

# LES GRANDES AVANCÉES DES NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

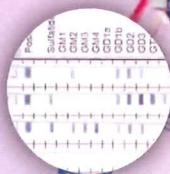
RETOUR SUR 10 ANS DES CENTRES DE RÉFÉRENCE

15  
SEPTEMBRE  
2016  
INSTITUT PASTEUR  
PARIS

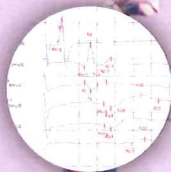
Scintigraphie MIBG



Anticorps  
Anti-gangliosides



PES



Réseau  
Cornamyl



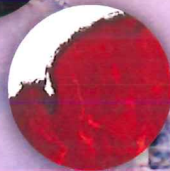
Etude gènes  
par NGS



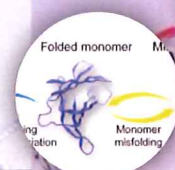
IRM plexus  
nerveux



Fibres nerveuses  
intraépidermiques



Biopsie Hépatique



## ORGANISATEURS

Pr David ADAMS et CRMR NNERF  
Filière FILNEMUS, SFNP ; Alliance Française  
des Associations de Neuropathies Périphériques

## ASSOCIATIONS

Association Française  
contre l'Amylose,  
CMT France, AFNP

[WWW.NERF2016.COM](http://WWW.NERF2016.COM)

# LES GRANDES AVANCEES DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES

Retour sur 10 ans des centres de référence

Journée du 15 septembre 2016 – Institut Pasteur Paris

## Lettre d'introduction

Pr David ADAMS et le comité d'organisation

*Les neuropathies périphériques sont des maladies qui concernent le système nerveux mais en dehors du cerveau et de la moelle épinière : le système nerveux périphérique. Ces maladies entraînent le plus souvent des troubles sensitifs ou douloureux généralement non évolutifs et non invalidants. Dans la grande majorité des cas, un bilan et une enquête simple permettent d'en faire le diagnostic. Le traitement consiste en un traitement des symptômes.*

*Dans d'autres cas, ces neuropathies entraînent des troubles évolutifs et plus sévères : sensitifs et douloureux, de d'équilibre, moteurs, voire neurovégétatifs ; source de handicap à l'origine parfois de perte d'autonomie. Elles peuvent s'accompagner d'atteinte d'autres systèmes. Elles peuvent être acquises ou héréditaires ; leurs causes sont extrêmement variées, leur diagnostic nécessite alors une expertise et un bilan très poussé faisant appel à l'expérience du médecin, à des examens complémentaires spécifiques.*

*Au cours des 10 dernières années, la prise en charge des patients atteints de neuropathies périphériques rares, s'est considérablement améliorée grâce à la mise en place et la labellisation par le ministère de la santé de centres de référence de neuropathies périphériques ou neuromusculaires rares en métropole et DOM-TOM regroupées récemment en filière nationale FILNEMUS et les travaux de recherche de ces équipes.*

*Cette journée dédiée aux neuropathies périphériques rares, doit permettre de faire le point sur les grandes avancées qui ont concerné tant les méthodes diagnostiques que les traitements. Elle permettra de dessiner aussi les perspectives à venir. Elle réunit les centres de références des neuropathies et maladies neuromusculaires rares, ainsi que les associations de patients : association Française contre l'amylose, Association CMT-France et Association des Neuropathies périphériques regroupées cette année au sein de l'Alliance des associations de neuropathies périphériques.*

*Cette journée doit être l'occasion de resserrer les liens entre les acteurs médicaux, paramédicaux, les associations de patients et familles et franchir un cap pour faire reconnaître ces maladies trop mal connues du grand public comme des maladies neurologiques à part entière et accélérer les progrès dans la prise en charge des patients pour offrir à la majorité d'entre eux un traitement spécifique, le plus efficace possible et améliorer leur qualité de vie.*

# LES NEUROPATHIES AMYLOIDES FAMILIALES :

## ❖ Dépistage de la maladie, prévention des complications :

### **Quel bilan pour une NAF aujourd'hui ? Dépistage des patients présymptomatiques et prévention des complications.**

**Dr Céline Labeyrie – Neurologie - CRM CRMR CHU BICETRE**

La Neuropathie Amyloïde Familiale (NAF) à transthyrétine (TTR) est une neuropathie génétique se caractérisant par un âge de début et des atteintes d'organes variables selon les mutations et l'origine géographique. Ses complications sont une perte d'autonomie et une dysautonomie dues à la neuropathie, une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme dues à la cardiopathie, et des troubles visuels ou de l'audition dus à l'atteinte ophtalmologique et ORL. La NAF peut actuellement être traitée dès l'apparition des premiers symptômes, requérant un diagnostic précoce du passage à la forme symptomatique des patients porteurs de la mutation, ou un diagnostic étiologique rapide chez les patients non connus porteurs de la mutation auparavant. Une fois la maladie installée, un suivi régulier, tant neurologique que cardiologique et ophtalmologique sera réalisé régulièrement, dans l'objectif de dépister précocement les complications pour mettre en place les traitements symptomatiques adéquats. Une coordination des différents acteurs de ce suivi est donc nécessaire au sein de centres de référence pour optimiser la prise en charge de la NAF.

