

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démýélinisante Chronique

### Texte du PNDS

Centre de Référence des Maladies Rares  
« Neuropathies périphériques rares »  
CHU Bicêtre

Avril 2021



# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale</b> .....	<b>7</b>
3.1 Diagnostic clinique	7
3.1.1 Diagnostic syndromique de PIDC	7
3.1.2 Présentations cliniques atypiques	7
3.2 Diagnostic paraclinique	8
3.2.1 Electroneuromyogramme (ENMG)	8
3.2.2 Critères de support	9
3.2.3 Autres outils électrophysiologiques	10
3.2.4 Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)	10
3.2.5 Examens d'imagerie	10
3.2.6 Biopsie nerveuse	11
3.2.7 Examens biologiques	11
3.2.7.1 Anticorps anti-gangliosides	11
3.2.7.2 Anticorps anti-nœud de Ranvier	11
3.2.7.3 Autres anticorps retrouvés dans les PIDC	12
3.3 Diagnostics différentiels	12
3.3.1 POEMS	12
3.3.2 Amylose héréditaire à transthyrétine	13
3.3.3 Neuropathie avec anticorps anti-MAG	13
3.3.4 Neurolymphomatose	14
3.3.5 Sclérose latérale amyotrophique	14
3.3.6 Neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction (NMMBC)	14
3.3.7 Diabète	14
3.3.8 Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)	15
3.3.9 Maladies métaboliques	15
3.3.10 Examens utiles au diagnostic différentiel	15
3.4 Critères diagnostiques de PIDC	16
3.5 Maladies associées	16
<b>4 Annonce du diagnostic et information du patient</b> .....	<b>17</b>
<b>5 Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>17</b>
5.1 Objectifs	17
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique & autre)	18
5.3.1 Traitements à visée étiologique	18
5.3.1.1 Traitement d'attaque	19
5.3.1.1.1 Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV)	19
5.3.1.1.2 Corticoïdes	19
5.3.1.1.3 Association corticoïdes & IgIV	19
5.3.1.1.4 Echanges plasmatiques	20
5.3.1.2 Traitements d'entretien	20
5.3.1.3 Choix du traitement	21
5.3.1.4 Cas particulier des nodo-paranodopathies	21
5.3.2 Traitements symptomatiques	22
5.3.2.1 Prise en charge du handicap	22

5.3.2.2	Prise en charge de la douleur	22
5.3.3	Evaluation de la réponse au traitement	22
5.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	22
5.5	Recours aux associations de patients	23
<b>6</b>	<b>Suivi</b> .....	<b>23</b>
6.1	Objectifs	23
6.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	23
6.3	Rythme et contenu des consultations	23
6.4	Examens complémentaires	23
<b>7</b>	<b>La PIDC chez l'enfant</b> .....	<b>23</b>
7.1	Introduction	23
7.2	Diagnostic et évaluation initiale	24
7.2.1	Professionnels impliqués	24
7.2.2	Diagnostic clinique	24
7.2.3	Diagnostic paraclinique	25
7.2.4	Diagnostic différentiel	25
7.3	Prise en charge thérapeutique	26
7.3.1	Objectifs	26
7.3.2	Traitements d'attaque	26
7.3.2.1	Immunoglobulines intraveineuses	26
7.3.2.2	Corticothérapie	27
7.3.2.3	Echanges plasmatiques	27
7.3.2.4	Choix de la molécule et schéma thérapeutique	27
7.3.3	Traitement d'entretien	27
7.3.4	Traitements symptomatiques	28
7.4	Pronostic	28
7.5	Suivi	28
7.5.1	Objectifs	28
7.5.2	Professionnels impliqués	29
7.5.3	Rythme et contenu des consultations de suivi	29
7.5.4	Examens complémentaires	29
<b>Annexe 1.</b>	<b>Liste des participants</b> .....	<b>30</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients</b> .....	<b>31</b>
<b>Annexe 3.</b>	<b>Bilan biologique et morphologique recommandé par l'EFNS/PNS devant toute suspicion de PIDC[15]</b> .....	<b>35</b>
<b>Annexe 4.</b>	<b>Score ONLS[72]</b> .....	<b>36</b>
<b>Annexe 5.</b>	<b>Score R-ODS[73]</b> .....	<b>37</b>
<b>Annexe 6.</b>	<b>CIDP disease activity status[75]</b> .....	<b>38</b>
	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>39</b>

## Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Caspr1	Contactin related protein 1
CNTN1	Contactin 1
CMT	Maladie de Charcot-Marie-Tooth
DADS	Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society
ENMG	Electroneuromyogramme
EP	Echanges plasmatiques
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes
IgSC	Immunoglobulines sous-cutanées
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LSS	Syndrome de Lewis & Sumner
MAG	Myelin Associated Glycoprotein
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MNGIE	Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy
MPR	Médecine physique et réadaptation
NAF	Neuropathie amyloïde familiale
Nfasc 155/186	Neurofascine155/186
NMMBC	Neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction
PES	Potentiels évoqués somesthésiques
PIDC	Polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POEMS	Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes
RT	Réflexes tendineux
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SGS	Syndrome de Gougerot-Sjögren
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
TEP	Tomographie par émission de positons
TTR	Transthyrétine

## Synthèse à destination du médecin traitant

La PIDC, ou polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, est une maladie du système nerveux périphérique, d'origine auto-immune, affectant primitivement la gaine de myéline. Il s'agit de l'équivalent « chronique » du syndrome de Guillain-Barré. C'est une maladie rare (incidence entre 0,15-1,6 pour 100.000 habitants/an) pouvant débuter à tout âge. La forme typique se caractérise par l'installation progressive sur plus de 8 semaines d'un déficit sensitif et moteur proximo-distal symétrique des 4 membres. Les patients rapportent souvent des troubles de la marche et de l'équilibre, des difficultés à monter les escaliers, des difficultés pour les gestes fins (tels qu'ouvrir une bouteille ou tourner une clé dans une serrure), des engourdissements des extrémités. L'évolution se fait soit de manière progressive, soit par alternance de phases de poussées et de rémissions.

L'examen clinique montre une diminution (voire une abolition) diffuse des réflexes tendineux (RT), une faiblesse motrice proximo-distale et des troubles sensitifs (paresthésies, hypoesthésie) des extrémités. L'atteinte des nerfs crâniens (principalement nerfs facial, trijumeau, oculomoteurs) est possible mais rare. Le diagnostic repose sur l'électroneuromyogramme (ENMG) qui met en évidence des anomalies de la conduction nerveuse. Cet examen permet également de donner des éléments de pronostic en montrant une perte axonale (variable) synonyme de dégénérescence des fibres nerveuses. D'autres examens permettent d'étayer le diagnostic, notamment l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), l'IRM des plexus, les potentiels évoqués somesthésiques et moteurs et la biopsie de nerf.

Le médecin traitant suspectant une PIDC doit entrer en contact avec une équipe de neurologie, de préférence spécialisée dans les neuropathies périphériques rares (centres de référence dont la liste est disponible sur le site [www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)). Il n'y a en général pas d'urgence vitale contrairement au syndrome de Guillain-Barré, même si certaines formes sévères de PIDC peuvent s'accompagner de troubles de déglutition et de difficultés respiratoires. Le traitement de la PIDC repose sur les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV), la corticothérapie (orale ou intraveineuse) ou les échanges plasmatiques. Le plan de traitement comporte en général une phase d'attaque suivie d'une phase d'entretien avec décroissance progressive des doses ou espacement des cures (pour les IgIV et les échanges plasmatiques). La prise en charge multidisciplinaire s'accompagne également de rééducation (kinésithérapie, ergothérapie), d'un accompagnement psychologique et le cas échéant du traitement des douleurs neuropathiques.

# 1 Introduction

La PIDC est une maladie auto-immune du système nerveux périphérique affectant primitivement (le plus souvent) la gaine de myéline. Il s'agit d'une maladie rare, avec des données de prévalence et d'incidence pouvant aller respectivement de 1 à 8,9 pour 100.000 habitants et de 0,15 à 1,6 pour 100.000 habitants/an[1-2]. Il s'agit d'une maladie à prédominance masculine, avec un sex ratio homme/femme compris entre 1,3 et 2,8[1]. L'âge de début moyen est d'environ 53 ans, avec des extrêmes allant de 8 à 80 ans[1].

La physiopathologie de la PIDC n'est pas complètement élucidée, mais les immunités humorale et cellulaire semblent toutes les deux impliquées dans la genèse de cette pathologie. Contrairement au syndrome de Guillain-Barré, un facteur précessif infectieux n'est en général pas retrouvé. Certaines maladies sont particulièrement associées à la PIDC (c'est-à-dire plus souvent retrouvées que dans la population générale) : c'est le cas du diabète, des gammopathies monoclonales et des hémopathies[3–6]. De manière plus rare a été rapportée l'association à des cancers solides, des connectivites et granulomatoses, des maladies inflammatoires intestinales, des glomérulonéphrites membraneuses et des infections.

Le diagnostic de PIDC doit être suspecté devant l'installation progressive d'un déficit sensitif et moteur proximo-distal symétrique, associé à une diminution (ou abolition) des RT. Un traitement devra être instauré rapidement, afin de prévenir la dégénérescence axonale compromettant la récupération. Il repose sur les IgIV, la corticothérapie ou les échanges plasmatiques. Le schéma thérapeutique comprend en général une phase d'attaque puis une phase d'entretien avec diminution des doses et/ou augmentation des intervalles inter-cures, ainsi que la possibilité de relayer le traitement par voie sous-cutanée au domicile.

Le pronostic de la PIDC est très variable. Il existe des formes pauci-symptomatiques concernant environ 10% des patients : ce sont principalement des formes à expression sensitive, avec peu ou pas d'ataxie[7]. Des formes sévères entraînant un handicap important et définitif sont retrouvées chez environ 10% des patients[8]. Certains auteurs ont estimé qu'au moins 50% des patients présenteront un handicap significatif à un moment donné de l'évolution de leur maladie (marche avec aide, fauteuil roulant)[9].

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de PIDC. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge

possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de PIDC. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## **3 Diagnostic et évaluation initiale**

### **3.1 Diagnostic clinique**

#### **3.1.1 Diagnostic syndromique de PIDC**

Le diagnostic de PIDC est essentiellement basé sur ses caractéristiques cliniques. La présentation classique est celle d'un déficit moteur proximo-distal et symétrique des quatre membres associé à une ataxie proprioceptive et parfois une atteinte des nerfs crâniens (nerfs facial, trijumeau, oculomoteurs majoritairement)[10]. La topographie « non longueur-dépendante » des symptômes, c'est-à-dire débutant d'abord aux membres supérieurs ou simultanément aux membres supérieurs et aux membres inférieurs, est particulièrement évocatrice. La diminution ou l'abolition des RT est (quasi) constante. L'incapacité fonctionnelle est variable, allant des formes pauci-symptomatiques à des formes sévères invalidantes.

Les troubles s'installent en général sur plus de 2 mois et l'évolution est chronique, soit sous une forme progressive soit sous une forme alternant phases de poussées et phases de rémissions[10]. En cela, la PIDC se distingue du syndrome de Guillain-Barré (ou polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë) qui s'installe en moins de 4 semaines (et souvent en moins de 15 jours) et est d'évolution monophasique, sans rechute ou nouveau déficit passé 2 mois d'évolution.

#### **3.1.2 Présentations cliniques atypiques**

D'autres phénotypes plus rares de PIDC sont possibles, appelés « variants » de PIDC. Il peut s'agir de formes sensibles pures (ataxiantes ou non), de formes motrices pures, de formes asymétriques ou multifocales (syndrome de Lewis & Sumner, LSS), de formes focales (atteinte plexique, tronculaire, monomélique) ou de formes distales (DADS, distal acquired demyelinating symmetric neuropathy)[11]. Ces formes cliniques atypiques répondent néanmoins au diagnostic de PIDC sur les critères électrophysiologiques ou sur leur réponse aux traitements immunomodulateurs. Des critères de support (cf. infra) permettent également d'étayer le diagnostic dans ces situations. Enfin, certains patients présentent une installation aiguë de la maladie (en moins de 4 semaines), pouvant mimer un syndrome de Guillain-Barré.

Certains symptômes ou signes inhabituels peuvent également se voir dans les PIDC : douleurs radiculaires, tremblement, fasciculations, dysautonomie, préservation des RT. Dans toutes ces situations, une neuropathie non longueur-dépendante, rapidement évolutive, ou l'absence d'amyotrophie initiale dans les formes motrices permettront de suspecter le diagnostic de PIDC.

