

Traitement d'une polyneuropathie avec anticorps anti-MAG par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : 1er cas français

1^{er} Auteur : Fanny, URBAIN, CCA, Médecine Interne, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Université Paris-Saclay, Groupe Hospitalier Universitaire Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, FRANCE

Autres auteurs, équipe:

- Céline, LABEYRIE, PH, Neurologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Universitaire Paris Sud, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, FRANCE
- Cristina, CASTILLA-LLORENTE, PH, Service d'Hématologie, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, FRANCE
- Nicolas, NOEL, PU-PH, Médecine Interne, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Université Paris-Saclay, Groupe Hospitalier Universitaire Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, FRANCE
- Dominique, FARGE-BANCEL, Unité de médecine interne: maladies auto-immunes et pathologie vasculaire UF04 , Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France MATHEC, Hôpital Saint-Louis, Paris, France
- Andoni, ECHANIZ-LAGUNA, PH, Neurologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Universitaire Paris Sud, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Introduction : Nous rapportons ici le premier patient français avec une polyneuropathie avec anticorps anti-Myelin-Associated Glycoprotein (PN-MAG) traité par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH).

Cas clinique :

Il s'agit d'un homme de 60 ans aux antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse sous apixaban et de syndrome d'apnée du sommeil. Le diagnostic de PN-MAG associé à une gammopathie IgM monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est posé en 2010 devant une ataxie proprioceptive et des paresthésies des pieds apparues en 2009. Une atteinte motrice apparaît rapidement aux membres inférieurs et le patient marche avec une canne et des orthèses de cheville à partir de 2012. Le patient est traité par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) de 2011 à 2012 sans amélioration clinique. Une atteinte sensitivomotrice des membres supérieurs apparaît en 2016, i.e., des paresthésies et une amyotrophie des 2 mains associées à un tremblement d'action qui conduisent notamment à la perte de l'écriture. . Un traitement par rituximab semestriel est débuté en 2016, avec un total de 6 perfusions, sans amélioration des symptômes.

L'indication d'ACSH est retenue après discussion avec le patient et avec le réseau MATHEC (Maladies auto-immunes et thérapies cellulaires). Le score ONLS (Overall Neurologic Limitation Scale) pré-greffe était estimé à 6 (3+3)/12 et l'électroneuromyogramme (ENMG) pré-greffe montrait, outre une polyneuropathie démyélinisante sévère des 4 membres, une perte axonale sévère aux membres inférieurs. Le pic IgM était à 1 g/L et les anticorps anti-MAG >70.000 BTU. La mobilisation des cellules souches hématopoïétiques fut réalisée en janvier 2020 par cyclophosphamide puis aphérèse suivie un mois plus tard par un conditionnement par cyclophosphamide 200 mg/kg et thymoglobuline 6.5 mg/kg puis réinjection de cellules souches. Les suites de la greffe ont été simples, sans nécessité de support transfusionnel avec une sortie d'aplasie à J12 post réinjection. Les complications précoces (<100 jours après la greffe) étaient une infection urinaire à E. coli d'évolution rapidement favorable après antibiothérapie adaptée et une embolie pulmonaire à l'arrêt de l'anticoagulation efficace 3 mois après la greffe. Le tremblement des membres supérieurs & les paresthésies des deux mains disparurent quelques semaines après la greffe et le patient put à nouveau boutonner une chemise, ouvrir une bouteille, écrire, manipuler des clés, autant de fonctions qu'il avait perdu avant la greffe (score ONLS 4 (1+3)). Trois ans après la greffe le score ONLS est toujours estimé à 4 (1+3)/12, il n'y a pas eu de récupération aux membres inférieurs, le taux d'anticorps anti-MAG diminue (17.202 BTU à M12, 28.713 à M24, 59.668 à M36) et le pic IgM disparaît