### **Evolution des techniques diagnostiques de l'atteinte cardiaque.**

**Dr Vincent Algalarrondo – Cardiologie – CRM CRMR Hôpital Antoine Béchère**

La décennie qui vient de s'écouler a été riche de nouveaux enseignements dans l'amylose cardiaque. Il y a dix ans, l'amylose cardiaque à transthyrétine était perçue par le cardiologue comme une maladie rare, voire exceptionnelle et son diagnostic de certitude requérait un acte invasif (une biopsie cardiaque). Peu d'éléments pronostics découlaient de l'évaluation cardiologique. Depuis, plusieurs progrès majeurs ont été effectués. Tout d'abord, plusieurs études concordantes ont démontrées que les amyloses cardiaques à TTR pouvaient représenter une cause non négligeable (mais négligée) d'hypertrophie cardiaque, voire d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. L'étape de la confirmation diagnostique d'amylose cardiaque a vu l'émergence des stratégies d'imagerie cardiaque multiples associant IRM cardiaque et outils scintigraphiques. Ces nouvelles techniques non invasives ont progressivement été validées et ont supplanté l'examen de référence (la biopsie cardiaque) dans le diagnostic positif de la maladie. Enfin, il a été démontré que l'évaluation poussée de l'atteinte cardiaque (système conducteur, innervation autonome) permet d'apporter une information pronostique majeure sur le devenir du patient et de personnaliser son parcours de soin (implantation d'un stimulateur cardiaque, stratégie thérapeutique vis-à-vis de la greffe). Au-delà de ces résultats qui ont changé la prise en charge des patients, les travaux de recherche en cours permettent d'espérer de nouvelles avancées dans un futur proche.

## **Dépistage de la maladie (NAF), prévention des complications : Le point de vue de l'ophtalmologue.**

**Dr Antoine Rousseau – Ophtalmologue – CHU Bicêtre**

L'amélioration du pronostic vital des neuropathies amyloïdes familiales, rendu possible grâce aux nouvelles modalités thérapeutiques, a fait apparaître de nouveaux défis, parmi lesquelles les atteintes oculaires sont au premier plan. Ces dernières, dont l'évolution n'est modifiée par aucun des traitements disponibles, et dont certaines évoluent vers une cécité irréversible, sont encore mal connues alors qu'elles ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients et nécessitent une prise en charge spécifique.

C'est dans cette perspective qu'a été mise en place la consultation d'ophtalmologie du centre de référence. Depuis près de 5 ans, près de 200 malades porteurs d'une vingtaine de mutations ont été examinés et pour certains traités. Un examen ophtalmologique standardisé a été mis en place, permettant notamment de dépister le glaucome amyloïde, les dépôts vitréens, l'angiopathie rétinienne ou encore la sécheresse oculaire. Cette consultation permet d'améliorer le suivi des malades et de mieux comprendre les relations entre le génotype des patients le phénotype systémique et le phénotype des atteintes oculaires. La diffusion de recommandations permettra d'améliorer le dépistage et la prise en charge de ces atteintes, au centre et au plus près du lieu de vie des patients.

## **L'évolution des techniques diagnostiques en anatomopathologie.**

**Dr Clovis Adam – Neuro anatomopathologie – CRMR CHU Bicêtre**

L'objectif de l'examen anatomopathologique dans le cadre du diagnostic des neuropathies amyloïdes familiales (NAF) est de mettre en évidence les dépôts amyloïdes, de les caractériser et d'évaluer éventuellement le retentissement nerveux.

Depuis 2006, l'approche diagnostique anatomopathologique des NAF a connu de profondes modifications.

L'usage de la biopsie nerveuse, autrefois examen diagnostique de référence pour la mise en évidence de dépôts, est devenu anecdotique au profit d'examens moins invasifs, tels que la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) ou de la graisse abdominale selon les centres.

Ainsi, actuellement, au CHU Bicêtre, environ 130 BGSA sont réalisées chaque année, avec environ 10% de biopsies positives.

De plus, depuis 2011, la biopsie cutanée avec quantification des fibres nerveuses intra-épidermiques s'est imposée dans l'étude du retentissement nerveux. Cet examen peu invasif et très sensible peut être reproduit régulièrement. Il aide au dépistage et au suivi des patients symptomatiques et asymptomatiques.

Aujourd'hui, un important effort d'optimisation de ces techniques est en cours, notamment grâce à la numérisation des lames, permettant d'envisager le développement de logiciels d'aide au diagnostic.