## 3.2 Diagnostic paraclinique

### 3.2.1 Electroneuromyogramme (ENMG)

L'examen clé dans le diagnostic des PIDC est l'ENMG qui met en évidence des signes de démyélinisation[10]. Il comporte trois temps :

- L'étude de la conduction nerveuse motrice (ou stimulo-détection), sur laquelle repose l'essentiel du diagnostic, qui peut retrouver :
  - Un ralentissement de la conduction distale (allongement de la latence distale motrice), de la conduction tronculaire (vitesses de conduction nerveuse basses ou plus basses que ne le voudrait une perte axonale éventuellement associée) et de la conduction nerveuse proximale (ondes F, réflexes H ou T ralentis ou absents)[12] ;
  - Des blocs de conduction, définis par la diminution d'amplitude ou de la surface de la réponse motrice évoquée proximale d'au moins 30% par rapport à la stimulation distale (en dehors des sites de compression physiologique), sous réserve d'une amplitude motrice distale > 20% de la limite inférieure de la normale ;
  - Une dispersion temporelle, définie par l'augmentation de la durée de réponse proximale supérieure à 30 % comparée à celle de la réponse motrice distale[13] ;
  - Un allongement de la durée du potentiel global d'action musculaire distal ;
  - Des anomalies de l'excitabilité : élévation des seuils d'excitabilité, présence d'ondes tardives (doubles décharges directes ou indirectes) entre les potentiels moteurs (onde M) et les réponses réflexes F/H.
  - Une perte axonale (diminution de l'amplitude des potentiels moteurs) variable, en fonction du moment de l'examen par rapport au début de la maladie. En effet, la perte axonale survient en général après plusieurs années d'évolution, mais certains patients présentent des formes agressives de PIDC avec une « bascule axonale » rapide.
- L'étude de la conduction nerveuse sensitive, qui peut montrer :
  - Une « inversion du ratio sensitif », à savoir une amplitude du potentiel sensitif du nerf sural meilleure que l'amplitude du potentiel sensitif du nerf radial ou médian[14] ;
  - Un ralentissement de la vitesse et/ou une dispersion des réponses[14]. Un contrôle strict de la température cutanée et un positionnement précis des curseurs sont des pré-requis indispensables avant d'interpréter vitesse et durée des réponses sensibles ;
  - Une diminution des amplitudes sensibles, reflet de la perte axonale ;
- L'examen de détection à l'aiguille, qui peut être :
  - Normal ;
  - De recrutement appauvri et accéléré en cas de bloc de conduction ou de perte axonale ;
  - Avec augmentation de la taille et la durée des potentiels d'unité motrice en cas de réinnervation.

Une des principales caractéristiques des anomalies électrophysiologiques des PIDC est leur caractère hétérogène, avec des signes de démyélinisation affectant de façon variable les parties distales, tronculaires ou proximales d'un même nerf. Les anomalies ne sont pas nécessairement symétriques. Pour cette raison, un examen ENMG complet doit être réalisé incluant, à droite et à gauche 1/ l'étude des conductions nerveuses motrices des nerfs médian, ulnaire, fibulaire et tibial (avec l'importance de l'étude de la conduction proximale, jusqu'au creux poplité pour le nerf tibial et jusqu'au point d'Erb pour le nerf ulnaire), 2/ l'étude



des conductions nerveuses sensibles des nerfs médian, ulnaire et radial aux membres supérieurs, sural et fibulaire superficiel aux membres inférieurs.

De nombreux travaux ont cherché à définir des critères diagnostiques électrophysiologiques. Les plus récents ont été établis par l'EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society)[15]. Leurs sensibilité et spécificité sont respectivement de 81% et 96% dans le diagnostic d'une PIDC[16-17]. Ces critères sont particulièrement utiles dans la sélection homogène de patients pour les essais cliniques. Ils sont en revanche utilisés de manière moins fréquente et moins formelle en pratique clinique. Ces critères sont rappelés ci-dessous (traduction adaptée de la version officielle) :

<p>(1) <b>Diagnostic défini : au moins un critère parmi les suivants</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Allongement de la latence distale motrice <math>\geq 50\%</math> au-dessus de la limite de la normale sur deux nerfs (à l'exclusion du nerf en cas de syndrome du canal carpien), ou</li><li>b. Diminution de la vitesse de conduction motrice <math>\geq 30\%</math> en-dessous de la limite de la normale sur deux nerfs, ou</li><li>c. Allongement de la latence de l'onde F <math>\geq 30\%</math> au-dessus de la limite de la normale sur deux nerfs (<math>\geq 50\%</math> si l'amplitude motrice distale <math>&lt; 80\%</math> de la limite inférieure de la normale), ou</li><li>d. Absence de l'onde F sur deux nerfs si ces nerfs ont une amplitude motrice distale <math>\geq 20\%</math> de la limite inférieure de la normale + <math>\geq 1</math> autre signe de démyélinisation sur <math>\geq 1</math> autre nerf, ou</li><li>e. Bloc de conduction moteur partiel : réduction <math>\geq 50\%</math> de l'amplitude motrice à la stimulation proximale par rapport à la stimulation distale, si l'amplitude motrice distale est <math>\geq 20\%</math> de la limite inférieure de la normale, sur deux nerfs, ou sur un nerf + <math>\geq 1</math> autre signe de démyélinisation sur <math>\geq 1</math> autre nerf, ou</li><li>f. Dispersion temporelle anormale (augmentation <math>&gt; 30\%</math> de la durée du potentiel entre la stimulation proximale et distale) sur <math>\geq 2</math> nerfs, ou</li><li>g. Augmentation de la durée du potentiel global d'action musculaire distal (intervalle entre le début du premier pic négatif et son retour à la ligne de base) sur <math>\geq 1</math> nerf (médian <math>\geq 6.6</math> ms, ulnaire <math>\geq 6.7</math> ms, fibulaire <math>\geq 7.6</math> ms, tibial <math>\geq 8.8</math> ms) + <math>\geq 1</math> autre signe de démyélinisation sur <math>\geq 1</math> autre nerf</li></ul> <p>(2) <b>Diagnostic probable</b> Réduction <math>\geq 30\%</math> de l'amplitude motrice à la stimulation proximale par rapport à la stimulation distale, à l'exclusion du nerf tibial, si l'amplitude motrice distale est <math>\geq 20\%</math> de la limite inférieure de la normale, sur deux nerfs, ou sur un nerf + <math>\geq 1</math> autre signe de démyélinisation sur <math>\geq 1</math> autre nerf</p> <p>(3) <b>Diagnostic possible</b> Tel qu'indiqué en (1) mais sur seulement un nerf</p>
---

L'ENMG permet également, en sus de la clinique, de caractériser la forme clinique de PIDC : forme classique (atteinte sensitivo-motrice et démyélinisation diffuse), LSS (atteinte multi-tronculaire asymétrique), forme motrice pure (pas d'atteinte sensitive clinique ou électrophysiologique), forme sensitive pure (pas d'atteinte motrice clinique ou électrophysiologique), forme distale (DADS, ralentissements principalement distaux).

**L'ENMG est avant tout l'outil diagnostique des PIDC et il ne doit pas être réalisé de façon systématique au cours du suivi des patients.** Il peut être utile ponctuellement notamment en cas d'aggravation clinique pour l'authentifier de façon objective et donner des éléments pronostiques en appréciant le degré de perte axonale. Certaines techniques électrophysiologiques d'introduction récente, telles que le MUNIX, permettent une évaluation de la quantité d'unités motrices qui semble corrélée au handicap clinique[18]. Cette technique semble plus adaptée au suivi de la perte axonale pouvant survenir au cours de l'évolution de ces patients.

### 3.2.2 Critères de support

Un certain nombre de patients présentant d'authentiques PIDC ne remplissent pas les critères de démyélinisation à l'ENMG. C'est le cas des patients présentant une perte axonale importante (patients avec retard diagnostique ou formes agressives de PIDC avec perte axonale précoce) avec une interprétation plus compliquée des paramètres de conduction, des patients présentant une démyélinisation restreinte aux régions nerveuses proximales, ou des patients présentant des formes sensibles pures de PIDC. Environ 20-25% des patients ne remplissent pas les critères « probables » ou « définis » EFNS/PNS[11-16]. Ainsi, pour pallier au manque de sensibilité de l'ENMG dans ces situations, un certain nombre d'examen paracliniques, appelés « critères de support », peuvent être utilisés pour

rechercher des éléments en faveur du diagnostic de PIDC. Ce sont les potentiels évoqués somesthésiques (PES), l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), l'IRM plexique et la biopsie nerveuse.

### **3.2.3 Autres outils électrophysiologiques**

L'analyse des PES permet d'estimer les temps de conduction entre les fibres nerveuses sensibles périphériques et le cortex sensitif, notamment au niveau des segments radiculaires. Les PES permettent donc d'objectiver les anomalies proximales/radiculaires dans les PIDC classiques mais également dans les PIDC sensibles pures dans lesquelles les techniques habituelles d'ENMG sont prises en défaut[19-20].

La stimulation magnétique transcrânienne avec triple stimulation est une technique électrophysiologique permettant d'explorer spécifiquement le neurone moteur périphérique de l'émergence de la racine au point d'Erb. Cette technique permet de mettre en évidence des blocs de conduction très proximaux notamment chez les patients avec des arguments cliniques pour une PIDC non confirmée par l'ENMG conventionnel[21]. Il s'agit d'une technique d'utilisation délicate réservée à des experts opérant dans un centre de référence.

### **3.2.4 Analyse du LCR**

L'étude du LCR est recommandée dans le diagnostic de la PIDC. Elle retrouve une dissociation albumino-cytologique (hyperprotéinorachie sans cellules ou pléïocytose modérée < 50 cellules/mm<sup>3</sup>) dans 70 à 90% des cas[10-22]. Dans les formes typiques remplissant les critères ENMG, la ponction lombaire n'est pas indispensable même si en pratique elle est toujours réalisée, notamment au titre du diagnostic différentiel. Elle est particulièrement utile dans les formes atypiques de PIDC, ou pour le diagnostic différentiel, à la recherche d'une réaction cellulaire importante et/ou la présence de cellules anormales (méningo-radiculite, lymphome etc.). Il faut toutefois se méfier du manque de spécificité d'une hyperprotéinorachie modérée (ex : diabète, canal lombaire étroit).

### **3.2.5 Examens d'imagerie**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) explore les racines et les plexus brachiaux et/ou lombosacrés à la recherche d'hypersignaux et d'hypertrophie des structures nerveuses en séquence STIR. Elle peut également retrouver une prise de contraste, en général modérée et homogène. Dans les PIDC typiques, l'hypertrophie et l'hypersignal sont diffus et symétriques, et sont retrouvés dans plus de 80 % des cas[23]. Dans les formes atypiques, les anomalies sont souvent plus restreintes et/ou asymétriques[24]. La sensibilité de l'IRM est élevée, mais sa spécificité est faible puisque des anomalies similaires à celles observées dans les PIDC peuvent être observées dans d'autres neuropathies démyélinisantes, par exemple d'origine génétique (maladie de Charcot-Marie-Tooth).

L'échographie des nerfs périphériques est utilisée depuis longtemps dans l'exploration des syndromes canaux. Dans le cadre des PIDC, cet examen peut révéler une hypertrophie nerveuse diffuse ou segmentaire. Outre la taille du nerf, cette exploration analyse l'échogénicité et l'aspect des différents fascicules au sein même du nerf. Une étude récente a montré que l'échographie nerveuse présentait de très bons paramètres diagnostiques ainsi qu'une faible variabilité inter-observateur dans le diagnostic des PIDC[25]. Par ailleurs, cette technique présente l'intérêt d'une disponibilité souvent plus rapide que l'IRM et l'absence de contre-indication.

### 3.2.6 Biopsie nerveuse

La biopsie nerveuse a pour but de confirmer la présence de lésions de démyélinisation, là où les autres examens (ENMG, ponction lombaire, IRM, PES) ont été en défaut. Les anomalies anatomopathologiques en faveur d'une PIDC sont les lésions de démyélinisation-remyélinisation (en microscopie électronique ou par « teasing »), les infiltrats de cellules mononuclées, les formations en « bulbes d'oignon » et une variation marquée du degré de démyélinisation entre les fascicules nerveux. La sensibilité de la biopsie nerveuse dans la PIDC est variable, entre 28 et 79% selon les séries[26]. Ceci est lié d'une part au caractère polymorphe de la PIDC (démyélinisation multifocale et segmentaire, variabilité des infiltrats inflammatoires, dégénérescence axonale parfois prédominante) et d'autre part à l'analyse d'un segment de nerf purement sensitif et distal alors que la PIDC est souvent à prédominance motrice et proximale.

Longtemps indispensable au diagnostic de PIDC, la biopsie nerveuse est actuellement réservée à trois situations : lorsque tous les autres examens sont pris en défaut, et qu'un test thérapeutique aux IgIV (ou aux corticoïdes) n'a pas été concluant ; lorsqu'un patient présente une évolution inhabituelle ; lorsqu'une maladie systémique est suspectée et non confirmée par les autres examens paracliniques (lymphome, amylose et sarcoïdose par exemple). La biopsie nerveuse n'est pas un geste anodin, avec de potentielles complications (troubles de la cicatrisation, douleurs chroniques, névrome etc.). L'indication doit donc être posée avec soin.

### 3.2.7 Examens biologiques

#### 3.2.7.1 Anticorps anti-gangliosides

Les gangliosides sont des glycolipides exprimés dans le système nerveux central et périphérique. La recherche d'anticorps anti-gangliosides est indiquée en cas de suspicion de syndrome de Guillain-Barré, de neuropathies motrices multifocales ou de PIDC. Les anticorps anti-gangliosides disialylés (GD1b, GD3, GT1b, GQ1b) d'isotype IgM sont associés à des neuropathies inflammatoires chroniques qui s'expriment par une ataxie proprioceptive et qui sont généralement améliorées par les IgIV[27]. Ces neuropathies sont souvent désignées par l'acronyme CANDAs pour « chronic ataxic neuropathy with disialosyl gangliosides »[28]. Le syndrome CANOMAD pour « chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, immunoglobulin M paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies » est une entité clinico-biologique frontière avec la PIDC qui se caractérise par une ataxie, une ophtalmoplégie, une gammopathie monoclonale IgM et des anticorps anti-gangliosides disialylés[29].

#### 3.2.7.2 Anticorps anti-nœud de Ranvier

Des anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier ont récemment été décrits. Ils sont d'isotype IgG4. Ils reconnaissent des glycoprotéines paranodales (contactin 1, CNTN1 ; neurofascine155, Nfasc155 ; contactin related protein 1, Caspr1) et nodales (neurofascine 186)[30–33]. Leur fréquence varie de 0,1% à 10% des cas de PIDC en fonction des séries[34].

