques

Remerciements :

A mon jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail et d'assister à sa défense.

A Monsieur le Docteur Maurice Giroud, Professeur de Neurologie à la faculté de médecine de Dijon. Pour m'avoir donné le goût de la spécialité dès mes premiers cours d'introduction à la pathologie en PCEM1. Pour votre immense soutien depuis le début de mon internat, votre gentillesse et votre aide dans la mise en place de mon projet de recherche l'an passé. Votre savoir et votre enseignement me sont très précieux.

A Monsieur le Docteur Thibault Moreau, Professeur de Neurologie à la faculté de médecine de Dijon. Pour m'avoir donné le goût de la spécialité dès mes premiers cours d'introduction à la pathologie en PCEM1. Pour votre enseignement et votre savoir.

A Monsieur le Docteur Jean-François Besancenot, Professeur de médecine interne à la faculté de médecine de Dijon. Pour avoir accepté de juger ce travail et pour votre enseignement théorique lors de mon externat.

A Monsieur le Docteur Yannick Béjot, Professeur de Neurologie à la faculté de médecine de Dijon. Pour m'avoir soutenu lors de mon internat et de mon projet recherche. Merci de ta disponibilité, ton enseignement et ton enthousiasme qui ont été un moteur pendant ces cinq dernières années.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Jacquin-Piques, maître de conférences de neurophysiologie à la faculté de médecine de Dijon. Pour avoir accepté de diriger et de m'apporter tes compétences pour juger ce travail. Pour la disponibilité que tu m'as accordée malgré ton planning chargé, pour ton savoir, ton enseignement et ta bonne humeur qui m'ont beaucoup apporté durant mon internat.

Dédicaces :

Je souhaite dédicacer cette thèse à mes parents et à mes grands-parents sans qui rien de tout cela n'aurait été possible, je vous remercie du fond du cœur. MERCI INFINIMENT, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci d'avoir toujours veillé à mon confort, merci pour votre patience, votre aide et votre amour tout au long de ces interminables années d'étude, merci pour tous ces si bons moments passés en famille. Merci d'avoir été de si bons exemples, je vous aime.

Merci à ma sœur, Magali, pour m'avoir donné un si bon exemple. Pour ton extraordinaire soutien à toute épreuve et ta présence durant toutes ces années. Tu es géniale, merci d'être exactement comme tu es, merci pour l'équilibre et le bonheur que tu m'apportes. Je t'aime. Merci à Thomas, d'être rentré dans notre famille et de prendre soin de Mag. A Aristide, votre petit bout de chou qui me fait tant sourire.

Une dédicace toute spéciale à mes poulettes : Juju, Elo et Titi. On s'est rencontrées et on ne s'est jamais quittées ! Peu importe les évènements de la vie et la distance. Merci pour toutes ces années passées et celles à venir !

A tous mes amis de Chalon, Dijon et d'ailleurs : Marion et Thomas, Laurent, Aude-Marie et David, Justine et Alex, Camille, Francis et Caro, Amélie et Olivier, Charles, Mumu, Fouinetos, Cricri et Camille, Nina et tous ceux que j'oublie… Merci de tous les bons moments passés ensemble !

A mes co-internes et nouveaux chefs de clinique Nico, Béné, Anne-Laure, Daubé, Lucie, Claire, Victor, Catia. Pour tous ces fous rires, les moments de galères et les soirées. Vous allez me manquer !!!!!

A toute l'équipe médicale du CHU de Dijon : Olivier, Benoit, Marie, Guy, Katell, Agnès, Martine, Arnaud, Guillaume et Marie-Pierre. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A mes co-internes de neuro de Dijon : Lilia, Christelle, Céline, Cécile, Aymard, Gwendoline, Sophie, Mathilde A et G, Lucie, Julien. A Marine et Marie qui rendent ce semestre à Lyon encore plus sympathique !

A toute l'équipe des services de Neurologie du CHU de Dijon et en particuliers aux infirmières de l'UNV.

A Auriane et Sophie pour cette bonne année passée ensemble ; pour les brainstorming apéro-dinatoire !

A mes co-internes et chefs du service de Neuroradiologie de Dijon. Pour ce très bon semestre à vos côtés.

A toute l'équipe médicale et paramédicale des services de Neurologie de Chalon et de Lyon qui m'ont accueilli très chaleureusement et avec qui j'ai beaucoup appris.

Et surtout je dédie cette thèse à Florian.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

Table des matières

Liste des abréviations 13
I. Introduction générale 14
A. Epidémiologie 16
B. Physiopathologie 16
1. Arguments anatomopathologiques 16
2. Arguments tirés des modèles animaux 17
3. Arguments thérapeutiques 18
4. Types d'immunités impliquées *(figure 1)* 18
C. De la clinique à l'électrophysiologie 27
1. Clinique des PIDC 27
2. Signes électroneuromyographiques 31
3. Autres critères d'atteinte démyélinisante : les critères de support 35
4. Stratégie diagnostique 39
D. Pathologies associées 41
E. Traitements des PIDC 43
1. Les corticoïdes 44
2. Les échanges plasmatiques 46
3. Les immunoglobulines intraveineuses 47
4. Comparaison de l'efficacité des traitements 50
5. Choix thérapeutique 51
6. Autres traitements 52
7. Facteurs pronostiques et résistance aux traitements 54
F. But de l'étude 56
II. Etude 58
A. Matériel et Méthodes 58
1. Schéma et population d'étude 58
2. Inclusion des patients 60
3. Critère de jugement 60
4. Recueil des données 60
5. Analyses statistiques 63
B. Résultats 64
1. Caractéristiques de la population étudiée 64
2. Description des patients résistants 67
3. Analyse des facteurs pronostiques de réponse aux immunoglobulines intraveineuses : . 72

C. Discussion 78
1. Résultats de la présente étude et données de la littérature 78
2. Dernières avancées dans les PIDC résistantes aux IgIV 87
3. Limites de l'étude 89
D. Conclusion 91
III. Bibliographie 92
IV. Annexes 104
Annexe 1 : Signes cliniques évocateurs de PIDC selon l'EFNS/PNS 104
Annexe 2 : Modalités de l'examen électroneuromyographique recommandées par le groupe d'étude français des PIDC 105
Annexe 3 : Critères diagnostiques électroneuromyographiques de PIDC selon l'EFNS/PNS 107
Annexe 4 : Stratégie diagnostique des PIDC selon le groupe d'étude français des PIDC 108
Annexe 5 : Pathologies et traitements associés aux PIDC 110
Annexe 6 : Score de Rankin modifié 111
Annexe 7 : Score ONLS 112
Annexe 8 : Score R-ODS 113
Annexe 9 : Algorithme thérapeutique selon Van Den Bergh et col 114
Annexe 10 : Algorithme thérapeutique selon Vallat et col 115
Annexe 11 : Algorithme thérapeutique selon Gorson et col 116
Annexe 12 : Liste des traitements testés dans les PIDC 117
Annexe 13 : Normes ENMG du laboratoire d'électrophysiologie du CHU de Dijon 118
Annexe 14 : Critères ENMG de démyélinisation adaptés aux normes du laboratoire d'électrophysiologie du CHU de Dijon 119
Résumé 120

Table des Figures :

Figure 1 : Section longitudinale de nerf sural chez un patient avec une PIDC p.19

Figure 2 : Section transverse de nerf chez un patient avec PIDC p.20

Figure 3 : Anatomie et sous domaines des fibres nerveuses myélinisées p.21

Figure 4 : Organisation moléculaire de la région nodale p.23

Figure 5 : Immunopathogénèse des PIDC p.26

Figure 6 : Critères de démyélinisation p.32

Figure 7 : IRM coupe coronale, séquence T2 STIR p.36

Figure 8 : Potentiels évoqués sensitifs p.37

Figure 9 : Section de nerf sural chez un patient atteint de PIDC p.39

Figure 10 : Organigramme de flux des patients PIDC p.65

Table des tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques générales des 47 patients PIDC inclus dans l'étude p.66

Tableau 2 : Principales caractéristiques cliniques p.69

Tableau 3 : Principales caractéristiques électromyographiques, biologiques et radiologiques p.72

Tableau 4 : Analyses bivariées étudiant les facteurs prédictifs cliniques p.73

Tableau 5 : Analyses bivariées étudiant les facteurs électromyographiques p.75

Tableau 6 : Analyses bivariées étudiant les facteurs biologiques p.76

Tableau 7 : Matrice de corrélation des paramètres éléctromyographiques p.76

Tableau 8 : Analyse des facteurs prédictif de réponses aux immunoglobulines intraveineuses p.77

Liste des abréviations :

(ELAM)-1 : molécule d'adhésion leucocytaire de type 1
Caspr-1 : protéine associée à la contactine de type 1
Caspr-2 : protéine associée à la contactine de type 2
CMT : Charcot Marie Tooth
ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine
EFNS/PNS : fédération des sociétés européennes de neurologie et la société du nerf périphérique
ENMG : électroneuromyogramme
EP : échange plasmatique
EPS : électrophorèse des protéines sériques
IFN-ɣ : Interféron gamma
IgG : immunoglobulines de type G
IgG4 : immunoglobulines de type G4
IgIV : immunoglobulines intraveineuses
IL-2 : interleukine 2
IL-17 : interleukine 17
IL-18 : interleukine 18
ILT : index de latence terminale
INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
IRM : imagerie par résonnance magnétique
LT CD4+ : lymphocyte T exprimant l'antigène CD4
LT CD8+ : lymphocyte T exprimant l'antigène CD 8
MAG : glycoprotéine associée à la myéline
MBP : myelin basic protein
MFR : ratio F modifié
MGUS : monoclonal gammapathy of undetermined significance
MIP3β : protéine inflammatoire macrophagique de type 3β
MRC : medical research council
NF-155 : neurofascéine 155
NF-186 : neurofascéine 186
NFS : numération formule sanguine
ONLS : Overall Neuropathy Limitation Scale
PES : potentiel évoqués sensitifs
PET : tomographie par émission de positons
PLA2R : récepteur de la phospholipase A2
PMP22 : peripheral myelinprotein 22
POEMS : polyneuropathie, Organomégalie, endocrinopathie, gammapathie monoclonale à immunoglobulines A ou G, symptômes cutanés
PR : polyarthrite rhumatoïde
R-ODS : rasch-built overall disability scale
SPA : spondylarthrite ankylosante
STIR : short tau inversion-recuperation
TAG-1 : glycoprotéine de transit axonal de type 1
TAP : thoraco-abdomino-pelvien
TNF-R : Récepteur au facteur de nécrose tumoral
TTR : transthyrétine
VCN : vitesse de conduction motrice
VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

I. Introduction générale :

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques ou PIDC sont des neuropathies d'origines dysimmunes et rares (prévalence 1 à 9 pour 100 000 habitants)(1–3). Elles ont été décrites pour la première fois par *Dyck et col.* en 1975 (4) et bien que cette entité soit maintenant mieux étudiée et diagnostiquée, ses mécanismes physiopathologiques et les mécanismes d'action des traitements sont encore non entièrement élucidés (5–7). Les PIDC sont définies par des critères cliniques et électrophysiologiques dernièrement révisés en 2010 (8) et elles répondent habituellement aux traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs (9–13). Elles se distinguent du syndrome de Guillain et Barré par l'absence d'identification d'infection précessive, par une installation plus lente (> 4 semaines), par une persistance des symptômes de six mois minimum sans traitement et par une bonne cortico-sensibilité. Il existe plusieurs variantes cliniques de PIDC (sensitivomotrice classique, syndrome de Lewis et Sumner, motrice pure ou sensitive pure), plusieurs modes d'installation possibles (aigu, subaigu ou chronique) et plusieurs formes évolutives (progressive ou à rechutes).

Trois traitements sont actuellement recommandés en première ligne : les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), la corticothérapie orale ou intraveineuse en cure et les échanges plasmatiques. Du fait des complications et des problèmes de tolérance à long terme de la corticothérapie (ostéoporose, prise de poids, diabète cortico-induit…) et des échanges plasmatiques (risque infectieux, abord veineux…), les immunoglobulines restent le traitement de première intention le plus souvent utilisé (8,12). Du fait de la chronicité de la maladie, seulement 10 à 15 % des patients seront sevrés de tout traitement (12,14), les autres patients nécessitant l'administration d'un traitement d'entretien dont la fréquence est plus ou moins importante en fonction des patients. Certains patients (30 à 50 % selon les études) ne répondront pas aux immunoglobulines administrées en première intention (15). En cas de résistance aux IgIV, un autre traitement de première intention est instauré et au final, les études montrent que les PIDC ont un pronostic favorable sous traitement.

Peu de facteurs de non réponse aux immunoglobulines ont été clairement démontrés à l'heure actuelle. Plusieurs études ont suggéré des facteurs de résistance au traitement mais

la plupart n'ont mis en évidence que des tendances, et rares sont les études à avoir montré un lien significatif. Les facteurs de mauvaise réponse au traitement seraient : le mode d'installation progressif de la maladie (16), la prédominance d'une faiblesse musculaire distale (13,16), la présence de douleur neuropathique (13), la présence d'une forme progressive (11), le degré de démyélinisation (17), la sévérité de l'atteinte axonale (18), la présence d'anticorps dirigés contre les nœuds de Ranvier (IgG4 de type anti contactine-1 et anti-neurofascéine-155) (6,7,19–21), la présence d'une variante clinique de PIDC de type syndrome de Lewis et Sumner (22) ou encore un âge avancé (>64 ans) au moment du diagnostic (23,24). Cependant, il n'existe aucun marqueur prédictif fiable de réponse au traitement au niveau individuel et il est actuellement impossible de prédire à quel traitement le patient va répondre ou non (17).

Le but de ce travail était d'étudier les facteurs prédictifs cliniques, électrophysiologiques et biologiques liés à la réponse au traitement par IgIV dans une population de patients ayant une PIDC diagnostiquée entre 1982 et 2015 au CHU de Dijon.

A. Epidémiologie

Les PIDC représentent environ 5% de la totalité des neuropathies et sont donc considérées comme un sous-type rare de neuropathie (25). En effet on estime leur prévalence entre 1 et 9 pour 100 000 habitants selon les études (1–3) soit environ 6 000 patients en France et leur incidence est comprise entre 0,4 et 1,6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (3,26,27). Ces variations selon les études proviennent essentiellement des différences et biais méthodologiques des études et du choix des critères diagnostiques utilisés. Cependant, étant donné la rareté de la pathologie et la mise en place relativement récente (2010) de critères diagnostiques standardisés au niveau européen (8), il existe probablement une importante sous-estimation de l'incidence et de la prévalence de la maladie. Une légère prédominance masculine avec un sex-ratio estimé à 1,5 a été observée dans plusieurs études (3,25,27). L'âge de début est variable, les symptômes pouvant débuter à l'extrême dans l'enfance comme au-delà de 85 ans, mais en moyenne les patients déclarent la PIDC autour de 40-60 ans.

B. Physiopathologie

De nombreux arguments tirés de modèles animaux, des études anatomopathologiques et de la bonne réponse des PIDC aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs sont en faveur de l'appartenance des PIDC au groupe des neuropathies sensitivomotrices démyélinisantes d'origine dysimmune.

1. Arguments anatomopathologiques :

Les premières études morphologiques par autopsie ont permis de mettre en évidence des lésions inflammatoires démyélinisantes segmentaires et multifocales touchant principalement la partie proximale et les racines des nerfs ainsi que les plexus nerveux. Ces lésions prédominent sur les nerfs moteurs.

L'étude microscopique des nerfs touchés révèle la présence de signes spécifiques tels que la mise en évidence d'œdème endoneural et périneural, d'axones démyélinisés, la présence de macrophages phagocytant les débris myéliniques. La lésion la plus classique des processus chroniques de démyélinisation/remyélinisation est l'aspect en bulbe d'oignon de la myéline qui traduit une réaction spécifique des cellules de Schwann à l'agression macrophagique.

La présence de lymphocytes T exprimant les antigènes CD4 (LT CD4+) et CD8 (LT CD8+) et des macrophages dans l'endonerve et les espaces périvasculaires a été mise en évidence au microscope (4,28). La localisation intraneurale de lymphocytes T activés est responsable d'une perméabilité de la barrière hémato-nerveuse (29) résultant en une exposition sanguine des antigènes neuraux.

2. Arguments tirés des modèles animaux

Les modèles animaux mis au point pour étudier les mécanismes sous-jacents des neuropathies dysimmunes sont les modèles de névrite auto-immune expérimentale (30). Ces modèles ont permis de mettre en évidence l'importance de l'implication des lymphocytes T activés dirigés contre les protéines de la myéline compacte (P0, P2) qui créent une perméabilité vasculo-nerveuse permettant l'accès endoneural des anticorps dirigés contre la myéline des nerfs périphériques (29,31). La nature des antigènes n'est pas encore élucidée, mais l'hypothèse d'une analogie antigénique avec un agent infectieux (mimétisme moléculaire) reste l'hypothèse principale car un évènement infectieux précessif est fréquemment rapporté. Les macrophages activés vont ensuite pénétrer la membrane des cellules de Schwann et séparer les lamelles de myéline présentant des autoanticorps afin de les phagocyter, entrainant une destruction de la gaine de myéline (32).

La sévérité de la névrite auto-immune expérimentale est atténuée par l'injection de Récepteur de Facteur de Nécrose Tumorale (TNF-R) et d'Interleukine 18 (IL-18), par neutralisation des anticorps. La régulation de la réponse cytokinique Th-1 joue donc un rôle crucial dans la sévérité des poussées de PIDC (33,34).

A l'inverse, la présence plasmatique d'Interleukine 17 (IL-17) à taux élevé est observée chez les rats présentant une forme progressive de PIDC comparé à ceux présentant une forme

à rechute. Cette cytokine est responsable de l'induction de molécules co-stimulatrices et donc de la stimulation du processus dysimmun (35).

3. Arguments thérapeutiques :

La réponse souvent favorable aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs constitue un argument de poids en faveur d'une origine dysimmunitaire.

La physiopathologie la mieux connue est celle des immunoglobulines intraveineuses. Le mécanisme d'action est une immunomodulation par saturation des récepteurs Fc ɣ, par neutralisation des anticorps et des cytokines. Il existe une corrélation entre le taux résiduel d'immunoglobulines G (IgG) dosé quinze jours après la cure et la durée des intervalles de perfusion (36). Ceci pourrait être un bon marqueur de suivi pour optimiser la fréquence de réalisation des cures (37).

4. Types d'immunités impliquées *(figure 1):*

a) Rôle de L'immunité à médiation cellulaire :

(1) Passage de la barrière hémato-nerveuse :

A l'état physiologique, il existe une barrière hémato-nerveuse qui permet le maintien de l'homéostasie de l'endonerve en empêchant l'accès de l'espace périneural à certains éléments solubles du sang comme les anticorps, les protéines. L'activation des lymphocytes T leur permet de passer cette barrière hémato-nerveuse et engendre une perméabilité de celle-ci aux éléments solubles sanguins. Chez les patients atteints de PIDC, on observe une augmentation de la proportion de lymphocytes T activés circulants par rapport aux sujets contrôles (38).

En premier lieu, on observe une activation des lymphocytes CD4+ dans le compartiment sanguin. Ceux-ci vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (interleukine 2 (IL-2), interleukine 17 (IL-17) et interféron ɣ (IFN-ɣ), des chimiokines (IP-10) et des protéines

inflammatoires macrophagiques (MIP3β) (39–42). La libération de cytokines et chimiokines va entrainer une augmentation de l'expression des molécules d'adhésions vasculaires et en particulier des molécules d'adhésions leucocytaires endothéliales (ELAM)-1 permettant ainsi le passage des lymphocytes T activés à travers la barrière hémato-nerveuse.

Cette perméabilité est visualisée en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sous la forme d'une prise de contraste des racines et plexus nerveux (43).

(2) Infiltration des cellules inflammatoires :

La seconde étape du processus inflammatoire médié par l'immunité cellulaire est l'infiltration de la gaine du nerf par les lymphocytes activés CD4+ et CD8+ et par les macrophages. Ces cellules ont été mises en évidence sur les biopsies de nerf sural (44,45) (*figure 1*). La cible spécifique des lymphocytes CD8+ dans les PIDC n'a pas été mise en évidence à l'heure actuelle (45). Les macrophages représentent la majorité des cellules infiltrant le nerf. En effet, ils jouent non seulement un rôle au stade précoce de la démyélinisation par le biais de la présentation antigénique ou de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs toxiques, mais aussi au stade tardif en séparant les lamelles de myéline puis en phagocytant les débris de myéline (32) (*figure 2*).



figure 1 : Section longitudinale de nerf sural chez un patient avec une PIDC d'après Vallat et col., Lancet Neurology 2010; 9: 402–12. Immunomarquage des macrophages (anti CD68), importance des cellules inflammatoires dans le capillaire de l'endonerve.

Document non libre de droits non reproduit par respect du droit d'auteur.

figure 2 : Section transverse de nerf chez un patient avec PIDC d'après Vallat et col., Lancet Neurol 2010; 9: 402–12. Un macrophage contenant des débris de myéline a pénétré le cytoplasme de la cellule de Schwann où la couche de myéline a quasiment disparu, donnant à l'axone un aspect presque totalement démyélinisée.

b) Rôle de l'immunité à médiation humorale :

L'implication de l'immunité humorale dans la physiopathologie des PIDC est suggérée par la présence sur les biopsies nerveuses de molécules de complément activé C3b et C4b associées à des immunoglobulines visibles sous la forme de dépôts de complexes d'attaque membranaire myélinique (46). De plus, l'injection intra-nerveuse de sérum de patients atteints de PIDC entraine une démyélinisation et une réduction de la vitesse de conduction motrice des nerfs périphériques (47,48).

Les fibres nerveuses myélinisées sont organisées en plusieurs régions : le nœud de Ranvier, la région paranodale, la région juxtaparanodale et internodale ou myéline compacte. Au niveau du nœud de Ranvier, il existe une interruption de la myélinisation et l'axone nerveux se retrouve directement en contact avec le milieu environnant. La zone paranodale est

constituée de boucles de myéline, dont les extrémités sont rattachées à l'axone. La zone juxtaparanodale est une zone de transition entre la zone des boucles de myéline non compacte et la gaine de myéline compacte (*figure 3*) (20).

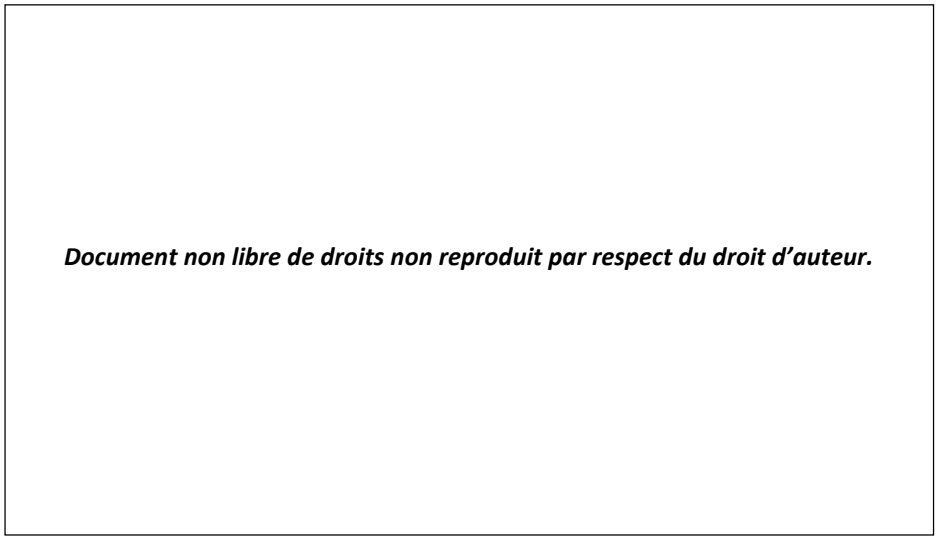


figure 3 : Anatomie et sous domaines des fibres nerveuses myélinisées d'après Uncini et col., JNNP 2015; 86 : 1186-1195. .

(1) Rôle des autoanticorps dirigés contre les protéines de la myéline compacte :

Les protéines de la myéline compacte sont les protéines transmembranaires P0 (également appelée MPZ Myelin Protein Zero), P2, PMP22 (peripheral myelinprotein 22) et MBP (myelin basic protein). P0 est la protéine la plus représentée au sein de la myéline compacte jouant un rôle structurel important (49). Au sein de la myéline compacte, cette protéine semble être la cible majeure de l'immunité humorale puisque l'on retrouve entre 25 à 30% de séropositivité anti-P0 chez les patients PIDC versus 0% chez les patients atteints de polyneuropathie axonale longueur dépendante (50,51). De plus, seuls les anticorps dirigés contre P0 ont entrainé une pathogénicité lors des expériences d'injection intra-neurale ou de transfert passif chez le rat contrairement aux anticorps dirigés contre les protéines P2, PMP22 et MBP (50).

(2) Rôle des antoanticorps dirigés contre les protéines nodales et paranodales :

Devant les résultats peu probants des recherches menées sur les anticorps dirigés contre les protéines de la myéline compacte, les investigations se tournent actuellement vers les zones nodales. L'intégrité des régions nodales (incluant le nœud de Ranvier, la région paranodale et juxtaparanodale), est essentielle au bon fonctionnement des canaux voltages dépendant Na/K qui assurent la conduction saltatoire rapide des nerfs périphériques (20,52). Les protéines permettant le maintien de cette intégrité et de l'organisation de cette région sont des molécules d'adhésion axono-gliales (52,53) (*figure 4*).

Au niveau du nœud de Ranvier, on note une importante densité de canaux sodiques voltage dépendant de type Nav 1,6. Ces canaux sont ancrés à la spectrine du cytosquelette axonal d'un côté, grâce à une ankyrine G et à la gliomédine des microvillosités des cellules de Schwann de l'autre côté, grâce à la neurofascéine-186 (NF-186) (54,55). A ce niveau, il n'existe pas de protection de l'axone par la gaine de myéline, les autoanticorps ayant donc librement accès à l'endonerve.

Dans la zone paranodale, l'adhésion des boucles de myéline décompactée à l'axone du nerf est assurée par le couple des protéines associées à la contactine de type 1 (Caspr-1)/contactine-1 au niveau axonal et par la neurofacéine-155 (NF-155) des boucles de myéline (56). Ces protéines permettent de former des jonctions pseudo-cloisonnées séparant les canaux Na^+ du nœud de Ranvier des canaux K^+ juxtaparanodaux et ainsi assurent l'intégrité de la structure paranodale et de la conduction nerveuse saltatoire (57). Chez les souris mutées n'exprimant pas la contactine-1 et Capsr-1, il existe un défaut de fixation des boucles de myéline décompactée à l'axone dans la zone paranodale et une diffusion des canaux K^+ voltage-dépendant vers le nœud de Ranvier résultant en une altération de la conduction saltatoire (58,59).

Dans la zone juxtaparanodale, il existe une haute concentration de canaux K^+ voltage-dépendant à ouverture rapide. Ces canaux K^+ sont ancrés dans le cytosquelette axonal par le couple Caspr-2/glycoprotéine de transit axonal 1 (TAG-1) (ou aussi appelée contactine-2) exprimé à la fois par l'axone et par la cellule de Schwann. Chez les souris mutées n'exprimant pas la contactine-2 et caspr-2, les canaux K^+ voltage-dépendant diffusent le long de la

membrane axonale dans la zone internodale (l'intégrité des jonctions pseudo-cloisonnées empêchant leur diffusion vers le nœud de Ranvier).