## ❖ Traitements anti-amyloïdes : le présent et l'avenir : controverses.

### Y a-t-il encore une place pour la transplantation hépatique ?

Dr Teresa Antonini – Centre Hépato Biliaire - CHU P Brousse

Le foie synthétise plus de 90% de la transthyrétine (TTR) mutée qui est responsable des lésions de la neuropathie amyloïde familiale. La greffe hépatique a donc été proposée dans les années 1990 <sup>(1)</sup> afin de supprimer le site principal de production TTR. Depuis cette date plus de 2100 greffes ont été réalisés chez les patients avec neuropathie amyloïde familiale <sup>(2)</sup>.

Pendant 25 ans la transplantation hépatique a été le seul traitement qui a prouvé de pouvoir arrêter la progression de la neuropathie.

Cependant tous les patients ne peuvent pas accéder à la transplantation et en bénéficier.

Concernant l'indication à la greffe, celle-ci peut être proposée uniquement à des patients jeunes, sans contre-indications à une anesthésie générale très longue et sans antécédents de maladie chronique grave ou de cancer.

Concernant les bénéfices de la greffe, les études ont montré que la greffe modifie la l'histoire naturelle de la maladie seulement chez les patients avec une atteinte de la neuropathie débutante. La présence d'une maladie avancée avec une atteinte neurologique et cardiaque importante rend la greffe futile avec un risque de mortalité à 5 ans après la greffe qui est bien corrélé à la gravité de la maladie <sup>(3)</sup>.

Dans les suites du développement des nouveaux médicaments anti-amyloïdiques le nombre de transplantations pour neuropathie amyloïde a beaucoup diminué. L'indication à cette opération est maintenant retenue que chez les patients avec une progression de la maladie après la mise sous tafamidis et avec toutes les limitations déjà cités.

En revanche chez les patients avec une insuffisance d'organe sévère (cardiaque ou rénale), la greffe combiné (foie-rein ou foie-cœur) reste à ce jour la seule option thérapeutique.

1) Holmgren G, Steen L, O Suhr, et al : *Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. The Lancet*;1993 May 1;Vol341:1113-1116

2) *Résultats du registre mondial de la greffe pour neuropathie amyloïde (FAPWTR) : <http://www.fapwtr.org>*

3) Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M et al. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Nov 10;66(19):2154-6. *Prediction of Long-Term Survival After Liver Transplantation for Familial Transthyretin Amyloidosis*

## **Les médicaments anti-amyloïdes pour les Neuropathies Amyloïdes Familiales (NAF)**

**Pr David Adams, Service de Neurologie CHU Bicêtre (APHP) - centre de référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales et autres neuropathies périphériques rares.**

Les médicaments anti-amyloïdes ont été testés à partir de 2007 dans le cadre d'essais cliniques. Le premier est le Tafamidis ; il agit en tant que stabilisateur cinétique de la transthyréine (TTR), en évitant que la TTR ne se disloque en « morceaux » monomères et dimères très amyloïdogènes. Le tafamidis (Vyndaqel®), administrable en comprimé, a obtenu une AMM en 2011 permettant de ralentir la progression de la maladie, indiqué au stade initial de la maladie (stade 1: marche sans canne). L'efficacité inconstante de la transplantation hépatique (TH) dans les formes tardives de NAF, s'explique par la production de dépôts de TTR non mutée (« sauvage »). Une autre classe de médicaments « silenceurs de gènes » a été conçue : ARN interférents (Patisiran) et oligonucléotides anti-sens. Ils sont administrables par voie injectable et agissent en bloquant la production hépatique des TTR mutée et sauvage. Ils font l'objet de 2 essais cliniques multicentriques internationaux de phase 3. Les inclusions sont terminées ; les résultats devraient être connus mi-2017. Une étude ouverte avec le Patisiran chez 27 patients montre une chute des TTR produites, une bonne tolérance et une stabilité de la neuropathie à 2 ans.

L'objectif est d'offrir à terme un médicament anti-amyloïde à tous les patients atteints de NAF quel que soit le stade.

## ❖ Conseil génétique et Techniques de diagnostic prénatal.

**Géraldine Nonnez psychologue clinicienne - CRMN neurologie GHU Bicêtre**

**Le conseil génétique** constitue un acte médical spécifique, encadré juridiquement et permettant à un individu « à risque » (compte tenu de ses antécédents familiaux), symptomatique ou pré symptomatique, de connaître son statut génétique, c'est-à-dire de savoir s'il est porteur d'une anomalie et de la transmettre.

Depuis 2000, le dépistage génétique reste encadré par les lois de bioéthique révisées régulièrement. Il respecte donc un protocole strict défini par différentes étapes (entretien médical, consentement éclairé, 2 prélèvements sanguins) et un accompagnement psychologique obligatoire.

A l'issue de ce protocole, l'annonce du diagnostic se déroule lors d'une consultation dédiée dans un temps spécifique avec le médecin. Le consultant peut être accompagné d'un proche, il reçoit alors une information médicale claire et objective permettant une lisibilité et une visibilité de la situation. L'accompagnement psychologique post résultats dépend ensuite du libre arbitre du patient.