Ces anticorps sont associés à des PIDC répondant aux critères diagnostiques EFNS/PNS[15]. Ces neuropathies sont souvent d'installation subaiguë et résistantes aux IgIV. Les PIDC avec anticorps anti-CNTN1 sont généralement sévères et associées dans près de la moitié des cas à des glomérulonéphrites[30-34]. Les PIDC avec anticorps anti-Nfasc155 se caractérisent par un tremblement d'attitude et une ataxie proprioceptive[35]. Une démyélinisation centrale et périphérique est essentiellement décrite au Japon avec les

anticorps anti-Nfasc155[31]. Les cas décrits de PIDC avec anticorps anti-Caspr1 et anti-Nfasc186 restent exceptionnels, ce qui ne permet pas actuellement de déterminer un phénotype clinique spécifique[33-36]. L'ENMG montrent des anomalies franches de la conduction nerveuse[37]. La dissociation albumino-cytologique est le plus souvent importante[38]. La biopsie nerveuse montre en microscopie électronique un décollement des boucles myéliniques paranodales[39].

Ces anticorps ne sont pas dosés en routine. Il n'existe pas de technique commerciale. Les dosages sont réalisés dans des laboratoires spécialisés en technique ELISA ou sur cellules transfectées avec des techniques de « cell based assays » ou de cytométrie de flux. Les titres des anticorps diminuent sous traitement par anti-CD20 et réaugmentent en cas de récurrence de la maladie[34-40].

Les anticorps anti-nœud de Ranvier sont rares mais ils sont associés à des formes très particulières de nodo-paranodopathies caractérisées par une physiopathologie, une anatomopathologie et une réponse thérapeutique originales. Leur dosage doit être réalisé en cas de PIDC sévère d'évolution subaiguë, en cas d'échec des IgIV, devant un tremblement d'attitude sévère ou une association avec une glomérulonéphrite.

### 3.2.7.3 Autres anticorps retrouvés dans les PIDC

Des anticorps anti-sulfatides, P0, P2, PMP22, MBP, connexine 32 ont été décrits, mais ils n'ont pas de signification nette et leur recherche n'a pas d'intérêt en pratique courante[41].

## 3.3 Diagnostics différentiels

### 3.3.1 POEMS

Le POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes) est un syndrome associant de manière inconstante une neuropathie démyélinisante, des atteintes d'organes, une gammopathie monoclonale avec chaînes légères lambda et un plasmocytome solitaire. Il s'agit d'un diagnostic différentiel rare mais classique de PIDC. Il est primordial d'établir ce diagnostic tant la prise en charge thérapeutique est différente de celle de la PIDC.

La neuropathie est généralement ascendante, symétrique, sensitive souvent paresthésiante (76%), parfois douloureuse (15%) ou motrice (steppage). La présentation clinique du POEMS peut en imposer pour une PIDC, d'autant plus que les signes systémiques du POEMS sont inconstants et parfois subtils[42]. Cependant, les différences électrophysiologiques du POEMS par rapport à la PIDC sont nombreuses[43-44] :

- Les signes de démyélinisation prédominent sur les segments intermédiaires des nerfs, sous la forme de baisse des vitesses de conduction motrices et sensitives tronculaires, mais la baisse est souvent moins importante que dans une PIDC ;
- Les latences distales sont souvent moins allongées, et les blocs de conduction et la dispersion temporelle moins fréquents ;
- Les amplitudes motrices distales et sensitives sont plus altérées, principalement aux membres inférieurs, synonymes d'une perte axonale marquée ;
- L'atteinte neurogène est plus prononcée en détection.

La biopsie nerveuse retrouve des éléments de démyélinisation et de perte axonale avec une décompaction des lamelles de myéline. Comparativement à la PIDC, la perte axonale est plus marquée, il y a une néovascularisation épineurale plus prononcée, le processus de

démyélinisation n'est pas médié par les macrophages, il y a moins d'inflammation endoneurale et de bulbes d'oignon[45]. Ces différences suggèrent des mécanismes distincts dans ces deux pathologies, le POEMS étant lié à une vasculopathie paranéoplasique associée à des facteurs angiogéniques tandis que dans la PIDC, les mécanismes de démyélinisation et d'inflammation prédominent.

Il est primordial de rechercher des anomalies systémiques devant toute suspicion de PIDC afin de ne pas méconnaître un POEMS : œdème, angiome glomérulaire, mélanodermie, hypertrichose, gynécomastie, lipoatrophie faciale, acrocyanose etc. Les principaux signes biologiques devant faire suspecter un POEMS sont : une gammopathie monoclonale (IgG ou IgA lambda), une thrombocytose (présente 54% des cas), des signes d'endocrinopathie (diabète, hypothyroïde, hypotestostéronémie), une élévation du VEGF. Il faudra également rechercher des anomalies osseuses en imagerie (plasmocytome) et recourir au moindre doute à la biopsie médullaire ou au myélogramme.

La neuropathie du POEMS est résistante aux IgIV mais peut être sensible aux corticoïdes, ce qui peut favoriser l'erreur diagnostique.

### **3.3.2 Amylose héréditaire à transthyréline**

La neuropathie amyloïde familiale (NAF) à transthyréline (TTR) est une maladie génétique autosomique dominante consécutive à des dépôts toxiques dans différents organes (notamment le nerf) de la protéine TTR mutée.

La NAF peut mimer une PIDC[46-47]. Dans une série récente de 150 patients avec NAF, 32% avaient été diagnostiqués comme une PIDC[48]. En effet, si classiquement il s'agit d'une neuropathie axonale à prédominance sensitive avec dysautonomie, sa présentation est polymorphe avec des formes « pseudo-PIDC » notamment dans les cohortes françaises, avec déficit moteur proximal, ataxie proprioceptive et hyperprotéinorachie. Environ 15% des patients NAF remplissent les critères EFNS/PNS de démyélinisation[49-50]. La douleur, la dysautonomie, l'absence d'ataxie, une perte axonale plus sévère, un trouble de la conductance cutanée sont plus fréquents dans la NAF et représentent des signes d'alerte devant réorienter le diagnostic et faire demander un séquençage du gène *TTR*, tout comme l'absence de réponse thérapeutique[49-51].

### **3.3.3 Neuropathie avec anticorps anti-MAG**

La neuropathie associée à une IgM monoclonale à anticorps anti-MAG (Myelin Associated Glycoprotein) fait partie des diagnostics différentiels des PIDC sensitives. En effet, il s'agit d'une neuropathie démyélinisante à prédominance sensitive, lentement progressive, ataxiante, parfois associé à un tremblement postural et un déficit moteur distal (steppage). L'hyperprotéinorachie est fréquente, tout comme les anomalies à l'IRM plexique. Cette neuropathie présente néanmoins des caractéristiques électrophysiologiques qui, associées à la présence d'un pic monoclonal IgM, permettent de réorienter le diagnostic en dosant les anticorps anti-MAG[52-53] :

- Caractère très symétrique des anomalies ;
- Prédominance distale nette de la démyélinisation avec un allongement plus marqué des latences distales comparé au ralentissement tronculaire (index de latence terminale  $\leq 0,25$ ) ;
- Blocs de conduction moins fréquents.

Certains patients peuvent s'améliorer sous IgIV mais le rituximab utilisé tôt pourrait apporter un bénéfice intéressant[54].

### 3.3.4 Neurolymphomatose

La neurolymphomatose correspond à l'infiltration de cellules lymphomateuses dans le système nerveux périphérique. Ces neuropathies peuvent se présenter sous la forme d'atteinte polyradiculaire ou multinévritique. Ce diagnostic peut être particulièrement trompeur et en imposer pour une PIDC. En effet, dans une série récente, 34% des patients avec une neurolymphomatose remplissaient les critères ENMG de démyélinisation EFNS/PNS et/ou avaient une réponse initiale et transitoire aux IgIV ou aux corticoïdes[55]. Une hyperprotéinorachie est fréquente avant l'apparition de cellules lymphomateuses dans le LCR. La biopsie nerveuse peut retrouver dans certains cas d'authentiques zones de démyélinisation qui siègent à distance de l'envahissement tumoral (souvent situé dans les régions plus proximales). Les examens permettant le diagnostic de lymphome sont le phénotypage lymphocytaire sanguin et du LCR, la recherche de clonalité par biologie moléculaire, le scanner corps entier ou le TEP-scanner et plus rarement la biopsie nerveuse. Ces examens sont recommandés devant toute PIDC atypique, notamment en cas d'altération de l'état général, de douleur, d'atteinte multiple de nerfs crâniens, et en cas de non-réponse aux traitements immunomodulateurs.

### 3.3.5 Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est un diagnostic différentiel des formes motrices pures de PIDC. En effet ces deux affections peuvent partager des signes communs : déficit moteur, amyotrophie, crampes, fasciculations, perte axonale motrice, et dénervation active à l'ENMG. Des pseudo-blocs de conduction peuvent également se voir dans la SLA (à la phase aiguë de la dégénérescence axonale) et rendent le diagnostic différentiel compliqué[56–58]. La présence d'une atteinte du 1<sup>er</sup> motoneurone (syndrome pyramidal, syndrome pseudo-bulbaire), d'une atteinte bulbaire prédominante, d'une atteinte axiale ou respiratoire importante, seront des éléments en faveur du diagnostic de SLA.

### 3.3.6 Neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction (NMMBC)

Différencier une NMMBC et une PIDC motrice pure n'est pas toujours aisé. Etablir le diagnostic différentiel est néanmoins important étant donné les conséquences thérapeutiques : en effet, les corticoïdes et les échanges plasmatiques sont en général inefficaces voire délétères dans la NMMBC, et les IgIV restent le traitement de référence[59-60]. Les arguments plaçant pour une NMMBC par rapport à une PIDC motrice pure sont : 1) le caractère très asymétrique de l'atteinte, avec une distribution multitrunculaire à prédominance distale ; 2) la présence d'anticorps anti-GM1 dans le sérum, même si ces anticorps ne sont présents que dans 60% des NMMBC et qu'ils sont quelquefois observés dans les PIDC motrices pures[61] ; 3) une protéinorachie normale ou peu élevée.

### 3.3.7 Diabète

Le diabète peut entraîner des anomalies d'allure démyélinisante à l'ENMG qui peuvent être prises à tort pour évocatrices d'une PIDC :

- Un ralentissement des vitesses de conduction motrices tronculaires est souvent retrouvé, en général sans atteindre le seuil des critères ENFS/PNS. Néanmoins, l'association d'un diabète à une insuffisance rénale peut ralentir fortement les vitesses jusqu'à des valeurs seuils retenues pour une démyélinisation primaire[62–64] ;
- Des syndromes canaux sévères avec désynchronisation des potentiels (siégeant notamment sur le nerf ulnaire dès la stimulation en sous-coude) peuvent être retrouvés et mimer des anomalies démyélinisantes.

Ainsi, un diagnostic erroné de PIDC chez les patients diabétiques n'est pas rare[62]. Néanmoins, cela ne doit pas faire méconnaître la possibilité de développement d'une authentique PIDC chez les patients diabétiques. L'apparition de signes atypiques pour une neuropathie diabétique, à savoir une ataxie proprioceptive ou un déficit moteur proximal, devront faire suspecter le diagnostic de PIDC.

### 3.3.8 Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

En dehors de la NAF, certaines neuropathies héréditaires peuvent être considérées à tort comme une PIDC. C'est le cas des maladies de CMT de type démyélinisant. Certaines spécificités des CMT doivent être recherchées afin de ne pas les confondre avec une PIDC :

- Antécédent familial de neuropathie ;
- Histoire ancienne : pieds creux, scoliose, difficultés d'acquisition de la marche, difficultés en sports, entorses, etc. ;
- Démyélinisation diffuse et homogène à l'ENMG. Les blocs de conduction et la dispersion temporelle sont en général absents.

Néanmoins, la situation peut se compliquer en cas d'absence d'antécédent familial et en cas de neuropathie de révélation tardive. De plus, dans certaines formes de CMT, les signes de démyélinisation peuvent être hétérogènes avec des ralentissements non uniformes des vitesses de conduction, et l'on peut également retrouver des blocs de conduction ou une dispersion temporelle comme dans les mutations des gènes *GJB1* (CMT1 X), *MPZ* (CMT1B), *SH3TC2* (CMT4C), *LITAF* (CMT1C), *EGR2* (CMT1D), *SPTLC1*, *PLEKHG5* ou dans l'HNPP (délétion du gène *PMP22*). Le CMT4J (gène *FIG4*) peut constituer un piège diagnostique compte tenu de la possibilité d'un déficit très asymétrique[65-66]. Par ailleurs, il n'est pas rare de retrouver une hyperprotéinorachie ou la présence de bandes oligoclonales dans le LCR dans ces neuropathies héréditaires. Une réponse partielle aux traitements immunomodulateurs a également été rapportée dans certains cas. L'existence d'une hypertrophie nerveuse diffuse en IRM ou en échographie dans les CMT ne permet pas de faire la différence avec une PIDC, même si l'hypertrophie tend à être plus importante et homogène dans les CMT1A que dans les PIDC[67].

### 3.3.9 Maladies métaboliques

La MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy) est une maladie mitochondriale pouvant parfois se présenter sous la forme d'une neuropathie démyélinisante[68]. L'existence des troubles gastrointestinaux, d'une altération de l'état général, d'une ophtalmoplogie ou d'un ptosis permet en général de ne pas la confondre avec une PIDC. Le dosage de la thymidine urinaire et la recherche d'une mutation dans le gène de la thymidine phosphorylase en permettent le diagnostic.

La maladie de Refsum est une leucodystrophie caractérisée sur le plan biologique par une accumulation d'acide phytanique. La neuropathie démyélinisante est fréquente dans cette pathologie, mais une surdité et une rétinite pigmentaire sont quasi constantes et permettent d'orienter le diagnostic[65].