Les membranes cellulaires axonales et Schwanniennes sont composées entre autres de glycolipides de type gangliosides, qui jouent un rôle majeur pour le maintien de l'intégrité des membranes et de la structure axone/myéline. Il existe plusieurs types de gangliosides : les gangliosides de type GM1 sont présents sur la membrane axonale des nœuds de Ranvier et de la zone paranodale ainsi que sur les microvillosités et la zone abaxonale des cellules de Schwann ; les antigangliosides de type GD1 sont présents au niveau de la zone abaxonale des cellules de Schwann et sur la membrane axonale des nœuds de Ranvier (60). La présence des gangliosides au sein des membranes axonales et schwanniennes nerveuses joue un rôle important dans l'architecture et la stabilité des interfaces nodales et paranodales. En effet, chez les souris mutées n'exprimant plus les gangliosides GM1 et GD1, les boucles de myéline décompactée ne sont plus reliées à l'axone, entrainant une faille dans le regroupement des canaux sodiques et une délocalisation des canaux potassiques au niveau de la zone paranodale (60,61).

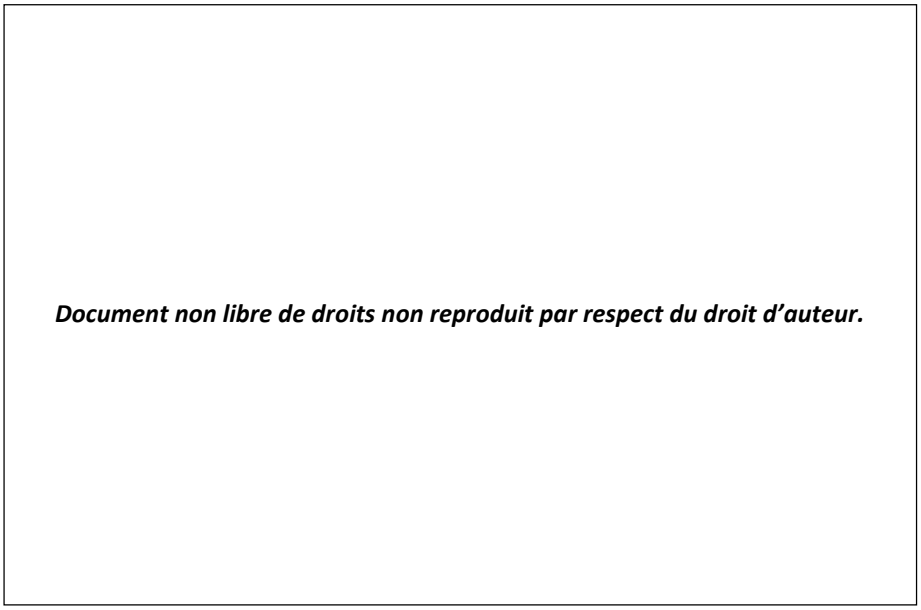


figure 4 : Organisation moléculaire de la région nodale d'après Uncini et col., JNNP 2015; 86 : 1186-1195.

Plusieurs types d'autoanticorps dirigés contre différentes cibles de la zone nodale ont été mis en évidence ces dernières années, créant le groupe des nodoparanodopathies (62). Les plus anciens sont les anticorps antigangliosides fréquemment mis en évidence dans les formes motrices axonales de Guillain et Barré qui sont précédées d'une infection à *Campylobacter Jejuni* : anticorps anti-GM1 chez 64% des patients, anticorps anti-GD1a chez 45% des patients et anticorps anti-GalNac-GD1 chez 33% des patients (63). Si ces anticorps sont fréquemment présents et associés à ce sous-type spécifique de syndrome de Guillain et Barré, ils ne sont pas identifiés dans toutes les formes de ce syndrome. Dans le cadre de la PIDC, leur présence est très inconstante et n'a pu être rattachée à aucun phénotype clinique ou électrophysiologique à l'heure actuelle (62).

Plus récemment, des anticorps dirigés contre les protéines d'adhésions NF-186 (64), NF-155 (64–66), contre la gliomédine (67) et la contactine-1 (6) des nerfs périphériques ont été mis en évidence. Environ 30% des patients PIDC ont des autoanticorps dirigés contre les protéines nodales (67). Les mieux connus et étudiés sont les anticorps anti- NF-155 et anti-contactine-1. Dans les modèles de neuropathies auto-immunes expérimentales, une immunisation contre de la myéline porcine entraine la fabrication d'anticorps dirigés contre la neurofascéine et la gliomédine. On observe alors une perte d'adhérence entre la NF-155 et la gliomédine qui se produit avant la dispersion des canaux sodiques et la démyélinisation (68).

Dans le cas des anticorps anti-NF-155, leur présence est détectée chez environ 3 à 4% des patients PIDC testés (66,69). Les souris mutées n'exprimant pas la protéine NF-155 développent une neuropathie, une ataxie et un tremblement (70). Des autoanticorps anti-NF-155 de type IgG4 ont été identifiés chez un sous-groupe de patients présentant une PIDC résistante aux immunoglobulines intraveineuses. Ce sous-type de PIDC est à prédominance motrice et est associé à des troubles posturaux et un tremblement d'intention (66). Sur les biopsies, il existe un élargissement de la coloration des molécules de neurofascéine qui est présent plus fréquemment dans les neuropathies démyélinisantes par rapport aux neuropathies axonales. La raison pour laquelle le sous-type d'anticorps anti-NF-155 IgG4 est le principal à engendrer des PIDC reste inconnue.

Les anticorps anticontactine-1 et anti-complexe contactine-1/caspr1 ont été découverts par l'équipe de *Querol et col.* en 2013 chez un sous-groupe de patients PIDC. Ces patients avaient un âge avancé, une neuropathie à prédominance motrice avec atteinte axonale précoce et sévère et répondaient peu aux IgIV (71). Ces anticorps, également de type IgG4, se lient aux parties N-glycosilées de la contactine, domaine nécessaire à l'interaction de la contactine avec NF-155 (72). Il en résulte un défaut d'adhésion entre la contatine-1 et NF-155 et donc une altération structurelle de la zone paranodale. En microscopie, les biopsies révèlent un élargissement du nœud de Ranvier et une diminution de l'immunomarquage de Caspr (72).

Au total, la physiopathogénie des PIDC est complexe et encore non complètement élucidée. Elle fait intervenir à la fois l'immunité cellulaire et humorale, qui agissent de manière synergique pour aboutir à la dysfonction myélinique puis axonale (*figure 5*)(42).

Document non libre de droits non reproduit par respect du droit d'auteur.

figure 5 : Immunopathogénèse des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques d'après EK.Mathey et col., JNNP 2015 ; 86 : 973-975.

C. De la clinique à l'électrophysiologie :

1. Clinique des PIDC :

Les manifestations des polyradiculonévrites chroniques sont très variables d'une forme à l'autre. Cependant malgré ces variations de présentation clinique et électrophysiologique, les PIDC partagent le même mécanisme de démyélinisation inflammatoire et la même réponse aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs (15,73).

a) Forme classique de PIDC :

La forme classique est sensitivomotrice, associant un déficit moteur proximal ou proximo-distal, symétrique et prédominant aux membres inférieurs, une atteinte sensitive proprioceptive ataxiante, une aréflexie généralisée et parfois une atteinte des nerfs crâniens associée. L'installation des symptômes se fait sur huit semaines au minimum et doit persister pendant au moins six mois sans traitement ce qui distingue les PIDC des syndromes de Guillain et Barré (installation en moins de quatre semaines) (74). L'âge moyen de début est compris entre 40 et 60 ans.

Le déficit moteur prédomine sur l'atteinte sensitive dans 80% des cas (75), est plus important aux membres inférieurs et est localisé préférentiellement aux racines des membres, ce qui le distingue des neuropathies axonales longueur-dépendante. L'atteinte axonale est rare en début de maladie car la lésion nerveuse primitive est une démyélinisation, l'atteinte axonale étant une conséquence de ce processus. L'amyotrophie est tardive car elle est secondaire à une atteinte axonale installée depuis au moins trois semaines. Cette dissociation entre l'importance du déficit moteur et l'absence d'amyotrophie est un bon signe d'orientation vers une atteinte myélinique sous-jacente. L'atteinte des nerfs crâniens est relativement fréquente : 15 à 30% des patients selon les études (23,76). Elle peut être révélatrice de la PIDC et touche principalement les nerfs faciaux et oculomoteurs.

L'atteinte sensitive est liée à l'atteinte des grosses fibres myélinisées et porte donc principalement sur la proprioception ; l'atteinte des petites fibres avec présence de troubles

dysautonomiques est plutôt retrouvée dans les formes à rechutes mais reste exceptionnelle (77). Les principaux symptômes sensitifs sont donc les paresthésies et l'ataxie proprioceptive.

L'aréflexie est le plus souvent généralisée même s'il existe 10 à 20% des patients pour lesquels une aréflexie achilléenne isolée est retrouvée (78).

Deux modes évolutifs sont possibles : avec des rechutes chez 30 à 40% des patients et une évolution progressive chez 60 à 70% des patients (23,76).

b) <u>Forme motrice pure :</u>

Les formes motrices pures ne sont pas rares : 10 à 20% des cas selon les séries (23,76). Elles se caractérisent par une atteinte démyélinisante motrice pure, symétrique et généralisée aux quatre membres (79). Elle se distingue de la neuropathie multifocale à bloc de conduction par la topographie proximo-distale, symétrique et généralisée du déficit moteur et de l'aréflexie, l'absence d'anticorps antigangliosides de type GM1, la présence d'une hyperprotéinorachie à la ponction lombaire.

c) <u>Forme sensitive pure :</u>

La fréquence de la forme sensitive pure, de diagnostic plus difficile, est probablement sous-estimée. Cliniquement, il existe une atteinte de la sensibilité des grosses fibres myélinisées entrainant une atteinte de la pallesthésie, une ataxie proprioceptive et des paresthésies. En cas d'atteinte très proximale, le diagnostic électrophysiologique est très difficile à mettre en évidence lorsqu'il n'existe aucune anomalie motrice démyélinisante infra-clinique. Un recours aux potentiels évoqués sensitifs et à la ponction lombaire sont alors utiles pour établir le diagnostic. A long terme, le suivi d'une population de patient PIDC de forme sensitive pure a montré une évolution vers une atteinte sensitivo-motrice chez 70% des patients (80).

Une autre forme de PIDC sensitive pure est la forme simulant une ganglionopathie sensitive. Dans cette variante, les réponses motrices sont normales tandis que l'on constate une absence totale de réponse sensitive à l'électroneuromyogramme. Une biopsie de nerf peut-être nécessaire pour établir le diagnostic (76,81). La réponse aux traitements est identique à celle des PIDC classiques.

d) Syndrome de Lewis et Sumner :

Ce sous-type de PIDC a été décrit en 1982 par Lewis et al (82). Il s'agit d'une PIDC multifocale et asymétrique caractérisée par une atteinte sensorimotrice progressive, multifocale (au moins deux nerfs) et débutant aux membres supérieurs, mimant une atteinte multinévritique. Rarement, les membres inférieurs peuvent être atteints au début de la maladie (82,83). L'aréflexie est focalisée dans les territoires d'atteinte nerveuse motrice. Il peut s'associer une atteinte des nerfs crâniens sensitifs (trijumeau, vagal) et moteurs (facial, oculomoteurs et génioglosse) mais celle-ci est relativement rare (84).

De par son caractère multifocal et sa relative résistance aux corticoïdes, le syndrome de Lewis et Sumner se rapproche de la neuropathie multifocale à bloc. Il s'en distingue cependant par l'atteinte sensitive associée à l'atteinte motrice et l'absence d'anticorps antigangliosides GM1 (85). Le traitement par corticoïdes est controversé puisque selon les séries, des sous-groupes de patients sont résistants voire aggravés par les corticoïdes tandis que d'autres sont améliorés par ce traitement. Ainsi l'étude menée par *Viala et col*. en 2004 a permis de montré une amélioration de 55% des patients sous immunoglobulines contre 33% sous corticothérapie (85). Le traitement de référence de ces formes de PIDC reste les immunoglobulines intraveineuses.

e) Formes distales :

Il existe une forme de PIDC sensitivomotrice à prédominance distale, caractérisée par une prédominance de l'atteinte sensitive distale des quatre membres, et plus particulièrement des membres inférieurs (86). Elles se distinguent de la neuropathie démyélinisante sensitivomotrice à anticorps anti-MAG (glycoprotéine associée à la myéline) par l'absence de la présence des anticorps anti-MAG et par la bonne réponse aux traitements immunomodulateurs de première intention (23,87).

f) De la clinique au diagnostic :

Du fait de la diversité du phénotype clinique, des critères cliniques ont été établis afin d'aider au diagnostic des PIDC par le groupe d'étude français en 2005 (88) et par le groupe

d'étude européen (associant la Fédération des Sociétés Neurologiques et La Société du Nerf Périphérique) en 2010 (8).

Les signes évocateurs de PIDC selon le groupe d'étude européen sont (Annexe 1) :

- Un déficit moteur proximal associé à un déficit sensitif proprioceptif (altération de la pallesthésie) symétrique
- De topographie proximale et distale
- Touchant les 4 membres
- Evolution : progressive ou à rechute
- Installation en plus de deux mois
- Hypo ou aréflexie tendineuse
- Possible atteinte des nerfs crâniens

Les signes évoquant une PIDC atypique sont :

- Atteinte motrice pure
- Atteinte sensitive pure
- Topographie asymétrique multifocale ou syndrome de Lewis et Sumner
- Topographie focale : atteinte plexique
- Topographie distale
- Atteinte centrale associée

Autres symptômes évoquant une PIDC :

- Atteinte des membres supérieurs simultanée ou survenue rapide (<6 mois) après les membres inférieurs
- Atteinte du segment proximal simultanée ou de survenue rapide (<6mois) après l'atteinte distale
- Début de la symptomatologie aux membres supérieurs
- Atteinte du tronc ou des nerfs crâniens
- Aréflexie généralisée
- Ataxie proprioceptive
- Paralysie plus importante que l'amyotrophie
- Déficit moteur prédominant sur l'atteinte sensitive
- Evolution par poussées, notion de rechutes

- Age jeune et pas de cause déterminée

2. Signes électroneuromyographiques :

Le but de l'électroneuromyogramme (ENMG) est de confirmer le diagnostic en mettant en évidence le processus démyélinisant primaire et de quantifier la perte axonale secondaire.

a) Anomalies démyélinisantes motrices :

Selon le groupe d'étude français des PIDC, il est recommandé d'analyser huit nerfs tant pour affirmer le diagnostic que dans le suivi (nerfs médians, ulnaires, tibiaux postérieurs, fibulaires profonds droits et gauches) (88). L'examen doit être rigoureux et réalisé dans des conditions optimales, les modalités d'examen recommandées sont rapportées en Annexe 2 (88).

Les éléments ENMG en faveur d'une atteinte myélinique sont : une augmentation des latences distales motrices, un ralentissement des vitesses de conduction motrice tronculaire ou segmentaire, un allongement de la latence distale de l'onde F ou un ralentissement de la vitesse proximale de l'onde F, la présence d'une dispersion temporelle et la présence de bloc de conduction moteur. Pour des raisons de fiabilité technique, l'analyse des éléments démyélinisants n'est réalisée que sur les nerfs moteurs. Une dispersion temporelle correspond à un allongement de la durée du potentiel moteur de 15 à 30% selon les études. La présence de dispersion temporelle signe la démyélinisation segmentaire. Un bloc de conduction est défini par une diminution d'amplitude de la réponse motrice de 30 à 50 % selon les études. Pour pouvoir analyser la démyélinisation, il ne faut considérer que les nerfs pour lesquels l'amplitude motrice est supérieure à 1mV car en dessous de cette valeur, l'importance de la perte axonale rend l'analyse des paramètres de démyélinisation ininterprétable (88). Des normes seuil chiffrées et adaptées à la perte axonale ont été proposées pour chacun des paramètres ENMG étudiés afin d'affirmer le caractère démyélinisant (88) (*figure 6*).

Nerfs	Latences distales (ms)	Vitesse de conduction (m/s)	Ondes F (ms)	Vitesses proximales (m/s)
Médian :				
- Amp>4mV	>5	<37	> 38,4	< 40
- Amp<4mV	>6	<32		
Ulnaire :				
- Amp> 4,8mV	>4,4	<37	>38,4	< 40
- Amp<4,8Mv	>5,3	<32		
Fibulaire commun :				
- Amp> 1,6mV	>6,5	<32	>66	< 36
- Amp<1,6mV	>7,8	<28		
Tibial postérieur :				
- Amp >4mV	>7,8	<32	>66	< 36
- Amp< 4mV	>9,3	<28		

figure 6 : Critères de démyélinisation selon Antoine et col., 2005.

D'autres paramètres ENMG en faveur d'une atteinte démyélinisante ont été développés. Dans le cas de la démyélinisation distale, la réalisation d'un index de latence distale (ILT) peut s'avérer utile au diagnostic (88,89) permettant d'affirmer l'hétérogénéité de la démyélinisation au sein d'un même nerf (23,89). Le calcul de cet index se fait selon la formule (distance entre le recueil et le point de stimulation distal) / (latence distale x vitesse de conduction nerveuse l'avant-bras). La valeur de cet index qui est en faveur d'une démyélinisation distale varie entre <0,25 et <0,34 selon les études (88,89). Un autre ratio a été développé pour l'étude de la démyélinisation proximale : le Ratio F Modifié (MFR) compare les vitesses entre les segments proximaux et distaux. Une valeur du MFR >2,5 est en faveur d'une démyélinisation proximale. Sa spécificité est de 89% et sa sensibilité de 84% pour le diagnostic de PIDC (89).

Afin d'aider et de standardiser le diagnostic des PIDC, des critères ENMG ont été établis en 2006 et révisés en 2010 par le groupe d'étude européen EFNS/PNS (fédération des sociétés européennes de neurologie et la société du nerf périphérique)(8) (Annexe 3):

PIDC certaine : au moins 1 critère parmi :

- Allongement de la latence distale motrice ≥ 50% de la limite supérieure de la norme sur deux nerfs.
- Ralentissement de la vitesse de conduction motrice ≥ 30% de la limite inférieure de la normale sur au moins deux nerfs.
- Allongement de la latence des ondes F ≥ 30% de la limite supérieure de la normale sur deux nerfs (≥ 50% si l'amplitude de la réponse motrice distale est < 80% de la limite inférieure de la norme).
- Absence d'ondes F sur au moins deux nerfs (si l'amplitude de la réponse motrice distale est > à 20% de la limite inférieure de la norme) associée à un autre élément démyélinisant sur au moins un autre nerf.
- Bloc de conduction moteur avec une réduction de l'amplitude de la réponse motrice ≥ 50% lors de la stimulation proximale par rapport à la stimulation distale sur deux nerfs (amplitude motrice distale devant être ≥ 20% de la limite inférieure de la norme) ou sur un nerf associé à une autre anomalie démyélinisante sur au moins un autre nerf.
- Dispersion temporelle ≥ 30% de la durée du potentiel moteur lors d'une stimulation proximale par rapport à la stimulation distale sur deux nerfs.
- Augmentation de la durée de la réponse motrice distale sur au moins un nerf (médian ≥ 6,6ms, ulnaire ≥ 6,7ms, fibulaire ≥ 7,6ms, tibial ≥ 8,8ms) associé à une autre anomalie démyélinisante sur au moins un autre nerf.

PIDC probable :

- Réduction de l'amplitude distale motrice ≥ 30% lors de la stimulation proximale par rapport à une stimulation distale, à l'exclusion du nerf tibial, et si l'amplitude motrice distale est ≥ 20% de la limite inférieure de la norme associé à une autre anomalie démyélinisante sur au moins un autre nerf.

PIDC possible :

- Une anomalie démyélinisante décrite dans les PIDC certaines mais sur un seul nerf.

b) Anomalies sensitives :

L'étude des potentiels sensitifs ne fait pas partie des critères diagnostiques ENMG des PIDC du fait de la moindre fiabilité technique. La conduction sensitive peut cependant être altérée et être essentielle au diagnostic de PIDC, notamment dans les formes atypiques sensitives pures (88,90,91) .

Les anomalies sensitives évocatrices de démyélinisation sont :

- Une altération des potentiels sensitifs prédominant aux membres supérieurs
- Un ralentissement des vitesses sensitives plus marqué que la diminution de l'amplitude de la réponse sensitive
- La présence d'un bloc sensitif en dehors des zones de compression anatomique
- Un aspect de dispersion du potentiel sensitif
- La présence de signes sensitifs proprioceptifs sans atteinte ENMG sensitive distale (atteinte sensitive proximale)

c) Atteinte axonale :

L'atteinte axonale est secondaire à l'atteinte myélinique et est irréversible. Son importance est donc croissante avec la durée de l'évolution de la maladie et l'intensité de la démyélinisation. Le but des traitements est d'éviter l'atteinte axonale et la fixation voire l'aggravation du déficit. Les études ont mis en évidence une atteinte axonale secondaire dans environ 75% des cas de PIDC. Lorsque les explorations sont tardives et que l'atteinte axonale est évoluée, il est difficile de mettre en évidence les lésions de démyélinisation (ENMG, biopsie), rendant l'affirmation diagnostique délicate et le bénéfice thérapeutique limité car les lésions axonales et le handicap sont fixés.

A l'EMG à l'aiguille, l'atteinte axonale peut se traduire par un tracé d'activités de dénervation actives au repos (fibrillations, potentiels lents positifs) et/ou un tracé neurogène chronique avec présence de potentiels d'unité motrice grands (amplitude > 5 mV) ou géants (amplitude > 10 mV) et un tracé pauvre ou simple accéléré.

3. Autres critères d'atteinte démyélinisante : les critères de support :

L'étude de la conduction nerveuse proximale en ENMG n'est pas aisée et certaines formes de PIDC ne sont localisées qu'au niveau des racines. A l'inverse, l'atteinte axonale secondaire peut masquer complètement les éléments démyélinisants électromyographiques. Lorsque la clinique est évocatrice et que l'ENMG est pris à défaut ou que les critères ne sont pas remplis (PIDC probable ou possible à l'ENMG), il est nécessaire, pour affirmer le diagnostic, de s'appuyer sur d'autres critères de démyélinisation. Ces critères sont appelés critères de support.

a) Ponction lombaire :

La démyélinisation proximale des racines nerveuses est un processus inflammatoire qui a lieu au contact du LCR et se traduit par la présence d'une inflammation du LCR (hyperprotéinorachie). Le premier critère de support est donc la présence à la ponction lombaire d'une dissociation albumino-cytologique caractérisée par la présence d'une hyperprotéinorachie sans augmentation de la cellularité (leucocytes < 10 par µL). Habituellement l'hyperprotéinorachie est modérée, de l'ordre de 1,3 g/L (23,75,76) mais elle peut cependant être absente chez environ 10% des patients (92). En cas d'hyperleucocytose > 10 cellules par µL, il faut rechercher les diagnostics infectieux du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de neuroborréliose de Lyme, de lymphome du système nerveux périphérique et de sarcoïdose. Enfin la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines G (IgG) ou la mise en évidence d'un profil oligoclonal ne permet pas d'écarter le diagnostic.

b) IRM plexique :

L'étude IRM de l'émergence des racines nerveuses et les plexus brachiaux et lombaires est de plus en plus répandue et standardisée. Elle permet de visualiser et d'étudier l'anatomie et de localiser précisément les sites inflammatoires. Les signes IRM d'inflammation des nerfs sont une hypertrophie des racines et des plexus, et la présence d'un rehaussement après

injection de gadolinium (traduisant la rupture de la barrière hématonerveuse) (93,94). Un hypersignal en séquence d'inversion récupération (STIR) est retrouvé dans 66,7% des de PIDC (*figure 7*) (95), contre 50% en séquence pondérée en T1. La prise de contraste n'est retrouvée que chez 31,6% des patients alors que les anomalies en séquences de diffusion (hypersignal dû à l'œdème inflammatoire) concernent 55,6% des cas (96).

L'hypersignal IRM, l'hypertrophie nerveuse et le rehaussement après injection de gadolinium n'est pas spécifique de la PIDC, ces signes traduisant uniquement un phénomène inflammatoire à tropisme nerveux proximal. On rencontre ces mêmes anomalies dans l'atteinte lymphomateuse, la sarcoïdose, la neurofibromatose, les leucémies ou encore les carcinomatoses lepto-méningée (97).

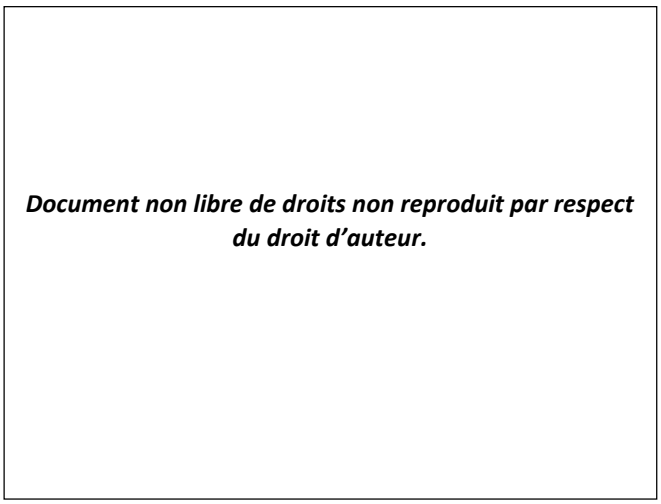


figure 7 : IRM coupe coronale, séquence T2 STIR d'après Van den Bergh et col., Presse Med. 2013; 42: e203–e215. Séquence d'inversion récupération (STIR) en coupe coronale : hypertrophie et hypersignal des racines cervicales droites C6-C8 et des troncs primaires moyen et inférieur du plexus brachial droit, correspondant aux localisations des blocs de conduction.

c) Potentiels évoqués sensitifs :

Les potentiels évoqués sensitifs (PES) sont intéressants dans l'étude de la conduction nerveuse sensitive proximale.

Une stimulation sensitive est réalisée en distalité au niveau du nerf médian au poignet et du nerf tibial postérieur à la cheville, bilatéralement. Les conditions d'enregistrement doivent être réalisées selon les recommandations de la fédération internationale de

neurophysiologie clinique (98). Les réponses sont enregistrées à plusieurs étages : aux membres inférieurs, une onde N7 est recueillie au creux poplité et N22 au niveau lombaire ; aux membres supérieurs, une onde N9 est recueillie au point d'Erb et N13 au niveau cervical (*figure 8*). Le temps de conduction périphérique proximal est calculé : N7-N22 pour les membres inférieurs et N9-N13 pour les membres supérieurs. Les PES sont en faveur d'une atteinte proximale démyélinisante s'il existe un ralentissement des temps de conduction N7-N22 ou N9-N13. Les PES sont en faveur d'un bloc de conduction sensitif s'il existe une absence de réponse proximale N22 aux membres inférieurs ou N13 aux membres supérieurs alors que les réponses distale N7 et N9 sont présentes (99,100).

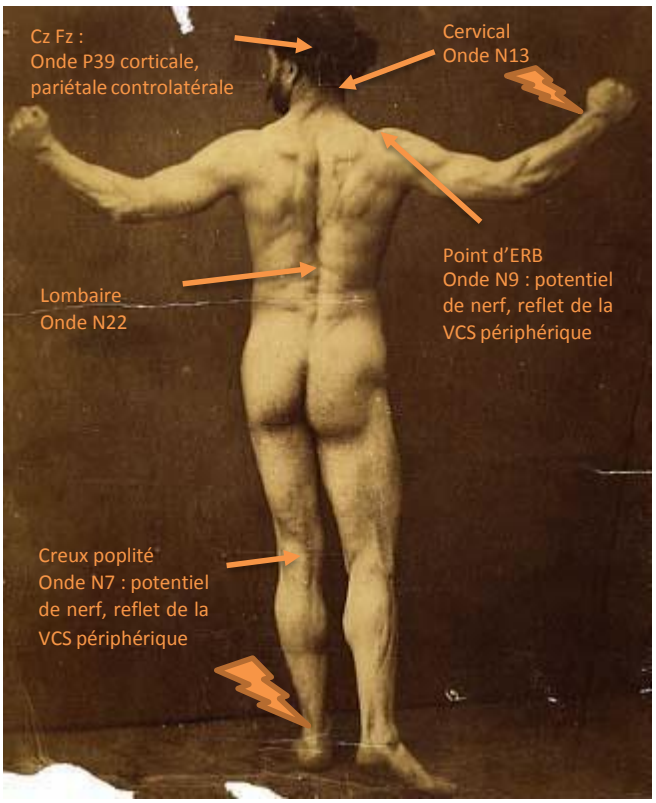


figure 8 : Potentiels évoqués sensitifs : localisation de la stimulation sensitive et des recueils des réponses sensitives.