Cet espace-temps du conseil génétique permet d'aborder différentes problématiques, plus précisément, pour certains jeunes patients engagés dans un projet d'enfant, un questionnement autour des techniques de procréation médicale assistée. La consultation génétique dans le cadre d'une PMA s'inscrit donc tout à fait favorablement en aval du dépistage.

**Pr Alexandra Benachi – Gynécologie Obstétrique GHU Antoine Bécère**

Le conseil génétique est donc devenu une étape indispensable dans la prise en charge des familles porteuses d'une neuropathie périphérique. Les progrès de la génétique ont permis de mettre en évidence, dans la plupart des familles, le gène responsable de la maladie. En cas de pathologie d'une particulière gravité, **un diagnostic prénatal** est possible si le couple souhaite connaître le statut de leur fœtus.

Le diagnostic prénatal s'est d'abord limité aux techniques invasives permettant une analyse génétique du fœtus (amniocentèse) ou de son placenta (biopsie de trophoblaste). La biopsie de trophoblaste est possible à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) et l'amniocentèse à partir de 15 SA. Pour les deux techniques le risque de fausse-couche est inférieur à 1%. Si le fœtus est atteint, certains couples choisiront d'interrompre la grossesse. La technique d'interruption de grossesse variera en fonction du terme. Il est préférable de la faire le plus tôt possible. Pour cette raison, le conseil génétique doit être fait idéalement en amont de la grossesse afin que la discussion de réaliser ou non un examen de diagnostic prénatal n'est pas lieu en urgence en début de grossesse retardant ainsi la réalisation de l'analyse fœtale et la réalisation de l'interruption médicale de grossesse (IMG). Afin d'éviter l'IMG, une autre technique de diagnostic prénatal existe qui permet de réaliser une analyse génétique directement sur un embryon avant sa réimplantation : le diagnostic préimplantatoire. Cette technique nécessite la réalisation d'une fécondation in vitro et une analyse génétique sur cellule unique. Les taux de succès s'améliorent et les délais d'attente pour les couples ont beaucoup diminué mais cette technique reste lourde dans sa réalisation. La découverte récente de l'existence d'ADN fœtal dans le sang maternel est probablement la solution d'avenir pour les couples.

## ❖ Vers une prise en charge standardisée nationale des neuropathies périphériques (PNDS)

**Pr Laurent Magy - Service et Laboratoire de Neurologie – CHU Dupuytren - Limoges  
Centre de Référence "Neuropathies Périphériques Rares"**

La prise en charge des neuropathies périphériques du diagnostic jusqu'au traitement, nécessite des compétences multiples et complémentaires en raison de la grande complexité de ces pathologies. Des spécialités aussi diverses que la neurologie bien sûr, mais aussi l'hématologie, la médecine interne, la rhumatologie, l'oncologie, l'immunologie clinique, la génétique (liste non exhaustive) peuvent être impliquées à un moment ou à un autre dans la prise en charge des patients souffrant de neuropathies périphériques. Les mêmes patients pourront rencontrer au cours de leur parcours des professionnels aussi divers que médecins, infirmier(e)s, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, assistants sociaux, etc...

Cette complexité croissante pour des maladies souvent rares rend le parcours des patients parfois long et difficile, y compris dans des situations où il faut agir vite. Pendant longtemps, la prise en charge des patients atteints de neuropathies périphériques a donc été aléatoire, reposant plus sur des habitudes que sur des données concrètes et vérifiées. Néanmoins, dans ce domaine comme dans d'autres, ont émergé des recommandations professionnelles, souvent internationales, évolutives et basées sur l'état des connaissances à un moment donné. Ces recommandations, largement diffusées et adoptées, ont déjà constitué dans de nombreux cas des repères indispensables pour les praticiens, surtout non spécialistes ou non sur-spécialistes.

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a pour but "d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. 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".

La méthodologie de rédaction et de validation d'un PNDS est lourde et génère un travail considérable, car sa vocation est d'être claire, synthétique, et de prendre en compte l'ensemble des aspects de chaque maladie concernée. Il doit s'appuyer en outre sur un argumentaire scientifique solide, ce qui en fait un document de référence, non discutable.

Dans le domaine des neuropathies périphériques, le mouvement est lancé et ne devrait pas s'arrêter, grâce à la pugnacité de certaines équipes très motivées. La production des PNDS, même si elle est fastidieuse, permettra à terme à l'ensemble des acteurs de la prise en charge des patients atteints de neuropathies périphériques, de disposer de textes de référence, et *in fine*, d'harmoniser la prise en charge de ces patients sur le territoire.