### 3.3.10 Examens utiles au diagnostic différentiel

Les recommandations EFNS/PNS 2010 proposent un bilan biologique et morphologique   réaliser devant toute suspicion de PIDC avec trois objectifs principaux : poser le diagnostic positif de PIDC, rechercher des comorbidités (qui peuvent avoir un impact notamment sur la prise en charge thérapeutique) et éliminer des diagnostics différentiels[15]. Ce bilan est évidemment à adapter en fonction du contexte et d'eventuels signes cliniques (annexe 3).

L'électrophère des protéines plasmatiques avec immunotypage (ou immunofixation) est le principal paramètre biologique à étudier car une gammopathie monoclonale est retrouvée dans près de 30 % des PIDC[11]. Quel que soit l'isotype (IgM, IgG ou IgA), la mise en évidence d'une gammopathie monoclonale justifie la réalisation d'un bilan hématologique à la recherche d'une hémopathie bénigne ou maligne. S'il s'agit d'une IgM, il faudra rechercher la présence d'anticorps anti-MAG ou anti-gangliosides. Une IgG ou une IgA feront également chercher un syndrome POEMS. Dans la majorité des cas, les gammopathies monoclonales associées aux PIDC sont isolées et dites « bénignes » ou de « signification indéterminée » (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance, MGUS). Dans ce cadre, la présentation clinique, le pronostic et la prise en charge de ces PIDC sont les mêmes que pour les PIDC sans gammopathie monoclonale.

### **3.4 Critères diagnostiques de PIDC**

Les critères diagnostiques mis au point en 2006 par l'EFNS/PNS, puis révisés en 2010, sont encore aujourd'hui les critères de référence pour le diagnostic de PIDC[15]. Ces critères, basés essentiellement sur la mise en évidence d'une démyélinisation à l'ENMG, ont initialement été mis au point pour faciliter l'inclusion de patients PIDC dans des essais thérapeutiques. Ainsi, leur spécificité est très bonne, mais leur sensibilité reste imparfaite, ce qui en représente l'inconvénient majeur et explique qu'ils soient peu utilisés en routine clinique. L'autre inconvénient est l'absence de place donnée aux outils diagnostiques développés ces 10 dernières années, notamment l'échographie nerveuse et les anticorps anti-nodaux & paranodaux. Une révision des critères EFNS/PNS est en cours.

### **3.5 Maladies associées**

Certains patients avec une maladie de système présentent parfois des polyneuropathies qui remplissent les critères clinico-électrique de PIDC. C'est le cas principalement du lupus, du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) et de la sarcoïdose[69–71]. Certains signes cliniques seront particulièrement évocateurs : altération de l'état général, signes pulmonaires, articulaires ou cutanés, syndrome sec, etc. Une atteinte des nerfs crâniens, bien que possible dans la PIDC, devra également pousser à chercher une maladie associée, notamment en cas d'atteinte du nerf trijumeau (sarcoïdose & SGS) ou du nerf facial (sarcoïdose). Sur le plan biologique, la présence d'une hypercalcémie, d'une élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique ou d'une forte positivité des anticorps anti-nucléaires ou anti-SSA seront des éléments d'orientation importants. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien, la biopsie des glandes salivaires accessoires et la ponction lombaire sont également utiles pour rechercher par exemple un infiltrat inflammatoire salivaire (SGS) ou des adénopathies médiastinales (sarcoïdose) (cf. annexe 3). Enfin, une biopsie musculaire voire une biopsie nerveuse à la recherche de granulomes sarcoïdosiques sont parfois réalisées lorsque la suspicion de sarcoïdose est forte. Le lien physiopathologique entre la PIDC et ces maladies de système n'est cependant pas clair : s'agit-il de l'association de 2 maladies autoimmunes ou bien s'agit-il de maladies auto-immunes avec une atteinte nerveuse périphérique mimant une PIDC (cf. diagnostics différentiels) ? La réponse au traitement standard de la PIDC sera un élément déterminant pour tenter de déterminer le lien entre les deux pathologies.



## 4 Annonce du diagnostic et information du patient

A l'instar de l'ensemble des maladies chroniques invalidantes et des affections impliquant des traitements contraignants, la qualité de l'information initiale est déterminante pour le vécu du patient, pour sa motivation à se soigner et pour l'acceptabilité du traitement. L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dès que le diagnostic est posé, par un médecin spécialiste appartenant à un centre de référence ou de compétences afin de livrer une information précise, ajustée et éclairée, sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques, en précisant leurs buts et leurs limites. Elle doit permettre la meilleure lisibilité possible pour le patient (et les parents en cas de PIDC chez l'enfant) afin de l'intégrer en tant qu'acteur au processus médical. L'annonce diagnostique comprend :

- L'explication du diagnostic et les objectifs thérapeutiques ;
- La planification du suivi et du traitement ;
- Les possibilités de prise en charge kinésithérapique, ergothérapeutique et psychologique ;
- La mise à disposition d'informations et de ressources utiles face à la maladie (site de la filière maladies rares FILMENUM, associations de patients etc.)

## 5 Prise en charge thérapeutique

### 5.1 Objectifs

L'objectif à court terme du traitement dans la PIDC est une amélioration de l'état clinique : troubles de l'équilibre, marche, faiblesse motrice, préhension, symptômes sensitifs etc. L'évaluation des patients reposera sur :

- Une évaluation subjective, basée sur l'interrogatoire du patient ;
- Une évaluation objective, basée sur :
  - Les données de l'examen clinique ;
  - Les tests fonctionnels : mesure de la préhension manuelle effectuée avec un appareil type Jamar ou un Vigorimètre, test des neufs trous, test de marche sur 10 mètres ou 6 minutes[72] ;
  - Des échelles d'évaluation fonctionnelle telles que le score ONLS[73] ou le score i-RODS[74] (annexe 4 et 5), conçues spécifiquement pour apprécier l'impact fonctionnel des neuropathies dysimmunes.

Les patients doivent être informés du caractère variable de la récupération, qui dépend en partie de l'ancienneté de la neuropathie et du degré de perte axonale. Ainsi, certains patients auront une récupération *ad integrum* de leurs capacités antérieures, tandis que d'autres garderont des séquelles motrices et/ou sensibles au long cours.

L'objectif à moyen et long terme sera, dans le meilleur des cas, d'obtenir une rémission de la maladie permettant l'arrêt des traitements : cela concerne environ 50% des patients[75]. Si l'obtention d'une rémission n'est pas possible, l'objectif sera alors de maintenir le meilleur niveau de capacités fonctionnelles à l'aide d'un traitement continu ou itératif.

Un outil simple d'utilisation et reproductible permettant d'évaluer le niveau d'activité de la maladie d'un patient est le "CIDP disease activity status"[76] (annexe 6).

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Dans la prise en charge initiale, le médecin traitant joue un rôle majeur en détectant des symptômes compatibles avec une maladie neurologique et en référant rapidement le patient

à un neurologue. Ce dernier sera le principal acteur de la prise en charge et la coordination des soins des patients atteints de PIDC. En effet, c'est lui qui confirmera le diagnostic (ou le cas échéant, orientera vers un spécialiste d'un centre expert), posera l'indication thérapeutique et assurera la majeure partie du suivi et sa coordination en collaboration avec les autres professionnels. Les médecins de médecine physique et réadaptation (MPR) interviennent dans la prise en charge, notamment dans les formes sévères chez les patients ayant des séquelles neurologiques irréversibles, pour accélérer la récupération en cas de poussée invalidante et/ou prendre en charge l'adaptation à une situation de handicap. De façon exceptionnelle, les patients peuvent bénéficier d'un séjour en réanimation et éventuellement d'un suivi pneumologique en cas d'atteinte diaphragmatique. Enfin, dans les formes douloureuses, la prise en charge en centre d'étude et de traitement de la douleur peut se révéler utile, ce qui ne concernera qu'une minorité de patients.

La PIDC étant une maladie neurologique invalidante, il est souhaitable de proposer un soutien psychologique au patient. Cet accompagnement permet un espace et un temps d'échanges et d'écoute autour de la maladie, de son impact sur le quotidien tout en favorisant l'adhésion du patient au projet thérapeutique proposé.

Concernant le versant paramédical, les infirmier(e)s interviennent dans les traitements injectables mais également dans l'éducation thérapeutique, notamment dans la prise en charge à domicile où elles(ils) assurent un rôle essentiel dans la préparation, la mise en place, la surveillance et le suivi du traitement intraveineux. En cas d'atteinte des membres supérieurs, les ergothérapeutes peuvent également intervenir, essentiellement au stade des séquelles neurologiques, pour adapter le quotidien et l'environnement du patient. Comme dans beaucoup de maladies chroniques, les masseurs-kinésithérapeutes ont une place majeure dans la prise en charge de ces patients : rééducation de la marche et des troubles de l'équilibre, renforcement musculaire analytique et global, réentraînement à l'effort, lutte contre les rétractions tendineuses, apprentissage d'auto-exercices etc.

## **5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique & autre)**

### **5.3.1 Traitements à visée étiologique**

Il est important de signaler que plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS dans la prise en charge thérapeutique de la PIDC de l'adulte et de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que, selon l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique :

- La prescription de la spécialité est possible, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
  - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
  - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
  - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;

- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée.

Selon l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, la spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

### **5.3.1.1 Traitement d'attaque**

Dans les exceptionnelles formes bénignes, c'est-à-dire ne se manifestant que par des paresthésies, il peut être licite de ne pas proposer d'emblée de traitement immunomodulateur ou de proposer un simple traitement symptomatique[15]. Dans tous les autres cas, c'est-à-dire quand la neuropathie a un retentissement fonctionnel significatif, la mise en route d'un traitement immunomodulateur s'impose. Il repose alors en première intention sur les IgIV ou sur les corticoïdes, tandis que les échanges plasmatiques sont plutôt utilisés en deuxième intention.

#### **5.3.1.1.1 Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV)**

Les IgIV sont généralement proposées sous la forme de cures régulières, à la dose initiale de 2 g/kg répartis selon l'âge, le poids et la tolérance sur 2 à 5 jours[15]. La poursuite du traitement se fera en fonction de la réponse clinique évaluée périodiquement, la règle étant de poursuivre le traitement soit à 2 g/kg par cure toutes les 4 à 6 semaines, soit à 1 g/kg par cure toutes les 3 semaines (régime proposé par la plupart des équipes anglo-américaines[77]), au moins jusqu'à l'amélioration maximale constatée. Les cures sont réalisées en milieu hospitalier ou à domicile après initiation en milieu médicalisé.

#### **5.3.1.1.2 Corticoïdes**

La corticothérapie est historiquement le premier traitement à avoir montré son efficacité dans la PIDC[78]. On utilise généralement la prednisone ou la prednisolone per os à la dose initiale de 60 mg/j ou 1 mg/kg/j. La durée du traitement à pleine dose avant une décroissance progressive n'est pas actuellement codifiée : elle est en général de 4 à 6 semaines (elle ne doit de toute évidence pas être inférieure à 2 semaines) ou peut être poursuivie jusqu'au plafonnement de l'amélioration clinique. Ensuite, une décroissance progressive peut être proposée, au minimum sur une douzaine de semaines avec toutefois un risque de rechute relativement élevé et la possibilité d'une corticodépendance qui doit être anticipée avec le patient[79]. Les mesures habituelles accompagnant une corticothérapie prolongée doivent être systématiquement proposées afin de limiter la survenue d'effets indésirables (prise de poids, diabète cortico-induit, hypertension artérielle etc.). Outre la prednisone (ou la prednisolone), d'autres régimes de corticothérapie ont été proposés tels que les bolus de méthylprednisolone[80-81] ou la dexaméthasone, également en traitement discontinu[82]. L'efficacité globale de ces différentes approches semble équivalente en termes d'efficacité (60% de répondeurs) et de pourcentage de rémission à long terme (environ 60%)[83].

#### **5.3.1.1.3 Association corticoïdes & IgIV**

L'association des corticoïdes et des IgIV peut se justifier dans la mesure où chacun des deux traitements permet individuellement l'amélioration clinique chez environ 60% des patients.

De plus, les modes d'action de ces deux traitements sont différents. Cette bithérapie n'a fait l'objet d'une évaluation systématique que dans une étude pilote récemment publiée, préambule à un essai de plus grande envergure. Dans cette étude, 18 semaines de traitement permettaient une amélioration chez près de 80% des patients et une rémission à 1 an chez 60% des répondeurs[84].

#### **5.3.1.1.4 Echanges plasmatiques**

Les échanges plasmatiques ont fait la preuve de leur efficacité à court terme et peuvent être utilisés en traitement d'attaque à la fréquence de 2 à 3 échanges par semaine[85–87]. Leur utilisation, considérée comme plus lourde à mettre en place et non disponible dans tous les établissements de soins compte tenu du plateau technique et de l'expertise qu'ils nécessitent, est généralement réservée en deuxième intention, après échec des traitements conventionnels seuls ou en association.

#### **5.3.1.2 Traitements d'entretien**

Pour les patients n'atteignant pas rapidement une rémission clinique, le maintien d'un traitement immunomodulateur (IgIV, corticoïdes ou échanges plasmatiques) au long cours s'avère souvent nécessaire. De plus, certains patients présentent une véritable dépendance au traitement. Les IgIV ont montré leur efficacité à long terme (48 semaines) chez les patients souffrant de PIDC[88]. Les échanges plasmatiques, dont la durée d'efficacité est courte dans la majorité des cas, ne sont en général proposés que comme traitement d'attaque mais quelques patients peuvent bénéficier de ce traitement à long terme, avec parfois des intervalles de traitement d'un mois, rendant ce traitement acceptable à condition qu'il puisse être réalisé sur une voie veineuse périphérique[89]. Il faudra tenir compte de la qualité de vie du patient et l'acceptabilité d'un tel traitement avant d'envisager un traitement au long cours par échanges plasmatiques.