La rentabilité diagnostique des PES dans les PIDC ne remplissant pas les critères ENMG est variable selon les études (99,100) mais les cohortes de patients sont de petite taille et les techniques d'enregistrement inhomogènes.

Plusieurs facteurs peuvent limiter l'utilisation des potentiels évoqués sensitifs. Tout d'abord l'importance de l'atteinte axonale sensitive : en cas d'altération du nerf sensitif en distalité, la stimulation ne sera pas transmise au niveau proximal et les réponses N7 et N9

seront d'emblée absentes, ne permettant pas l'étude des conductions sensitives proximales. Le second facteur limitant est une difficulté d'ordre technique puisque les PES peuvent être absents chez les patients obèses ou en surpoids. En effet les ondes des PES sont de très petite amplitude et leur signal recueilli au niveau cutané est fortement atténué voire aboli par la traversée des tissus graisseux (99).

d) Biopsie nerveuse :

La biopsie de nerf est un examen invasif aboutissant à la lésion complète et définitive du nerf prélevé. Elle ne doit être réalisée qu'en dernier recours lorsque le diagnostic de PIDC est fortement suspecté mais que les autres critères de support sont négatifs (101). Elle est réalisée sur un nerf sensitif distal, le plus souvent le nerf sural, afin de limiter au maximum la séquelle créée. L'analyse de la biopsie nerveuse comprend des colorations et une analyse au microscope électronique avec étude dissociée des fibres nerveuses qui n'est réalisée que dans les centres de référence.

Les lésions en faveur d'un processus de démyélinisation sous-jacent sont celles précédemment citées, à savoir la mise en évidence d'œdème endoneural et périneural, la présence d'axones démyélinisés, de macrophages phagocytant la myéline et de lésions en bulbes d'oignons traduisant un processus chronique de démyélinisation/remyélinisation (*figure 9*) (8,42). Les processus de démyélinisation aboutissent au maximum à la présence de lésions de dégénérescence axonale secondaire, débutant sur la partie distale des nerfs (102).

Les facteurs limitants de la biopsie de nerf résident dans le fait que celle-ci est réalisée sur une partie relativement distale d'un nerf sensitif. Or, les lésions de démyélinisation sont généralement prédominantes sur les nerfs moteurs. De plus, mettre en évidence des lésions de démyélinisation sur la partie distale des nerfs est plus difficile puisque celle-ci est généralement le siège de lésions axonales secondaires aux processus de démyélinisation. Ces lésions de dégénérescence axonale, si elles sont évoluées, peuvent masquer la lésion démyélinisante primitive. Enfin, de par le caractère segmentaire et multifocal de la distribution des lésions nerveuses, un prélèvement nerveux peut s'avérer normal car il est réalisé en dehors des zones atteintes alors même qu'il existe une véritable PIDC sous-jacente.

Le prélèvement doit donc être guidé par l'électroneuromyogramme et réalisé sur un nerf atteint mais ne montrant pas de signes importants de dégénérescence axonale secondaire.

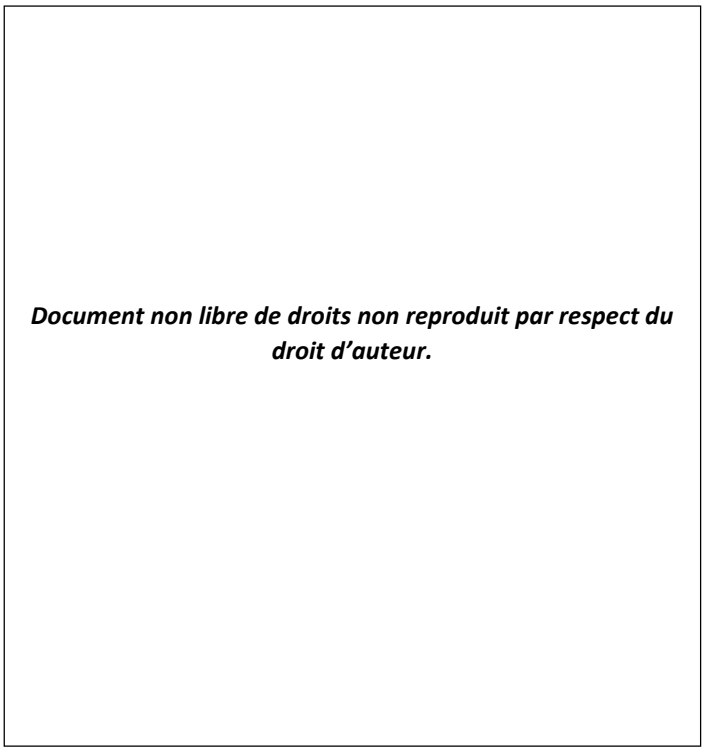


figure 9 : Section de nerf sural chez un patient atteint de PIDC : présence de lésion en bulbe d'oignon, d'axone démyélinisé et de macrophages phagocytant la myéline d'après EK.Mathey et col., JNNP 2015 ; 86 : 973-975. Légende : a = axone, m = macrophage, my = myéline, sc = clellules de Schwann.

4. Stratégie diagnostique :

Affirmer le diagnostic de PIDC est essentiel car il existe des traitements spécifiques permettant une rémission complète dans 20% des cas et une amélioration ou stabilisation de la maladie dans près de 70% des cas. Les traitements existants sont cependant des traitements souvent lourds et onéreux (IgIV et échanges plasmatiques) ou avec des effets secondaires au long cours importants (corticothérapie et échange plasmatique). Afin d'homogénéiser les diagnostics de PIDC, une stratégie diagnostique a été mise au point par *Antoine et col.* en 2005 puis par le groupe d'étude français des PIDC en 2008 (88,103)(Annexe 4).

Stratégie diagnostique des PIDC selon le groupe d'étude français des PIDC :

A. Le tableau clinique correspond à la PIDC classique, les critères électrophysiologiques sont présents : une hyperprotéinorachie est un critère de support au diagnostic mais n'est pas obligatoire. La biopsie nerveuse n'est pas utile.

B. Le tableau clinique est compatible avec une variante clinique de PIDC, les critères électrophysiologiques permettent de confirmer le diagnostic selon les critères de PIDC certaine. L'hyperprotéinorachie à la ponction lombaire n'est pas obligatoire. La biopsie nerveuse n'est pas utile.

C. Le tableau clinique est compatible avec une PIDC classique, l'étude électrophysiologique compatible avec une PIDC certaine, mais il existe un contexte ou une évolution atypique (pas de réponse favorable au traitement, signes généraux ou extra neurologiques, perte axonale précoce et rapide) : examens complémentaires à la recherche d'une maladie associée de type sarcoïdose, néoplasie ou lymphome fortement recommandés. La ponction lombaire doit être réalisée à la recherche de cellules anormales et la biopsie nerveuse doit être discutée pour éliminer une amylose ou une infiltration maligne.

D. Le tableau clinique est compatible avec une PIDC classique, pas de critères électrophysiologiques après étude de huit nerfs moteurs. Nécessité de réaliser les examens complémentaires à la recherche des critères de support :

- Rechercher une hyperprotéinorachie

- Rechercher des anomalies des voies sensitives en électrophysiologie (atteinte prédominante des membres supérieurs, ralentissement sévère de la vitesse de conduction sensitive), des anomalies proximales sur les potentiels évoqués somesthésiques

-Réaliser une IRM à la recherche de prise de contraste ou d'hypertrophie des racines et/ou des plexus

En cas de positivité d'un seul de ces critères, le diagnostic est hautement probable et la biopsie de nerf n'est pas obligatoire mais pourra être discutée au cas par cas. En cas de négativité de ces critères : indication de biopsie nerveuse formelle.

E. Le tableau clinique est non évocateur de PIDC classique et l'étude électrophysiologique ne permet pas d'affirmer une neuropathie démyélinisante. Le bilan de

polyneuropathie axonale chronique est négatif et il existe des atypies cliniques et électrophysiologiques pour poser un diagnostic de polyneuropathie axonale chronique de cause indéterminée. Des explorations complémentaires à la recherche des critères de support sont indiquées selon le schéma proposé en situation D, s'il existe des éléments cliniques ou électrophysiologiques évocateurs :

- Cliniques : âge jeune ; notion de poussées ou de rechutes ; atteinte rapide des membres supérieurs ou des segments proximaux ; importance de l'atteinte motrice par rapport à l'atteinte sensitive ; atteinte de la face et/ou du tronc ; aréflexie diffuse ; ataxie proprioceptive sévère.

- Electrophysiologiques : paramètres de conduction motrice plus altérés que ne le voudrait la perte axonale sur au moins deux nerfs ; amplitude motrice conservée dans un territoire déficitaire ; atteinte sensitive plus marquée aux membres supérieurs ; ralentissement majeur des vitesses de conduction sensitives ; contraste entre des troubles sensitifs importants et de potentiels sensitifs respectés.

D. Pathologies associées :

Les PIDC sont le plus souvent idiopathiques (sans cause connue) mais au cours du bilan des PIDC, il n'est pas rare de trouver des pathologies associées (10 à 20% des patients PIDC) (104). L'implication physiopathogénique de ses pathologies n'est pas toujours claire et le lien de causalité difficile à établir. Dans le contexte de pathologie associée, la PIDC peut aussi bien être révélatrice de la maladie que survenir au cours de l'évolution de la maladie (25,105).

La clinique, l'électrophysiologie, l'évolution et la réponse au traitement des PIDC associées à d'autres pathologies peut être exactement identique à celle des PIDC idiopathiques. Les pathologies associées retrouvées sont nombreuses et parmi les plus importantes qui doivent être recherchées lors du bilan initial on peut citer :

- Les pathologies infectieuses (hépatites chroniques, maladie de Lyme, infection par le VIH).

- Les pathologies hématologiques : une numération formule sanguine (NFS) est à réaliser pour rechercher un lymphome malin hodgkinien ou non hodgkinien et une leucémie. Une immunoélectrophorèse doit aussi être réalisée puisque 15 à 20% des patients présentent une gammapathie monoclonale associée (75,83).

  La présence d'une immunoglobuline monoclonale A ou G à l'immunoélectrophorèse devra faire rechercher un syndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes) et un myélome.

  En cas de présence d'une immunoglobuline M (IgM) monoclonale, une recherche d'anticorps dirigé contre un glycolipide des nerfs : anti-MAG (Myelin Associated Protein), et antigangliosides anti-GQ1b devront être recherchés et une maladie de Waldenström devra être éliminée. Cependant pour la plupart des patient, le bilan de cette gammapathie monoclonale sera négatif et celle-ci sera considérée non significative autrement dénommée MGUS (Monoclonal Gammapathy of Undetermined Significance). Selon les études, la plupart des patients avec gammapathie monoclonale à IgM, IgA ou IgG auront un profil de PIDC classique, aussi bien sur le plan clinico-physiologique que sur le profil de réponse au traitement (4,106–108).
- Les pathologies néoplasiques : la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) voire d'un scanner par tomographie par émission de positon (PET scanner) peut être discutée ; de même que la réalisation d'anticorps anti-onconeuronaux. Il existe des cas rapportés d'association à des cancers solides et notamment à des adénocarcinomes ou à un carcinome pulmonaire à anticorps anti-onconeuronaux anti-Hu. La présence d'anticorps antigangliosides GM2 oriente vers un sous-type de mélanome malin exprimant ce gangliosides (109).
- Les maladies systémiques pouvant s'associer aux PIDC sont multiples et leur implication causale très controversée. C'est le cas du diabète puisque certaines études ont montré une augmentation du risque de déclarer une PIDC chez les diabétiques alors que d'autres ne montrent aucune association (110,111). Les autres pathologies pouvant être associées sont la sarcoïdose, le Gougerot-Sjögren, les thyroïdites, les hépatites auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, une cryoglobulinémie.

Dans certaines pathologies associées, ce n'est pas toujours la pathologie en elle-même qui est suspectée comme étant responsable de la PIDC mais les traitements de ces pathologies.

C'est par exemple le cas des traitements par Interféron alpha (IFNα), par Anti-TNF alpha (TNFα) ou par tacrolimus. Des PIDC ont également été décrites post vaccination ou sous traitements immunosuppresseurs dans le cadre post transplantation d'organes solides.

La liste des pathologies et traitements pouvant être associés aux PIDC est fournie en annexe 5 (105).

E. Traitements des PIDC :

Le but du traitement des PIDC est triple : améliorer les symptômes moteurs et sensitifs, améliorer le handicap et essayer d'obtenir une rémission à long-terme. A l'heure actuelle, trois traitements sont validés en première intention : les immunoglobulines intraveineuses, la corticothérapie par voie orale ou en cures intraveineuses et les échanges plasmatiques. Ces traitements permettent une amélioration chez 40 à 80% des patients selon les études (112–114). Les critères d'amélioration doivent être basés sur l'amélioration de scores de handicap objectifs et reproductibles tels que le Rankin, le score ONLS (Overall Neuropathy Limitation Scale), le score R-ODS (the Rasch-built Overall Disability Scale). Ces échelles sont fournies en annexes 6, 7, 8. Parmi ces échelles, c'est l'échelle R-ODS qui est la référence dans l'évaluation clinique du handicap des PIDC car il a été démontré qu'il était plus sensible pour détecter une modification clinique significative par rapport au score ONLS (115–117). Les échelles d'évaluation clinique de type MRC (medical research council), le score sensitif INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), le temps de marche sur dix mètres sont moins sensibles et ne servent qu'à réaliser une analyse plus fine des symptômes.

1. Les corticoïdes :

a) Mécanisme d'action des corticoïdes :

Les corticoïdes sont des molécules aux propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires. Les mécanismes exacts d'action dans les PIDC sont mal connus mais ils sembleraient impliquer une restauration de la barrière hémato-nerveuse. En effet, une étude a mis en évidence une surexpression de molécules de jonctions de type claudine-5 et occludine dans la barrière hémato-nerveuse après contact avec les corticoïdes (118).

b) Type de corticoïdes :

Les formes corticoïdes utilisées couramment dans les PIDC sont la Prednisone et la Prednisolone orale, d'efficacité égale. En effet, la Prednisone est transformée en Prednisolone par métabolisme hépatique. Une autre forme orale de corticoïde est la Dexaméthasone : plus puissante, elle est administrée à plus faible dose et sous forme de bolus oraux mensuels (119). Les formes orales (en prise quotidienne ou en cure mensuelle) ou intraveineuses administrées mensuellement peuvent être utilisées indifféremment du fait de l'absence de consensus sur l'emploi des corticoïdes.

c) Etude de la corticothérapie comme traitement des PIDC :

Les corticoïdes par voie orale représentent le premier traitement validé de la PIDC suite au premier essai randomisé et contrôlé mené par *Dyck et col.* en 1982 (120). Dans cette étude menée sur 28 patients, l'administration de Prednisone à la dose de 120mg par jour avec dégression progressive sur 12 semaines était plus efficace que le placebo, aussi bien dans les formes progressives qu'à rechutes. Le risque prédictif d'amélioration était de 2,02 (IC95% 0,90-4,5), n'atteignant pas la significativité. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement n'ont pas été mis en évidence dans cette étude. En 1992, une seconde étude randomisée, menée par *Azulay et col.,* comparant 19 patients traités à 16 témoins, confirmait l'efficacité significative des corticoïdes (78). La récente étude PREDICT (119) a comparé l'efficacité de bolus oraux de Dexaméthasone à la dose de 40 mg par jour administrés 4 jours

par mois pendant six mois (avec administration d'un placebo les 24 jours suivants) à celle de la prise de Prednisolone orale à la dose de 60mg/jour pendant 5 semaines, suivi d'une décroissance sur 32 semaines chez 40 patients naïfs de traitement. A un an, il n'existe pas de différence significative sur l'efficacité en termes de rémission clinique (40%) entre les deux groupes mais il existe une obtention plus rapide de cette rémission dans le groupe Dexaméthasone (20 semaines) que dans le groupe Prednisolone (39 semaines). Il existait en revanche un taux majeur d'aggravation sous corticoïdes : 29% des patients dans le groupe Dexaméthasone et 50% dans le groupe Prednisolone. Une étude reprenant la cohorte PREDICT avec un suivi à long terme (4,5 ans) a permis de montrer que les rechutes sont fréquentes (50% des patients en rémission) et surviennent plus tard dans le groupe Dexaméthasone (17,5 mois) que dans le groupe Prednisolone (11 mois) (121).

Une autre étude a permis de mettre en évidence une efficacité comparable de bolus intraveineux de Methylprednisolone réalisés quatre jours par mois pendant six mois à la dose de 500mg par jour par rapport à l'administration de bolus d'Immunoglobulines intraveineuses à la dose de 2g/kg répartie sur 2 à 5 jours. Dans cette étude, 48 % des patients dans le bras Methylprednisolone étaient améliorés par le traitement et il n'existait pas de rechute dans les six mois suivant l'arrêt du traitement (12).

Une corticorésistance et/ou des rechutes à distance sont fréquentes et concernent environ 70% des patients traités par corticoïdes. Chez les patients en rechute, une réintroduction de corticoïdes est à privilégier étant donné la bonne réponse initiale. A l'inverse, chez les patients non-répondeurs, un changement thérapeutique est à envisager.

Il existe de nombreux effets secondaires de la corticothérapie au long cours dont la déminéralisation osseuse, la prise de poids, l'apparition d'un diabète cortico-induit. Il existe une proportion importante de mauvaise tolérance de ce traitement qui limite son utilisation. Afin de limiter ces effets indésirables, il faut privilégier la corticothérapie sous forme de bolus oral de Dexaméthasone plutôt que le prednisolone administrée en continu (121).

2. Les échanges plasmatiques :

a) Mécanisme d'action des échanges plasmatiques :

Les échanges plasmatiques (EP) agissent selon un mécanisme d'épuration des éléments présents dans le compartiment plasmatique. Dans le cadre des PIDC, l'épuration des facteurs humoraux dirigés contre la myéline serait à l'origine de l'efficacité de ce traitement.

b) Etude des EP comme traitement des PIDC :

La première étude ayant montré l'efficacité des EP dans le traitement des PIDC a été menée par *Dyck et col.* en 1986 (9). La réalisation des EP était menée à une fréquence de deux échanges par semaine pendant trois semaines puis un échange par semaine pendant trois semaines pour éviter un effet rebond. Il existait une amélioration des scores sensitifs et des scores sur les réflexes ostéo-tendineux mais l'amélioration des scores fonctionnels n'était pas significative. Ceci pouvait être expliqué par une évaluation trop précoce, réalisée au bout de 6 échanges (3 semaines de traitement).

La preuve de l'efficacité clinique des EP a définitivement été apportée par *Hahn et col.* en 1996 (11). Dix échanges étaient réalisés, répartis sur quatre semaines et sur les 18 patients inclus, 12 patients (80%) se sont améliorés de manière significative et rapide (3 à 6 jours après la fin du traitement). Cependant, la majeure partie des patients (66%) rechutaient à l'arrêt du traitement, avec la nécessité de réaliser en relais un autre traitement recommandé (corticoïdes ou IgIV) afin de maintenir la stabilité clinique.

Le bénéfice et la place des échanges plasmatiques ont été réévalués dans une revue de la littérature *Cochrane et col* (114) : les échanges plasmatiques sont un traitement efficace de la PIDC, aussi bien sur les formes progressives que chroniques. Du fait du coût de la technique, de la difficulté de réalisation technique (grands centres, voie d'abord veineuse centrale) et des effets secondaires liés à l'abord veineux central, les EP ne doivent pas être considérés avant les corticoïdes et les IgIV. Ils doivent être considérés lorsqu'il existe une nécessité d'amélioration rapide des symptômes ou lorsqu'il existe une résistance aux

corticoïdes ou aux IgIV avec aggravation rapide des symptômes. Un traitement d'entretien doit être instauré dans les suites pour éviter les rechutes. De rares patients ont des EP en traitement d'entretien, dont le rythme est fixé par la réapparition des symptômes.

3. Les immunoglobulines intraveineuses :

a) Mécanisme d'action :

Les immunoglobulines polyvalentes humaines intraveineuses sont un médicament dérivé du sang à visée immunomodulatrice. Elles sont composées à 95% d'Immunoglobulines de type G (IgG) pour éviter les effets allergisants des Immunoglobulines de type A (IgA) et leur demi-vie est de trois semaines environ.

Le mécanisme d'action des IgIV est multiple (122) :

- Interaction avec les récepteurs Fc ɣ : les récépteurs Fc ɣ (FcRɣ) ont un rôle de protection des anticorps contre la dégradation protéique lysosomale en permettant leur internalisation cellulaire (principalement dans les macrophages). Les IgIV vont venir se fixer et saturer les FcRɣ à la place des anticorps pathogènes qui vont donc être détruits par le biais de la voie lysosomale. Les IgIV se fixent particulièrement aux FcRɣ de type IIb qui sont des récepteurs inhibiteurs (inhibition du rôle de présentation des antigènes par les macrophages associée à une inhibition de l'activation des lymphocytes T et de la production d'anticorps).
- Neutralisation des anticorps pathogènes : les immunoglobulines humaines présentent une fraction d'anticorps « anti-idiotypiques » qui sont dirigés contre les sites de reconnaissance des Ig (fab, paratopes). Une partie de l'action des IgIV pourrait donc être due à la neutralisation directe des anticorps pathogènes via une compétition directe avec l'antigène cible. Il n'existe dans les IgIV qu'une petite fraction d'anticorps anti-idiotypiques et ce mécanisme jouerait donc un rôle mineur dans l'action immunomodulatrice.

- Effets cellulaires : *In vitro,* il existe un effet des IgIV induisant l'apoptose des lymphocytes T via le récepteur Fas, pouvant permettre l'élimination des lymphocytes T réactifs. Les IgIV pourraient également moduler la maturation et la fonction des cellules dendritiques entraînant une immunomodulation dans le sens immunosuppresseur. La preuve de ces effets n'a pas été démontrée *in vivo*.
- Interaction avec les voies du complément : les IgIV se fixent sur les fractions C3b et C4b du complément, inhibant la formation du complexe d'attaque membranaire.
- Modulation de la production des cytokines : les IgIV inhibent la production de cytokines Th1 et en particulier d'IL-12 par les cellules dendritiques et stimulent la production de cytokines Th2 comme IL-10. Il existe donc une modulation de la balance Th1-Th2 en faveur de Th2.

b) <u>Etude des IgIV comme traitement de la PIDC :</u>

La première étude ayant testé les IgIV dans la PIDC a été menée en 1991 par *Van Doorn et col.* (123). Dans cet essai ouvert, 52 patients étaient traités à la posologie de 0,4 g/kg par jour pendant cinq jours. Il existait une amélioration significative du score de Rankin (au moins un point d'amélioration) chez 66% des patients et cet effet bénéfique était constaté dès le 5ème jour de traitement. L'amélioration optimale était constatée autour de la cinquième semaine post cure. Il existait une nécessité de cures d'entretien chez 66% des patients répondeurs avec un bénéfice maintenu pendant les quatre ans de suivi chez 90% des patients. Par la suite, tous les essais randomisés évaluant l'efficacité des IgIV contre placebo dans le traitement de la PIDC ont montré que 45 à 70% des patients répondent aux IgIV (11,124–126).

Plus récemment, l'étude ICE (126) menée par *Hughes et col.* en 2008 a démontré l'efficacité à court et long terme des IgIV contre placébo chez 117 patients atteint de PIDC. La première cure d'IgIV était réalisée à la dose de 1g/Kg/jours sur deux jours avec une dose d'entretien de 1g/kg administrée sur un jour toutes les trois semaines pendant six mois. Les patients étaient randomisés une première fois (pour les six premiers mois) en groupe IgIV et placebo et une seconde fois (pour les six derniers mois). Il existait 54% de patients répondeurs

aux IgIV. Les patients répondeurs étaient définis par une amélioration d'au moins deux points sur le score de handicap INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment) et étaient tous identifiés au bout de trois cycles de traitement. Il faut ne faut donc considérer la résistance aux IgIV qu'après trois cures sans amélioration clinique. La moitié des patients ayant reçu les IgIV pendant les six premiers mois et recevant le placebo pendant les six derniers mois n'ont pas rechuté.

Suite à l'essai ICE, les recommandations de l'administration des IgIV est de 2g/kg répartis sur deux à cinq jours suivis d'une cure de 1g/kg sur un jour toutes les trois semaines pendant six mois avant d'entamer une diminution de la dose des IgIV ou un espacement des cures. Cet allongement de la durée entre eux cures doit être très progressif, de l'ordre d'une semaine supplémentaire à chaque cure en l'absence de recrudescence des symptômes. Lorsque l'on arrive à une durée de huit semaines entre deux cures, on peut tenter un sevrage complet des IgIV.

La tolérance des IgIV à long terme a été étudiée par *Nobile et col.* en 2012 (12). Dans cette étude, les IgIV étaient efficaces avec une bonne tolérance (rare effets secondaires de fièvre et céphalées durant les perfusions) mais avec un risque de rechute important dans les six mois suivant la séquence des cures et une certaine dépendance au traitement avec nécessité de cure d'entretien.

L'administration des Immunoglobulines (Ig) par voie sous-cutanée est actuellement à l'étude, en relais des IgIV. Les premiers essais ouverts ont permis de montrer une technique moins contraignante avec une certaine autonomie du patient dans la réalisation du traitement (127). L'efficacité et la sécurité d'utilisation sont satisfaisantes et ont été démontrées dans l'étude randomisée contre placebo menée par *Markvardsen et col.* en 2013 (128). Un essai randomisé est en cours pour étudier l'efficacité de plusieurs doses d'entretien (129).

Du fait de l'hétérogénéité de la durée des inter-cures selon les patients et basées sur la physiopathologie de l'action des IgIV, certaines études ont montré un intérêt du dosage résiduel des IgIV (10 à 15 jours après la cure) pour adapter les durées d'inter-cure.

Le principal inconvénient des IgIV est le coût de la réalisation du traitement. Cependant les effets secondaires sont le plus souvent bénins (céphalées, fièvre) et le traitement par IgIV est le mieux toléré au long terme.

4. Comparaison de l'efficacité des traitements :

a) Corticoïdes versus immunoglobulines intraveineuses :

Il faudra attendre 2001 et la publication de l'étude de *Hughes et col.* pour étudier l'efficacité de la Prednisolone à la dose de 60 mg par jour pendant 6 semaines *per os* par rapport aux IgIV à la dose de 2g/kg (10). Cette étude n'a pas mis en évidence de différences significatives entre l'efficacité de l'un ou l'autre des traitements mais la taille des échantillons était trop faible pour mettre en évidence une équivalence. De nombreuses études ouvertes ont confirmé ces résultats. Cependant, ces résultats sont actuellement controversés par l'étude récente de *Nobile et col.* qui a comparé l'efficacité d'un traitement mensuel pendant six mois par IgIV à la dose de 2g/kg répartis sur quatre jours à des cures de Méthylprednisolone à la dose de 500mg/jour pendant quatre jours. Cet essai a conclu à une légère supériorité de l'efficacité des IgIV par rapport à la corticothérapie à court terme avec une meilleure tolérance. En revanche, à long terme (6 mois après l'arrêt des traitements), la rémission est plus longue pour les patients répondeurs à la corticothérapie, puisqu'aucun patient n'a rechuté à six mois sous corticothérapie contre 38% de rechute avec les IgIV (12).