Discussion : La PN-MAG est la plus fréquente des neuropathies associées aux gammopathies monoclonales dont la physiopathologie est directement liée à l'effet pathogénique des anticorps anti MAG sur la gaine de myéline, suggérant l'existence d'un clone B sous-jacent [1]. De ce fait, les traitements les plus utilisés à l'heure actuelle sont dirigés contre la lignée B notamment le Rituximab seul, ou en association. Il n'existe cependant pas de traitement clairement codifié [2]. D'autres thérapies sont prometteuses, comme les inhibiteurs de Bruton tyrosine Kinase, notamment l'ibrutinib, par analogie avec la maladie de Waldenström. Son efficacité est toutefois limitée chez les patients non mutés MYD88 [3] Il existe cependant, un certain nombre de patient pour lesquels il n'existe pas de clone spécifiquement identifié, ni de mutation MYD88 [4] suggérant un mécanisme polyclonal auto-immun. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement possible en 3^{ème} ligne de traitement dans d'autres neuropathies dysimmunitaires, notamment les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) [5]. : L'ACSH permet une « réinitialisation » du système immunitaire. Un seul cas de PN-MAG traitée par ACSH a été rapporté jusqu'à présent : le traitement fut efficace, mais le patient présenta une rechute clinique 3 ans après la greffe [6]. Dans le cas présenté ici, l'ACSH a été particulièrement efficace, même avec 3 ans de recul.

Conclusion : l'ACSH est une alternative thérapeutique pertinente pour les patients ayant une PN-MAG sévère

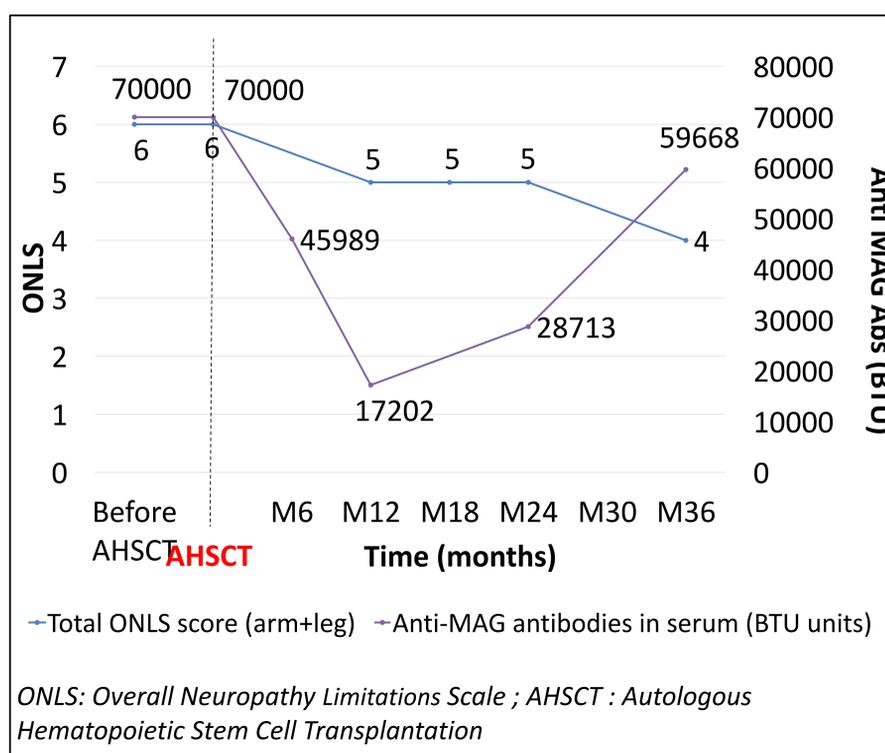


Figure 1 : Evolution des scores ONLS et du taux d'Ac anti MAG

[1] Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *Journal of Neuroimmunology* 2021;361:577725.

[2] Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Lunn MPT, Notermans NC, van den Bergh P, Blomkwist-Markens P, et al. 230th ENMC International Workshop: Neuromuscular Disorders 2017;27:1065–72.

[3] Dimopoulos M, Sanz RG, Lee H-P, Trneny M, Varettoni M, Opat S, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Advances* 2020;4:6009–18.

[4] Vos JM, Notermans NC, D'Sa S, Lunn MP, Pol WL van der, Kraan W, et al. High prevalence of the MYD88 L265P mutation in IgM anti-MAG paraprotein-associated peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1007–9.

[5] Urbain F, Labeyrie C, Castilla-Llorente C, Cintas P, Puma A, Maubeuge N, et al. Carrefour des spécialités : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques pour la prise en charge thérapeutique des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. *La Revue de Médecine Interne* 2021;42:639–49

[6] Mahdi-Rogers M, Kazmi M, Ferner R, Hughes RAC, Renaud S, Steck AJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for chronic acquired demyelinating neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:118–24.