## ❖ L'amélioration de la qualité de vie des patients :

### **Traitement des douleurs neuropathiques : les nouvelles avancées.**

**Dr Bouhassira Didier, Inserm U987, Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt.**

Les douleurs neuropathiques qui concernent près de 20% des diabétiques, 15-30% des patients présentant une neuropathie traumatique ou post-chirurgicale, ne répondent pas ou peu aux antalgiques usuels (AINS, paracétamol).

Les recommandations actuelles pour le traitement pharmacologique de ces douleurs proposent le recours aux antiépileptiques (notamment prégabaline), aux antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine) ou aux emplâtres de lidocaïne en première intention pour le traitement de la douleur neuropathique ou de certaines entités spécifiques (douleur postzostérienne pour la lidocaïne, neuropathie diabétique pour la duloxétine). Les patchs de capsaïcine à haute concentration peuvent être proposés en cas d'échec de ces traitements dans les neuropathies périphériques, à l'exception du diabète. Cependant, plus d'un tiers des patients restent non soulagés par ces traitements. Des approches non médicamenteuses, telles que les techniques de neuromodulation invasives ou non invasives peuvent également être proposées.

Un des objectifs majeurs de la recherche dans ce domaine est le développement d'approches thérapeutiques davantage personnalisées. On peut notamment espérer qu'une meilleure prise en compte dans les futures études des phénotypes douloureux (combinaisons spécifiques de symptômes et signes) permettra d'identifier des profils de répondeurs aux traitements et ainsi contribuer à réduire ces échecs thérapeutiques.

### **La place de la rééducation dans la qualité de vie des patients**

**Agnès MORIER, Elodie DURAND, Charline CESAR**

**Equipe de rééducation du service de neurologie du Pr D.ADAMS – CHU BICETRE**

Le centre de référence des maladies rares (CRMAR) existe depuis une dizaine d'années. Il a pour mission de faciliter la pose de diagnostic, de proposer un traitement adapté et d'accompagner chaque patient et son entourage. La cohorte de patients a permis aux professionnels de développer et d'acquérir des outils d'évaluation et de rééducation. La rééducation est une prise en charge non médicamenteuse. Elle vise à limiter l'installation des déficits, à anticiper les complications et à favoriser l'indépendance des patients. Au cours des bilans proposés par l'ergothérapeute, le kinésithérapeute et l'orthophoniste, les professionnels ont pu mettre en évidence plusieurs problématiques impactant sur le quotidien des patients. Pour répondre aux besoins et demandes de ceux-ci, les rééducateurs ont fait évoluer leur pratique, notamment vers une prise en charge des troubles sensitifs. Ils proposent également des aides techniques pour diminuer les répercussions de la maladie dans les actes de la vie quotidienne (AVQ). Au fil des années, l'équipe pluridisciplinaire a construit des outils variés : fiches de conseils, livret d'auto-rééducation, ateliers d'éducation thérapeutique. Cette approche rééducative offre la possibilité d'apporter une réponse concrète aux besoins des patients mais aussi de réorienter les objectifs thérapeutiques.

## **Rééducation de l'équilibre et de la marche dans les neuropathies périphériques**

**Dr Ferrari Maeva – Neuro rééducation – Hôpital Rothschild APHP**

Les neuropathies se manifestent par un déficit sensitivo-moteur des quatre extrémités prédominant aux membres inférieurs avec des formes motrices ou sensitives prédominantes.

En fonction de l'atteinte, les plaintes fonctionnelles diffèrent : trouble de l'équilibre, difficulté à la marche, chute, trouble de la sensibilité, dérobement du genou, manque de dextérité et de force des mains, fatigabilité...

Il est nécessaire d'évaluer les déficiences grâce à des tests suffisamment sensibles, spécifiques, et reproductibles pour adapter le traitement et le travail en rééducation. Ces tests d'évaluation sont réalisés au même moment par rapport aux traitements séquentiels tel que les immunoglobulines pour éviter d'attribuer à la rééducation le gain lié à l'effet pharmacologique.

L'arsenal thérapeutique est large ; il comprend la rééducation motrice, sensitive, l'auto-rééducation, l'appareillage, le chaussage, la chirurgie et le coping.

La rééducation des neuropathies comprend plusieurs phases :

- La stimulation sensitive extéroceptive et proprioceptive
- La compensation visuelle
- Le travail de l'équilibre statique et dynamique
- Le renforcement musculaire
- Le travail de l'endurance

D'après les différentes études scientifiques et nos expériences cliniques, il existe de bons arguments en faveur d'un effet positif de la rééducation sur les neuropathies.