Une étude canadienne a comparé la rentabilité sur cinq ans du traitement de la PIDC par IgIV versus un traitement par corticothérapie en terme de coût et de qualité de vie (130). Cette étude suggère une faible rentabilité des IgIV par rapport aux corticoïdes.

b) Immunoglobulines versus échanges plasmatiques :

Une seule étude portant sur la comparaison de l'efficacité des IgIV et des EP a été réalisée par *Dyck et col.* en 1994 (131). Cette étude n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité significative entre les deux traitements.

5. Choix thérapeutique :

Le choix thérapeutique des PIDC doit être guidé par l'âge du patient, les co-morbidités qu'il présente, la sévérité de la maladie et les contre-indications potentielles du patient aux différents traitements. Une PIDC lentement évolutive et peu invalidante (voire non invalidante) ne doit pas être traitée. En cas de maladie rapidement évolutive et sévère (formes subaigües), un traitement d'attaque par échange plasmatique avec un relais par corticoïdes ou IgIV doit être discuté. Dans les formes motrices pures, un traitement par IgIV doit être privilégié. Devant la meilleure réponse et tolérance à court terme des IgIV, celles-ci sont préférentiellement utilisées en première intention (63,2%) par rapport aux corticoïdes (30,8%) (132).

Les recommandations du groupe d'étude Européen EFNS/PNS pour le traitement de première intention des PIDC sont les suivantes (8) :

Instauration du traitement :

- Dans les formes sensitives et motrices invalidantes : immunoglobulines intraveineuses (IgIV), (recommandation niveau A) ou corticoïdes (recommandation niveau C). Les échanges plasmatiques ont le même effet (recommandation niveau A), mais sont moins bien tolérés. La présence de contre-indications à l'un ou l'autre des traitements doit être prise en compte dans le choix du traitement (Principe de bonnes pratiques).
- Les avantages et inconvénients des traitements doivent être exposés au patient qui doit être impliqué dans la décision thérapeutique (Principe de bonnes pratiques).
- Les IgIV sont le traitement de première intention des formes motrices pures (Principe de bonnes pratiques).

Traitement d'entretien :

- Si le traitement de première intention est efficace, sa poursuite doit être entreprise jusqu'à obtention de l'amélioration maximale, puis les doses de traitement doivent être diminuées jusqu'à obtention de la dose minimale efficace pour le maintien du bénéfice thérapeutique (Principe de bonnes pratiques).
- Si la réponse du traitement de première ligne n'est pas satisfaisante ou si la dose du traitement initiale entraîne des effets secondaires, un autre traitement de première

intention doit être la première alternative avant qu'une combinaison de traitements ou qu'un ajout d'un immunosuppresseur ou d'un immunomodulateur puissent être considéré. Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander un traitement immunosuppresseur en particulier (Principe de bonnes pratiques).

- Des conseils de soins des pieds, d'exercices physiques à réaliser, de régime alimentaire à mener doivent être envisagés. La douleur neuropathique doit être traitée selon les recommandations en vigueur (133). Des orthèses, de la kinésithérapie, l'avis d'un rééducateur et un soutien psychologique doivent être proposés au patient en fonction de ses besoins (Principe de bonnes pratiques).

Ces dernières années, plusieurs auteurs ont proposé des algorithmes décisionnels dans le traitement de première intention des PIDC (73,95,105) (Annexes 9, 10 et 11). Malgré ces algorithmes, il existe toujours 15 à 20% de patients résistants aux traitements (134).

6. Autres traitements :

Aucun autre traitement n'a montré son efficacité dans le traitement des PIDC. En effet, trois essais contrôlés ont été réalisés : le premier étudiait l'Aziathioprine (135), le second le Méthotrexate (136) et le troisième l'Interféron β sous-cutané (137) ; mais aucun de ces trois essais n'a permis de démontrer l'efficacité de l'un ou l'autre de ces traitements. L'utilisation d'Aziathioprine, voire de Méthotrexate est réservée aux formes résistantes de PIDC et est basé sur leurs mécanismes physiopathologiques supposés. Une étude, menée par *Cocitto et col.* en 2011, a montré une amélioration du handicap chez 25% des patients résistants co-traités par un immunosuppresseur (Méthotrexate, Aziathioprine, Rituximab, Cyclosporine A, Cyclophosphamide ou Mycophenolate de mophetyl) (138). Dans cette étude, l'utilisation de Méthotrexate était la mieux tolérée (8,5% de mauvaise tolérance contre 50% pour la ciclosporine A) et le Rituximab semblait le plus efficace (33% de patients sous Rituximab étaient améliorés contre 17 % sous Méthotrexate).

D'autres molécules ont été testées et estimées comme étant bénéfiques dans de petites séries de patients ou des cas rapportés (Annexe 12). C'est le cas du Rituximab dans les sous types de PIDC médiées par des anticorps anti-IgG4 (anti-NF155 ou anti-contactine1)

(139). Dans cette étude, les trois patients traités et résistants aux IgIV étaient améliorés par le Rituximab. Le Rituximab serait également efficace chez les patients résistants aux traitements classiques qui auraient des comorbidités hématologiques (140). D'autres études ouvertes ont suggéré un possible intérêt dans l'utilisation d'Alemtuzumab (141) ou de Natalizumab (142) afin de réduire la fréquence des cures d'IgIV.

Une autre étude, rétrospective, menée sur 11 cas de PIDC résistantes à au moins deux traitements de première ligne, suggère le bénéfice de transfusion autologue de cellules souches (143). Sur les onze patients traités, huit étaient en rémission et libres de traitement après une médiane de suivi de 25 mois (6-127 mois) et trois patients ont présenté des rechutes 14 à 23 mois après le traitement. Cette amélioration s'est faite au prix de nombreux effets secondaires tels que des réactivations virales (Cytomégalovirus et Epstein-Barr virus), des complications infectieuses dues à l'aplasie. Il faut cependant rester prudent devant le faible niveau de preuve apporté par ces observations (petits échantillons, études en ouvert, rétrospectives…) et devant le biais de publication des séries et cas rapportés (seuls les séries et cas rapportés positifs sont publiés).

En somme, les indications dans lesquelles les immunosuppresseurs doivent être considérés sont (105) :

- Lorsque le patient n'est pas amélioré par les traitements de première intention utilisés seuls ou combinés.
- Lorsque le patient présente de nombreuses et fréquentes rechutes, pour espacer les cures ou diminuer la dose de corticothérapie.
- Lorsque le patient présente des effets secondaires ou une contre-indication ne permettant pas l'utilisation des traitements validés de première ligne.

7. Facteurs pronostiques et résistance aux traitements :

a) Pronostic des PIDC :

De rares PIDC ont une régression spontanée. Le traitement des PIDC est associé à une amélioration dans 60 à 80% des cas (144). Les données portant sur l'évolution à long terme des PIDC sont peu nombreuses, en effet la plupart des études sont focalisées sur l'efficacité à court terme des traitements des PIDC et ce n'est que depuis quelques années que l'on s'intéresse au pronostic à long terme. Plus de deux tiers des patients resteront indépendants et seront aptes à continuer leur emploi (107,108,145,146). Des études récentes ont mis en évidence une rémission complète avec un examen neurologique normal chez environ un tiers des patients (147). Cependant, l'asthénie et les douleurs neurogènes persistent de manière assez fréquente, même chez les patients en rémission.

Dans une analyse rétrospective de 106 patient PIDC, 75% des patients traités avaient une stabilité des déficiences après l'arrêt du traitement ou étaient stables ou continuaient de s'améliorer sous traitement (147). Dans une autre étude prospective portant sur l'efficacité de la Dexaméthasone orale, un suivi de cinq ans avait montré qu'un tiers des patients étaient considérés soit en rémission (pas de rechute à l'arrêt du traitement) soit guéris après l'arrêt de traitement ; un tiers des patients étaient stables sous traitement au long cours et 10% des patients étaient réfractaires au traitement et s'aggravaient progressivement (121).

Les résultats de ces différentes études indiquent que la PIDC est de pronostic favorable sous traitement (121,147). Le taux de mortalité est évalué à 3%.

b) Facteurs de résistance aux traitements :

(1) Facteurs cliniques :

Selon l'étude de *Kuitwaard et col.* menée sur 281 patients naïfs de traitement en 1996 (citation), l'absence de douleurs neuropathiques (p=0,018) et l'absence de différence de

sévérité de l'atteinte motrice entre les membres inférieurs et supérieurs (p=0.048) sont des facteurs indépendants de bonne réponse aux IgIV.

Dans l'étude de *Mygland et col.*, menée sur 44 patients PIDC, plusieurs facteurs cliniques étaient significativement liés à un meilleur taux de rémission : un mode d'installation subaigu (< 8 semaines) plutôt que chronique (p=0,012), une faiblesse proximale plutôt que distale (p<0,001) (16).

Une étude menée sur 30 patients suggère que les patients présentant des formes à rechutes ou ayant une PIDC datant de moins de un an au moment du diagnostic et de la mise sous traitement ont une tendance non significative à mieux répondre aux IgIV que les autres formes de PIDC (11).

Une autre étude rétrospective menée par *Dunnigan et col.* en 2014 (148), portant sur la comparaison des patients PIDC avec et sans diabète retrouvait la durée d'évolution de la PIDC comme seul facteur prédictif significatif de mauvaise réponse au traitement (8 ans chez les répondeurs versus 12 ans chez les non répondeurs (p= 0,004)). Dans cette étude, le diabète n'influait pas sur la réponse aux IgIV (55% de répondeurs chez les non diabétiques contre 51% chez les diabétiques).

L'étude menée par *Hattori et col.* en 2001 a montré chez une population de patients PIDC qu'un âge > à 64 ans au moment du diagnostic était un facteur de mauvaise réponse aux IgIV (p=0,00062) (24).

(2) Facteurs électromyographiques :

Plusieurs études suggèrent qu'il existe un lien entre le nombre de critères électrophysiologiques EFNS/PNS remplis et la bonne réponse aux IgIV (17,149). Selon les auteurs, ceci suggèrerait que la bonne réponse aux traitements serait liée à l'importance de la démyélinisation.

(3) Facteurs biologiques :

Récemment, des études ont montré des profils particuliers de PIDC cliniques, résistants aux IgIV et aux corticoïdes mais sensibles au Rituximab (139). Ces formes sont associées à la présence d'anticorps de type IgG4 (anti NF-155 et anti-contactine1) dirigés contre le nœud de Ranvier. Ces études suggèrent que les PIDC avec présence d'anticorps de type IgG4 n'ont pas la même physiopathologie que les PIDC classiques et ne répondent donc pas au traitement classique.

(4) Autres :

Une étude prospective comparant l'efficacité de cures mensuelles de Dexaméthasone orale pendant six mois à la prise orale de Prednisolone sur huit mois, reprenant la cohorte de l'étude PREDICT et avec un suivi à long terme de 4,5 ans, a permis de montrer que chez 58% des patients non répondeurs aux corticoïdes, un diagnostic de pathologie associée a été posé. La non-réponse aux corticoïdes doit donc faire reconsidérer le diagnostic de PIDC idiopathique (121).

F. But de l'étude :

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) représentent un sous-type rare de neuropathie. Les PIDC bénéficient de plusieurs types de traitements immunomodulateurs permettant une rémission ou stabilisation dans 60 à 80% des cas.

Les immunoglobulines intraveineuses sont le traitement le plus utilisé en première intention du fait de leur action relativement rapide et de leur bonne tolérance à court et long terme. Cependant, la logistique d'administration du traitement et son coût élevé sont des inconvénients non négligeables.

Même si de nombreuses études ont suggéré des facteurs pronostiques de résistance au traitement par IgIV, peu d'entre elles ont montré un lien significatif. Les résultats de ces études souvent rétrospectives, n'ont pas toujours été confirmés par d'autres travaux,

apportant ainsi un faible niveau de preuve. Aucune étude n'a permis de prédire de manière individuelle la réponse aux immunoglobulines.

Le but de cette étude était d'étudier les facteurs pronostiques liés à la réponse aux immunoglobulines intraveineuses chez des patients ayant une PIDC certaine ou probable diagnostiquée entre 1982 et 2015 et pris en charge au Centre Hospitalier de Dijon, en Neurologie ou en Médecine interne.

II. Etude :

A. Matériel et Méthodes :

1. Schéma et population d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, menée au CHU de Dijon. Tous les cas de PIDC diagnostiqués entre 1982 et 2015 dans les services de Neurologie et de Médecine Interne et ayant reçu un traitement par immunoglobulines en première ou seconde intention ont été recueillis.

Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les cas de PIDC confirmés (8,103) :

- ayant reçu un traitement par des immunoglobulines intraveineuses
- en première ou seconde intention
- à la dose recommandée totale de 2g/kg sur deux à cinq jours (8)
- à la fréquence d'une cure par mois pendant trois mois
- entre 1982 et 2015.

Les cas de PIDC étaient confirmés et inclus s'ils répondaient aux critères A,B, C ou D du groupe Français d'étude des PIDC (103) (Annexe 4) :

A. Le tableau clinique correspond à la PIDC classique, les critères électrophysiologiques sont présents : une hyperprotéinorachie est un critère de support au diagnostic mais n'est pas obligatoire. La biopsie nerveuse n'est pas utile.

B. Le tableau clinique est compatible avec une variante clinique de PIDC, les critères électrophysiologiques permettent de confirmer le diagnostic selon les critères de PIDC certaine : l'hyperprotéinorachie à la ponction lombaire n'est pas obligatoire. La biopsie nerveuse n'est pas utile.

C. Le tableau clinique est compatible avec une PIDC classique, l'étude électrophysiologique compatible avec une PIDC certaine, mais il existe un contexte ou une évolution atypique (pas de réponse favorable au traitement, signes généraux ou extra neurologiques, perte axonale précoce et rapide) : examens complémentaires à la recherche

d'une maladie associée de type sarcoïdose, néoplasie ou lymphome fortement recommandés. La ponction lombaire doit être réalisée à la recherche de cellules anormales et la biopsie nerveuse doit être discutée pour éliminer une amylose ou une infiltration maligne.

D. Le tableau clinique est compatible avec une PIDC classique, pas de critères électrophysiologiques après étude de huit nerfs moteurs. Nécessité de réaliser les examens complémentaires à la recherche des critères de support :

- Rechercher une hyperprotéinorachie,

- Rechercher des anomalies des voies sensitives en électrophysiologie (atteinte prédominante des membres supérieurs, ralentissement sévère de la vitesse de conduction sensitive), des anomalies proximales sur les potentiels évoqués somesthésiques et moteurs.

- Réaliser une IRM à la recherche de prise de contraste ou d'hypertrophie des racines et/ou des plexus.

En cas de positivité d'un seul de ces critères, le diagnostic est hautement probable et la biopsie de nerf n'est pas obligatoire mais pourra être discutée au cas par cas. En cas de négativité de ces critères : indication de biopsie nerveuse formelle.

Les critères électrophysiologiques utilisés sont ceux de l' EFNS/PNS (8) (Annexe 3) appliqués aux normes établies dans notre laboratoire (Annexes 13 et 14).

Critères d'exclusion :

- Age < 18 ans.
- Patients dont la PIDC répondait au critère diagnostic E du groupe français d'étude des PIDC. Ce critère définit un diagnostic de PIDC possible, non confirmé entièrement après réalisation des examens complémentaires. Ce critère, bien qu'utile dans la pratique clinique est trop large pour être intégré dans une étude.
- Patient n'ayant pas reçu les immunoglobulines à la dose ou selon le schéma thérapeutique recommandé.

2. Inclusion des patients :

Les dossiers des patients des services de neurologie et de médecine interne du CHU de Dijon répondant aux codes PMSI G618 (Autres polynévrites inflammatoires), G 619 (Polynévrite inflammatoire, sans précision) et G64 (Autres affections du système nerveux périphérique) ont été analysés afin de détecter les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude.

3. Critère de jugement :

Le critère de jugement de l'étude correspondait à la sensibilité de chaque patient PIDC aux immunoglobulines intra-veineuses. La sensibilité aux Ig IV a été définie par la différence entre les résultats du score ONLS réalisé avant traitement et après trois cures d'IgIV. La sensibilité aux IgIV était admise s'il existait une amélioration d'au moins un point du score ONLS post-traitement en comparaison au score ONLS pré-traitement. La résistance au traitement était donc définie par l'absence d'amélioration ou l'aggravation du score ONLS après traitement.

Le score de handicap ONLS a été calculé à postériori d'après les informations cliniques du dossier patient, avant la mise en route du traitement et après réalisation des trois cures d'IgIV (évaluation faite avant la 4ème cure).

Les patients ont ainsi été classés en deux groupes : patients dont la PIDC était sensible aux IgIV et patients dont la PIDC était résistante aux IgIV.

Le choix du score ONLS comme outil d'évaluation clinique de l'efficacité du traitement a été guidé par le caractère rétrospectif de l'étude. En effet, ce score était facilement calculable de manière rétrospective pour tous les patients, ce qui n'était pas le cas pour le score de référence R-ODS. Bien que le score R-ODS soit le score recommandé dans l'évaluation clinique des PIDC , le score ONLS reste un score spécifique des neuropathies, couramment utilisé en pratique clinique, fiable et plus pertinent que le score trop généraliste de Rankin ou encore que les échelles motrices et sensitives (115–117).

4. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir des données disponibles dans les dossiers informatisés et dossiers papiers des archives pour chacun des patients. Si les patients

réalisaient leur suivi conjointement avec un autre Centre Hospitalier périphérique, les données de ces centres étaient également récupérées. Les données étudiées étaient cliniques, électromyographiques et biologiques.

a) Recueil des données cliniques :

Les données cliniques étudiées étaient :

- *Des données générales :* le sexe, l'âge au moment de la mise en route du traitement de la PIDC, un antécédent guéri de pathologie auto-immune, de cancer, de maladie hématologique, systémique ou la présence d'une pathologie associée évolutive au moment du bilan ou survenant au cours du suivi, un antécédent de traitement
- *Des données caractérisant la PIDC* : le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la mise en place du traitement, le score de handicap ONLS pré et post traitement, le mode d'entrée (aigu, subaigu ou chronique), l'évolution progressive ou à rechute, la présence d'une résistance au traitement.

Le mode d'entrée aigu était défini par une apparition des symptômes sur moins de quatre semaines, le mode d'entrée subaigu par une installation des symptômes sur quatre à huit semaines et le mode d'entrée chronique par une installation des symptômes sur plus de huit semaines.

b) Recueil des données électromyographiques :

Tous les patients inclus ont bénéficié d'un électromyogramme dans le service de neurophysiologie clinique du CHU de Dijon avant la mise sous traitement. Les examens étaient tous réalisés avec un appareil Viking (Nicolet).

Les données électromyographiques recueillies ont été comparées avec les normes de notre laboratoire. Les critères de démyélinisations de l'EFNS/PNS ont été appliqués aux normes de notre laboratoire (Annexe 14).

Les données recueillies étaient :

- La topographie de l'atteinte : limitée aux membres supérieurs, limitée aux membres inférieurs ou mixte ;
- Le type d'atteinte : motrice pure, sensitive pure ou sensitivomotrice ;
- Une prédominance de l'atteinte ulnaire par rapport au nerf médian aux membres supérieurs ;
- Une prédominance de l'atteinte du nerf tibial sur le nerf fibulaire aux membres inférieurs ;
- La présence d'au moins un bloc de conduction et le nombre exact de blocs de conduction par hémicorps, les blocs de conduction ayant été définis par une perte d'amplitude ≥ 30% pour une augmentation de durée ≤ 30% ;
- La présence d'au moins un nerf avec un allongement de la latence distale motrice et le nombre exact de nerfs par hémicorps présentant un allongement des latences distales motrices (selon les critères de démyélinisation) ;
- La présence d'au moins un nerf avec une atteinte axonale et le nombre exact de nerfs par hémicorps présentant une atteinte axonale motrice ou sensitive, définie par une perte d'amplitude ≥ 50% selon les normes de notre laboratoire ;
- La présence d'au moins un nerf avec un allongement des latences des ondes F et le nombre de nerfs par hémicorps présentant un allongement des latences des ondes F (selon les critères de démyélinisation) ;
- La présence d'au moins un nerf avec un ralentissement des vitesses de conduction et le nombre de nerfs par hémicorps présentant un ralentissement des vitesses motrices et sensitives (selon les critères de démyélinisation) ;
- Les valeurs exactes des latences distales motrices, des amplitudes motrices, des vitesses motrices, des vitesses des ondes F, des nerfs médians, ulnaires, tibiaux et fibulaires ; et des amplitudes et vitesses sensitives des nerfs médians, ulnaires, fibulaires superficiels et suraux.

Les patients n'ayant pas tous bénéficié d'un électromyogramme de contrôle après les trois mois de traitement, l'évaluation électromyographique n'a pu être prise en compte dans l'évaluation de la sensibilité aux IgIV.

c) Recueil des données biologiques :

Les données biologiques recueillies étaient :

- La présence ou non d'une hyperprotéinorachie à la ponction lombaire ;
- La présence d'une anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) ;
- La présence d'une anomalie de l'immunofixation sanguine ;
- La présence d'une positivité des anticorps antinucléaires (ANA) ;
- La présence d'une positivité des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ;
- La présence d'une anomalie du dosage de la thyréostimuline (TSH) ;
- La présence d'anticorps antigangliosides ;
- La présence d'anticorps anti-onconeuronaux ;
- La présence d'une cryoglobuline.

5. Analyses statistiques :

a) Description des caractéristiques générales de la population d'étude :

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et fréquences (%) et les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyennes et d'écart-type.

b) Etude des facteurs prédictifs de sensibilité aux IgIV :

L'étude des facteurs cliniques, électromyographiques et biologiques liés à une résistance au traitement par immunoglobulines intraveineuses a été réalisée par régression logistique. Pour cela, des analyses bivariées entre les différents facteurs explorés et la sensibilité des patients aux IgIV (patients ayant une PIDC sensible versus patients ayant une PIDC résistante aux IgIV) ont été effectuées. Les données d'âge et de sexe ainsi que tous les facteurs étudiés ayant un $p<0,25$ dans le modèle bivarié ont ensuite été introduits dans le modèle multivarié. Afin de ne pas introduire des variables trop corrélées entre elles, une matrice de corrélation a été réalisée entre les variables introduites dans le modèle de régression logistique multivarié. Devant des corrélations de significativité importante, et afin

de ne pas fausser le modèle multivarié, les paramètres électromyographiques ayant un p<0,25 dans les analyses bivariées n'ont pas pu tous être inclus dans le modèle multivarié.

Un seuil de significativité était admis pour p < 0 ,05. Pour la matrice de corrélation, un résultat était considéré comme positivement corrélé si l'indice de corrélation était ≥ 0,50 et négativement corrélé si l'indice était inférieur ≤ -0,50. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA® 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

B. Résultats :

1. Caractéristiques de la population étudiée :

Sur la période d'étude, 71 patients ayant une PIDC probable ou possible ont été détectés sur l'étude préliminaire des dossiers.

Parmi ces 71 patients, 24 ont été exclus :

- Six patients n'ont jamais reçu de traitement,
- Sept patients n'ont pas bénéficié du traitement par IgIV en première ou en seconde intention,
- Quatre patients ne remplissaient pas les critères de PIDC selon le Groupe d'Etude Français des PIDC,
- Deux patients présentaient un diagnostic de neuropathie multifocale à blocs avec présence d'anticorps anti-GM1,
- Un patient s'est avéré avoir une polyneuropathie longueur dépendante,
- Un patient avait un diagnostic de Guillain et Barré,
- Trois patients ont été exclus du fait de l'absence de données (dossiers inondés).

L'organigramme de flux des patients est représenté en *figure 10*.

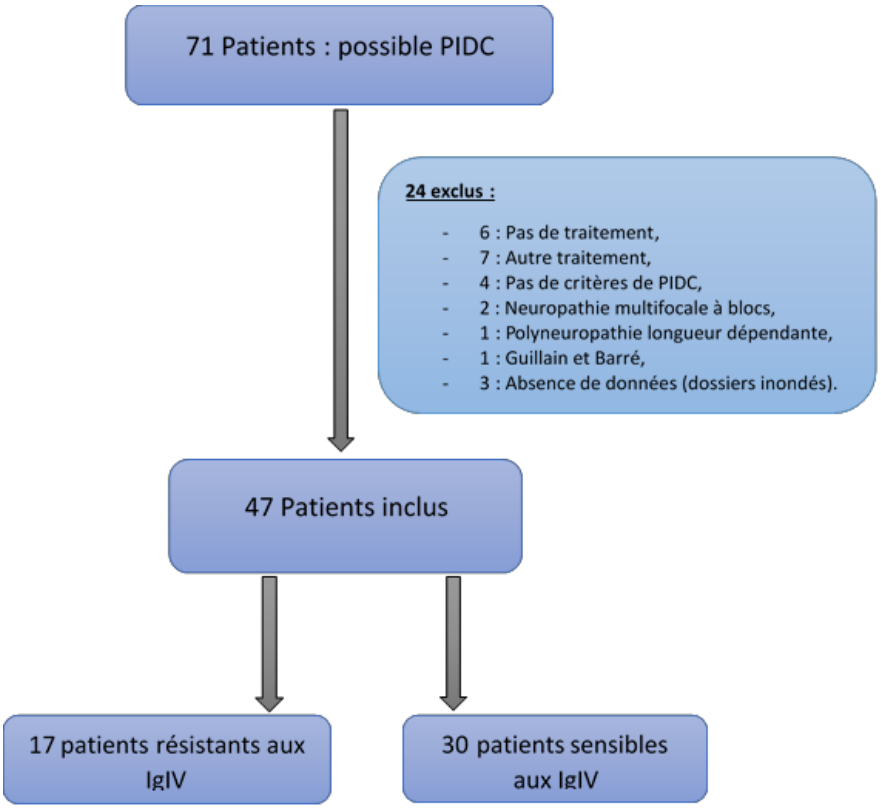


figure 10 : Organigramme de flux des patients PIDC.

L'âge moyen (± écart-type) des patients PIDC était de 58 ± 14,8 ans (valeurs extrêmes : 25-83 ans). Il existait une prédominance masculine avec 31 hommes pour 16 femmes soit un sexe ratio de 1,90.

Concernant les caractéristiques cliniques des PIDC, la forme la plus fréquente était la forme progressive (61,7% des patients) ; le mode d'entrée dans la maladie était majoritairement chronique (68,1% des patients), puis subaigu (23,4% des patients) et enfin aigu (4,5% des patients). Le délai diagnostique moyen était de 21,5 ± 24,15 mois avec un score ONLS moyen pré thérapeutique de 4,7 ± 1,7. Un antécédent ou une découverte de pathologie associée durant le bilan ou au cours du suivi a été mis en évidence chez 25 patients (53,2% des cas). Une résistance au traitement par Immunoglobulines intraveineuses était présente chez 17 patients (36,2% des cas).

A l'électromyogramme, on retrouvait une atteinte des quatre membres chez 33 patients (70,2% des cas), une atteinte des membres supérieurs isolée chez 8 patients (17%) et une atteinte isolée des membres inférieurs chez 6 patients (12,8%). Un déficit sensitif pur était observé chez un patient (2,1% des cas), un déficit moteur pur chez 8 patients (17% des cas) et

un déficit sensitivomoteur était mis en évidence chez la majorité de nos patients (33 patients soit 80,9% des cas). Il existait au moins un bloc de conduction moteur chez 35 patients (74.5%) et un allongement des ondes F chez 46 patients (97,9 % des cas). Une atteinte axonale était associée à la démyélinisation chez 37 patients (78,7% des cas).

Au niveau biologique, la protéinorachie moyenne était de 1.04 ±1,22 g/L avec une dissociation albumino-cytologique chez 33 patients (70,2% des cas).

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le *tableau 1*.