La décision de maintien du traitement doit se baser sur des éléments objectifs. Il est nécessaire de réévaluer périodiquement l'utilité de la poursuite du traitement (tous les 3 à 6 mois environ), et ce pour plusieurs raisons. Premièrement, les traitements immunomodulateurs ne sont pas dépourvus d'effets indésirables graves, y compris les IgIV[90]. Deuxièmement, certains patients peuvent éprouver une dépendance "psychique" aux traitements. Des études évaluant l'intérêt d'un immunosuppresseur comme épargneur de corticoïdes ou d'IgIV ont en effet montré que la diminution des doses était fréquemment possible dans le groupe placebo, suggérant que de nombreux patients sont en fait sur-traités[91]. Enfin, il existe actuellement un problème d'approvisionnement en IgIV, lié d'une part à des choix stratégiques et économiques des industriels, et d'autre part à une diminution des collectes de plasma en France et en Europe. Ainsi, bien que le bénéfice des IgIV ne doive pas être remis en question, l'analyse précise du bénéfice de ce traitement et de son maintien au long cours chez les patients est indispensable[92].

Devant une situation de dépendance aux traitements immunomodulateurs, le neurologue pourra s'appuyer sur différentes options :

- Utiliser des algorithmes de décroissance des IgIV, comme proposés par certains auteurs[93] ;
- Remplacer les IgIV par les immunoglobulines sous-cutanées (IgSC). Après avoir fait l'objet de courtes séries et d'études pilotes, les IgSC ont montré leur efficacité dans une grande étude randomisée[94]. Elles peuvent donc être utilisées à moyen-long terme chez les patients dépendants. Les patients bénéficiant d'un traitement par IgSC à domicile rapportent globalement une très bonne satisfaction avec une préférence nette pour ce mode

d'administration. En effet, cela permet une nette amélioration de la qualité de vie en permettant d'une part de diminuer la fréquence des hospitalisations, d'autre part d'offrir une certaine indépendance pendant les perfusions. Enfin, les patients mentionnent également moins d'effets indésirables par rapport aux IgIV.[95]

- Recourir à des traitements immunosuppresseurs, à titre "d'épargne" de corticoïdes ou d'IgIV. Toutefois, les molécules utilisées (azathioprine, methotrexate, mycophénolate Mofétil, cyclophosphamide, rituximab, ciclosporine) dans de courtes séries ou dans des études non randomisées n'ont à ce jour pas démontré leur efficacité de façon certaine, ce qui ne permet pas actuellement de les proposer systématiquement chez les patients souffrant de PIDC[96–98]. Le recours à ces produits se discutera au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire ou après avis d'un centre de référence dans des formes particulièrement sévères et réfractaires.
- Recourir à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'utilisation de ce traitement de « dernière ligne » n'a pas démontré son efficacité dans des études randomisées mais semble permettre des rémissions très prolongées chez certains patients. Ce traitement invasif ne se conçoit qu'après concertation pluridisciplinaire et consentement éclairé des patients[99].

### 5.3.1.3 Choix du traitement

Le choix du traitement initial (hors cas particuliers ci-dessous), tiendra compte de multiples paramètres, parmi lesquels les comorbidités des patients, la possibilité matérielle de séjours en milieu hospitalier pour l'administration initiale du traitement, et des souhaits et attentes de la personne au regard de sa qualité de vie (après une information claire sur les avantages et inconvénients de chaque option). Schématiquement, les patients ayant des comorbidités telles que le diabète, l'ostéoporose, l'obésité ou un antécédent de psychose (liste non exhaustive) ne se verront pas proposer la corticothérapie en première intention. Les patients présentant une insuffisance rénale ou un mauvais capital veineux ne se verront pas proposer les IgIV.

Outre les comorbidités et souhaits éventuels du patient, la forme clinique de la maladie peut intervenir dans le choix de la thérapeutique. Ainsi, les formes motrices pures (très rares) ou multifocales type LSS semblent mieux répondre aux IgIV qu'aux corticoïdes (qui peuvent aggraver le tableau clinique), avec également une plus haute dépendance au traitement[100].

### 5.3.1.4 Cas particulier des nodo-paranodopathies

Ces formes particulières que certains proposent d'isoler comme entités différentes de la PIDC ont fait l'objet de nombreux travaux descriptifs au cours de la dernière décennie[101]. Bien qu'il faille rester prudent, certaines de ces formes cliniques, définies par la présence d'auto-anticorps dirigés contre des protéines de la région nodale ou paranodale du nœud de Ranvier des fibres myélinisées, semblent répondre plus favorablement aux corticoïdes et aux échanges plasmatiques qu'aux IgIV, mais certains de ces patients ont une mauvaise réponse à toutes les immunothérapies de première ligne[33]. En outre, des travaux convergents semblent indiquer que les patients atteints de ces formes particulières, souvent d'installation subaiguë, bénéficieraient d'un traitement précoce par rituximab, bien que cette efficacité reste à prouver sur de grandes séries[36-102].

## **5.3.2 Traitements symptomatiques**

### **5.3.2.1 Prise en charge du handicap**

Elle concerne les patients qui présentent un handicap fonctionnel au cours de leur maladie, soit en lien avec une forme grave d'emblée, soit en lien avec une maladie prise en charge tardivement. Les modalités de la prise en charge dépendront des caractéristiques de l'atteinte neurologique (sensitivo-motrice ou sensitive pure) et de la répartition des déficiences entre membres supérieurs et inférieurs. Elle peut être basée sur la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'activité physique adaptée qui peuvent être idéalement réunies en hôpital de jour de MPR au sein duquel le patient pourra bénéficier également d'un soutien psychologique et d'information sur la prise en charge sociale de son handicap.

Ces prises en charge n'ont pas fait l'objet à ce jour d'évaluation systématique dans la PIDC mais les études sont concordantes concernant le gain obtenu par les patients dans la rééducation de la force et de l'équilibre dans les neuropathies sensitivo-motrices ou les neuropathies ataxiantes[103].

### **5.3.2.2 Prise en charge de la douleur**

Les douleurs neuropathiques, longtemps négligées dans la PIDC, semblent en fait fréquentes[104-105]. Bien qu'il existe vraisemblablement un effet antalgique direct ou indirect des traitements immunomodulateurs habituellement utilisés, les antalgiques neurotropes peuvent et doivent être utilisés si nécessaire. On se référera dans ce cas aux recommandations nationales ou internationales sur la prise en charge des douleurs neuropathiques[106-107].

### **5.3.3 Evaluation de la réponse au traitement**

Comme indiqué plus haut, la réponse au traitement peut être évaluée d'une part par l'interrogatoire du patient, et d'autre part par l'examen clinique neurologique conventionnel. Par ailleurs, afin de s'affranchir du côté subjectif de l'évaluation, il est recommandé d'utiliser des outils d'évaluation de la force musculaire des membres supérieurs tels que le Vigorimètre ou le Jamar[72], et des échelles fonctionnelles telles que l'ONLS[73] ou le plus récent score i-RODS[74]. L'évaluation du statut d'un patient à un temps donné peut se faire par le "disease activity status", ce qui permet d'orienter la prise en charge au long cours[76].

## **5.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie**

L'éducation thérapeutique trouve toute sa place dans la PIDC. L'impact sur la qualité de vie peut être important (fatigue et fatigabilité, douleurs, faiblesses musculaires, déficits sensitifs, pertes d'équilibre, troubles du sommeil, isolement social, perte d'autonomie, stress, anxiété, diminution de l'estime de soi...), nécessitant des adaptations professionnelles, personnelles et du mode de vie. La mise en œuvre des différents traitements (modes d'administration, surveillance) nécessite des connaissances du patient qui en facilitent la mise en œuvre et le suivi par lui-même. Des programmes structurés d'éducation thérapeutique spécifiquement dédiés aux neuropathies dysimmunitaires sont en cours de développement dans les centres de référence.

La prise en charge globale du patient (comprenant notamment les sphères psychologique et socio-professionnelle) est de la responsabilité et de la compétence du médecin traitant, aussi un partenariat étroit entre le patient, son médecin traitant et le médecin du centre de référence doit se créer pour une prise en charge optimale

## **5.5 Recours aux associations de patients**

La PIDC appartient au groupe des neuropathies dysimmunitaires, dont le champ est couvert par l'Association Française contre les Neuropathies Périphériques. Celle-ci propose aux patients de les accompagner dans leur parcours de santé. Elle participe également aux projets d'éducation thérapeutique et fait partie intégrante de la Filière Maladies Rares Neuromusculaires FILNEMUS.

## **6 Suivi**

### **6.1 Objectifs**

Les objectifs du suivi sont d'une part de s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance des traitements, et d'autre part de la stabilité des patients non traités.

### **6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Ce sont les mêmes que dans la prise en charge telle que développés plus haut.

### **6.3 Rythme et contenu des consultations**

Une fois le diagnostic posé, le rythme des consultations dépend de la phase de la maladie et de son évolution. Après l'initiation d'un traitement, une évaluation systématique par un neurologue à 3 mois paraît raisonnable. Par la suite, une consultation spécialisée tous les 6 mois est adaptée au cours de la première année, puis une consultation annuelle, le neurologue restant à la disposition du patient en cas de besoin. Le suivi des patients PIDC est avant tout clinique (selon les paramètres déjà cités plus hauts dans le paragraphe 4.1). Le médecin traitant pourra organiser en alternance avec le neurologue un suivi dans le temps pour évaluer non seulement la stabilité de la maladie mais aussi pour l'évaluation régulière de sa situation psychologique et socio professionnelle.

### **6.4 Examens complémentaires**

La réalisation d'un ENMG au cours du suivi n'est pas systématique. Il est principalement indiqué en cas d'aggravation clinique, afin d'apporter des paramètres objectifs (notamment en cas d'aggravation douteuse ou éléments discordants entre la plainte fonctionnelle et les données de l'examen clinique). L'intérêt du suivi de la perte axonale motrice grâce aux techniques MUNIX est en cours d'évaluation. De même, la recherche ou la quantification d'anticorps, la réalisation d'une IRM plexique ou d'une ponction lombaire ne sont en général pas indiquées dans le suivi des patients. La principale surveillance est biologique, en fonction des traitements prescrits (fonction rénale sous IgIV etc.).

## **7 La PIDC chez l'enfant**

### **7.1 Introduction**

La PIDC est une affection très rare chez l'enfant, représentant moins de 5 nouveaux cas/an pour un centre de référence en maladies neuromusculaires pédiatriques. La prévalence est

plus faible que chez l'adulte et semble augmenter avec l'âge. Elle varie en fonction des critères diagnostiques utilisés et serait comprise entre 0,5-3/100 000 personnes. L'incidence pour le groupe d'âge 0-15 ans est estimée dans une méta-analyse à 0,06/100 000 habitants par an[108].

Le pourcentage des PIDC débutant dans l'enfance par rapport à l'ensemble des PIDC n'est pas connu. Les séries les plus importantes chez l'enfant (toutes rétrospectives) ne dépassent pas une trentaine de patients sur des périodes plus ou moins longues[109]. Il s'agit certainement d'une entité sous-diagnostiquée, la PIDC de l'enfant pouvant être confondue avec des neuropathies héréditaires ou tout simplement non diagnostiquée, surtout en cas de présentation clinique atypique[110].

## 7.2 Diagnostic et évaluation initiale

### 7.2.1 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale d'un patient présentant une PIDC est multidisciplinaire, et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- Les pédiatres/neuropédiatres, notamment ceux appartenant aux centres de référence ou de compétence de maladies neuromusculaires (liste des centres disponible sur le site [www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)).
- Le médecin ou pédiatre traitant.

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans le service hospitalier d'un centre de référence ou de compétence labellisé. Les autres professionnels impliqués sont : les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes les médecins de MPR, les assistantes sociales, les psychologues et les infirmiers.

### 7.2.2 Diagnostic clinique

La présentation clinique typique est celle d'un déficit moteur, symétrique, à prédominance proximale et aux membres inférieurs, associé à des troubles de la sensibilité, prédominant sur les fibres nerveuses de gros calibre, à l'origine d'une ataxie proprioceptive et d'une aréflexie tendineuse généralisée.

Le mode d'installation est généralement chronique sur plus de 8 semaines (par définition) bien qu'il existe des formes à début plus rapide mimant initialement un syndrome de Guillain-Barré[111]. Cette distinction est importante en termes de pronostic et de traitement puisque les PIDC, à l'inverse du syndrome de Guillain-Barré, ont une meilleure sensibilité aux corticoïdes.

L'âge de début chez l'enfant est variable avec un âge médian de 6-7 ans. Un début chez le petit enfant (avant 3 ans) doit clairement faire rechercher un diagnostic différentiel. La présence d'une infection ou d'une immunisation intercurrente est souvent retrouvée (>50% des cas)[112].

L'atteinte des nerfs crâniens est décrite chez l'enfant et est probablement plus fréquente pour les formes d'installation rapide. Il s'agit surtout de paralysie faciale et d'ophtalmoplégie externe. Des épisodes aigus de détresse respiratoire sont possibles dans les formes à rechutes sévères, mais le recours à une assistance ventilatoire est quasiment nul. Les signes de dysautonomie sont rares et le plus souvent discrets[113]. Des cas d'œdème



papillaire ont été rapportés[114]. Des formes frontières avec des lésions démyélinisantes du système nerveux central parfois associées à la présence d'anticorps anti-gangliosides anti-GQ1b ont également été décrites (encéphalomyélite dite de Bickerstaff). Ces formes sont en fait un continuum clinique entre les syndromes de Miller-Fischer et les formes associées encéphalomyélite-atteinte du nerf périphérique[115].

Il faut noter qu'hormis l'atteinte classique décrite ci-dessus, des formes de présentation plus rares peuvent être observées, comme les formes avec rétractions distales prédominantes, notamment aux membres supérieurs, des formes motrices pures, des formes similaires au LSS de l'adulte correspondant à une atteinte sensitivo-motrice pluri-tronculaire multifocale et asymétrique.