### **L'éducation thérapeutique patient (ETP) dans le domaine de la neuropathie amyloïde familiale/ Edamyl**

**Dr Cécile Cauquil – Neurologie- CRM CHU Bicêtre**

L'ETP s'intègre dans la prise en charge des patients atteints de pathologie chronique sous forme d'un programme individualisé, visant à améliorer les compétences et la qualité de vie du patient et de son entourage. Une enquête de besoin a été effectuée auprès des patients atteints de neuropathie amyloïde à transthyrétine pour élaborer un programme adapté. Le parcours du patient lui permet d'aborder différentes thématiques au sein des ateliers collectifs après l'établissement du diagnostic éducatif. 20 patients ont participé, une dizaine d'ateliers ont eu lieu. Les patients deviennent acteurs de leur maladie, font évoluer leur relation avec l'équipe soignante et échangent avec d'autres patients au cours de l'ETP. Le programme évolue avec l'adaptation de certains ateliers, la formation de nouveaux animateurs. Nous projetons d'exporter ce projet à d'autres centres et de faire évoluer les ateliers et outils pour de l'éducation thérapeutique dans d'autres pathologies affectant le nerf périphérique.

## Autres Neuropathies périphériques

### Des traitements injectables au domicile - Le point de vue des malades

Jean Philippe PLANÇON – Président de l'Association Française contre les Neuropathies Périphériques (AFNP)

Les immunoglobulines (IG) sont utilisées depuis des décennies dans le traitement des neuropathies périphériques inflammatoires. Injectées presque exclusivement par voie intraveineuse (IV), et de manière répétée sous forme de *cures*, les IG-IV constituent pour les malades « répondeurs » un moyen de conserver voire de restaurer une qualité de vie vacillante en lien avec la maladie.

Longtemps réservées à un usage hospitalier, les IG entrent peu à peu au domicile des patients. Un certain nombre de conditions sont toutefois nécessaires pour bénéficier de ce dispositif extra-hospitalier qui implique une parfaite collaboration entre le médecin-prescripteur (i.e. souvent le neurologue), le médecin généraliste, le prestataire de santé ou le service d'hospitalisation à domicile (HAD), l'équipe paramédicale et le patient.

Nous proposons à travers un exemple concret de mettre en évidence le parcours d'un patient atteint de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, traité par IG-IV exclusivement à son domicile et de souligner le rôle essentiel des acteurs de santé, incluant le patient lui-même.

Comment se déroule une cure à domicile, quelles sont les contraintes et les bénéfices pour le malade, comment sécuriser au mieux cette prise en charge singulière afin de rassurer médecin-prescripteur et patient ? Quelles (r)évolutions les malades attendent-ils ?

## ❖ Les nouveaux outils diagnostiques :

### Une meilleure connaissance des phénotypes de CMT

**Dr Tanya Stojkovic, GH Pitié Salpêtrière , Centre de Références des maladies neuromusculaires Paris est ,institut de myologie**

Les neuropathies sensitivomotrices ou maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) représentent la forme la plus fréquente (la prévalence variant selon les études entre 1/2500 et 1/1200). L'avènement du séquençage à haut débit a permis d'identifier plus de 80 gènes dans les CMT, avec pour certains des caractéristiques phénotypiques et/ou électrophysiologiques particulières. Ces gènes sont impliqués dans le développement et le maintien de la myéline, la biosynthèse et la dégradation des protéines, le maintien des protéines du cytosquelette, les mécanismes d'endocytose et de dynamique membranaire, la survie des mitochondries et le fonctionnement des canaux ioniques. Ce grand éventail de mécanismes met en exergue l'hétérogénéité clinique des neuropathies héréditaires et la variabilité des phénotypes cliniques et électrophysiologiques reliée à un même gène. Malgré les progrès significatifs de la biologie moléculaire ces dernières années avec plus de 80 gènes identifiés, le diagnostic moléculaire n'est établi que dans 60% des cas. Bien que l'approche diagnostique actuelle consiste en une étude gène par gène, procédure longue et coûteuse, le séquençage haut débit avec l'étude en particulier d'un panel de gènes permet une étude plus rapide et plus rentable. Néanmoins, ces techniques sont réservées aux laboratoires spécialisés dans le CMT et les résultats rendus devront être validés et confrontés avec le phénotype clinique et électrophysiologique définis par un clinicien spécialisé dans les maladies de CMT. Il n'en reste pas moins que la connaissance de phénotypes est essentielle dans les CMT et une étude ciblée sur un gène en particulier a encore toute sa place lorsque le phénotype électrophysiologique et/ou clinique est caractéristique d'un gène (ex: duplication du gène *PMP22*...). Le séquençage de l'exome doit être réservé aux familles chez lesquelles l'étude des gènes candidats n'a pas apportée de solution moléculaire. Au cours des deux dernières années, de nombreux gènes codant pour des protéines mitochondriales ou du cytosquelette, des t-RNA synthétases, des méthyltransférases, des protéines lysosomales ont été mis en évidence dans les formes axonales de maladie de CMT, dans les neuropathies héréditaires motrices ou sensitives. Ces découvertes récentes abolissent les classifications autrefois figées entre neuropathies motrices, neuropathies sensitives et neuropathies sensitivomotrices héréditaires.