	Nombre de patients (N=47)	% ou moyenne ± SD
Age, moyenne ±SD		58 ± 14,8
Sexe (%):		
1. Masculin	31	66
2. Féminin	16	34
Mode d'entrée (%) :		
1. Chronique	32	68,1
2. Subaigu	11	23,4
3. Aigu	4	8,5
Sensibilité IgIV (%)	30	63,8
Délai diagnostic (mois), moyenne±SD		21,5 ± 24,15
ONLS pré-traitement, moyenne±SD		4,7 ± 1,7
ONLS post-traitement, moyenne±SD		4 ± 2,4
Pathologie associée (%)	25	53,2
PRNC progressive (%)	29	61,7
PRNC à rechute (%)	18	38,3
Bloc de conduction ≥ 30% (%)	35	74,5
Allongement des ondes F (%)	46	97,9
Atteinte axonale associée (%)	37	78,7
Topographie (%):		
1. Membres supérieurs et inférieurs	33	70,2
2. Membres supérieurs	8	17,0
3. Membres inférieurs	6	12,8
Atteinte (%):		
1. Sensitive pure	1	2,1
2. Motrice pure	8	17
3. Sensitivo-motrice	38	80,9
Protéinorachie moyenne±SD		1,04±1,22
Dissociation albumino cytologique (%)	33	70,2

Tableau 1 : Caractéristiques générales des 47 patients PIDC inclus dans l'étude.

2. Description des patients résistants :

Dans notre série, 17 patients ont été définis comme résistants au traitement par IgIV (36,2% des cas). Parmi ces patients résistants, un important pourcentage (70,2%) avait une pathologie associée (antécédent, découverte au moment du bilan ou au cours du suivi).

Sur ces 17 patients résistants aux IgIV, 7 ont répondu à un autre traitement de première ligne (corticothérapie ou échange plasmatique) portant à 76,6% de patients répondeurs à un traitement de première ligne dans notre série. Parmi ces 7 patients :

- Deux patients n'avaient aucun antécédent particulier et aucune pathologie associée n'a été découverte lors du bilan et du suivi.
- Trois patients avaient une pathologie associée découverte lors du bilan de PIDC : un patient avec une anomalie monoclonale lambda, un patient avec une gammapathie bénigne à IgG, un patient avec une gammapathie bi-clonale et un antécédent de lymphome orbitaire.
- Deux patients présentaient un antécédent de pathologie associée : un patient avec un antécédent de mélanome et un patient avec un antécédent d'hémophilie acquise.

Sept des patients résistants aux immunoglobulines intraveineuses n'ont pas bénéficié d'un autre traitement de première ligne :

- Quatre patients car la balance bénéfice/risque n'était pas en faveur de l'introduction de ces traitements ;

- Deux patients en raison d'une pathologie associée sous-jacente (suspicion de sarcoïdose pour l'un des patients et découverte de lymphome rénal pour l'autre patient).

- Un patient a été perdu de vue et n'a pu bénéficier de corticothérapie.

Trois patients ont résisté à plusieurs traitements de première ligne, ces patients avaient tous une pathologie associée :

- Une pathologie associée a été découverte lors du bilan de la PIDC : le premier patient a développé un POEMS et le second patient avait un myélome multiple. Pour ces deux patients, le bilan initial ne retrouvait pas d'anomalie et celles-ci sont apparues lors du suivi ;
- Un patient avait un antécédent de rectocolite hémorragique traitée par Rémicade.

Enfin, un patient ayant résisté aux IgIV est en attente de débuter un traitement par corticothérapie. Ce patient présente une pathologie associée de type gammapathie monoclonale bénigne.

Il est à noter qu'un des patients ayant été sensible initialement aux immunoglobulines s'est aggravé dans un second temps (un an après) sous traitement par IgIV. La PIDC était progressive avec un mode d'entrée subaigu et un délai diagnostique de 3 mois. L'atteinte était sensitivomotrice et touchait les quatre membres. Elle répondait aux critères de PIDC possible selon les critères EFNS/PNS et il existait une hyperprotéinorachie associée, sous type de PIDC répondant au critère D du groupe d'étude français de PIDC. Le bilan initial qui incluait un scanner TAP (mais pas les anticorps anti-onconeuronaux) était normal. Le renouvellement du bilan a démasqué un cancer pulmonaire à petites cellules.

De même lors de l'étape d'identification des patients, 2 patients présentant une PIDC certaine selon les critères EFNS/PNS ont eu une découverte de cancer colorectal (adénocarcinome colique) pour l'un et de lymphome du manteau pour l'autre. Ces patients n'ont pas été inclus dans cette étude car la découverte de la pathologie associée a eu lieu dès le bilan initial et ces patients n'ont pas reçu de traitement de la PIDC. Ils ont bénéficié d'un traitement spécifique de leur pathologie associée (chirurgie et chimiothérapie) qui a permis une amélioration de la symptomatologie neurologique.

Les caractéristiques cliniques, électroneuromyographiques, biologiques et radiologiques principales sont détaillées dans les tableaux 2 et 3.

Patient	Age	Sexe	Mode d'entrée	Forme de PIDC	Délai (mois)	Score ONLS 1	Score ONLS 2	Résistance	Sensibilité
1	54	H	C	P	70	3	3	IgIV	-
2	66	H	C	P	36	5	5	IgIV / C	EP
3	70	H	C	R	12	3	3	IgIV	-
4	35	H	A	R	3	4	8	IgIV / EP	C
5	49	H	C	R	4	3	3	IgIV / C	-
6	45	H	C	P	72	6	6	IgIV	-
7	70	H	S	R	2	5	7	IgIV	C
8	59	F	S	P	3	2	4	IgIV	-
9	65	H	C	P	12	4	4	IgIV	-
10	70	F	S	P	2	7	9	IgIV	-
11	80	F	A	R	2	7	10	IgIV / EP	C
12	57	F	C	R	12	5	5	IgIV	C
13	50	H	C	P	3	2	7	IgIV / C / Imurel	-
14	74	F	C	P	12	7	9	C / IgIV	EP avec relais Imurel
15	45	H	S	P	5	7	8	IgIV	C
16	54	H	C	P	22	2	2	IgIV	-
17	38	H	S	P	5	2	2	IgIV	C

Tableau 2 : Principales caractéristiques cliniques des 17 patients PIDC résistants aux IgIV. F = femme, H = homme ; A = aigu, S = subaigu, C = chronique ; R = rechute, P = progressif ; IgIV = Immunoglobulines intraveineuses, C = corticoïdes, EP = échanges plasmatiques.

Patient	Type atteinte	Topographie prédominante	Atteinte axonale ≥ 50% associée	Anomalie biologique	Bilan radiologique	Pathologie associée
1	Sensitivo-motrice	Membres inférieurs	Oui	ECA positive	Nodule pulmonaire	Sarcoïdose suspectée
2	Sensitivo-motrice	Membres supérieurs	Oui	Non	Normal	Non
3	Sensitivo-motrice	Membres supérieurs	Oui	Non	Normal	Antécédent de diabète de type II
4	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Hyperprotéinorachie	Normal	Non
5	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Hyperprotéinorachie / ANCA de type MPO et PR3	Normal	Antécédent de rectocolite hémorragique sous anti-TNFα
6	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Hyperprotéinorachie	Normal	Antécédent de diabète de type II
7	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Hyperprotéinorachie	Normal	Antécédent d'hémophilie acquise
8	Sensitivo-moteur	Quatre membres	Oui	Hyperprotéinorachie / Immunofixation normale puis anomalie monoclonale IGA / Cryoglobuline IgM ƙ / VEGF	Normal puis plasmocytome	Antécédent hypothyroïdie Découverte de POEMS syndrome

Patient	Type atteinte	Topographie prédominante	Atteinte axonale ≥ 50% associée	Anomalie biologique	Bilan radiologique	Pathologie associée
9	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Hyperprotéinorachie / Anomalie monoclonale à IgG λ	Normal	Découverte MGUS
10	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Hyperprotéinorachie / Anomalie bi-clonale à IgM ƙ et IgG λ	Normal puis infiltration rénale	Antécédent de myélome en rémission complète Découverte de lymphome rénal
11	Sensitivo-moteur	Quatre membres	Oui	Hyperprotéinorachie / Anomalie bi-clonale à IgG et IgM λ	Normal	Antécédent de lymphome orbitaire en rémission complète
12	Motrice pure	Membres supérieurs	Oui	Normal	Normal	Non
13	Sensitivo-motrice	Membres Inférieurs	Oui	Anomalie monoclonale à IgG λ	Normal puis plasmocytome dorsal	Découverte de myélome multiple
14	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Anomalie bi-clonale à IgG λ et ƙ	Normal	Découverte de MGUS
15	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Anomalie monoclonale à IgG λ	Normal	Antécédent de diabète de type II Découverte de MGUS

Patient	Type atteinte	Topographie prédominante	Atteinte axonale ≥ 50% associée	Anomalie biologique	Bilan radiologique	Pathologie associée
16	Sensitivo-motrice	Quatre membres	Oui	Normal	-	Non
17	Motrice pure	Membres supérieurs	Non	Hyperprotéinorachie	-	Non

Tableau 3 : Principales caractéristiques électromyographiques, biologiques et radiologiques des 17 patients PIDC résistants aux IgIV.

3. Analyse des facteurs pronostiques de réponse aux immunoglobulines intraveineuses :

a) Analyses bivariées :

Un total de 17 patients (36,2%) ont été définis résistants au traitement par IgIV administré à la dose de 2g/kg par cure mensuelle durant trois mois, selon les critères énoncés précédemment. Par rapport aux patients sensibles aux IgIV, les patients qui avaient une PIDC résistante au traitement par IgIV avaient de manière significative :

- Une vitesse motrice moyenne du nerf tibial plus abaissée : 23,7 ± 21 m/s versus 33,5 ± 14,6 m/s chez les patients répondeurs, OR = 0,97 ; IC : 0,93-1,00 ; p = 0,08 ;
- Un ralentissement des ondes F moyenne du nerf tibial plus marqué : 18 ±21,3 m/s versus 30.7 ± 15.3 m/s chez les patients sensibles, OR = 0,96 ; IC : 0,93-0,99 ; p = 0,03 ;
- Une absence d'anticorps antigangliosides : aucun cas positif versus 5 cas positifs (20%) chez les patients répondeurs ;
- Une positivité moins fréquente des ANA : deux patients (15.38%) versus 13 patients (52%) parmi les répondeurs, OR = 0.17 ; IC : 0,03-0,92 ; p = 0,04 ;

Les patients résistants au traitement présentaient une tendance non significative à avoir :

- Un score ONLS pré-thérapeutique moins élevé ;
- Une pathologie associée (antécédent guéri ou découverte pendant le bilan initial ou au cours du suivi) ;
- Une atteinte axonale motrice ≥ 50% sur un plus grand nombre de nerfs ;
- Une amplitude sensitive ulnaire plus altérée ;
- Un ralentissement plus important de la vitesse motrice du nerf fibulaire postérieur ;
- Un ralentissement de la vitesse sensitive du nerf fibulaire postérieur plus importante ;
- Une atteinte axonale motrice du nerf fibulaire postérieur plus marquée ;
- Une atteinte axonale motrice du nerf tibial plus importante ;
- Une altération de l'amplitude sensitive du nerf tibial plus marquée ;
- Une protéinorachie plus élevée.

Les analyses bivariées complètes sont détaillées dans les *tableaux 4,5 et 6*.

	Non résistants N=30	Résistants N=17	0R	P	IC
Sexe féminin (%)	11 (36,7%)	5 (29,4%)	0,71	0,61	0,20-0,59
Age m±SD	58±15,3	58±13,25	1	1	0,96-1,04
Durée avant diagnostic m±SD	23,8±25,1	16,5±22,4	0,98	0,32	0,96-1,01
Score ONLS pré thérapeutique m±SD	**4,9±1,52**	**4,29±1,93**	**0,80**	**0,23**	**0,55-1,16**
Score ONLS post thérapeutique m±SD	3,1±1,67	5,53±2,70	1,68	0,003	1,19-2,37
Pathologies associées (%)	**13 (43,3%)**	**12 (70,2%)**	**3,14**	**0,08**	**0,88-11,16**
Forme à rechute (%)	13 (43,3%)	5 (29,4%)	0,54	0,35	0,15-1,93
Mode d'entréee (%) :					
1. Chronique (Ref)	22 (73,3)	10 (58,8)			
2. Subaigu	6 (20)	5 (29,4)	1,83	0,40	0,45-7,45
3. Aigu	2 (6,7)	2 (11,8)	2,2	0,46	0,27-17,92

Tableau 4 : Analyses bivariées en régression logistique étudiant les facteurs prédictifs cliniques de la réponse aux IgIV, chez les 47 patients inclus. m±SD = moyenne ± écart type ; OR = Odds ratio ; IC = Intervalle de confiance.

	Non résistants N=30	Résistants N=17	0R	P	IC
Bloc de conduction > 30% (%)	23 (76,7%)	12 (70,6%)	0,73	0,65	1,19-2,80
Nombre bloc /hémicorps m±SD	1,2± 1	1,23 ± 1,3	1,03	0,91	0,60-1,77
Topographie (%) :					
1. Membres supérieurs et inférieurs (Ref)	19 (63,3%)	14 (82,3%)			
2. Membres inférieurs	5 (16,7%)	1 (5,9%)	0,27	0,26	0,03-2,59
3. Membres supérieurs	6 (20%)	2 (11,8%)	0,45	0,37	0,08-2,58
Atteinte axonale associée (%)	23 (76,7%)	14 (82,3%)	1,42	0,65	0,31-6,41
Nombre nerfs /hémicorps avec atteinte axonale >50%	1,68±1,5	1,97±1,2	1,16	0,49	0,75-1,80
Atteinte axonale sensitive (%)	25 (83,3%)	15 (88,4%)	1,5	0,65	0,28-8,72
Nombre de nerfs /hémicorps avec atteinte axonale sensitve m±SD	2,3±1,5	2,6±1,3	1,18	0,45	0,76-1,83
Nombre nerfs/hémicorps avec atteinte axonale sensitive >50% m±SD	1,6±1,5	1,8±1,26	1,10	0,65	0,72-1,69
Atteinte axonale motrice (%)	22(73,3%)	14 (82,3%)	1,7	0,49	0,38-7,5
Nombres de nerfs/hémicorps avec atteinte axonale motrice m±SD	1,8±1,5	1,9±1,2	1,06	0,78	0,68-1,64
Nombre nerfs /hémicorps avec atteinte axonale motrice >50% m±SD	**0,9±1,1**	**1,4±1,1**	**1,51**	**0,14**	**0,87-2,60**
Atteinte ulnaire>médian (%)	6 (20%)	3 (17,7%)	0,85	0,85	0,18-3,98
Atteinte tibiale > fibulaire (%)	10 (33,3%)	8 (47,1%)	1,77	0,35	0,55-6,00
Allongement latence distale motrice (%)	25 (83,3%)	13 (76,4%)	0,75	0,57	0,15-2,85
Allongement latence distale motrice (critères démyélinisation) (%)	11 (36,7%)	6 (35,29%)	0,95	0,92	0,27-3,26
Nombre nerfs/hémicorps avec latence distale motrice augmentée m±SD	1,5±1,2	1,4±1,2	0,94	0,8	0,57-1,53
Nombres de nerfs/hémicorps avec latence distale motrice augmentée (critères de démyélinisation) m±SD	0,45±0,9	0,59±1,1	1,16	0,64	0,63-2,12
Nombres de nerfs/hémicorps avec vitesse motrice abaissée m±SD	2,2±1,4	1,9±1,3	0,88	0,58	0,57-1,37
Nombres de nerfs/hémicorps avec vitesse motrice abaissée (critères de démyélinisation)	0,7 ±1,1	0,73 ±1,1	1,03	0,91	0,60-1,78

	Non résistants N=30	Résistants N=17	0R	P	IC
Nombres de nerf/hémicorps avec vitesse sensitive abaissée m±SD	1±1	1,2±1,3	1,2	0,5	0,70-2,06
Nombres de nerf/hémicorps avec vitesse sensitive abaissée (critères de démyélinisation)	0,2±0,5	0,2±0,4	1,2	0,79	0,31-4,60
Allongement ondes F (%)	30 (100%)	16 (94,1%)		0,18	
Allongement ondes F (critères démyélinisation)	22(73,3%)	12 (70,6%)	0,87	0,84	0,23-3,27
Nombre de nerfs/hémicorps avec allongement des ondes F m±SD	2,3±1,1	2,1±1	0,84	0,53	0,47-1,46
Nombre de nerfs/hémicorps avec allongements des ondes F (critères de démyélinisation)	0,9±0,9	1,1±1,1	1,24	0,49	0,66-2,32
Latence médian m±SD	5 ,21±2,11	5,7±2 ,6	1,09	0,47	0,85-1,42
Vitesse motrice médian m±SD	41,5±11,8	40,8±10,3	0,99	0 ,83	0,94-1,05
Vitesse sensitive médian m±SD	36,4±17,4	35,8±18,9	1	0,91	0,96-1,03
Amplitude motrice médian m±SD	5,8±3,6	4,8±2,5	0,9	0,29	0,74-1,09
Amplitude sensitive médian m±SD	10,9±14,3	10,4±10,8	0,99	0,89	0,95-1,04
Vitesse onde f médian m±SD	39,3±16	37,9±18,6	0,99	0,79	0,96-1,03
Latence distale ulnaire m±SD	3,5 ±1,1	3,6±1,2	1,09	0,74	0,64-1,85
Vitesse motrice ulnaire m±SD	42,8±13,9	43,3±9 ,2	1	0,9	0,95-1,05
Vitesse sensitive ulnaire m±SD	36,9±18,6	32,5 ±20,3	0,99	0,45	0,96-1,02
Amplitude motrice ulnaire m±SD	6,06±3,5	6,7±3,4	1,06	0,54	0,88-1,27
Amplitude sensitive ulnaire m±SD	**12,6±15,7**	**7,5±7,4**	**0,96**	**0,25**	**0,91-1,02**
Vitesse onde f ulnaire m±SD	37,4±17,5	37,5±16,8	1	0,97	0,96-61,04
Latence distale fibulaire m±SD	5,8±1,9	6,2±3,2	1,08	0,56	0,84-1,38
Vitesse motrice fibulaire m±SD	**35,9±7,9**	**32,1±11,3**	**0,95**	**0,20**	**0,89-1,02**
Vitesse sensitive fibulaire m±SD	**29,4±22**	**19±22**	**0,98**	**0,14**	**0,95-1,01**
Amplitude motrice fibulaire m±SD	**3,2±3,1**	**2±1,5**	**0,79**	**0,17**	**0,58-1,1**
Amplitude sensitive fibulaire m±SD	5±8,1	4,4±9,5	0,99	0,85	0,92-1,07
Vitesse onde f fibulaire m±SD	29,5±16,3	25,5±20,3	0,99	0,47	0,95-1,02
Latence tibial m±SD	5,2±2,7	4,3±4	0,9	0,36	0,73-1,12
Vitesse motrice tibial m±SD	**33,5±14,6**	**23,7±21**	**0,97**	**0,08***	**0,93-1,00**
Vitesse sensitive tibial m±SD	30,5±21	24,2±22,2	0,98	0,34	
Amplitude motrice tibial m±SD	**4,7±4**	**2,9±5**	**0,9**	**0,2**	**0,76-1,06**
Amplitude sensitive tibial m±SD	**5,9±7,1**	**3,2±5,6**	**0,93**	**0,21**	**0,82-1,04**
Vitesse onde f tibial m±SD	**30,7±15,3**	**18±21,3**	**0 ,96**	**0,03***	**0,93-0,99**

Tableau 5 : Analyses bivariées en régression logistique étudiant les facteurs électromyographiques prédictifs de la réponse aux IgIV, chez les 47 patients inclus. m±SD = moyenne ± écart type ; OR = Odds ratio ; IC = Intervalle de confiance

	Non résistants N=30	Résistants N=17	0R	P	IC
Examens biologiques :					
Protéinorachie	**0,8±0 ,6**	**1,4±1,8**	**1,5**	**0,19**	**0,82-2,75**
Dissociation	20 (74,1%)	13 (81,3%)	1,51	0,59	0,33-6,94
EPS pathologique	14 (46,6%)	6 (35,3%)	0,64	0,51	0,17-2,38
Immunofixation pathologique	7 (23,3%)	7 (41,2%)	2,11	0,26	0,56-7,85
Antigangliosides	**5 (20%)**	**0**	**3,56**	**0,05***	**0,37-1,71**
ANCA	2 (8,3%)	1 (7,7%)	0,91	0,95	0,07-11,2
Cryoglobulines	1 (9,1%)	1 (10%)	1,11	0,94	0,06-20,5
ANA	**13 (52%)**	**2(15,38%)**	**0,17**	**0,04***	**0,03-0,92**

Tableau 6 : Analyses bivariées en régression logistique étudiant les facteurs biologiques prédictifs de la réponse aux IgIV, chez les 47 patients inclus. m±SD = moyenne ± écart type ; OR = Odds ratio ; IC = Intervalle de confiance.

b) Analyses multivariées :

La matrice de corrélation réalisée, détaillée dans le *tableau 7*, a montré une corrélation importante entre de nombreux paramètres EMG. ;

Variables	nombre nerf moteur axonal >50%	amplitude sensitive ulnaire	vitesse motrice fibulaire	vitesse sensitive fibulaire	amplitude motrice fibulaire	vitesse motrice tibial	amplitude motrice tibial	amplitude sensitive tibial	vitesse onde F tibial
nombre nerf moteur axonal >50%	**1,000**	-0,437	-0,343	-0,411	***-0,506***	-0,483	***-0,629***	-0,406	-0,541
amplitude sensitive ulnaire	-0,437	**1,000**	0,391	0,498	0,367	0,357	***0,614***	***0,640***	0,286
vitesse motrice fibulaire	-0,343	0,391	**1,000**	0,388	***0,597***	***0,649***	***0,535***	0,387	***0,568***
vitesse sensitive fibulaire	-0,411	0,498	0,388	**1,000**	0,471	0,471	***0,537***	***0,681***	***0,536***
amplitude motrice fibulaire	-0,506	0,367	***0,597***	0,471	**1,000**	0,488	***0,536***	***0,593***	***0,506***
vitesse motrice tibial	-0,483	0,357	***0,649***	0,471	0,488	**1,000**	0,593	0,465	***0,763***
amplitude motrice tibial	***-0,629***	***0,614***	***0,535***	***0,537***	***0,536***	***0,593***	**1,000**	***0,607***	***0,615***
amplitude sensitive tibial	-0,406	***0,640***	0,387	***0,681***	***0,593***	0,465	***0,607***	**1,000**	0,403
vitesse onde F tibial	***-0,541***	0,286	**0,568**	**0,536**	0,506	***0,763***	***0,615***	0,403	**1,000**

Tableau 7 : Matrice de corrélation des paramètres éléctromyographiques chez les 47 patients inclus.

L'analyse multivariée par régression logistique a mis en évidence deux facteurs influençant la réponse aux immunoglobulines intraveineuses :

- La présence d'une pathologie associée comme facteur prédictif de résistance au traitement : OR = 47,36 ; IC : 1,47-1519,59 ; p = 0,029 ;
- La présence d'anticorps antinucléaires comme facteur prédictif de sensibilité au traitement : OR = 0,03 ; IC 0,00-0,76 ; p = 0,033 ;

L'ensemble des résultats de l'analyse multivariée est détaillé dans le *tableau 8*.

	OR	p	IC
Age	1.07	0.21	0.96-1.21
Sexe	1.94	0.64	0.11-33.18
ONLS pré-thérapeutique	0.58	0.29	0.22-1.58
Pathologies associées	**47.36**	**0.029***	**1.47-1519.59**
Amplitude sensitive SPI	0.90	0.54	0.65-1.25
Vitesse onde F SPI	0.99	0.80	0.91-1.07
Protéinorachie	2.67	0.28	0.44-16.05
ANA	**0.03**	**0.033***	**0.00-0.76**

Tableau 8 : Analyse des facteurs prédictif de réponses aux immunoglobulines intraveineuses selon la méthode de régression logistique multivariée, chez les 47 patients inclus.

C. Discussion :

Cette étude rétrospective menée dans les services de médecine interne et de neurologie du CHU de Dijon avait pour but l'étude des facteurs associés à une bonne réponse aux immunoglobulines intraveineuses comme traitement de première ou de seconde intention des PIDC.

1. Résultats de la présente étude et données de la littérature :

a) Situation des caractéristiques générales de la population par rapport aux données de la littérature :

Les données générales de la littérature concernant les PIDC suggèrent une prédominance de la forme progressive chez 60 à 70% des patients (23,76), un âge de début variable entre 40 et 60 ans (107,108), une prédominance masculine avec un sexe ratio à 1,5 (3,25,27). Les patients PIDC de notre série avaient un âge moyen de 58 ans, une prédominance de la forme progressive (61,8% des patients) et une prédominance de l'atteinte masculine avec un sexe ratio à 1,90. Notre population est donc homogène aux séries décrites dans la littérature.

De même, dans les grandes études thérapeutiques effectuées dans les PIDC, on retrouvait une sensibilité de 54 à 66% des patients aux IgIV administrées en première intention (123,126) et une bonne réponse à l'un des traitements de première ligne chez 60 à 80% des patients (144). Dans notre série, les chiffres étaient relativement similaires avec une sensibilité aux IgIV pour 63,8% des patients et une sensibilité cumulée à l'emploi d'un des traitements de première ligne chez 76,6% des cas, ce qui assure la conformité de nos données à celles de la littérature.

Dans notre étude, les PIDC étaient le plus souvent de forme sensitivomotrice (80,9% des patients), touchant les quatre membres (70,2% des cas) et avec une installation selon un mode d'entrée chronique > 8 semaines (68,1% des patients), ce qui correspond cliniquement à la forme « classique » de PIDC qui est la plus fréquemment rencontrée.

b) Facteurs liés à la réponse aux immunoglobulines intraveineuses :

Dans notre série, trois facteurs indépendants sont liés à la bonne réponse des PIDC aux IgIV : la présence d'anticorps anti-gangliosides, la présence d'anticorps anti-nucléaires, et l'absence de pathologies associées de type cancérologique ou hématologique.

La présence d'anticorps antigangliosides semble être un marqueur de sensibilité aux IgIV puisque la totalité des patients ayant une positivité des anticorps antigangliosides sanguins sont répondeurs aux IgIV dans notre étude. A notre connaissance, aucune étude dans la littérature n'a observé la présence d'anticorps anti-gangliosides comme facteur de bon pronostic des PIDC. La présence d'anticorps antigangliosides est fréquente dans d'autres neuropathies démyélinisantes répondants aux IgIV telles que le syndrome de Guillain et Barré et la neuropathie multifocale à bloc de conduction (63). Ces anticorps sont dirigés contre les gangliosides présents dans la membrane nerveuse (qui sont accessibles au niveau des nœuds de Ranvier) et entrainent une nodopathie avec altération de la conduction saltatoire. On ne connait pas le mode d'action exact des IgIV sur l'auto immunité médiée par les anticorps antigangliosides. Le mécanisme d'action du traitement est générique, jouant à la fois sur le récepteur FcRɣ, sur l'interaction avec l'action du complément et sur une modulation de la balance Th1/Th2. La présence d'anticorps antigangliosides est donc un marqueur d'une auto immunité sensible au mécanisme d'action des IgIV et donc un facteur prédictif de bonne réponse au traitement.

La présence d'anticorps de type ANA est également un marqueur de bonne sensibilité aux IgIV d'après notre étude. Les ANA dans ce contexte seraient plutôt des marqueurs d'un terrain auto-immun sensible au mécanisme d'action des IgIV. A notre connaissance, aucune étude n'a observé auparavant la présence d'anticorps de type ANA comme facteur de bonne réponse des PIDC aux IgIV.

La présence d'un antécédent de pathologies associées ou de la découverte d'une pathologie associée comme marqueur de résistance aux IgIV a également été observée dans cette étude. Ces pathologies associées découvertes chez les patients présentés dans cette étude étaient essentiellement de type hématologique et cancéreux. Ces données seront discutées dans le paragraphe suivant.