Les mécanismes immuno-pathologiques en cause dans les PIDC sont encore incertains. Récemment, des auto-anticorps IgG4 dirigés contre des protéines nodales et paranodales ont été décrits chez un nombre variable de patients adultes (entre 0.1 et 10% selon les séries, cf. plus haut). Quelques patients pédiatriques présentant ces auto-anticorps spécifiques ont été rapportés mais les cas décrits sont encore trop peu nombreux pour avoir une description précise du phénotype clinique. Il est certain que la description de cas pédiatriques de PIDC associés à ces auto-anticorps permettra à l'avenir de proposer une prise en charge plus personnalisée.

### **7.2.3 Diagnostic paraclinique**

L'ENMG est l'élément-clé du diagnostic et ne comporte pas de particularités spécifiques à l'âge pédiatrique pour les PIDC. Les paramètres doivent être interprétés en fonction des normes chez l'enfant. L'ENMG doit comporter au minimum l'étude de trois nerfs moteurs aux membres supérieurs et de deux nerfs moteurs aux membres inférieurs. L'étude doit être bilatérale. L'ENMG met en évidence les anomalies en rapport avec le processus démyélinisant acquis, avec des altérations multifocales de la conduction nerveuse motrice (diminution des vitesses de conduction motrice ; présence de blocs de conduction moteurs et dispersion temporelle ; allongement des latences distales ; altération de la conduction proximale). Des formes axonales ne remplissant pas les critères de démyélinisation ont également été rapportés. Les potentiels sensitifs sont altérés et une atteinte plus marquée aux membres supérieurs est évocatrice du diagnostic[116].

A l'instar de l'adulte, la ponction lombaire est un critère de soutien dans le diagnostic de la PIDC de l'enfant. La protéinorachie est élevée dans plus de 90% des cas, sans élévation des cellules. Une pléiocytose supérieure à dix éléments doit faire remettre en cause le diagnostic. La normalité de l'examen n'exclut pas le diagnostic[112-113].

La recherche des anticorps anti-gangliosides est intéressante pour attester le caractère immunitaire de la neuropathie, notamment dans le diagnostic différentiel avec les neuropathies héréditaires. Le dosage des auto-anticorps dirigés contre des protéines nodales et paranodales (auto-anticorps contre le complexe CNTN1/CASPR1, contre les neurofascines 155 ou 186) peut désormais être envisagé en routine dans le laboratoire d'immunologie du CHU de Marseille.

### **7.2.4 Diagnostic différentiel**

Les principaux diagnostics différentiels sont les neuropathies héréditaires type CMT et les autres neuropathies démyélinisantes révélant notamment des pathologies métaboliques de l'enfant.

Les enfants présentant des neuropathies héréditaires ont le plus souvent un déficit moteur prédominant en distalité avec amyotrophie. L'ENMG permet souvent d'orienter le diagnostic. Cependant, en pratique, la recherche clinique de la duplication du gène *PMP22* (au locus 17p11.2) est à effectuer pour éliminer le diagnostic de Charcot-Marie-Tooth démyélinisant autosomique dominant (CMT1). Si cette recherche est négative, il peut être discuté en collaboration avec les généticiens de poursuivre l'étude génétique par la recherche des mutations ponctuelles de *PMP22* et des mutations du gène *MPZ*, voire d'envisager une étude plus large via un panel de gènes ciblés. Il a été décrit chez certains patients la coexistence d'une neuropathie démyélinisante héréditaire et d'une neuropathie démyélinisante acquise. Ce sous-groupe est important à repérer parmi les patients présentant un CMT puisqu'ils peuvent être traités par IgIV[117]. A l'inverse, l'ENMG peut parfois orienter à tort vers une neuropathie démyélinisante acquise notamment lorsque les signes de démyélinisation sont inhomogènes, pattern normalement caractéristique des neuropathies acquises, mais qui peut se voir dans les mutations des gènes *GJB1* mais aussi de *MPZ* et *SIMPLE*[118–121]. Ces patients sont résistants au traitement par IgIV. Une analyse plus complète des gènes associés aux neuropathies héréditaires par panel de gènes ciblés peut aussi se discuter en cas d'atypies cliniques, neurophysiologiques ou de non-réponse au traitement habituel.

Certaines maladies sont associées à des neuropathies démyélinisantes (leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe, syndrome de Cockayne, adrénomyéloneuropathie, maladie de Refsum, cytopathies mitochondriales dont le syndrome MNGIE, déficit en vitamine B12, porphyries) et doivent être recherchées devant la présence d'atypies cliniques, avec la réalisation d'un bilan métabolique minimal. Le rare déficit en CD59 peut se présenter comme une PIDC avec rechutes associée à une anémie hémolytique[122].

## 7.3 Prise en charge thérapeutique

### 7.3.1 Objectifs

Les objectifs du traitement d'attaque sont, à court terme, une amélioration de l'état clinique du patient avec retour à un état le plus proche de la normale possible. Les objectifs à moyen et plus long terme sont de maintenir le niveau d'amélioration clinique obtenu, ou la rémission complète de la maladie puis de procéder dans un délai plus ou moins long à une décroissance et un arrêt du traitement d'entretien éventuellement mis en place. Cette prise en charge thérapeutique (avec des hospitalisations itératives mensuelles au début de la maladie) doit tenir compte chez l'enfant de sa scolarité et de sa vie sociale et des aménagements nécessaires pour qu'elle puisse continuer à se dérouler dans de bonnes conditions (hospitalisation courte, hôpital de jour, HAD).

### 7.3.2 Traitements d'attaque

Etant donné le caractère inflammatoire et l'origine auto-immune présumée des PIDC, on peut s'attendre à un effet bénéfique des traitements immunomodulateurs. Il n'existe aucun essai randomisé publié chez l'enfant. Les molécules utilisées chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte.

#### 7.3.2.1 Immunoglobulines intraveineuses

L'efficacité des IgIV a été démontrée dans plusieurs études randomisées chez l'adulte[123]. Elles sont le traitement d'attaque le plus utilisé en première intention chez l'enfant. Le

schéma thérapeutique peut varier et on ne connaît pas actuellement le plus efficace pour une mise en rémission des patients.

### **7.3.2.2 Corticothérapie**

Un essai randomisé a montré l'efficacité des corticoïdes chez l'adulte[78]. Chez l'enfant, la corticothérapie orale par prednisolone a montré son efficacité dans les séries de cas rétrospectifs. L'inconvénient du traitement par corticoïdes est l'apparition d'effets indésirables sévères à long terme et le risque de rechute lors de la décroissance. Il pourrait être préférable d'utiliser des bolus mensuels (Méthylprednisolone, Dexaméthasone) pour mieux contrôler les effets secondaires. Mais cette stratégie thérapeutique (incluant le mode d'administration des corticoïdes, la posologie, la durée, la décroissance et l'arrêt) ne repose actuellement sur aucune étude à haut niveau de preuve[82].

### **7.3.2.3 Echanges plasmatiques**

Ils ont montré leur efficacité dans une étude randomisée en double aveugle chez l'adulte[86]. Ils permettent une amélioration à court terme. Afin de maintenir l'amélioration, la nécessité de répéter les échanges plasmatiques (plusieurs échanges rapprochés au début puis tous les mois) est une contrainte importante avec des problèmes de voie d'abord vasculaire. Chez l'enfant, les échanges plasmatiques ne sont utilisés que très rarement et ne peuvent pas être utilisés au long cours.

### **7.3.2.4 Choix de la molécule et schéma thérapeutique**

Chez l'adulte, l'efficacité des IgIV est similaire à court terme aux corticoïdes et aux échanges plasmatiques. Environ deux-tiers des patients adultes répondent à chacun de ces traitements. Chez l'enfant, les IgIV sont souvent utilisées en première intention, étant donné leur relative innocuité. Les effets secondaires des corticoïdes au long cours et le risque de cortico-dépendance limitent leur utilisation. Différentes molécules et modalités d'administration continue ou discontinue ont été évaluées chez l'adulte (« pulses » de dexaméthasone, bolus de méthylprednisolone) L'association corticoïdes et IgIV dès le diagnostic (ou en ajout des IgIV si la réponse initiale n'est pas suffisante) semble être une alternative intéressante dans un objectif d'obtenir un taux de rémission supérieur par rapport à l'utilisation d'une molécule seule[84]. Les échanges plasmatiques sont plus contraignants et invasifs et sont indiqués en troisième intention chez les patients ne répondant pas aux corticoïdes ou aux IgIV et présentant des formes sévères.

Il est certain que dans l'avenir la prise en charge thérapeutique initiale des PIDC de l'enfant devra tenir compte du sous-type clinico-neurophysiologique éventuel et de la présence d'auto-anticorps spécifiques.

### **7.3.3 Traitement d'entretien**

Les traitements immunosuppresseurs peuvent être proposés « en relais » du traitement d'attaque. En effet, la nécessité d'un traitement mensuel le plus souvent réalisé en intra-hospitalier sur plusieurs jours (au moins 2) est une contrainte importante pour un enfant, notamment en âge scolaire. Cependant, il n'existe pas de facteurs prédictifs permettant de repérer les patients possiblement dépendant du traitement d'attaque. Il faut donc faire des essais d'arrêt (par espacement des cures et/ou diminution des posologies) du traitement d'attaque au risque d'entraîner des rechutes. A l'inverse, mettre en place systématiquement un traitement immunosuppresseur d'entretien expose au risque de « surtraiter » certains patients. Ces traitements ont été utilisés de manière anecdotique, sans essais randomisés

chez l'enfant : azathioprine, cyclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, rituximab, etc...[111–113]. Ces médicaments ont une toxicité à long terme, qui n'a pas été évaluée chez l'enfant. Il faut donc discuter l'utilité de ces molécules au cas par cas après avis auprès d'un centre de référence.

#### 7.3.4 Traitements symptomatiques

Il n'existe pas de traitements symptomatiques spécifiques dans la prise en charge des PIDC de l'enfant. Il faudra prendre en charge le handicap moteur et mettre en place le suivi rééducatif adapté. Les éventuelles douleurs neuropathiques seront prises en charge à l'aide d'antalgiques neurotropes habituels. Les mesures habituelles associées à un traitement par corticoïdes au long cours seront mises en place.

La PIDC est une maladie chronique et récidivante qui réduit transitoirement les capacités fonctionnelles du patient. Elle est à l'origine d'un handicap moteur plus ou moins prolongé avec un impact sur toutes les dimensions de la vie de l'enfant : scolaire, familiale, sociale. Le traitement va générer ses propres contraintes (hospitalisations itératives, éventuels effets secondaires). Une prise en charge psychologique peut être nécessaire et doit être proposée à l'enfant et sa famille si besoin.

La surveillance des déformations orthopédiques éventuelles secondaires à un déficit moteur non réversible doit être mise en place avec une évaluation par un médecin MPR si besoin.

### 7.4 Pronostic

L'évolution à long terme des PIDC de l'enfant est difficile à déterminer car les séries rapportées comportent un faible nombre de patients, souvent traités de façon disparate. L'évolution à très long terme est notamment inconnue. Il n'existe pas d'étude ayant suivi de manière prospective les enfants jusqu'à l'âge adulte. Il semble exister des particularités évolutives spécifiques de l'âge pédiatrique :

- La phase d'installation est souvent plus rapide ;
- Il existe une plus grande probabilité de rechute ;
- L'atteinte motrice est plus sévère au nadir des symptômes ;
- La récupération est complète avec un pronostic plus favorable et une meilleure réponse thérapeutique ;
- L'évolution se fait habituellement avec des rechutes plutôt que de façon progressive ;
- Le pronostic vital n'est pas mis en jeu.

On ne connaît pas la proportion de PIDC débutant dans l'enfance et nécessitant encore un traitement à l'âge adulte mais cela représente très probablement un pourcentage très faible de patients[111–113].

### 7.5 Suivi

#### 7.5.1 Objectifs

Les objectifs du suivi des patients pédiatriques présentant une PIDC sont :

- L'évaluation de la tolérance et du maintien de la réponse au traitement entrepris ;
- La mise en place des aménagements nécessaires, notamment l'accessibilité du milieu scolaire ;

- L'établissement de l'ALD (affection de longue durée) et du dossier MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) si nécessaire.

### **7.5.2 Professionnels impliqués**

Ce sont les mêmes que pour la prise en charge initiale : le pédiatre en milieu hospitalier de référence, le pédiatre ou le médecin généraliste traitant, le médecin de MPR, les kinésithérapeutes et ergothérapeutes en externe ou en soins de suite et réadaptation en fonction des besoins.

### **7.5.3 Rythme et contenu des consultations de suivi**

En pratique, après l'établissement du diagnostic, il est nécessaire que le patient soit réévalué par le centre de référence à 3 mois, 6 mois et un an la première année. Le rythme du suivi sera ensuite adapté en fonction des besoins du patient. L'évaluation du patient se basera sur l'interrogatoire de l'enfant et de la famille, l'examen clinique et les évaluations réalisées par les kinésithérapeutes et ergothérapeutes. Il n'existe pas d'échelles validées chez l'enfant. Il peut être proposé d'utiliser celles validées chez l'adulte et des échelles utilisées pour l'évaluation des pathologies neuromusculaires : Purdue Pegboard, préhension manuelle (grip, pinch), test de marche de 6 min et MFM (<https://mfm-nmd.org>).