## **Evolution des biomarqueurs au laboratoire d'immunologie. Dr Pascale CHRETIEN – Laboratoire d'immunologie – CHU BICETRE**

Si la recherche des autoanticorps des connectivites a connu un formidable essor dans les années allant de 1980 à 2000, celle des autoanticorps impliqués dans les neuropathies centrales ou périphériques se limitait en pratique courante à celle des anti-MAG par western-blot ou des anti-gangliosides par chromatographie sur couche mince. La recherche d'une étiologie autoimmune de certaines neuropathies a longtemps été évoquée mais concrétisée depuis peu. En effet les premières découvertes d'autoanticorps anti-neurones par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cervelet remontent à 1965. Il a fallu attendre 20 ans pour la publication des Ac anti-Yo (1985). Depuis, de très nombreux anticorps ont été décrits, leurs cibles antigéniques caractérisées, si bien qu'actuellement une quarantaine d'anticorps peuvent être recherchés. Certains peuvent être dépistés par IFI sur coupe de cerveau-cervelet de primate puis identifiés par immunodot ou western blot. Pour d'autres le laboratoire d'immunologie a recours à l'IFI sur des cellules transfectées. Ainsi entre 2006 et 2016 le laboratoire est passé de la recherche uniquement d'Ac anti-MAG à celle de 20 onconeuronaux et anti-aquaporine 4, anti-titin (myasthénie), Ac anti-MAG, anti-myéline, dosage du VEGF sérique, 12 spécificités d'Ac anti-gangliosides. La recherche d'Ac anti-MOG, mGluR5, et deux autoanticorps des myasthénies complètera prochainement la palette actuellement offerte.

### **Les grands progrès dans les Neuropathies dysimmunes chroniques.**

**Pr Jean-Christophe Antoine – Neurologie - CHU de St-Etienne**

Les dix dernières années ont été marquées par d'important progrès dans le champ des neuropathies dysimmunes. Cette revue se focalisera sur trois aspects principaux : les concepts, les biomarqueurs et le traitement. Parmi les nouveaux concepts l'un des plus prometteur est celui de nodoparanodopathie qui permet de lier anomalies de la conduction nerveuse, excitabilité axonale, protéine des régions du nœud de Ranvier et physiopathologie d'un certain nombre de neuropathies dysimmunes dont le syndrome de Guillain-Barré, les PIDC et les neuropathies à blocs. Ce concept a trouvé un développement récent et particulièrement intéressant dans la mise en évidence d'anticorps reconnaissant des protéines des régions du nœud de Ranvier au cours de formes particulières de PIDC. De nouvelles entités clinico-immunologiques semblent émerger qui relancent la question de savoir si des auto-anticorps sont aussi associés aux formes classiques de PIDC. De nouveaux anticorps ont aussi été identifiés dans des neuropathies dysimmunes affectant spécifiquement le neurone sensitif (ganglionopathies sensitives). Dans le domaine des biomarqueurs toujours, les progrès techniques de l'imagerie et en particulier de l'IRM font que celle-ci pourrait bientôt prendre une place importante dans la stratégie du diagnostic des neuropathies dysimmunes. Sur le plan thérapeutique de nombreux essais contrôlés ont été publiés, surtout dans les PIDC. Ils ont permis d'affiner la méthodologie à adopter dans ce domaine des maladies rares. Ils ont confirmé l'efficacité des IgIV et précisé l'intérêt des corticoïdes. Des modes d'administration des IgIV alternatifs à la voie veineuse ont aussi été explorés. Il reste qu'on ne dispose à l'heure actuelle que de données sur le court et moyen terme et qu'il y a nécessité de tester le bénéfice à long terme de ces traitements et des traitements immunomodulateurs sur l'évolution des neuropathies et l'épargne des IgIV. De tels essais restent difficiles à conduire.

## **Les grands progrès dans le syndrome de Guillain-Barré.**

**Pr Guillaume NICOLAS – Neurologie - CHU Raymond Poincaré Garches**

Il y a 100 ans, en 1916, Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré et André Strohl rapportaient le cas de deux soldats victimes d'une paralysie progressive, avec hyperalbuminose du LCR et retard des réflexes T, dont l'évolution avait été spontanément favorable.

La conception physiopathologique actuelle de cette affection, devenue le syndrome de Guillain-Barré, repose sur la notion de mimétisme cellulaire. Ce sont les études menées sur les formes axonales de Guillain-Barré, décrites dans les années 90, qui ont fait évoluer les hypothèses physiopathologiques. Cette nouvelle conception a conduit à revoir récemment les critères diagnostiques, et a ouvert de nouvelles voies de recherches thérapeutiques. Sous l'impulsion des Néerlandais, une large collaboration internationale a également été développée, et devrait permettre de mieux cerner les limites de ce syndrome.

Un siècle après sa description, les questions restent nombreuses, et la récente recrudescence des cas de Guillain-Barré associés à l'épidémie de virus Zika montre bien le caractère actuel de ces préoccupations.