Dans la littérature, plusieurs études ont suggéré d'autres facteurs pronostiques liés à la réponse aux IgIV. Ces études étaient souvent rétrospectives et n'étaient pas conçues initialement pour dégager des facteurs pronostiques de réponse au traitement. Aucun des facteurs mis en évidence n'a été confirmé par des études spécifiques prospectives.

L'étude de *Hattori et col.* menée en 2001 retrouvait comme facteur de moins bonne réponse aux immunoglobulines) la présence d'un âge de début des symptômes > 64 ans (24), la réponse au traitement étant définie par la comparaison du score de Rankin avant et après traitement. Dans notre série, il n'existait pas de différence significative concernant l'âge de début des symptômes entre les patients répondeurs ou non répondeurs aux IgIV. Cette différence pourrait être expliquée par l'utilisation d'une échelle peu sensible aux changements pour caractériser l'amélioration clinique des patients dans l'étude de *Hattori et col*. En effet, l'évaluation de l'état clinique du patient par le score de Rankin avant et après traitement n'a pas tenu compte du handicap potentiellement présent avant même le début de la PIDC (il existe une forte probabilité que les patients > 64 ans aient un score de Rankin initial plus élevé que les patients jeunes et donc moins de potentiel de récupération).

Une autre étude, menée par *Dunnigan et col.* en 2014, mettait en évidence une durée d'évolution de la PIDC plus importante chez les patients ayant une résistance aux IgIV (150). Nous n'avons pas mis en évidence d'influence du délai thérapeutique dans notre série : le délai moyen chez les patients sensibles était de 23,8 ± 25,1 mois contre 16,5 ± 22,4 mois chez les patients résistants. L'argument principal pour expliquer cette différence est l'existence d'un délai thérapeutique moyen très long dans l'étude précédente, par rapport à notre série, avec une moyenne de 8 ± 6 ans chez les patients répondeurs, et 11,9 ± 7,6 ans chez les patients résistants. La deuxième explication possible est l'existence, dans l'étude ancienne, d'une atteinte axonale associée plus importante chez les patients résistants par rapport aux patients sensibles aux IgIV, probablement en rapport avec ce délai thérapeutique prolongé. Dans notre série, à l'inverse, les patients résistants aux IgIV avaient un délai diagnostique identique aux patients sensibles aux IgIV, voire même sensiblement plus court, avec parfois un début subaigu et souvent un contexte d'une autre pathologie connue pour être associée aux PIDC.

L'étude menée par *Mygland et col.* en 2005, a observé que le mode d'installation de la PIDC et la localisation du déficit moteur étaient des facteurs associés à la sensibilité aux

traitements des PIDC (16). Les patients ayant un mode d'entrée dans la PIDC aigu ou subaigu (10 patients sur 11) étaient plus sensibles aux traitements par rapport aux patients ayant un mode d'entrée progressif (12 sur les 20 cas présentés). L'atteinte motrice proximale était liée à une meilleure sensibilité aux IgIV que l'atteinte motrice plus distale. Notre série n'a pas mis en évidence de différence concernant le mode d'installation de la PIDC entre les deux groupes de patients (résistants ou sensibles aux IgIV), même si une tendance non significative se dessinait en analyse bivariée : 26,7% des patients sensibles aux IgIV contre 41,2% des patients résistants présentaient une forme de PIDC à début aigu ou subaigu. Cependant, plusieurs différences méthodologiques par rapport à notre étude doivent être soulignées : d'une part, le choix du traitement était laissé à l'investigateur (IgIV, corticoïdes, échanges plasmatiques ou Azathioprine), et d'autre part, un classement des patients sensibles et résistants non reproductible, la sensibilité étant définie dans l'étude précédente par une amélioration du score de Rankin ≥ 1 point ou du score MRC d'au moins 1 point sur au moins un muscle. En effet, le score de Rankin est un score de handicap global, moins bien adapté à l'évaluation des PIDC que le score ONLS. De plus, l'utilisation du score MRC pour l'évaluation de l'efficacité est inadaptée, car sa reproductibilité, même intra-observateur, est médiocre et une différence d'un point sur un muscle n'est pas discriminante pour l'évaluation du handicap.

Une autre étude rétrospective s'intéressant aux facteurs prédictifs de réponse aux IgIV chez les patients PIDC naïfs de traitement, a été menée en 2015 par *Kuitwaard et col.* (13). Dans cette étude, l'absence de douleur neuropathique et l'absence de différence de sévérité de l'atteinte motrice entre les membres inférieurs et supérieurs étaient des facteurs de bonne réponse au traitement. La présence d'une gammapathie MGUS à IGM tendait à être un facteur de résistance aux IgIV. L'évaluation de la réponse aux immunoglobulines était réalisée sur le score de Rankin et une sensibilité au traitement était définie par une amélioration d'au moins un point sur ce score après une cure d'IgIV. En cas de non réponse après une cure, le patient était considéré comme résistant et un autre traitement était mis en place (corticoïdes, échanges plasmatiques, immunosuppresseur). L'évaluation de la sévérité motrice était réalisée sur le score MRC de la dorsiflexion du pied et de l'extension du poignet. Une différence ≤ 2 points était en faveur d'une atteinte motrice harmonieuse aux quatre membres. Là encore, la comparabilité de nos résultats avec cette étude est difficile à effectuer, puisque les différences méthodologiques sont importantes. En outre, il semble difficile de déterminer

une amélioration clinique d'une pathologie diffuse sur le seul testing musculaire subjectif de deux groupes musculaires.

Du point de vue électromyographique, deux études rétrospectives ont montré une association entre le nombre de critères électromyographiques présents et la bonne réponse au traitement (17,149). L'analyse du nombre de critères remplis selon les critères EFNS/PNS dans notre série n'a pas révélé de lien significatif avec la réponse au traitement en analyse bivariée : 1,7 ± 1,02 critère rempli chez les patients sensibles et 1,3 ± 1,0 critère rempli chez les patients résistants.

c) Pathologies associées et PIDC :

Notre étude a mis en évidence un lien clair entre la présence de pathologies associées (présentes dans les antécédents du patient, de façon plus ou moins récente, ou découvertes lors du bilan initial de la PIDC ou du suivi) et la présence d'une résistance au traitement par immunoglobulines intraveineuses. L'étude récente PREDICT menée par *Eftimov et col.* en 2012 (119), s'intéressant à la rémission à long terme des patients PIDC traités soit par bolus oraux de Dexaméthasone, soit par Prednisolone orale en prise quotidienne, observait des pathologies associées ou un diagnostic différentiel chez 58% des patients non répondeurs aux traitements (anomalies héréditaires type Charcot Marie Tooth (CMT) ou amylose à transthyrétine (TTR), néoplasie testiculaire, plasmocytome et MGUS). Ces résultats insistent donc sur la reprise du bilan étiologique de la PIDC chez tout patient ayant une résistance au traitement de première intention (corticoïdes ou IgIV), afin de ne pas méconnaître une pathologie sous-jacente curable ou dont le traitement et la prise en charge ultérieure sera différente d'une PIDC idiopathique. Cela fait ainsi partie des recommandations des PIDC répondant au critère C des PIDC du groupe d'étude français des PIDC (88,103).

(1) Pathologies hématologiques :

Dans la littérature, l'anomalie hématologique la plus fréquemment associée aux PIDC est la présence d'une anomalie monoclonale MGUS en immunofixation. Cette anomalie est associée dans 15 à 20% des cas de PIDC (4,106,107). Les résultats de notre série sont

concordants, avec une anomalie MGUS mise en évidence chez 11 patients (23,4%). Quatre cas sur les 17 (23,5%) patients résistants contre 7 cas sur les 30 (23,3%) patients sensibles aux IgIV présentaient une anomalie hématologique de type MGUS, sans incidence significative sur la résistance au traitement, ce qui est également retrouvé dans la littérature (4,106–108). Les patients résistants aux IgIV avec un MGUS ont globalement répondu à un autre traitement de première intention (3 patients sur 4, le dernier étant en cours de modification de traitement). Plusieurs molécules ont été testées dans les PIDC avec MGUS associée (151). Ces études étaient réalisées sur de petites populations et étaient non contrôlées. Elles ont observé que certaines molécules (Azathioprine, Rituximab, Melphalan, Fludarabine et Chlorambucil) ont permis l'amélioration de quelques patients PIDC mais les effets secondaires étaient parfois majeurs et la balance bénéfice/risque de l'emploi de ces traitements n'était donc pas toujours en leur faveur. La présence d'une anomalie de type MGUS ne doit donc pas faire entreprendre de traitement hématologique de chimiothérapie spécifique en première intention en cas de résistance aux IgIV.

Dans la littérature, il est aussi décrit des cas d'hémopathies malignes associées aux PIDC (lymphomes, myélomes, syndrome de POEMS) mais leur proportion reste inconnue (25,105,152). Dans notre série, parmi les 17 cas de patients résistants aux IgIV, il a été mis en évidence une hémopathie maligne associée à la PIDC chez 3 (17,6%) patients et le traitement spécifique de cette pathologie a permis l'amélioration de la symptomatologie. Les pathologies hématologiques diagnostiquées étaient : 1 cas de lymphome rénal, 1 cas de syndrome POEMS, 1 cas de myélome multiple. L'hémopathie maligne la plus fréquemment associée est le POEMS syndrome dont la neuropathie démyélinisante fait partie des critères majeurs obligatoires. Les études ont mis en évidence une amélioration de la neuropathie et de la lorsque la maladie est traitée par Melphalan et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (152,153). A notre connaissance, aucune étude randomisée dans la littérature ne s'est focalisée sur le traitement spécifique des PIDC associées aux hémopathies malignes. Dans les cas rapportés, le traitement entrepris est alors celui de l'hémopathie associée et il semble que le contrôle de la PIDC soit lié à celui de l'hémopathie (152,154,155). Une étude rétrospective de 13 cas de PIDC, menée par Benedetti et col en 2011, a mis en évidence une efficacité du Rituximab (utilisé seul ou en association avec les IgIV ou les corticoïdes) chez 9 patients dont 7 avait une pathologie hématologique associée (140). Cette étude suggère l'utilisation du Rituximab dans les PIDC

avec pathologies hématologiques associée en cas de résistance aux traitements de première ligne.

(2) PIDC et cancer :

Dans notre étude, 2 patients primitivement ou secondairement résistants au traitement par IgIV avaient un antécédent ou une découverte de cancer. Un patient avait un antécédent de mélanome sans anticorps antigangliosides à IgM de type GM2 (connu pour être associé aux PIDC)(109), l'autre un cancer pulmonaire à petites cellules. Un autre patient qui n'a pas bénéficié d'un traitement de première ligne s'était vu découvrir un cancer colorectal lors du bilan initial de sa PIDC et le traitement par chirurgie associée à une chimiothérapie ciblée de son cancer a permis l'amélioration des symptômes de la PIDC.

Dans la littérature, il existe plusieurs cas décrits de cancers solides liés au développement d'une PIDC paranéoplasique : mélanome, cancer pulmonaire, adénocarcinome colorectal, carcinome hépatocellulaire ou pancréatique, cancer testiculaire (105,109,121). Il n'existe pas d'étude évaluant le traitement des PIDC associées à un cancer solide. Cependant, dans les cas rapportés, le traitement des PIDC réside dans le traitement du cancer associé ou non à un traitement de première ligne des PIDC. Le seul traitement du cancer permet parfois d'améliorer les symptômes des patients mais parfois la PIDC évolue indépendamment de la pathologie associée même après traitement.

Le bilan des PIDC résistantes au traitement doit ainsi comporter la recherche de néoplasie par scanner TAP, PET scanner et recherche d'anticorps anti-onconeuronaux.

(3) Traitements et PIDC :

Dans notre étude, deux patients avaient un antécédent de maladie de Crohn, traitée par Rémicade. Un seul de ces deux patients était résistant (5.9% des cas résistant) aux IgIV et l'arrêt du Rémicade a permis la stabilisation de la PIDC. Le Rémicade ou Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 dirigé contre le facteur de nécrose tumoral humain (TNF α). Dans la littérature, sept cas de maladie de Crohn associée au développement de PIDC ont été rapportés après introduction d'anti-TNFα (156). D'autres cas de PIDC après introduction d'anti-TNFα ont été rapportés dans des contextes de polyarthrite rhumatoïde

(PR), de spondylarthrite ankylosante (SPA) et de rhumatisme psoariasique, suggérant un lien entre les anti-TNF α et la PIDC plutôt qu'entre la pathologie associée initiale (Crohn, PR, SPA, rhumatisme psoriasique) et la PIDC. Un autre argument pouvant étayer ce lien est que l'apparition de la PIDC ne serait pas corrélée à l'activité de la maladie de Crohn mais plutôt à la dose d'anti-TNF α administrée (156). Le mécanisme physiopathologique impliqué est mal connu, mais il est suggéré que les anti-TNF α diminueraient le taux d'apoptose des lymphocytes T autoréactifs et potentialiseraient le signal des récepteurs des cellules T, entraînant ainsi une augmentation de la réponse auto-immune (157). D'autres mécanismes ont été suggérés, comme par exemple un effet direct sur les terminaisons nerveuses, augmentant la réponse cellulaire T dirigée spécifiquement contre la myéline (158). Les PIDC développées sous Infliximab sont rarement sensibles aux IgIV et peuvent parfois être améliorées par la diminution voire un arrêt total du traitement (155).

Ainsi, un traitement associé doit toujours être recherché à l'interrogatoire lors du bilan de la PIDC (105). Le développement d'une PIDC sous traitement doit faire reconsidérer la prescription de ce traitement (diminution voire arrêt complet) et un traitement spécifique de PIDC ne doit être considérée qu'en complément de la diminution ou de l'arrêt du traitement supposé en cause.

(4) PIDC et maladies systémiques :

Dans notre série, neuf patients avaient une maladie auto-immune associée : quatre avaient une dysthyroïdie, trois patients avaient une maladie de Crohn traitée ou non, une patiente avait un antécédent de polyarthrite rhumatoïde et un patient avait une hémophilie acquise auto-immune découverte peu de temps avant la déclaration de la PIDC. Il n'y avait pas d'autres patients avec une maladie auto-immune évolutive dans notre série. Parmi ces 9 patients, 3 ont résistés aux IgIV et après essai d'une corticothérapie, un seul a finalement résisté (le patient présentant une maladie de Crohn sous Rémicade). Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune ont globalement une bonne sensibilité aux IgIV (60% de répondeurs) traduisant des mécanismes auto-immuns globaux, sensibles au mécanisme d'action non spécifique des IgIV. Notre étude est la première à notre connaissance qui montre que la présence d'ANA positifs (marqueurs d'auto-immunité) est un facteur prédictif de sensibilité aux IgIV. Un lien de causalité entre les maladies auto-immunes et la survenue d'une

PIDC n'est pas établi, il s'agirait plutôt d'un terrain général de susceptibilité auto-immune (105). Un dépistage des maladies auto-immunes doit faire partie du bilan initial des PIDC car ces maladies peuvent être non diagnostiquées au moment de la découverte de la PIDC et un traitement approprié peut alors être mis en place.

Concernant les pathologies systémiques, une sarcoïdose a été suspectée chez un patient avec PIDC résistante aux IgIV. Ce patient a ensuite été perdu de vue. Aucune donnée de la littérature n'évoque un possible lien entre PIDC et sarcoïdose.

(5) PIDC et diabète :

Il existe un grand débat dans la littérature concernant les patients diabétiques : des études anciennes ont initialement observé que les patients diabétiques développaient plus fréquemment des PIDC par rapport aux patients non diabétiques. Cette suspicion a récemment été écartée par de nouvelles études spécifiquement établies pour étudier le lien entre diabète et PIDC : il en résulte qu'être diabétique n'est pas un facteur de risque de PIDC (110,111). De même, les dernières études ont montré que le taux de sensibilité aux IgIV était le même chez les patients diabétiques et non diabétiques (17,110). Dans notre série, il n'existait pas de lien significatif entre résistance au traitement et présence d'un diabète en analyse bivariée. Le facteur de confusion principal dans la plupart des études est la neuropathie diabétique associée sous-jacente : en effet, d'une part, la polyneuropathie diabétique peut être pourvoyeuse d'atteintes démyélinisantes qui peut mimer une PIDC possible à l'electroneuromyogramme ; d'autre part la sévérité initiale de la neuropathie diabétique au moment du diagnostic de la PIDC est un facteur rendant difficile la certitude diagnostique (atteinte axonale souvent sévère masquant les lésions de démyélinisation surajoutées) ; enfin, l'évaluation de la sensibilité au traitement est rendue compliquée (potentiel de récupération moindre lorsqu'une atteinte axonale de polyneuropathie diabétique est surajoutée).

2. Dernières avancées dans les PIDC résistantes aux IgIV :

a) Essai thérapeutique et PIDC :

Depuis plusieurs années, les essais thérapeutiques dans les PIDC se sont tournés vers les immunothérapies chez les patients résistants ou dépendants des traitements de première ligne. De nombreuses molécules ont été testées : l'Interféron β, le Méthotrexate, l'Alemtuzumab et le Rituximab mais les cohortes sont de petites tailles et souvent les essais non en aveugle et non randomisés, ne permettant pas un niveau de preuve suffisant.

L'utilisation d'interféron β dans la PIDC était basée sur son efficacité dans la sclérose en plaque. Les différentes études menées n'ont pas permis à l'heure actuelle de démontrer une efficacité dans le traitement des PIDC (160).

Le méthotrexate a été testé dans la PIDC du fait de son action immunosuppressive et de son profil d'efficacité et de tolérance connu dans d'autres pathologies auto-immunes. Une étude, menée contre placebo, avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'adjonction de méthotrexate à la dose de 15 mg par semaine au traitement classique par IgIV ou corticoïdes oraux (112). Une efficacité était définie par une réduction ≥ 20% de la dose du traitement par IgIV ou corticoïdes. Cette étude n'a pas mis en évidence d'efficacité significative entre le méthotrexate et le placebo.

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B présentant l'antigène CD52. Une étude menée sur 7 patients a montré une amélioration chez 4 de ces patients (141). Cependant, les effets secondaires étaient importants chez 3 des 7 patients qui ont développé une pathologie auto-immune pendant le traitement (maladie de Basedow et anémie hémolytique auto-immune). La balance bénéfice-risque n'est donc pas en faveur d'un traitement par Alemtuzumab.

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre les lymphocytes B présentant l'antigène CD20. Dans une étude rétrospective menée sur 13 patients (dont 8 avaient une anomalie biologique hématologique associée), le traitement par Rituximab a

permis d'améliorer 9 patients (dont 7 avaient une anomalie biologique hématologique). L'efficacité était jugée sur la réduction d'au moins 2 points sur des échelles cliniques ou sur la réduction posologique du traitement de fond par IgIV/corticoïdes (140). La conclusion de cette étude suggère que l'utilisation du Rituximab est à considérer comme alternative thérapeutique en cas d'anomalie hématologique associée à la PIDC.

Le Rituximab a récemment été testé dans un sous-type particulier de PIDC avec anticorps anti Neurofascéine-155 et anti Contactine-1 (développé dans le paragraphe suivant).

b) De l'avancée physiopathologique à l'avancée thérapeutique : présence d'anticorps de type anti-IgG4 et traitement des PIDC :

Depuis plusieurs années, les recherches dans la physiopathologie, la clinique et le traitement des PIDC s'orientent vers le concept de nodopathie et de traitements immunosuppresseurs spécifiques dans la PIDC. Deux sous-types principaux d'anticorps anti-protéines du nœud de Ranvier ont été mis en évidence : les anticorps anti neurofascéine 155 et anti contactine 1 de type IgG4 (7,62). La présence de ces anticorps est liée à une résistance aux traitements de première intention et il existe un phénotype clinique particulier chez ces patients (20,66,71). Le phénotype clinique rattaché à la présence d'anticorps anti NF-155 est une PIDC sensitivomotrice agressive, à prédominance distale, associée à un tremblement d'action lent et handicapant et qui est résistante aux traitements de première ligne (19). Le phénotype clinique rattaché à la présence d'anticorps anti contactine-1 est celui d'une PIDC débutant après 60 ans, à prédominance motrice avec atteinte axonale précoce et avec une résistance aux traitements de première intention (19).

L'étude de *Querol et col.*, a été menée en 2015 sur une série de patient PIDC résistantes aux traitements de première intention et ayant des anticorps anti-IgG4 dirigés contre les nœuds de Ranvier (anticorps anti Neurofascéine 155 et anti contactine 1). Cette étude observait une bonne sensibilité du traitement par Rituximab dans ce sous-type de PIDC avec une amélioration des scores ONLS et R-ODS chez les 3 patients traités (139). Le rationnel de l'utilisation du Rituximab comme traitement de ce sous-type de PIDC provenait de l'efficacité validée de l'utilisation de ce traitement dans d'autres types de pathologies auto-immune médiées par des anticorps de sous-type IgG4 (myasthénie à anticorps anti tyrosine kinase spécifique anti-muscle (anti-MUSK), pemphigus vulgaire et néphropathie idiopathique à

anticorps anti récepteur de la phospholipase A2 membranaire de type M (PLA2R)). L'amélioration clinique était inversement corrélée à la sévérité de l'atteinte axonale initiale, et ce, même pour un patient qui avait une PIDC qui évoluait depuis plus de 15 ans avec atteinte axonale majeure, dont les scores ONLS et R-ODS se sont sensiblement améliorés (-1 point pour le score ONLS et +5 points pour le score R-ODS). Cette étude a également observé une chute du taux d'anticorps IgG4 (anti neurofascéine 155 ou anti contactine 1) sous traitement bien conduit, permettant un monitorage de l'activité de la maladie et l'adaptation de la posologie du traitement.

L'hypothèse physiopathologique de la résistance aux IgIV des patients ayant des anticorps anti-IgG4 est que cette sous-classe d'anticorps a des propriétés différentes des autres IgG (42). Ces anticorps ont une faible affinité pour la fraction C1q du complément et pour les FcRɣ. Ces anticorps ont donc un faible pouvoir d'activation de l'immunité cellulaire et du complément et ils n'entrainent qu'une faible réaction inflammatoire. Le rôle des IgIV serait donc limité puisque la physiopathologie de ces anticorps passe par une autre voie que celle de l'activation de l'immunité cellulaire et du complément (voie principale d'action des IgIV).

3. Limites de l'étude :

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord son caractère rétrospectif avec un recueil a postériori des données cliniques, biologiques et EMG, qui entraine de possibles biais de classement. L'évaluation rétrospective du score ONLS a pu être également source de biais, mais les données cliniques des dossiers étaient suffisamment solides et détaillées pour calculer un score fiable et reproductible. En outre, le caractère systématique des examens électromyographiques effectués dans les mêmes conditions techniques et de façon standardisée assure la comparabilité des données ENMG.

A cause du caractère rétrospectif, un certain nombre de données manquantes a pu entrainer un biais statistique. Cependant seuls les examens biologiques avaient des données manquantes et le pourcentage de données manquantes variait alors entre 5 et 15% pour la plupart de ces données. Seul le dosage des antigangliosides est manquant dans près de 30% des cas. L'inclusion des cas dans notre cohorte a débuté en 1982 et le dosage des anticorps

antigangliosides en routine n'est apparu que dans les années 90, ce qui peut expliquer cet important pourcentage de données manquantes.

Le caractère monocentrique et le petit effectif de population (47 patients) ont pu également entrainer un manque de puissance statistique. Cependant, les PIDC sont rares et il est difficile d'obtenir et de suivre de grosses cohortes monocentriques de manière prospective. Notre effectif de 47 patients est donc tout à fait comparable aux effectifs des cohortes monocentriques publiées.

L'inclusion des patients ayant été pris en charge et diagnostiqués depuis 1982 a pu également entrainer des biais de traitement, puisque les connaissances concernant la PIDC ont évolué et des recommandations de diagnostic et de traitement ont vu le jour au cours de la période d'inclusion.

D. Conclusion :

Trois facteurs indépendants prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique aux immunoglobulines intraveineuses chez les patients ayant une polyradiculonévrite démyélinisante chronique définie selon les critères du groupe d'étude européen des polyradiculonévrites démyélinisantes ont été mis en évidence dans cette étude : la présence d'anticorps antigangliosides, d'anticorps antinucléaires, et l'absence de pathologie associée (hématologique ou carcinologique en particulier). En revanche, aucune donnée électroneuromyographique n'a permis de prédire la réponse thérapeutique aux immunoglobulines intraveneuses. Ainsi, il semble qu'aucun profil électromyographique, même s'il existe une dégénérescence axonale, ne peut orienter la prise en charge thérapeutique.

Toute résistance, primitive ou secondaire, des polyradiculonévrites chroniques inflammatoires démyélinisantes aux immunoglobulines intraveineuses doit donc faire suspecter une pathologie associée. En cas de résistance, un bilan complémentaire approfondi doit être réalisé voire renouvelé, et ce, même à distance du diagnostic puisque la polyradiculonévrite peut précéder les anomalies systémiques. Ce bilan doit rechercher essentiellement les pathologies hématologiques (lymphomes, myélome, plasmocytome, syndrome de polyneuropathie organomégalie endocrinopathie gammapathie monoclonale et lésion cutanée) et carcinologiques (cancers solides). Aucun profil clinique ou électroneuromyographique spécifique des polyradiculonévrites chroniques associées à des maladies hématologiques ou cancéreuses ne peut orienter ce bilan. Le traitement repose alors, dans ces cas, sur le traitement de la pathologie découverte.

L'enjeu thérapeutique réside dans l'investigation des polyradiculonévrites chroniques résistantes aux immunoglobulines intraveineuses sans pathologie associée. La physiopathologie de ces polyradiculonévrites chroniques résistantes doit être mieux comprise afin de dégager des sous-groupes de patients ayant une polyradiculonévrite résistante aux immunoglobulines, le but étant de mettre en place un traitement efficace spécifique de chacun des sous-types de polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques.

Le Président du jury,

M. GIROUD

26-8-2016

Professeur Maurice GIROUD
NEUROLOGUE
N° 21/011842
CHU - 3OCAGE CENTRAL
14 rue Paul Gaffarel
21079 DIJON Cedex

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 26 Août 2016

Le Doyen

P. F. HUET

III. Bibliographie :

1. Kusumi M, Nakashima K, Nakayama H, Takahashi K. Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. Psychiatry Clin Neurosci. juin 1995;49(3):169‑74.

2. Hafsteinsdottir B, Olafsson E. Incidence and Natural History of Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Population-Based Study in Iceland. Eur Neurol. 2016;75(5‑6):263‑8.

3. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology. 7 juill 2009;73(1):39‑45.

4. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc. nov 1975;50(11):621‑37.

5. Querol L, Illa I. Paranodal and other autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: Curr Opin Neurol. oct 2015;28(5):474‑9.

6. Manso C, Querol L, Mekaouche M, Illa I, Devaux JJ. Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects. Brain. juin 2016;139(6):1700‑12.

7. Svahn J, Antoine J-C, Camdessanché J-P. Pathophysiology and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies. Rev Neurol (Paris). déc 2014;170(12):808‑17.

8. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. 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 Peripher: EFNS/PNS CIDP guideline - first revision. Eur J Neurol. mars 2010;17(3):356‑63.

9. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma Exchange in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. N Engl J Med. 20 févr 1986;314(8):461‑5.

10. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. août 2001;50(2):195‑201.

11. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain J Neurol. août 1996;119 (Pt 4):1067‑77.

12. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. juin 2012;11(6):493‑502.

13. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, Venance SL, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin response in treatment-nai ve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 déc 2015;86(12):1331‑6.

14. Nobile-Orazio E. Treatment dependence in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: is it related to disease phenotype or to the therapy used? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 août 2014;85(8):829‑829.

15. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, Koutlidis R, Ayrignac X, Musset L, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. mars 2010;15(1):50‑6.

16. Mygland, Monstad P, Vedeler C. Onset and course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve. mai 2005;31(5):589‑93.

17. Abraham A, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Treatment responsiveness in CIDP patients with diabetes is associated with unique electrophysiological characteristics, and not with common criteria for CIDP. Expert Rev Clin Immunol. 3 avr 2015;11(4):537‑46.