### **7.5.4 Examens complémentaires**

Il n'y a pas d'examen complémentaire spécifique à réaliser dans le suivi des PIDC de l'enfant. La réalisation d'ENMG au cours du suivi n'est pas systématique mais peut être utile pour objectiver une aggravation clinique. La réalisation systématique d'une IRM médullaire et des racines ou de la PL n'a pas non plus d'intérêt dans le suivi. Les examens systématiques sont biologiques et sont adaptés à la surveillance du traitement. Des atypies cliniques repérées dans le suivi (par exemple non-réponse à un traitement bien conduit, atteinte du système nerveux central associée, autre atteinte d'organe...etc), peuvent nécessiter de réévaluer la possibilité d'un diagnostic différentiel (cf paragraphe diagnostic différentiel plus haut).

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Andoni Echaniz-Laguna, Coordonnateur du CRMR National « Neuropathies Périphériques Rares » du CHU de Bicêtre.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Pr Yann Péréon, Neurologue, CHU Nantes
- Pr Laurent Magy, Neurologue, CHU Limoges
- Dr Cyril Gitiaux, Pédiatre, CHU Necker-Enfants Malades Paris
- Dr Emilien Delmont, Neurologue, CHU Marseille
- Dr Karine Viala, Neurologue, CHU Pitié Salpêtrière Paris

### Groupe de travail multidisciplinaire :

- Dr Lionel Goronflot, Médecin Généraliste, Nantes
- Pr Vincent Laugel, Pédiatre, PUPH, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Pr Susana Quijano-Roy, Pédiatre, PUPH, Hôpital de Garches, APHP
- Jean-Philippe Plançon, Président de l'Association Française contre les Neuropathies Périphériques (AFNP)
- Dr Françoise Bouhour, PH, CHU Lyon, Neurologue CRMR non-rédacteur
- Pr Jean-Philippe Camdessanché, PUPH, CHU Saint-Etienne, Neurologue CRMR non-rédacteur
- Pr Peter van den Bergh, expert international, PUPH, Hôpital Universitaire St-Luc, Bruxelles, Belgique
- Géraldine Nonnez, psychologue, CRMR Neuropathies Rares, CHU Bicêtre APHP, Paris
- Pr Philippe Thoumié, médecin MPR, PUPH, Hôpital Rothschild APHP, Paris

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

### Centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires, réseau FILNEMUS

FILNEMUS est une des 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) retenues par le Ministère dans le cadre du second plan national maladies rares 2011-2016.

Les affections relevant de la filière FILNEMUS incluent les maladies du muscle (myopathies), les maladies de la jonction neuromusculaire, les maladies rares du nerf périphérique et les amyotrophies spinales infantiles.

Les centres de référence et de compétence en maladies neuromusculaires sont disponibles sur le site <http://www.filnemus.fr/>.

#### Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA- Réunion- Rhône Alpes

- Site coordonnateur :
  - AP-HM - La Timone Marseille (Pr Shahram Attarian)
- Sites constitutifs :
  - CHU de La Réunion SUD (Dr Ariane Choumert)
  - HC Lyon (Dr Carole Vuillerot)
  - CHU de Saint-Etienne (Pr Jean Christophe Antoine)
  - CHU de Nice (Pr Sabrina Sacconi)
- Centres de compétence :
  - CHU de Grenoble (Dr Klaus Dieterich)
  - CH de Cannes (Dr Christophe Perrin)
  - Hôpital d'Enfants - Association Saint François d'Assise Saint Denis La Réunion (Dr Anne Pervillé)
  - Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon (Dr Anthony Faivre)
  - CHU de Clermont-Ferrand (Dr Catherine Sarret)

#### Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France

- Site coordonnateur :
  - APHP- Raymond Poincaré Garches (Pr Pascal Lafôret)
- Sites constitutifs :
  - APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Dr Tanya Stojkovic)
  - APHP- Trousseau Paris (Dr Arnaud Isapof)
  - APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Pr Bertrand Fontaine)
  - APHP- Necker Paris (Pr Isabelle Desguerre)
  - APHP- Cochin Paris (Dr Karim Wahbi)

- APHP- Henri Mondor Paris (Dr François Jérôme Authier)
- CHU de Lille (Dr Sylvie Nguyen The Tich)
- Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza)
- CHU de Nancy (Dr Marc Debouverie)
- CHU de Reims (Pr François Constant Boyer)
- Centres de compétence :
  - APHP- Rothschild Paris (Dr Philippe Thoumie)
  - APHP- Tenon Paris (Pr Sophie Périé)
  - APHP- Hôpital Marin de Hendaye (Dr Jon Andoni Urtizbera)
  - CHU de Rouen (Dr Lucie Guyant Marechal)
  - CHRU de Tours (Dr Sybille Pellieux)
  - CHU de Côte de Nacre – Caen (Pr Françoise Chapon)
  - CHU d'Amiens (Dr Anne Gaëlle Le Moing)
  - CHU de Dijon (Dr Agnès Jacquin-Piques)
  - CHU de Besançon (Pr Laurent Tatu)
  - Centre de soins de suite et de réadaptation Marc Sautet de Villeneuve-d'Ascq (Dr Marie Céline Gellez)

### **Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)**

- Site coordonnateur
  - CHU de Bordeaux (Dr Guilhem Solé)
- Sites constitutifs :
  - CHU de Toulouse (Dr Pascal Cintas)
  - CHU de Montpellier (Pr François Rivier)
  - CHU de Nantes (Pr Yann Péréon)
  - CHU d'Angers (Dr Marco Spinazzi)
  - CHRU de Brest (Pr Sylvain Brochard)
  - CHU de la Martinique (Dr Rémi Bellance)
- Centres de compétence :
  - CHU de Pointe à Pitre/ Abymes (Pr Annie Lannuzel)
  - CH de la Côte Basque (Dr Olivier Flabeau)
  - CHU de Nîmes (Dr Dimitri Renard)
  - CHU de Rennes (Dr Mélanie Fradin)
  - CHRU de Tours (Dr Sylvie Pellieux)
  - CH Bretagne Atlantique – Vannes (Dr Florence Demurger)
  - CHU de Poitiers (Pr Jean Philippe Neau)



## **Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (NNERF)**

- Site coordonnateur :
  - APHP- Kremlin Bicêtre Paris (Pr Andoni Echaniz-Laguna)
- Site constitutif :
  - CHU de Limoges (Pr Laurent Magy)
- Centres de compétence :
  - APHP- Antoine Bécère Paris (Pr Michel Slama)
  - APHP- Paul Brousse Paris (Dr Teresa Antonini)
  - APHP- Rothschild Paris (Dr Philippe Thoumie)
  - CHU de la Martinique (Dr Jocelyn Inamo)
  - CHU de Clermont-Ferrand (Dr Frédéric Taithe)
  - CHU de Poitiers (Pr Jean Philippe Neau)
  - CHRU de Tours (Pr Philippe Corcia)

## **Centre de référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CALISSON)**

- Site coordonnateur :
  - CHU de Nice (Pr Véronique Paquis)
- Site constitutif :
  - AP-HM - La Timone Marseille (Pr Brigitte Chabrol)
- Centres de compétence :
  - CHU de Toulouse (Pr Patrick Calvas)
  - HC Lyon (Dr Nathalie Guffon-Fouilhoux)
  - CHU de Montpellier (Dr Cécilia Marelli)

## **Centre de référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CARAMMEL)**

- Site coordonnateur :
  - APHP- Necker Enfants Malades Paris (Pr Jean Paul Bonnefont)
- Sites constitutifs :
  - CHU d'Angers (Pr Dominique Bonneau)
  - CHU de Bordeaux (Pr Didier Lacombe)
  - APHP- Kremlin Bicêtre Paris (Pr Emmanuel Gonzales)
  - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Pr Vincent Laugel)
- Centres de compétence :
  - CHU de Dijon (Pr Laurence Olivier-Faivre)
  - CHU de Rouen (Dr Alice Goldenberg)

- CHRU de Tours (Pr Pierre Thomas Castelnaud)
- CHU de Côte de Nacre – Caen (Dr Marion Gérard)
- APHP- Henri Mondor Paris (Pr Benoît Funalot)
- APHP- Lariboisière Paris (Dr Jean-François Gautier)

## Associations de patients

AFM-Téléthon (<https://www.afm-telethon.fr/>)

CMT France (<https://www.cmt-france.org/>)

AFNP - Association Française contre les Neuropathies Périphériques  
(<https://www.neuropathies-peripheriques.org/>)

Association Française contre l’Amylose (<http://www.amylose.asso.fr/>)

AFANP : Alliance Française des Associations de patients atteints de Neuropathies  
Périphériques (<https://www.alliance-neuro.org/>)

AFG : Association Francophone des Glycogénoses (<https://www.glycogenoses.org/>)

AMMi : Association contre les maladies mitochondriales (<http://www.association-amm.org/index.php>)

## Annexe 3. Bilan biologique et morphologique recommandé par l'EFNS/PNS devant toute suspicion de PIDC<sup>[15]</sup>

**Table 2.** Investigations to be considered.

To diagnose chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
Electrodiagnostic studies including sensory and motor nerve conduction studies, which may be repeated, performed bilaterally, or use proximal stimulation for motor nerves
CSF examination including cells and protein
MRI spinal roots, brachial plexus, and lumbosacral plexus
Nerve biopsy
To detect concomitant diseases
(a) Recommended studies
<sup>a</sup> Serum and urine paraprotein detection by immunofixation
Fasting blood glucose
Complete blood count
Renal function
Liver function
Antinuclear factor
Thyroid function
(b) Studies to be performed if clinically indicated
<sup>a</sup> Skeletal survey
Oral glucose tolerance test
Borrelia burgdorferi serology
C reactive protein
Extractable nuclear antigen antibodies
Chest radiograph
Angiotensin-converting enzyme
HIV antibody
To detect hereditary neuropathy
Examination of parents and siblings
Appropriate gene testing (especially PMP22 duplication and connexin 32 mutations)
Nerve biopsy

<sup>a</sup>Repeating these should be considered in patients who are or become unresponsive to treatment.

# Annexe 4. Score ONLS[73]

Name:

Date:

## Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

**Instructions:** The examiner should question **and** observe the patient in order to determine the answers to the following questions. Note should be made of any other disorder other than peripheral neuropathy which limits function at the foot of the page.

### ARM SCALE

**Does the patient have any symptoms in their hands or arms, eg tingling, numbness or weakness?** Yes  No   
(if "no", please go to "legs" section)

Is the patient affected in their ability to:	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Wash and brush their hair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Turn a key in a lock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Use a knife and fork together (or spoon, if knife and fork not used)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do or undo buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dress the upper part of their body excluding buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If all these functions are prevented can the patient make purposeful movements with their hands or arms?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/>

### Arm Grade

0=Normal

1=Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed

2=Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed

3=Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed

4=Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible

5=Disability in both arms preventing all purposeful movements

SCORE= \_\_\_\_\_

### LEG SCALE

	Yes	No	Not applicable
Does the patient have difficulty running or climbing stairs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient have difficulty with walking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does their gait look abnormal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
How do they mobilise for about 10 metres (ie 33 feet)?			
Without aid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With a wheelchair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they use a wheelchair, can they stand and walk 1 metre with the help of one person?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they cannot walk as above are they able to make some purposeful movements of their legs, eg reposition legs in bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient use <b>ankle foot orthoses/braces?</b> (please circle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <b>If yes:</b> (please circle) <b>right/left</b>

### Leg grade

0=Walking/climbing stairs/running not affected

1=Walking/climbing stairs/running is affected, but gait does not look abnormal

2=Walks independently but gait looks abnormal

3=Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)

4=Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm, frame)

5=Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metre with the help of one person

6=Restricted to wheelchair, unable to stand and walk 1 metre with the help of one person, but able to make some purposeful leg movements

7=Restricted to wheelchair or bed most of the day, unable to make any purposeful movements of the legs

SCORE= \_\_\_\_\_

Overall Neuropathy Limitation Scale=arm scale (range 0 to 5)+leg scale (range 0 to 7);

(range: 0 (no disability) to 12 (maximum disability))

TOTAL SCORE= \_\_\_\_\_

**Is there any disorder, other than peripheral neuropathy, which affects the above functions** Yes  No

If **yes** please describe:

## Annexe 5. Score R-ODS[74]

**INSTRUCTIONS:** This is a questionnaire about the relationship between daily activities and your health. Your answers give information about how your polyneuropathy affects your daily and social activities and to what degree you are able to perform your usual activities.

Answer each question by marking the correct box ("x"). If you are not sure about your ability to perform a task, you are still requested to mark an answer that comes as close as possible to your judged ability to complete such a task. All questions should be completed. You can only choose one answer to each question. If your situation fluctuates, your answer should be based on how you *usually* perform the task.

If you need assistance or you are using special devices to perform the activity, you are requested to mark "possible, but with some difficulty". In case you never perform the activity due to your polyneuropathy mark "not possible".

Are you able to	Mark the best option with "x"		
	Not possible to perform	Possible, but with some difficulty	Possible, without any difficulty
	[0]	[1]	[2]
1. read a newspaper/book?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. eat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. brush your teeth?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. wash upper body?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. sit on a toilet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. make a sandwich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. dress upper body?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. wash lower body?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. move a chair?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. turn a key in a lock?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. go to the general practitioner?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. take a shower?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. do the dishes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. do the shopping?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. catch an object (e.g., ball)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. bend and pick up an object?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. walk one flight of stairs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. travel by public transportation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. walk and avoid obstacles?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. walk outdoor < 1 km?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. carry and put down a heavy object?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. dance?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. stand for hours?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. run?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Annexe 6. CIDP disease activity status[76]

1. Cure:  $\geq 5$  years off treatment
  - A. Normal examination
  - B. Abnormal examination, stable/improving
2. Remission:  $< 5$  years off treatment
  - A. Normal examination
  - B. Abnormal examination, stable/improving
3. Stable active disease:  $\geq 1$  year, on treatment
  - A. Normal examination
  - B. Abnormal examination, stable/improving
4. Improvement:  $\geq 3$  months  $< 1$  year, on Treatment
  - A. Normal examination
  - B. Abnormal examination, stable/improving
5. Unstable active disease: abnormal examination with progressive or relapsing course\*
  - A. Treatment naïve or  $< 3$  months
  - B. Off treatment
  - C. On treatment

The classification is based upon the clinical assessment of the treating physician at the time of last evaluation.  
CDAS, CIDP disease activity status; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.  
\*5B and 5C refer to patients who were treatment refractory from prior therapy or worsening despite ongoing therapy.

