

# Les neuropathies périphériques



David Adams (AIHP 1984)  
Chef de Service de Neurologie, CHU Bicêtre, Univ Paris Sud  
Coordinateur Centre de Référence Maladies Rares  
Neuropathies amyloïdes familiales  
et autres Neuropathies périphériques Rares

Les neuropathies périphériques sont des maladies bien plus rares que les maladies du système nerveux central (cerveau, moelle épinière) au premier rang desquelles la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, les AVC, la SEP, ... ; l'imagerie radiologique y est de peu d'apport diagnostique. Elles sont plus fréquentes chez l'adulte et concernent environ 8% des sujets âgés de plus de 65 ans. Elles méritent toutefois d'être connues car elles peuvent engager le pronostic fonctionnel et parfois le pronostic vital. Il existe une grande diversité dans ces affections et les étiologies sont nombreuses. Des progrès considérables ont été réalisés au cours des 50 dernières années permettant de reconnaître les neuropathies périphériques, d'en préciser l'étiologie, de proposer un traitement symptomatique et plus récemment un traitement spécifique si possible.

Les premières descriptions de neuropathies périphériques aiguës remontent au début du 20<sup>ème</sup> siècle dans le cadre des syndromes de Guillain-Barré, entités cliniques de polyradiculonévrites aiguës avec dissociation albuminocytologique du LCR. Les premières descriptions histopathologiques de neuropathies ont été faites par la suite après étude postmortem permettant de décrire des cas de neuropathies par vascularite, par amylose ou par infiltration lymphomateuse.

C'est à partir de 1950, que l'électroneuromyographie s'est développée permettant d'identifier les éléments électrophysiologiques témoins d'une atteinte du système nerveux périphérique : en détection dans les muscles en faveur d'une atteinte neurogène, en révélant des anomalies sur les potentiels d'actions sensitifs ou moteurs ou des vitesses de conduction nerveuses. Ceci a permis de décrire les "patterns" axonal ou démyélinisant, utiles pour les premières classifications clinico-électrophysiologiques des neuropathies héréditaires de type Charcot Marie Tooth (CMT) ; par la suite, d'apporter des arguments en faveur de polyradiculonévrites aiguës, chroniques puis l'identification d'entités particulières telles que les neuropathies motrices avec blocs de conduction, bien distinctes de maladies dégénératives du motoneurone.

Ce n'est que dans les années 1967, que les premières biopsies nerveuses *in vivo* sont réalisées permettant l'étude morphologique en microscopie optique, puis électronique, puis par les techniques de dissociation des fibres isolées dite du "teasing". La biopsie nerveuse a été d'un apport considérable dans la description des lésions morphologiques élémentaires du système nerveux périphérique au cours des différentes

affections à partir d'un échantillon de branche sensitive de tronc nerveux superficiel : perte axonale, lésions démyélinisantes très utiles pour les neuropathies acquises et des lésions élémentaires pathogènes responsables : dépôts amyloïdes, lésions de vascularite, granulome, infection du bacille de Hansen (lèpre) ; contribuant à définir les principales entités clinicopathologiques et au diagnostic de ces maladies pour permettre un traitement adapté.

L'apport de la biologie a été marqué initialement à partir des années 1980 pour les neuropathies dysimmunitaires par la découverte de marqueurs neuroimmunologiques avec la mise en évidence d'activité anticorps dirigés contre une glycoprotéine constituante de la gaine de myéline : la myéline-associated-glycoprotein (MAG), chez des patients avec IgM monoclonale ; puis plus tard contre les glycolipides, monosialylé GM1 pour des neuropathies motrices, di, tri, tetra sialylés dans des neuropathies sensitives ataxiantes, plus récemment avec le facteur anti-angiogénique VEGF sérique dans les neuropathies du syndrome de POEMS, ou la mise en évidence de chaînes légères libres en excès dans le sérum au cours des neuropathies par amylose secondaire AL.

Pour les neuropathies périphériques héréditaires, il a fallu attendre les années 1990, avec l'apport de la biologie moléculaire qui a été considérable, permettant de découvrir le premier gène impliqué PMP22 puis d'identifier plus de 30 autres gènes et d'aboutir à une classification de ces neuropathies de type Charcot Marie-Tooth, offrant un diagnostic génétique par biologie moléculaire et la possibilité d'un dépistage et d'un conseil génétique. Pour les neuropathies amyloïdes héréditaires, affection gravissime généralement mortelle en une dizaine d'années, 3 gènes ont été identifiés dont un prédominant de la transthyréine avec une quarantaine de mutations responsables de neuropathies.

L'imagerie radiologique et par IRM est longtemps restée modeste comparée au système nerveux central, permettant avec le scanner ou la scaccoradiculographie d'écarter des éléments de compression ou tumeurs radiculaires. L'IRM du système nerveux périphérique s'avère actuellement très utile pour révéler des lésions tumorales telles que celles rencontrées au cours des neurofibromatoses.

Des critères diagnostiques ont été progressivement établis pour les neuropathies périphériques à partir de conférences de consensus le plus souvent internationales et sont régulièrement revisités au fur et à mesure des progrès, prenant en compte les éléments cliniques, électrophysiologiques, histopathologiques et biologiques.

Les neuropathies périphériques font actuellement l'objet d'évaluations et de mesures de plus en plus "fines" dans le cadre d'échelles validées, capables de "grader" la sévérité de neuropathies : échelles fonctionnelles, échelles sensitives, motrices, ou combinées, échelles ENMG validées méthodologiquement. L'un des objectifs étant de vérifier l'efficacité des traitements dans le cadre d'essais cliniques.

La prise en charge des patients atteints de neuropathies périphériques rares a été transformée combinant des traitements spécifiques et symptomatiques. Depuis 1985, les traitements spécifiques sont apparus pour les neuropathies périphériques initialement pour les neuropathies dysimmunitaires : échanges plasmatiques, corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses pour les polyradiculonévrites chroniques. Plus récemment, des traitements plus agressifs ont été proposés par chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les neuropathies du syndrome de POEMS, ou de l'amylose AL voire des anticorps monoclonaux anti-CD20 pour les neuropathies avec IgM à activité anti-MAG.

Pour les neuropathies héréditaires, la greffe hépatique a été proposée avec succès pour les neuropathies amyloïdes à transthyrétine permettant de stopper la progression de la maladie dans 70% des cas et de doubler la médiane de survie ; des molécules inhibitrices de la fibrilloformation ont été récemment élaborées. Pour les autres neuropathies héréditaires de type CMT, les premiers essais cliniques multicentriques ont été lancés testant récemment la vitamine C. Des médicaments pour réparer le système nerveux périphérique sont en cours d'élaboration pour accélérer la régénération nerveuse. Les traitements symptomatiques se sont également considérablement améliorés pour lutter contre les douleurs

neurogènes, proposer une rééducation tant pour les atteintes motrices mais également ataxiques, et corriger les manifestations végétatives parfois très invalidantes.

La prise en charge spécialisée des patients atteints de neuropathies périphériques a conduit à la création récente d'une nouvelle surspécialité, confortée par la naissance d'une jeune *Société Francophone du Nerf Périphérique* regroupant les principaux praticiens spécialistes. La prise en charge des neuropathies périphériques rares s'est récemment structurée autour de 2 centres de références dédiés aux neuropathies périphériques rares qui disposent de l'ensemble des méthodes diagnostiques dont la biopsie neuromusculaire et la biologie moléculaire. Ils sont en lien avec une dizaine d'autres centres de référence dédiés aux maladies rares neuromusculaires en métropole et DOM-TOM.

De nombreuses perspectives se dessinent pour ces maladies : le développement de nouvelles techniques d'étude des fibres nerveuses lors de biopsies cutanées pour les neuropathies à petites fibres, pour détecter des neuropathies débutantes. L'affinement des techniques d'imagerie du système nerveux périphérique à l'aide du tracking de fibre et l'aide d'IRM à haut champ 3 Tesla qui permettront d'explorer plus finement l'ensemble du système nerveux périphérique d'identifier des anomalies morphologiques des plexus nerveux et troncs nerveux avec l'espoir de décrire des patterns pour classer les neuropathies démyélinisantes chroniques ; et éventuellement surveiller l'efficacité des traitements. Le développement de molécules capables de réparer le système nerveux périphérique en accélérant entre autre la régénération axonale est en cours.