18. Bouchard C, Lacroix C, Planté V, Adams D, Chedru F, Guglielmi JM, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. févr 1999;52(3):498‑503.

19. Querol L, Illa I. Paranodal and other autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: Curr Opin Neurol. oct 2015;28(5):474‑9.

20. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. J Neurol Neurosurg Psychiatry. nov 2015;86(11):1186‑95.

21. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. 1 mars 2016;86(9):800‑7.

22. Kuwabara S, Isose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in ‘typical’ and ‘atypical’ chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2015;86(10):1054‑9.

23. Maisonobe T, Chassande B, Vérin M, Jouni M, Léger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. juill 1996;61(1):36‑42.

24. Hattori N, Misu K, Koike H, Ichimura M, Nagamatsu M, Hirayama M, et al. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Sci. 15 févr 2001;184(1):57‑63.

25. Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Rev Médecine Interne. juin 2010;31(6):411‑6.

26. Chio A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 déc 2007;78(12):1349‑53.

27. Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, Bankart J, Gosalakkal JA. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: Study of a UK population. Muscle Nerve. avr 2009;39(4):432‑8.

28. Winer J, Hughes S, Cooper J, Ben-Smith A, Savage C. gamma delta T cells infiltrating sensory nerve biopsies from patients with inflammatory neuropathy. J Neurol. mai 2002;249(5):616‑21.

29. Spies JM, Westland KW, Bonner JG, Pollard JD. Intraneural activated T cells cause focal breakdown of the blood-nerve barrier. Brain J Neurol. août 1995;118 (Pt 4):857‑68.

30. Brosnan JV, King RH, Thomas PK, Craggs RI. Disease patterns in experimental allergic neuritis (EAN) in the Lewis rat. Is EAN a good model for the Guillain-Barré syndrome? J Neurol Sci. déc 1988;88(1‑3):261‑76.

31. Hahn AF, Gilbert JJ, Feasby TE. Passive transfer of demyelination by experimental allergic neuritis serum. Acta Neuropathol (Berl). 1980;49(3):169‑76.

32. Vital C, Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Fontan D, Barat M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. Ultrastruct Pathol. déc 2000;24(6):363‑9.

33. Yu S, Chen Z, Mix E, Zhu S-W, Winblad B, Ljunggren H-G, et al. Neutralizing antibodies to IL-18 ameliorate experimental autoimmune neuritis by counter-regulation of autoreactive Th1 responses to peripheral myelin antigen. J Neuropathol Exp Neurol. juill 2002;61(7):614‑22.

34. Bao L, Lindgren JU, Zhu Y u, Ljunggren H-G, Zhu J. Exogenous soluble tumor necrosis factor receptor type I ameliorates murine experimental autoimmune neuritis. Neurobiol Dis. févr 2003;12(1):73‑81.

35. Dalakas MC. Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. Biochim Biophys Acta. avr 2015;1852(4):658‑66.

36. Rajabally YA, Wong SL, Kearney DA. Immunoglobulin G level variations in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clues for future treatment regimens? J Neurol. août 2013;260(8):2052‑6.

37. van Doorn PA, Kuitwaard K, Jacobs BC. Serum IgG levels as biomarkers for optimizing IVIg therapy in CIDP. J Peripher Nerv Syst. juin 2011;16:38‑40.

38. Taylor WA, Hughes RA. T lymphocyte activation antigens in Guillain-Barré syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neuroimmunol. sept 1989;24(1‑2):33‑9.

39. Mei F-J, Ishizu T, Murai H, Osoegawa M, Minohara M, Zhang K-N, et al. Th1 shift in CIDP versus Th2 shift in vasculitic neuropathy in CSF. J Neurol Sci. janv 2005;228(1):75‑85.

40. Madia F, Frisullo G, Nociti V, Conte A, Luigetti M, Grande AD, et al. pSTAT1, pSTAT3, and T-bet as markers of disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. juin 2009;14(2):107‑17.

41. Press R, Pashenkov M, Jin JP, Link H. Aberrated levels of cerebrospinal fluid chemokines in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Clin Immunol. juill 2003;23(4):259‑67.

42. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. J Neurol Neurosurg Psychiatry. sept 2015;86(9):973‑85.

43. Kuwabara S, Nakajima M, Matsuda S, Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinative foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. avr 1997;48(4):874‑7.

44. Schmidt B, Toyka KV, Kiefer R, Full J, Hartung HP, Pollard J. Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. Muscle Nerve. avr 1996;19(4):474‑87.

45. Schneider-Hohendorf T, Schwab N, Uceyler N, Gobel K, Sommer C, Wiendl H. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology. 7 févr 2012;78(6):402‑8.

46. Franssen H, Straver DCG. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies--Part II: Neurology. Muscle Nerve. janv 2014;49(1):4‑20.

47. Heininger K, Liebert UG, Toyka KV, Haneveld FT, Schwendemann G, Kolb-Bachofen V, et al. Chronic inflammatory polyneuropathy. Reduction of nerve conduction velocities in monkeys by systemic passive transfer of immunoglobulin G. J Neurol Sci. oct 1984;66(1):1‑14.

48. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. Ann Neurol. juin 2000;47(6):765‑75.

49. Zhu J, Pelidou SH, Deretzi G, Levi M, Mix E, van der Meide P, et al. P0 glycoprotein peptides 56-71 and 180-199 dose-dependently induce acute and chronic experimental autoimmune neuritis in Lewis rats associated with epitope spreading. J Neuroimmunol. 1 mars 2001;114(1‑2):99‑106.

50. Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, Pollard JD. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. sept 2001;50(3):286‑92.

51. Allen D, Giannopoulos K, Gray I, Gregson N, Makowska A, Pritchard J, et al. Antibodies to peripheral nerve myelin proteins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. juin 2005;10(2):174‑80.

52. Faivre-Sarrailh C, Devaux JJ. Neuro-glial interactions at the nodes of Ranvier: implication in health and diseases. Front Cell Neurosci [Internet]. 2013 [cité 23 juill 2016];7. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2013.00196/abstract

53. Kwa MSG, van Schaik IN, De Jonge RR, Brand A, Kalaydjieva L, van Belzen N, et al. Autoimmunoreactivity to Schwann cells in patients with inflammatory neuropathies. Brain J Neurol. févr 2003;126(Pt 2):361‑75.

54. Rasband MN. Composition, assembly, and maintenance of excitable membrane domains in myelinated axons. Semin Cell Dev Biol. avr 2011;22(2):178‑84.

55. Amor V, Feinberg K, Eshed-Eisenbach Y, Vainshtein A, Frechter S, Grumet M, et al. Long-Term Maintenance of Na+ Channels at Nodes of Ranvier Depends on Glial Contact Mediated by Gliomedin and NrCAM. J Neurosci. 9 avr 2014;34(15):5089‑98.

56. Salzer JL, Brophy PJ, Peles E. Molecular domains of myelinated axons in the peripheral nervous system. Glia. 1 nov 2008;56(14):1532‑40.

57. Thaxton C, Pillai AM, Pribisko AL, Labasque M, Dupree JL, Faivre-Sarrailh C, et al. In Vivo Deletion of Immunoglobulin Domains 5 and 6 in Neurofascin (Nfasc) Reveals Domain-Specific Requirements in Myelinated Axons. J Neurosci. 7 avr 2010;30(14):4868‑76.

58. Boyle ME, Berglund EO, Murai KK, Weber L, Peles E, Ranscht B. Contactin orchestrates assembly of the septate-like junctions at the paranode in myelinated peripheral nerve. Neuron. mai 2001;30(2):385‑97.

59. Pollard JD, Armati PJ. CIDP - the relevance of recent advances in Schwann cell/axonal neurobiology. J Peripher Nerv Syst. mars 2011;16(1):15‑23.

60. Gong Y, Tagawa Y, Lunn MPT, Laroy W, Heffer-Lauc M, Li CY, et al. Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. Brain J Neurol. nov 2002;125(Pt 11):2491‑506.

61. 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.

62. 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.

63. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. The Lancet. nov 2005;366(9497):1653‑66.

64. Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, Williams KR, Hales K, Woolley DR, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. J Exp Med. 1 oct 2007;204(10):2363‑72.

65. Davis JQ, Lambert S, Bennett V. Molecular composition of the node of Ranvier: identification of ankyrin-binding cell adhesion molecules neurofascin (mucin+/third FNIII domain-) and NrCAM at nodal axon segments. J Cell Biol. déc 1996;135(5):1355‑67.

66. 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.

67. Devaux JJ, Odaka M, Yuki N. Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barré syndrome. J Peripher Nerv Syst. mars 2012;17(1):62‑71.

68. Lonigro A, Devaux JJ. Disruption of neurofascin and gliomedin at nodes of Ranvier precedes demyelination in experimental allergic neuritis. Brain. 11 nov 2008;132(1):260‑73.

69. Ng JKM, Malotka J, Kawakami N, Derfuss T, Khademi M, Olsson T, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. Neurology. 4 déc 2012;79(23):2241‑8.

70. Pillai AM, Thaxton C, Pribisko AL, Cheng J-G, Dupree JL, Bhat MA. Spatiotemporal ablation of myelinating glia-specific *neurofascin* (Nfasc ^{NF155}) in mice reveals gradual loss of paranodal axoglial junctions and concomitant disorganization of axonal domains. J Neurosci Res. juin 2009;87(8):1773‑93.

71. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol. mars 2013;73(3):370‑80.

72. Labasque M, Hivert B, Nogales-Gadea G, Querol L, Illa I, Faivre-Sarrailh C. Specific Contactin *N* -Glycans Are Implicated in Neurofascin Binding and Autoimmune Targeting in Peripheral Neuropathies. J Biol Chem. 14 mars 2014;289(11):7907‑18.

73. Vallat J-M, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. Lancet Neurol. avr 2010;9(4):402‑12.

74. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology. mai 1991;41(5):617‑8.

75. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. Arch Neurol. août 1989;46(8):878‑84.

76. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology. févr 1997;48(2):321‑8.

77. Léger J-M. [Historical evolution of the concept of chronic polyradiculoneuropathy]. Rev Neurol (Paris). avr 2006;162(4):515‑7.

78. Azulay JP, Pouget J, Pellissier JF, Blin O, Serratrice G. [Chronic polyradiculoneuritis. 25 cases]. Rev Neurol (Paris). 1992;148(12):752‑61.

79. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi G, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol. sept 2001;248(9):772‑7.

80. van Dijk GW, Notermans NC, Franssen H, Wokke JH. Development of weakness in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and only sensory symptoms at presentation: a long-term follow-up study. J Neurol. déc 1999;246(12):1134‑9.

81. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJB. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. Neurology. 9 nov 2004;63(9):1662‑9.

82. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. Neurology. sept 1982;32(9):958‑64.

83. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, Katz JS, Nations SP, Jackson CE, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. Muscle Nerve. mai 1999;22(5):560‑6.

84. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. Muscle Nerve. févr 2009;39(2):206‑20.

85. Viala K. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. Brain. 2 août 2004;127(9):2010‑7.

86. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. Neurology. 8 févr 2000;54(3):615‑20.

87. Larue S, Bombelli F, Viala K, Neil J, Maisonobe T, Bouche P, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases: Non anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP. Eur J Neurol. juin 2011;18(6):899‑905.

88. Antoine JC, Azulay JP, Bouche P, Créange A, Fournier E, Gallouedec G, et al. [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic strategy. Guidelines of the French CIDP study group]. Rev Neurol (Paris). oct 2005;161(10):988‑96.

89. Attarian S, Azulay JP, Boucraut J, Escande N, Pouget J. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. mars 2001;112(3):457‑63.

90. Rajabally YA, Narasimhan M. The value of sensory electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. sept 2007;118(9):1999‑2004.

91. Bragg JA, Benatar MG. Sensory nerve conduction slowing is a specific marker for CIDP. Muscle Nerve. déc 2008;38(6):1599‑603.

92. 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. J Peripher Nerv Syst. sept 2005;10(3):220‑8.

93. Duggins AJ, McLeod JG, Pollard JD, Davies L, Yang F, Thompson EO, et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain J Neurol. juill 1999;122 (Pt 7):1383‑90.

94. Goldstein JM, Parks BJ, Mayer PL, Kim JH, Sze G, Miller RG. Nerve root hypertrophy as the cause of lumbar stenosis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve. juill 1996;19(7):892‑6.

95. Van den Bergh PYK, Rajabally YA. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Presse Médicale. juin 2013;42(6):e203‑15.

96. Adachi Y, Sato N, Okamoto T, Sasaki M, Komaki H, Yamashita F, et al. Brachial and lumbar plexuses in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI assessment including apparent diffusion coefficient. Neuroradiology. janv 2011;53(1):3‑11.

97. Mauermann ML, Amrami KK, Kuntz NL, Spinner RJ, Dyck PJ, Bosch EP, et al. Longitudinal study of intraneural perineurioma--a benign, focal hypertrophic neuropathy of youth. Brain. 1 août 2009;132(8):2265‑76.

98. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, et al. Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:79‑90.

99. Devic P, Petiot P, Mauguiere F. Diagnostic utility of somatosensory evoked potentials in chronic polyradiculopathy without electrodiagnostic signs of peripheral demyelination: SSEPs in Atypical CIDP. Muscle Nerve. janv 2016;53(1):78‑83.

100. Salhi H, Corcia P, Remer S, Praline J. Somatosensory Evoked Potentials in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: J Clin Neurophysiol. juin 2014;31(3):241‑5.

101. Verschueren A. [Immune-mediated neuropathies: indications and value of nerve biopsy]. Rev Neurol (Paris). sept 2007;163 Spec No 1:3S58-60.

102. Dalakas MC. Advances in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: disease variants and inflammatory response mediators and modifiers. Curr Opin Neurol. août 1999;12(4):403‑9.

103. The French CIDP Study Group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Postgrad Med J. 1 juill 2008;84(993):378‑81.

104. Gorson KC, Ropper AH. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): A Review of Clinical Syndromes and Treatment Approaches in Clinical Practice. J Clin Neuromuscul Dis. juin 2003;4(4):174‑89.

105. Gorson KC, Katz J. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Neurol Clin. mai 2013;31(2):511‑32.

106. Gorson KC. Clinical features, evaluation, and treatment of patients with polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). J Clin Apheresis. 1999;14(3):149‑53.

107. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. Nat Rev Neurol. 16 août 2011;7(9):507‑17.

108. Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung H-P. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. N Engl J Med. 31 mars 2005;352(13):1343‑56.

109. Weiss MD, Luciano CA, Semino-Mora C, Dalakas MC, Quarles RH. Molecular mimicry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and melanoma. Neurology. déc 1998;51(6):1738‑41.

110. Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, Martinez-Arizala A, Bradley WG. Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. Arch Neurol. mai 2002;59(5):751‑7.

111. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Muscle Nerve. mars 2001;24(3):311‑24.

112. Hughes RA, Mehndiratta MM. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 18 juill 2016]. Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002062.pub3

113. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD001797.

114. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(8):CD003906.

115. Vanhoutte EK, Faber CG, Merkies ISJ. 196th ENMC international workshop: Outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies 8–10 February 2013, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. nov 2013;23(11):924‑33.

116. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology. 25

janv 2011;76(4):337‑45.

117. Draak THP, Vanhoutte EK, van Nes SI, Gorson KC, Van der Pol WL, Notermans NC, et al. Changing outcome in inflammatory neuropathies: Rasch-comparative responsiveness. Neurology. 2 déc 2014;83(23):2124‑32.

118. Kashiwamura Y, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Haruki H, Maeda T, et al. Hydrocortisone Enhances the Function of the Blood-Nerve Barrier Through the Up-Regulation of Claudin-5. Neurochem Res. mai 2011;36(5):849‑55.

119. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol. mars 2010;9(3):245‑53.

120. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. Ann Neurol. févr 1982;11(2):136‑41.

121. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN, On behalf of the PREDICT study group, et al. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. Neurology. 3 avr 2012;78(14):1079‑84.

122. page80-l3.11.igiv.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2016]. Disponible sur: http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.11.igiv.pdf

123. van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, Mulder PG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. Arch Neurol. févr 1991;48(2):217‑20.

124. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology. 27 févr 2001;56(4):445‑9.

125. Van Schaik IN, Winer JB, De Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001797.

126. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. févr 2008;7(2):136‑44.

127. Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. J Peripher Nerv Syst. juin 2011;16(2):150‑2.

128. Markvardsen LH, Debost J-C, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. mai 2013;20(5):836‑42.

129. on behalf of the PATH study group, van Schaik IN, van Geloven N, Bril V, Hartung H-P, Lewis RA, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled

trial. Trials [Internet]. déc 2016 [cité 31 juill 2016];17(1). Disponible sur: http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1466-2

130. Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, Campbell K, Assasi N, Tarride J-E, et al. Cost-utility of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) compared with corticosteroids for the treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Canada. Cost Eff Resour Alloc. 2010;8(1):14.

131. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. déc 1994;36(6):838‑45.

132. Azulay J-P, Puget S, Goulamhoussen N, Pouget J. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des polyradiculonévrites chroniques : résultats d'une enquête d'opinion française. Rev Neurol (Paris). déc 2008;164(12):1035‑43.

133. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009: Neuropathic pain assessment. Eur J Neurol. août 2010;17(8):1010‑8.

134. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy With High-Dose Intermittent Intravenous Methylprednisolone. Arch Neurol. 1 févr 2005;62(2):249.

135. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. Neurology. août 1985;35(8):1173‑6.

136. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. Lancet Neurol. févr 2009;8(2):158‑64.

137. Hughes RAC, Gorson KC, Cros D, Griffin J, Pollard J, Vallat J-M, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology. 23 févr 2010;74(8):651‑7.

138. Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, Falcone Y, Antonini G, Benedetti L, et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis: The effect of immunosuppressive treatment in patients with CIDP. Eur J Neurol. déc 2011;18(12):1417‑21.

139. 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 Neuroinflammation. oct 2015;2(5):e149.

140. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, Fazio R, Paolasso I, Comi C, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 mars 2011;82(3):306‑8.

141. Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, Cossburn MD, Reilly MM, Krishnan A, et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol. juin 2010;257(6):913‑9.

142. Vallat J-M, Mathis S, Ghorab K, Milor M-A, Richard L, Magy L. Natalizumab as a Disease-Modifying Therapy in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy - A Report of Three Cases. Eur Neurol. 29 avr 2015;73(5‑6):294‑302.

143. Press R, Askmark H, Svenningsson A, Andersen O, Axelson HW, Stromberg U, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation: a viable treatment option for CIDP. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 juin 2014;85(6):618‑24.

144. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The effect of immune therapies in CIDP patients. Eur J Neurol. févr 2010;17(2):289‑94.

145. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. Brain J Neurol. avr 1995;118 (Pt 2):359‑68.

146. Sghirlanzoni A, Solari A, Ciano C, Mariotti C, Fallica E, Pareyson D. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: long-term course and treatment of 60 patients. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. févr 2000;21(1):31‑7.

147. 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. déc 2010;15(4):326‑33.

148. Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, et al. Comparison of diabetes patients with « demyelinating » diabetic sensorimotor polyneuropathy to those diagnosed with CIDP. Brain Behav. nov 2013;3(6):656‑63.

149. Cocito D, Chio A, Tavella A, Poglio F, Paolasso I, Ciaramitaro P, et al. Treatment response and electrophysiological criteria in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Eur J Neurol. juin 2006;13(6):669‑70.

150. Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Barnett C, Perkins BA, et al. The Characteristics of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in Patients with and without Diabetes – An Observational Study. Sommer C, éditeur. PLoS ONE. 19 févr 2014;9(2):e89344.

151. Rison RA, Beydoun SR. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. BMC Neurol [Internet]. déc 2016 [cité 27 août 2016];16(1). Disponible sur: http://www.biomedcentral.com/1471-2377/16/13

152. Adams D. Revue de la littérature récente sur les neuropathies périphériques : actualités thérapeutiques. Rev Neurol (Paris). déc 2013;169(12):1004‑9.

153. Karam C, Klein CJ, Dispenzieri A, Dyck PJB, Mandrekar J, D'Souza A, et al. Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology. 12 mai 2015;84(19):1981‑7.

154. Lahoria R, Karam C, Dispenzieri A, Dyck PJB. Clinical Reasoning: A 40-year-old man with CIDP-like illness resistant to treatment. Neurology. 3 sept 2013;81(10):e65‑70.

155. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].

Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 27 août 2016]. Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006828.pub3

156. Kamel AY. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Following Anti-TNF-α Therapy With Infliximab for Crohn's Disease. ACG Case Rep J. 15 avr 2016;3(3):187‑9.

157. Cope AP, Liblau RS, Yang XD, Congia M, Laudanna C, Schreiber RD, et al. Chronic tumor necrosis factor alters T cell responses by attenuating T cell receptor signaling. J Exp Med. 5 mai 1997;185(9):1573‑84.

158. Tsang RS, Valdivieso-Garcia A. Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. Expert Rev Anti Infect Ther. déc 2003;1(4):597‑608.

159. Shin I-SJ, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. Arthritis Rheum. mai 2006;54(5):1429‑34.

160. Léger J-M, Guimarães-Costa R, Muntean C. Immunotherapy in Peripheral Neuropathies. Neurotherapeutics. janv 2016;13(1):96‑107.

IV. Annexes :

Annexe 1 : Signes cliniques évocateurs de PIDC selon l'EFNS/PNS :

A. CIDP typique

Déficit moteur et sensitif symétrique

Proximal et distal

Touchant les 4 membres

Evolution : progressive ou par poussées

Apparition en plus de 2 mois

Hypo ou aréflexie tendineuse

Possible atteinte des nerfs crâniens

B. CIDP atypique

Distale

Motrice pure

Sensitive pure

Asymétrique ou syndrome de Lewis et Sumner

Atteinte centrale associée

Focale : atteinte plexique

Autres signes évocateurs de PIDC :

Atteinte des membres supérieurs simultanée ou survenue rapide (<6 mois) après les membres inférieurs

Atteinte du segment proximal simultanée ou de survenue rapide (<6mois) après l''atteinte distale

Début de la symptomatologie aux membres supérieurs

Atteinte du tronc ou des nerfs crâniens

Aréflexie généralisée

Ataxie proprioceptive

Paralysie plus importante que l''amyotrophie

Déficit moteur prédominant sur l''atteinte sensitive

Evolution par poussées, notion de rechutes

Age jeune et pas de cause déterminée

Annexe 2 : Modalités de l'examen électroneuromyographique recommandées par le groupe d'étude français des PIDC :

Conduction motrice

1. Exploration des nerfs moteurs

L'examen est effectué avec des électrodes de surface monopolaires (électrode active sur le point moteur et électrode de référence sur le tendon). Il doit au minimum comporter l'étude de trois nerfs aux membres supérieurs et deux nerfs aux membres inférieurs.

Les stimulations sont faites à l'aide d'une électrode de surface bipolaire, sauf pour les stimulations au point d'Erb et au creux poplité, où une stimulation monopolaire est utilisée.

Un contrôle de la température cutanée est nécessaire pour s'affranchir d'un ralentissement artificiel des vitesses de conduction et allongement des ondes F.

Les nerfs étudiés, le site de recueil et les sites de stimulations pour chacun d'entre eux sont les suivants :

– nerf médian : recueil sur le muscle abducteur du pouce — stimulation au poignet et au coude (la stimulation axillaire peut être proposée si besoin ; des précautions d'interprétation sont nécessaires notamment sur la forme du potentiel en raison de l'activation possible du nerf ulnaire) ;

– nerf cubital (nerf ulnaire) : recueil sur le muscle abducteur du V — stimulation au poignet, en dessous coude, au-dessous du coude (3 cm au-dessus de l'épicondyle), en axillaire et au point d'Erb (stimulation monopolaire). En cas de bloc de conduction à l'avantbras, la présence d'une anastomose de Martin-Grüber doit être considérée *(Fig. 1)* ;

– nerf SPE (nerf fibulaire commun) : recueil sur le muscle pédieux — stimulation à la cheville, sous le col et au-dessus du col du péroné ;

– nerf SPI (nerf tibial postérieur) : recueil sur l'abducteur du gros orteil — stimulation rétro-malléolaire interne et au creux poplité (stimulation monopolaire). Des précautions d'interprétation sont nécessaires en cas de bloc de conduction en raison d'une possible dispersion physiologique de la réponse).

2. Paramètres étudiés

a) Latence distale exprimée en ms.

b) Vitesse de conduction exprimée en m.s–1.

c) Index de latence terminale (ILT) : rapport entre la vitesse de conduction distale et la vitesse plus proximale. Exemple ILT du nerf médian : rapport entre la vitesse distale (poignet-court abducteur du pouce sur une distance fixe de 6 cm) et la vitesse à l'avant-bras.

Ce rapport, chez le sujet normal est de 0,34. Lorsque ce rapport est inférieur à 0,34 la démyélinisation est à prédominance distale ; lorsqu'il est supérieur à 0,34, la démyélinisation est plus proximale.

d) Potentiel global d'action musculaire :

– mesure de l'amplitude du pic négatif en mV ;
– mesure de la surface du pic négatif (mesure de la totalité du potentiel si potentiel polyphasique (plusieurs pics négatifs) en mV.ms ;
– mesure de la durée du pic négatif en ms.

e) Ondes F :

– étude globale de l'onde F ;
– mesure de la latence minimale de l'onde F par stimulation distale ;
– pas d'inversion de l'électrode de stimulation ;
– au moins dix stimulations par nerf ou exploration de la vitesse proximale *(Fig. 2)*:
• aux membres supérieurs : stimulation au coude/recueil sur l'abducteur du V/Mesure de distance : bras à 30 ° d'abduction la distance point de stimulation-épineuse C7.
• aux membres inférieurs : stimulation au creux poplité/recueil sur l'abducteur du gros orteil/estimation de distance : taille du sujet × 0,8.

Conduction sensitive

1. Exploration des nerfs sensitifs

Le recueil des potentiels sensitifs est réalisé avec des électrodes de surface bipolaires. La stimulation est effectuée à l'aide d'une électrode de surface bipolaire.
Les nerfs étudiés sont :
– par stimulation ortho ou antidromique :
• nerf médian : stimulation ou recueil au IIe doigt, stimulation ou recueil au poignet ;
• nerf cubital (ulnaire) : stimulation ou recueil au Ve doigt, stimulation ou recueil au poignet ;
– par stimulation antidromique :
• nerf radial : recueil au 1er espace interosseux ;
• nerf musculo-cutané (fibulaire superficiel) ;
• nerf saphène externe (sural).

2. Paramètres étudiés

La latence mesurée au début du potentiel, exprimée en ms.
La durée du potentiel négatif, exprimée en ms.
L'amplitude mesurée pic à pic, exprimée en µV.
La vitesse de conduction (distance entre point de stimulation et la cathode), exprimée en m.s –1.

Électromyographie

Détection avec une aiguille électrode.
Muscles étudiés : 1er interosseux dorsal, des deux côtés ; extenseur commun des doigts, d'un côté ; jambier antérieur (tibial antérieur), des deux côtés ; quadriceps, d'un côté ; deltoïde, d'un côté.
Paramètres étudiés : étude de l'activité au repos ; étude de l'activité à l'effort.

Techniques complémentaires

Étude des potentiels évoqués somesthésiques, utile dans les formes cliniquement sensitives sans altération significative des potentiel sensitifs distaux.

Recherche de blocs de conductions par appareil digitimer, utile dans les formes limitées à une atteinte proximale ce qui nécessite un équipement particulier.

Annexe 3 : Critères diagnostiques électroneuromyographiques de PIDC selon l'EFNS/PNS :

Table 1. Electrodiagnostic criteria.