## Références bibliographiques

1. Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* [Internet]. 2009;39(4):432–8.
2. Bergh PYK Van Den, Rajabally YA. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med* [Internet]. 2013;42(6):e203–15.
3. McCombe P, Pollard J, McLeod J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain*. 1987;110:1617–30.
4. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, et al. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol*. 2002;249(5):569–75.
5. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, et al. Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. *Brain*. 1995;359–68.
6. Viala K, Béhin A, Maisonobe T, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:778–82.
7. Uncini a, Di Muzio a, De Angelis M V, et al. Minimal and asymptomatic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:694–8.
8. Bouchard C, Lacroix C, Planté V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1999;52(3):498–503.
9. Lunn MPT, Manji H, Choudhary PP, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;677–80.
10. Dyck P, Lais A, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc*. 1975;Nov(50(11)):621–37.
11. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:50–6.
12. Rajabally YA, Jacob S. Proximal nerve conduction studies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2006 Sep;117(9):2079–84.
13. Albers JW, Kelly JJJ. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve*.

- 1989 Jun;12(6):435–51.
14. Rajabally YA, Samarasekera S. Electrophysiological sensory demyelination in typical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):939–44.
  15. 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 Peripher. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2010;15:1–9.
  16. Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009;80(12):1364–8.
  17. Breiner A, Brannagan TH. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2014;50(1):40–6.
  18. Delmont E, Benvenuto A, Grimaldi S, et al. Motor unit number index (MUNIX): Is it relevant in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2016 Mar;127(3):1891–4.
  19. Koutlidis RM, Ayrignac X, Pradat PF, et al. Segmental somatosensory-evoked potentials as a diagnostic tool in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies, and other sensory neuropathies. *Neurophysiol Clin* [Internet]. 2014;44(3):267–80.
  20. Devic P, Petiot P, Mauguere F. Diagnostic utility of somatosensory evoked potentials in chronic polyradiculopathy without electrodiagnostic signs of peripheral demyelination. *Muscle and Nerve*. 2016;53(1):78–83.
  21. Attarian S, Franques J, Elisabeth J, et al. Triple-stimulation technique improves the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015;(April).
  22. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol*. 1989;46(8):878–84.
  23. Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* [Internet]. 2015;77(2):333–7.
  24. Fargeot G, Viala K, Theaudin M, et al. Diagnostic usefulness of



- plexus magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy without electrodiagnostic criteria of demyelination. *Eur J Neurol*. 2019;26(4).
25. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk J-TH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2017 Jan;88(2):143–51.
26. Brannagan TH. Current diagnosis of CIDP: The need for biomarkers. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(SUPPL. 1):3–13.
27. Attarian S, Boucraut J, Hubert AM, et al. Chronic ataxic neuropathies associated with anti-GD1b IgM antibodies: response to IVIg therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan;81(1):61–4.
28. Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism. *Muscle Nerve*. 2014 May;49(5):629–35.
29. Willison HJ. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 2001;124(10):1968–77.
30. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2013;73(3):370–80.
31. Ng JKM, Malotka J, Kawakami N, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology*. 2012 Dec;79(23):2241–8.
32. Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, et al. Autoantibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain*. 2016 Oct;139(Pt 10):2617–30.
33. Delmont E, Manso C, Querol L, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017 Jul;140(7):1851–8.
34. Delmont E, Brodovitch A, Kouton L, et al. Antibodies against the node of Ranvier: a real-life evaluation of incidence, clinical features and response to treatment based on a prospective analysis of 1500 sera. *J Neurol*. 2020 Dec;267(12):3664–72.
35. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2016 Mar;86(9):800–7.
36. Cortese A, Lombardi R, Briani C, et al. Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP: Clinical relevance of IgG isotype. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020 Jan;7(1).
37. Kouton L, Boucraut J, Devaux J, et al. Electrophysiological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with IgG4

- antibodies targeting neurofascin 155 or contactin 1 glycoproteins. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2020 Apr;131(4):921–7.
38. Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2015;2(10):960–71.
39. Vallat JM, Yuki N, Sekiguchi K, et al. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-Neurofascin 155 antibodies. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2017;27(3):290–3.
40. Fujita A, Ogata H, Yamasaki R, et al. Parallel fluctuation of anti-neurofascin 155 antibody levels with clinico-electrophysiological findings in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci.* 2018 Jan;384:107–12.
41. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015;86(9):973–85.
42. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017 Aug;92(8):814–29.
43. Guo X, Qin X, Zhang Y, et al. Electrophysiological features of POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2014 Apr;21(4):587–90.
44. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):476–9.
45. Piccione EA, Engelstad J, Dyck PJ, et al. Nerve pathologic features differentiate POEMS syndrome from CIDP. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2016;4(1):116.
46. Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology.* 2007;69(7):693–8.
47. Mathis S, Magy L, Diallo L, et al. Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2012 Jan;45(1):26–31.
48. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. Vol. 88, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2017. p. 457–8.
49. Lozeron P, Mariani L-L, Dodet P, et al. Transthyretin amyloid polyneuropathies

- mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2018 Jul;91(2):e143–52.
50. Ohashi N, Kodaira M, Morita H, et al. Electrophysiological demyelinating features in hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2019 Mar;26(1):15–23.
51. Fortanier E, Delmont E, Verschueren A, et al. Quantitative sudomotor test helps differentiate transthyretin familial amyloid polyneuropathy from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2020 May;131(5):1129–33.
52. Capasso M, Torrieri F, Di Muzio A, et al. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2002 Mar;113(3):346–53.
53. Trojaborg W, Hays AP, van den Berg L, et al. Motor conduction parameters in neuropathies associated with anti-MAG antibodies and other types of demyelinating and axonal neuropathies. *Muscle Nerve*. 1995 Jul;18(7):730–5.
54. Svahn J, Petiot P, Antoine J-C, et al. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017;jnnp-2017-316715.
55. Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. 2013;136(8):2563–78.
56. Pegat A, Boisseau W, Maisonobe T, et al. Motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in 17 patients: Clinical characteristics, electrophysiological study, and response to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2020 Jun;25(2):162–70.
57. Echaniz-Laguna A, Degos B, Mohr M, et al. A study of three patients with amyotrophic lateral sclerosis and a polyneuropathy resembling CIDP. *Muscle Nerve* [Internet]. 2006;33(3):356–62.
58. Rajabally YA, Jacob S, Echaniz-Laguna A, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-like disorder associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2006;33(3):855–60.
59. Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. Vol. 68, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000. p. 533–5.
60. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):391–4.
61. Taylor B V, Gross L, Windebank AJ. The

- sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. *Neurology*. 1996 Oct;47(4):951–5.
62. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85(6):498–504.
63. Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, et al. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes - diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2017 Oct;13(10):599–611.
64. Sasaki H, Kawamura N, Dyck PJ, et al. Spectrum of diabetic neuropathies. *Diabetol Int*. 2020 Apr;11(2):87–96.
65. Neligan a, Reilly MM, Lunn MP. CIDP: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2014;
66. Rajabally YA, Adams D, Latour P, et al. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1051–60.
67. Campagnolo M, Taioli F, Cacciavillani M, et al. Sporadic hereditary neuropathies misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Pitfalls and red flags. *J Peripher Nerv Syst*. 2020 Mar;25(1):19–26.
68. Bedlack RS, Vu T, Hammans S, et al. MNGIE neuropathy: five cases mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2004 Mar;29(3):364–8.
69. Vital A, Laguény A, Ferrer X, et al. Sarcoid neuropathy: clinico-pathological study of 4 new cases and review of the literature. *Clin Neuropathol*. 2008;27(2):96–105.
70. Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: Prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(3):175–84.
71. Seeliger T, Gingele S, Böning L, et al. CIDP associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol* [Internet]. 2021;
72. Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG--the ICE study. *Eur J Neurol*. 2013 May;20(5):748–55.
73. Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: The Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):973–6.
74. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 2011 Jan;76(4):337–45.
75. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):66–70.
76. Gorson KC, van Schaik IN, Merkies ISJ, et al.

- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst.* 2010 Dec;15(4):326–33.
77. Hughes RAC, Donofrio P, Brill V, 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.* 2008;7(2):136–44.
78. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol.* 1982;11(2):136–41.
79. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 2001;50:195–201.
80. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):493–502.
81. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol.* 2005;62(2):249–54.
82. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, 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.* 2010;9(3):245–53.
83. van Lieverloo GGA, Peric S, Doneddu PE, et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol.* 2018 Sep;265(9):2052–9.
84. Adrichem ME, Bus SR, Wieske L, et al. Combined intravenous immunoglobulin and methylprednisolone as induction treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (OPTIC protocol): a prospective pilot study. *Eur J Neurol.* 2020 Mar;27(3):506–13.
85. Dyck P, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 1986;314:461–5.
86. Hahn a F, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory

- demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 1996;119:1055–66.
87. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015;(8):CD003906.
88. Hughes RAC, Donofrio P, Brill V, 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*. 2008;7(2):136–44.
89. Iose S, Mori M, Misawa S, et al. Long-term regular plasmapheresis as a maintenance treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Vol. 15, *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. United States; 2010. p. 147–9.
90. Adrichem ME, Eftimov F, Schaik IN Van, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, a time to start and a time to stop. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;May(31).
91. Group RMCT. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(2):158–64.
92. Bayry J, Kazatchkine MD, Kaveri S V. Shortage of human intravenous immunoglobulin--reasons and possible solutions. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 Mar;3(3):120–1.
93. Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2016 Mar;21(1):33–7.
94. van Schaik IN, Brill V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):35–46.
95. van Schaik IN, Mielke O, Brill V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 2019 Sep 1;6(5):e590.
96. Farmakidis C, Dimachkie MM, Pasnoor M, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory therapies for neuromuscular diseases. Part II: New and novel agents. *Muscle Nerve*. 2020 Jan;61(1):17–25.
97. Farmakidis C, Dimachkie MM, Pasnoor M, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory therapies for neuromuscular diseases. Part I: Traditional agents. *Muscle Nerve*. 2020 Jan;61(1):5–16.
98. Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, et al. Immunomodulatory

- treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 May;5(5):CD003280.
99. Puyade M, Labeyrie C, Badoglio M, et al. [Indication of autologous stem cell transplantation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*. 2020 Jan;107(1S):S104–13.
100. Fargeot G, Maisonobe T, Psimaras D, et al. Comparison of Lewis-Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care centre. *Eur J Neurol*. 2020 Mar;27(3):522–8.
101. Uncini A, Vallat J-M. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jun;89(6):627–35.
102. Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 2015;2(5):e149.
103. Missaoui B, Thoumie P. Balance training in ataxic neuropathies. Effects on balance and gait parameters. *Gait Posture*. 2013 Jul;38(3):471–6.
104. Boukhris S, Magy L, Khalil M, et al. Pain as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *J Neurol Sci*. 2007 Mar;254(1–2):33–8.
105. Michaelides A, Hadden RDM, Sarrigiannis PG, et al. Pain in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther*. 2019 Dec;8(2):177–85.
106. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113–e88.
107. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 May;176(5):325–52.
108. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, et al. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3–4):161–72.
109. Connolly AM. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood. *Pediatr Neurol*. 2001 Mar;24(3):177–82.
110. Yosha-Orpaz N, Aharoni S, Rabie M, et al. Atypical Clinical Presentations of Pediatric Acute Immune-Mediated Polyneuropathy. *J Child Neurol*. 2019 Apr;34(5):268–76.

111. Cabasson S, Tardieu M, Meunier A, et al. Childhood CIDP: Study of 31 patients and comparison between slow and rapid-onset groups. *Brain Dev.* 2015 Nov;37(10):943–51.
112. Silwal A, Pitt M, Phadke R, et al. Clinical spectrum, treatment and outcome of children with suspected diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2018 Sep;28(9):757–65.
113. McMillan HJ, Kang PB, Jones HR, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord.* 2013 Feb;23(2):103–11.
114. Abrams AW, Sah JP, Pavlakis SG. Papilledema in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): A Pediatric Case and Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2020 Sep;35(10):700–4.
115. Michev A, Musso P, Foadelli T, et al. Bickerstaff Brainstem Encephalitis and overlapping Guillain-Barré syndrome in children: Report of two cases and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2019 Jan;23(1):43–52.
116. Nevo Y, Topaloglu H. 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8–10, 2000. Vol. 12, *Neuromuscular disorders: NMD.* England; 2002. p. 195–200.
117. Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain.* 2004 Jan;127(Pt 1):193–202.
118. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain.* 2001 Oct;124(Pt 10):1958–67.
119. Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain.* 2003 Jan;126(Pt 1):134–51.
120. Street VA, Meekins G, Lipe HP, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy: clinical phenotypes of four novel mutations in the MPZ and Cx 32 genes. *Neuromuscul Disord.* 2002 Oct;12(7–8):643–50.
121. Bennett CL, Shirk AJ, Huynh HM, et al. SIMPLE mutation in demyelinating neuropathy and distribution in sciatic nerve. *Ann Neurol.* 2004 May;55(5):713–20.
122. Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, et al. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. *Blood.* 2013 Jan;121(1):129–35.
123. Hahn A, Bolton CF,



Zochodne D, et al.  
Intravenous  
immunoglobulin treatment  
in chronic inflammatory  
demyelinating  
polyneuropathy. A double-  
blind, placebo-controlled,  
cross-over study. *Brain*.  
1996;119:1067-77.