## **Les neuropathies petites fibres : une nouvelle entité.**

**Dr Céline LABEYRIE – Neurologie CRMR – CHU BICETRE**

Les neuropathies des petites fibres sont dues à une atteinte élective des plus petites fibres du système nerveux périphérique, qui prennent en charge l'innervation thermique et douloureuse de la peau et le système autonome. Les symptômes des neuropathies petites fibres sont donc dominés par les douleurs neuropathiques, et la dysautonomie. De diagnostic difficile, elles ne se dépistent pas à l'électromyogramme et requièrent des examens complémentaires particuliers : biopsie de peau, quantification des seuils douloureux ou thermiques, potentiels évoqués lasers. Leurs causes sont très variées, même si de nombreux patients demeurent sans étiologie authentifiées, étant alors qualifiés d'idiopathiques. Le bilan étiologique doit être large, pour dépister les causes métaboliques (diabète, hypothyroïdie, carence en B12...), dysimmunitaires (Gougerot Sjogren, sarcoïdose, maladie coéliqua, MICI...), infectieuses (VIH, ...), toxiques (antirétroviraux, metronidazole, alcool...). Des causes génétiques ont également été décrites, impliquant des mutations des canaux sodiques (SCN9A), ou des causes plus classiques comme le Fabry, l'amylose à TTR ou l'HSAN de type IV. Le traitement sera celui de la cause lorsque celle-ci a été identifiée et est curable, mais sera avant tout symptomatique avec une prise en charge antalgique des douleurs neuropathiques, et des traitements des manifestations dysautonomiques.



## Participation aux essais cliniques :

### Qu'est-ce qu'un essai clinique ? Les développements en centres de références.

Pr Shahram Attarian - CHU La Timone Marseille



La science médicale évolue grâce aux essais cliniques (EC) évaluant les nouvelles molécules, aux tests de nouvelles techniques d'explorations.

Un EC est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Les EC portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu.

Ces études sont souvent effectuées après des études expérimentales sur des modèles cellulaires ou animaux. La fiabilité des EC repose sur une méthode scientifique rigoureuse et prouvée afin de limiter tout biais, toute erreur de collecte des données ou d'interprétation des résultats.

L'EC peut se faire chez le volontaire sain ou malade selon les *Bonnes Pratiques Cliniques* qui sont une norme internationale relative à la bioéthique s'appliquant aux EC.

Les procédures administratives réglementaires destinées à autoriser la mise en œuvre d'un EC visent avant tout à évaluer la balance bénéfique/risque pour les participants qui se prêteront à cette recherche. Le promoteur de la recherche adresse le protocole de la recherche à l'autorité administrative compétente, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi qu'à un comité de protection des personnes (CPP) pour vérifier les conditions de sécurité et de protection des personnes participantes.

Dans le domaine des maladies rares et en particulier les maladies neuromusculaires, une des difficultés majeures est celle du recrutement des participants dans l'intervalle de temps imposé par l'EC. Cette étape est largement facilitée grâce aux associations de malades diffusant les informations pertinentes en étroite collaboration avec les Centres de Référence (CR). Le CR est le regroupement des compétences multidisciplinaires nécessaires à la prise en charge globale des malades avec l'ensemble des intervenants de la prise en charge médicale, sociale et associative. C'est une démarche de reconnaissance de l'excellence scientifique et médicale de centres hautement spécialisés dont une des missions majeures est de participer à l'amélioration des connaissances et des pratiques professionnelles en participant à la recherche clinique et aux essais thérapeutiques.

Le plan national maladies rares 2, a permis le développement de filières de santé maladies rares (FSMR). Celles-ci associent plusieurs CR et centres de compétence (CC) autour d'une thématique cohérente pour permettre un continuum entre les acteurs impliqués. La FSMR pour les maladies neuromusculaires, FILNEMUS, identifiée en 2014, a permis de rassembler les 13 CR et 4 CC autour d'un projet comportant 8 commissions thématiques.

La commission « essais thérapeutiques » de FILNEMUS a déposé pour projet en 2015 la création d'un réseau « essais thérapeutiques pour les maladies neuromusculaires dont le but est de structurer et optimiser la réalisation des essais thérapeutiques dans le domaine des maladies neuromusculaires en France. Cette structuration permettra à la majorité des personnes atteintes de maladies neuromusculaires de participer aux EC innovants dans tout le territoire français.



## **L'imagerie des nerfs périphériques, contribution au diagnostic des neuropathies.**

**Dr Christophe VANDENDRIES – Neuroradiologie – CHU BICETRE**

Ces dernières années ont vu émerger, puis s'accélérer, la diffusion de séquences IRM neurographiques avec en ligne de mire la description la plus fine possible des modifications nerveuses induites par les différents processus pathologiques.

Nous présenterons dans ce bref exposé tout d'abord les outils actuels disponibles en IRM pour l'exploration des structures nerveuses et plexiques, puis nous illustrerons leur application au travers d'une revue de la littérature récente et d'exemples cliniques.