(1) Definite: at least one of the following
  (a) Motor distal latency prolongation ≥50% above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or
  (b) Reduction of motor conduction velocity ≥30% below LLN in two nerves, or
  (c) Prolongation of F-wave latency ≥30% above ULN in two nerves (≥50% if amplitude of distal negative peak CMAP <80% of LLN values), or
  (d) Absence of F-waves in two nerves if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes ≥20% of LLN + ≥1 other demyelinating parameter[a] in ≥1 other nerve, or
  (e) Partial motor conduction block: ≥50% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP ≥ 20% of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥1 other demyelinating parameter[a] in ≥1 other nerve, or
  (f) Abnormal temporal dispersion (>30% duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP) in ≥2 nerves, or
  (g) Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in ≥1 nerve (median ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peroneal ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms)[b] + ≥1 other demyelinating parameter[a] in ≥1 other nerve
(2) Probable
  ≥30% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, excluding the posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP ≥ 20% of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥1 other demyelinating parameter[a] in ≥1 other nerve
(3) Possible
  As in (1) but in only one nerve
  To apply these criteria, the median, ulnar (stimulated below the elbow), peroneal (stimulated below the fibular head), and tibial nerves on one side are tested. If criteria are not fulfilled, the same nerves are tested at the other side, and/or the ulnar and median nerves are stimulated bilaterally at the axilla and at Erb's point. Motor conduction block is not considered in the ulnar nerve across the elbow and at least 50% amplitude reduction between Erb's point and the wrist is required for probable conduction block. Temperatures should be maintained to at least 33°C at the palm and 30°C at the external malleolus (good practice points).
  CMAP, compound muscle action potential; ULN, upper limit of normal values; LLN, lower limit of normal values.

[a]Any nerve meeting any of the criteria (a–g).
[b]Isose S. *et al. (Isose et al., 2009).*

Annexe 4 : Stratégie diagnostique des PIDC selon le groupe d'étude français des PIDC :

Situation A
The clinical presentation fits the classical CIDP. The electrophysiological criteria are present. Raised protein concentration demonstrated by CSF examination may be supportive but is not mandatory. Nerve biopsy is of no use in clinical practice.

Situation B
The clinical presentation does not fit with classical CIDP but with a clinical variant. Electrophysiological examination can confirm the diagnosis of CIDP according to standard criteria. CSF examination is useful if it demonstrates an elevated protein level. Nerve biopsy is of no use.

Situation C
The clinical presentation is suggestive of or compatible with CIDP. The initial electrophysiological study is also suggestive of a demyelinating polyneuropathy, but the course or the context of the neuropathy is not typical and response to treatment is poor.
Presentations include:

- Systemic symptoms (marked weight loss, superficial or deep lymph node enlargement, skin lesions).
- Rapid and severe initial axonal loss: marked amyotrophy, marked motor or sensory amplitude reduction, numerous fibrillation potentials at rest.

We strongly advise investigating for an associated disorder such as lymphoma,53 sarcoidosis or neoplasm. A monoclonal IgG or light chain (especially lambda) may indicate the presence of a POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes) syndrome.54 55 CSF examination is highly recommended to look for abnormal cells.
Examination of a nerve biopsy specimen using standard techniques is recommended if no diagnosis can be made. Amyloid deposits or malignant cell infiltrates may be found. Recognition of other specific lesions (ie, endoneurial deposits of immunoglobulin, uncompacted myelin lamellae) may require the use of other techniques such as electron microscopy o immunohistochemistry.

Situation D
The clinical presentation is suggestive of classical CIDP although the electrophysiological criteria are not present after studying eight motor nerves (insufficient slowing of nerve conduction velocities, unexcitable nerves…). It is suggested to look for additional elements that may help to confirm the diagnosis of CIDP:

- High CSF protein concentration.
- Suggestive alterations in sensory pathways: more pronounced alterations in the upper limbs, highly reduced sensory nerve conduction velocity, marked sensory loss contrasting with normal sensory potentials and/or proximal alterations on somatosensory evoked potentials.
- MRI enhancement or hypertrophy of plexus or roots.56 57

If one or more of the above abnormalities is present, the diagnosis of CIDP is highly probable. However, a nerve biopsy may be discussed on a case by case basis.

Situation E
This is the most difficult situation as the clinical presentation is not of a classical CIDP. The electrophysiological findings are not indicative of a demyelinating disorder. Investigations designed to identify the cause of this type of chronic polyneuropathy are largely negative and the clinical and electrophysiological features are not typical of a chronic idiopathic axonal polyneuropathy.
It is therefore important to look for clinical clues:

- Young age at onset
- Relapses
- Rapid involvement of upper limbs or of proximal segments

- More prominent motor than sensory symptoms
- Face and/or trunk involvement
- Generalised areflexia
- Marked ataxia

In the ENMG study, it is important to look for:

- Reduction in motor nerve conduction in one or two nerves, over and above that indicated by the axonal loss.
- Normal distal compound muscle action potential in a weak muscle.
- Sensory nerve action potentials more altered in upper than in lower limbs.
- Highly reduced sensory conduction velocity.
- Marked sensory complaint and normal sensory nerve action potentials.

If one or more of these clinical or electrophysiological items are present, the diagnosis of CIDP may be suspected. The same schedule of investigations as proposed in situation D may be envisaged.

Annexe 5 : Pathologies et traitements associés aux PIDC :

CIDP-associated illnesses

Paraprotein-associated disorders
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)
Multiple myeloma
Waldenstro¨m macroglobulinemia
Amyloidosis
Castleman disease

Chronic Infections
HIV infection
Human T lymphotropic virus type I
Lyme disease
Hepatitis C
Cat scratch disease
Epstein-Barr infection

Connective tissue and autoimmune disorders
Systemic lupus erythematosus
Sjogren syndrome
Rheumatoid disease
Giant cell arteritis
Sarcoidosis
Inflammatory bowel disease
Myasthenia gravis
Chronic active hepatitis
Multiple sclerosis

Systemic medical disorders
Diabetes mellitus
Thyrotoxicosis
Chronic renal failure requiring dialysis
Membranous glomerulonephropathy

Malignancy
Hepatocellular carcinoma
Melanoma
Pancreatic carcinoma
Colon adenocarcinoma
Lymphoma
Paraneoplastic demyelinating neuropathy

Medications
Interferon alpha
Procainamide
Tacrolimus
Tumor necrosis factor antagonists

Other Possible Associations
Vaccinations
Solid organ transplantation
Hereditary neuropathy (CIDP and CMT)

Abbreviations: CMT, Charcot-Marie-Tooth disease; POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-spike, skin changes.

Annexe 6 : Score de Rankin modifié :

Degré de handicap	Score
I Pas de symptômes	0
I Pas de handicap significatif malgré les symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles	1
I Handicap léger : incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne	2
I Handicap modéré : requiert une aide, mais peut marcher sans assistance	3
I Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux	4
I Handicap sévère : totalement dépendant, alité, incontinent et requérant une surveillance et des soins constants	5

Tableau 2. Score de Rankin modifié.
(SRm) d'après M.D. Reichhart, Med Hyg 2000 ; 58 : 33.

Annexe 7 : Score ONLS

O.N.L.S. : Overall Neuropathy Limitations Scale (Graham et Hughes 2006)

Fonctions 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			

Grade membres supérieurs :

0 = Normal
1 = Symptômes mineurs ou signes dans un ou les deux bras mais n'affectant aucune des fonctions listées
2 = Symptômes modérés ou signes dans un ou les deux bras affectant mais n'empêchant aucune des fonctions listées
3 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant au moins l'une 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

GRADE = /5

Fonctions 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 ?			

Le patient utilise-t-il des releveurs de pied et/ou des orthèses ? ☐ OUI ☐ NON

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 en 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)

GRADE = /7

GRADE D'INVALIDITE = /12

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

• Existe-t-il un problème, autre qu'une neuropathie périphérique, pouvant affecter les fonctions ci-dessus ? ☐ OUI ☐ NON
Si OUI, lequel ? .....

COMMENTAIRES

.....
.....
.....

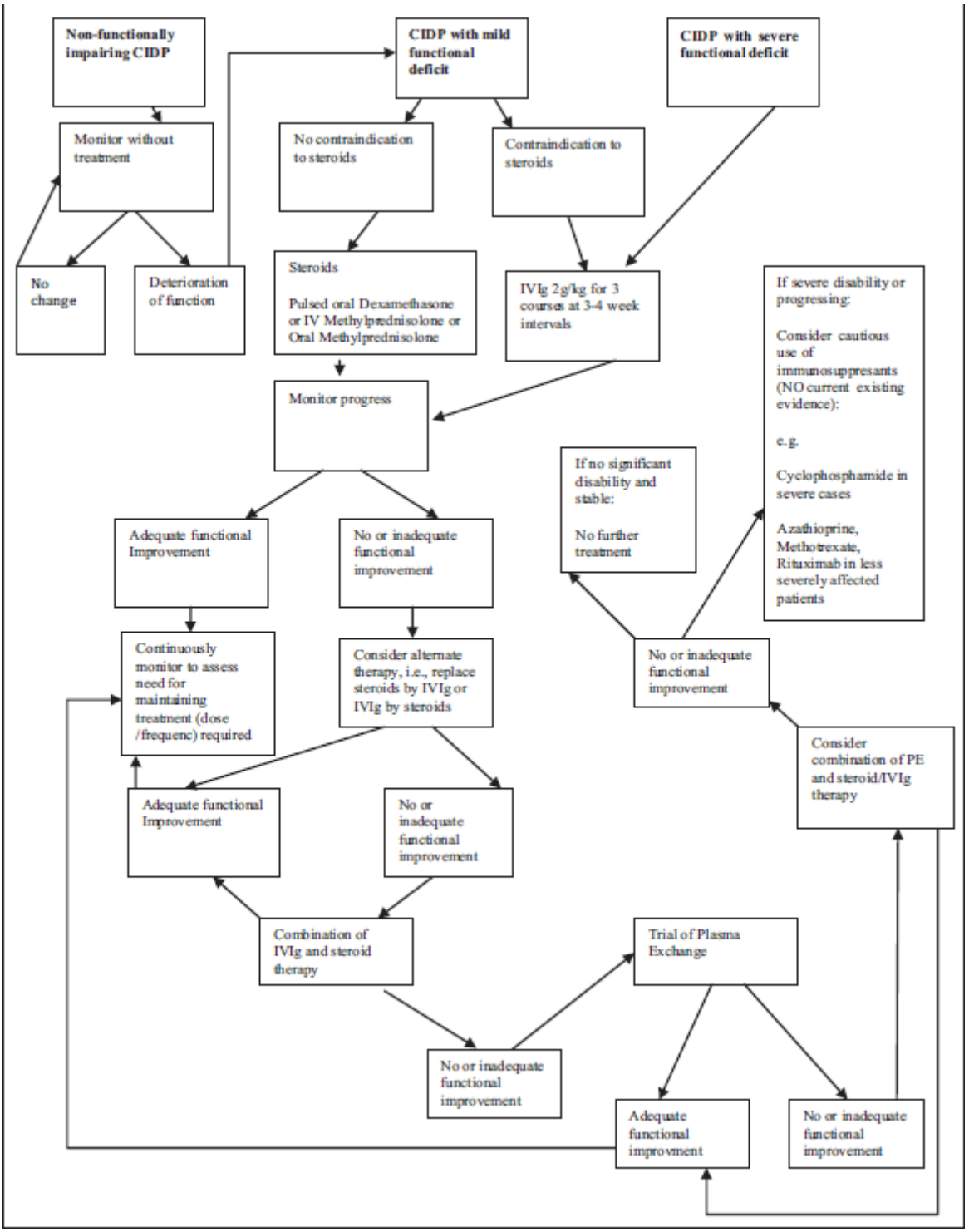
EXAMINATEUR :

SIGNATURE :

Annexe 8 : Score R-ODS :

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

Annexe 9 : Algorithme thérapeutique selon Van Den Bergh et col :



Annexe 10 : Algorithme thérapeutique selon Vallat et col :

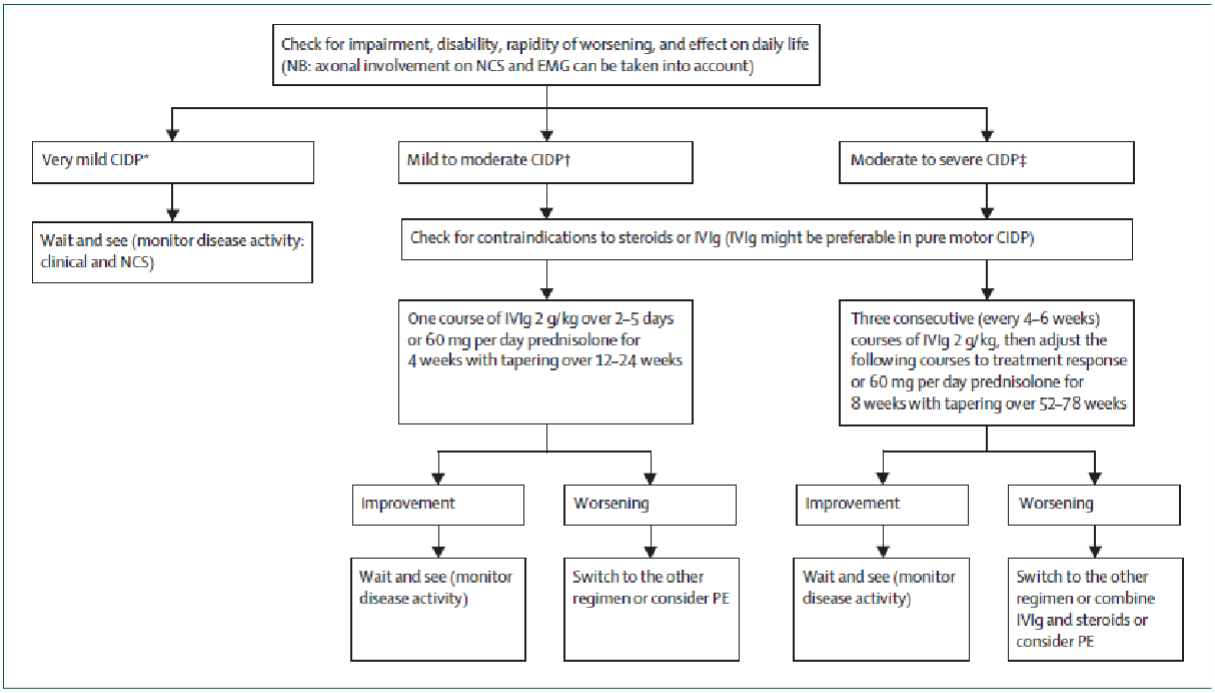
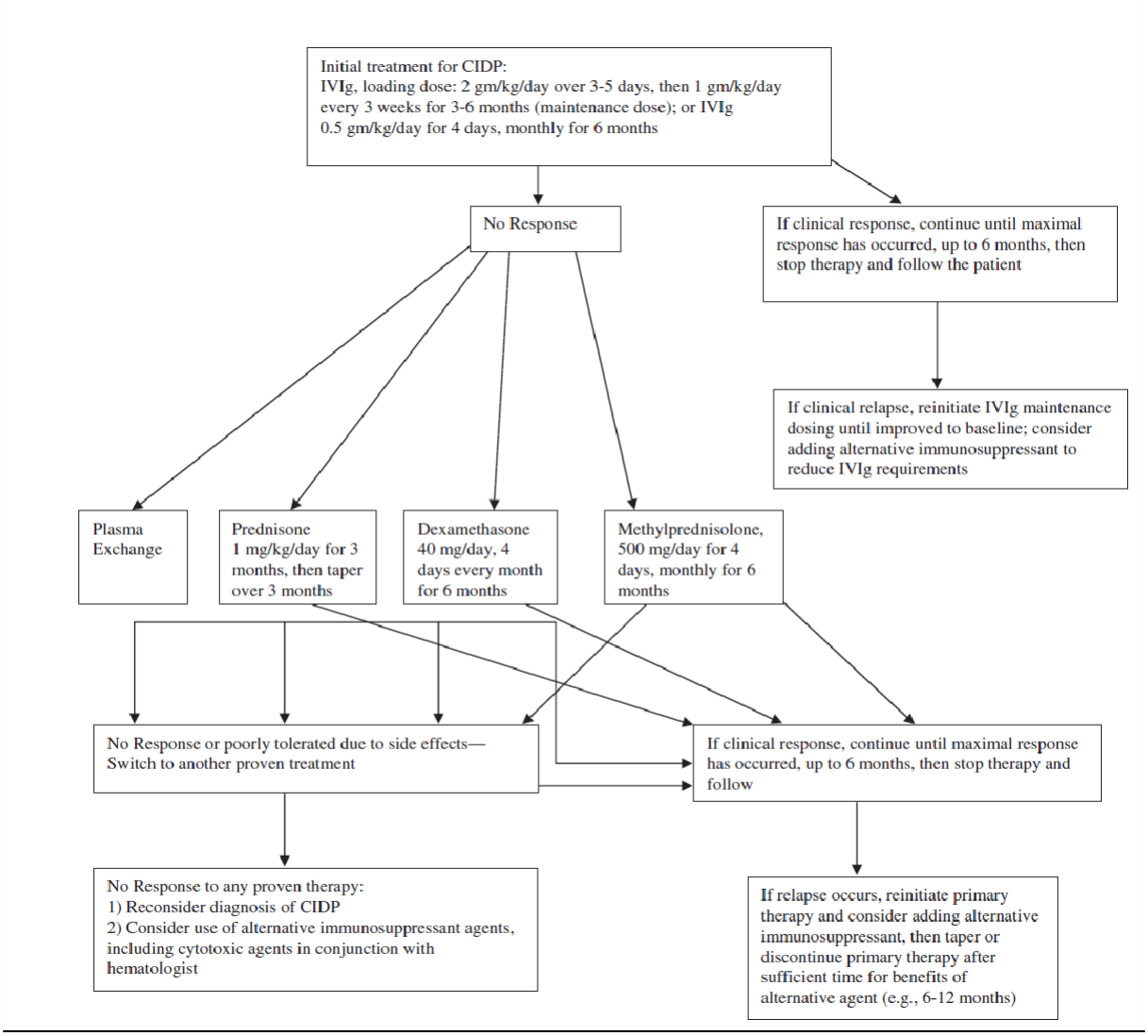


Figure 4: **Proposed algorithm for CIDP treatment**
At any step, if treatment fails, consider the following diagnoses: POEMS syndrome, lymphoma, amyloidosis, or sarcoidosis. If the patient still worsens under treatment or needs constant treatment maintenance, consider adding an immunosuppressant. CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy. EMG=electromyography. IVIg=intravenous immunoglobulin. NCS=nerve conduction studies. PE=plasma exchange. POEMS=polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes. *Almost no impairment and disability, and no effect on daily life, no axon loss. †Mild to moderate impairment and disability, no serious effect on daily life (the patient can work or has near normal social life). ‡Moderate to severe impairment or disability, clear effect on daily life, active axon loss.

Annexe 11 : Algorithme thérapeutique selon Gorson et col :



Annexe 12 : Liste des traitements testés dans les PIDC :

Box 7
Therapy for CIDP

Proven therapies from randomized controlled trials

Intravenous immunoglobulin (IVIg)

2 g/kg loading dose, then 1 g/kg every 3 weeks for 6 months, or 0.5 g/kg daily for 4 days, monthly for 6 months[13,20]

Prednisone

Daily for 3 months with a tapering regimen

Prednisolone 60 mg for 4 weeks with tapering regimen over 22 weeks[12]

Plasma exchange

Twice weekly for 3 weeks or 10 exchanges over 4 weeks[15,16]

Pulse oral dexamethasone

40 mg daily for 4 days, monthly for 6 months[12]

Pulse IV methylprednisolone

500 mg IV, daily for 4 days, monthly for 6 months[13]

Therapies probably ineffective based on randomized controlled trials. These studies had methodological issues with trial design:

Azathioprine[63]

Interferon B1a[64]

Methotrexate[65]

Alternative treatments of unproven benefit based on uncontrolled case series or clinical experience

Azathioprine[66,67]

Mycophenolate mofetil[68,69]

Subcutaneous immunoglobulin[70,71]

Pulse weekly IV methylprednisolone[72]

Pulse weekly oral prednisolone[73]

Cyclosporine A[74,75]

Cyclophosphamide[76,77]

Rituximab[78]

Interferon alpha 2a[79]

Etanercept[80]

Tacrolimus[81]

Alemtuzumab[82]

Hematopoietic stem cell transplantation[83–86]

Annexe 13 : Normes ENMG du laboratoire d'électrophysiologie du CHU de Dijon :

	VITESSES MOTRICES (m/s)					
	Médian	**Cubital**		**SPE**		**SPI**
	Avant-bras	*Avant-bras*	*Coude*	*Jambe*	*Genou*	*Jambe*
Hommes						
< 40 ans	53	53	43	41	39	41
41-59 ans	53	53	44	40	39	38
≥ 60 ans	50	48	41	37	39	39
Femmes						
< 40 ans	56	56	46	43	43	45
41-59 ans	51	53	46	42	40	45
≥ 60 ans	50	51	47	40	42	42

	AMPLITUDES MOTRICES (mV)									
	Médian		**Cubital**			**SPE**			**SPI**	
	Poignet	*Coude*	*Poignet*	*Sous Coude*	*Sus coude*	*Cheville*	*Col*	*Creux poplité*	*Cheville*	*Creux poplité*
Hommes										
< 40 ans	4.7	4.7	5.6	5.2	5.3	3.3	3.0	2.9	6.9	5.8
41-59 ans	4.8	4.8	6.0	4.5	4.5	3.4	3.0	2.9	6.6	5.4
≥ 60 ans	4.5	4.4	5.6	5.1	5.0	1.9	1.7	1.7	4.3	3.3
Femmes										
< 40 ans	5.3	5.1	6.0	5.4	5.0	3.7	3.3	3	6.7	5.9
41-59 ans	5.4	5.6	6.4	6.3	5.9	2.5	2.3	2.1	6.3	5.4
≥ 60 ans	4.1	3.9	5.4	5.0	4.9	2.3	1.9	1.9	4.5	3.8

	LATENCES DISTALES MOTRICES (ms)				LATENCES DISTALES F (ms)			
	Médian	**Cubital**	**SPE**	**SPI**	**Médian**	**Cubital**	**SPE**	**SPI**
	Poignet	*Poignet*	*Cheville*	*Cheville*	*Poignet*	*Poignet*	*Cheville*	*Cheville*
Hommes								
< 40 ans	3.7	2.9	5.5	6.0	30.6	31.1	56.1	57.7
41-59 ans	3.7	3.1	5.5	5.5	30.7	32.2	57.9	59.8
≥ 60 ans	4.1	3.2	6.0	5.2	31.2	32.9	59.5	59.2
Femmes								
< 40 ans	3.6	2.7	4.8	5.4	26.7	27.8	50.5	50.6
41-59 ans	3.6	3	4.7	5.5	27.4	28.2	50.7	52.5
≥ 60 ans	3.9	2.9	5.1	5.6	28.6	28.9	53.2	53.9

	VITESSES SENSITIVES (m)				AMPLITUDES SENSITIVES (µV)			
	Médian	**Cubital**	**SPE**	**SPI**	**Médian**	**Cubital**	**SPE**	**SPI**
	Index	*V°doigt*	*Cheville*	*Cheville*	*Index*	*V° doigt*	*Cheville*	*Cheville*
Hommes								
< 40 ans	49	50	41	39	30.6	31.1	56.1	57.7
41-59 ans	46	46	44	40	30.7	32.2	57.9	59.8
≥ 60 ans	43	43	39	39	31.2	32.9	59.5	59.2
Femmes								
< 40 ans	52	50	44	41	26.7	27.8	50.5	50.6
41-59 ans	50	50	45	42	27.4	28.2	50.7	52.5
≥ 60 ans	45	43	40	39	28.6	28.9	53.2	53.9

Annexe 14 : Critères ENMG de démyélinisation adaptés aux normes du laboratoire d'électrophysiologie du CHU de Dijon :

	VITESSES MOTRICES CRITERES DEMYELINISATION (m/s)			
	Médian *Avant-bras*	**Cubital** *Avant-bras*	**SPE** *Jambe*	**SPI** *Jambe*
Hommes				
< 40 ans	< 37.1	<37.1	<28.7	<28.7
41-59 ans	<37.1	<37.1	<28	<26.6
≥ 60 ans	<35	<33.6	<25.9	<27.3
Femmes				
< 40 ans	<39.2	<39.2	<30.1	<31.5
41-59 ans	<35.7	<37.1	<29.4	<31.5
≥ 60 ans	<35	<35.7	<28	<29.4

	LATENCES DISTALES MOTRICES (ms)				**LATENCES DISTALES F (ms)**			
	Médian *Poignet*	**Cubital** *Poignet*	**SPE** *Cheville*	**SPI** *Cheville*	**Médian** *Poignet*	**Cubital** *Poignet*	**SPE** *Cheville*	**SPI** *Cheville*
Hommes								
< 40 ans	>5.5	>4.3	>8.25	>9	>39.8	>40.4	>72.9	>75
41-59 ans	>5.5	>4.6	>8.25	>8.25	>39.9	>41.9	>75.2	>77.7
≥ 60 ans	>6.15	>4.8	>9	>7.8	>40.5	>42.7	>77.3	>76.9
Femmes								
< 40 ans	>5.4	>4	>7.2	>8.1	>34.7	>36.1	>65.6	>65.8
41-59 ans	>5.4	>4.5	>7	>8.25	>35.6	>36.6	>65.9	>68.25
≥ 60 ans	>5.8	>4.3	>7.6	>8.4	>37.2	>37.6	>69.1	>70

	VITESSES SENSITIVES CRITERES DEMYELINISATION (m/s)			
	Médian *Index*	**Cubital** *V°doigt*	**SPE** *Cheville*	**SPI** *Cheville*
Hommes				
< 40 ans	<34.3	<35	<28.7	<27.3
41-59 ans	<32.2	<32.2	<30.8	<28
≥ 60 ans	<30.1	<30.1	<27.3	<27.3
Femmes				
< 40 ans	<36.4	<35	<30.8	<28.7
41-59 ans	<35	<35	<31.5	<29.4
≥ 60 ans	<31.5	<30.1	<28	<27.3

TITRE DE LA THESE : FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE AUX IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES DANS LE TRAITEMENT DES POLYRADICULONÉVRITES INFLAMMATOIRES DÉMYÉLINISANTES CHRONIQUES

AUTEUR : ANAÏS DAUMAS

RESUME :

Le but de l'étude était de mettre en évidence les facteurs liés à la réponse aux immunoglobulines intraveineuses chez des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique.

Tous les cas de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique traités par immunoglobulines intraveineuses entre 1982 et 2015 au centre hospitalier universitaire de Dijon ont été inclus. Les patients étaient divisés en deux groupes selon leur réponse au traitement (sensible ou résistant). Les données cliniques, électroneuromyographiques et biologiques ont été collectées. Une analyse par régression logistique multivariée a été réalisée afin de dégager les facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique.

Trois facteurs indépendants liés à la réponse aux immunoglobulines ont été mis en évidence : la présence d'anticorps antigangliosides (100% de patients sensibles en cas de positivité) et d'anticorps antinucléaires (OR = 0,03 ; IC 0,00-0,76 ; p = 0,033) comme facteurs prédictifs de sensibilité et la présence d'une pathologie associée comme facteur prédictif de résistance (OR = 47,36 ; IC : 1,47-1519,59 ; p = 0,029). Il n'existait pas de facteur électroneuromyographique prédictif de la réponse thérapeutique. Les pathologies associées étaient essentiellement de type hématologique et carcinologique. La polyradiculonévrite précédait la pathologie associée dans certains cas.

Toute résistance, primitive ou secondaire, d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique au traitement par immunoglobulines doit faire rechercher une pathologie associée. Il n'existe pas de profil électroneuromyographique prédictif de la résistance à ce traitement.

MOTS-CLES : POLYRADICULONÉVRITE INFLAMMATOIRE DÉMYÉLINISANTE CHRONIQUE, FACTEURS PRONOSTIQUES, IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES