



La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : une pathologie hétérogène

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC ou PRNC) est une pathologie affectant ^{poly} plusieurs ^{radiculo} racines et ^{névrite} tronc nerveux. Cette pathologie touche principalement les nerfs périphériques, mais peut être associée dans de rares cas à des atteintes centrales. La PIDC se caractérise par des troubles sensorimoteurs généralement symétriques, avec perte des réflexes tendineux et altérations des sensations tactiles. Les premières descriptions de PIDC datent de la fin du XIX^{ème} siècle (Osler en 1892 et Targowla en 1894), toutefois la définition détaillée de cette pathologie est relativement récente [1] et est le sujet de constante révision. Depuis, une trentaine d'années, l'apport de l'électrophysiologie clinique, de l'IRM, et récemment la découverte d'anticorps spécifiques à la PIDC ont permis de mieux caractériser et diagnostiquer cette pathologie.

1- Historique et description clinique

Les premiers cas de PIDC décrits dans la littérature [2-4] étaient des formes récidivantes du syndrome de Guillain-Barré (SGB). Ces premiers cas que l'on appellerait aujourd'hui pour la plupart des PIDC subaiguës présentaient une forte variabilité tant au niveau de la présentation clinique que des antécédents cliniques. Toutefois, les biopsies chez ces patients démontraient la présence de démyélinisation et d'infiltration de cellules immunes dans les nerfs périphériques, indiquant que la PIDC pouvait avoir une origine inflammatoire. Les premières études sur de grandes cohortes de patients ont par la suite permis de définir les aspects cliniques distinguant la PIDC du SGB, mais aussi des autres neuropathies démyélinisantes périphériques [1]. Les critères actuels de diagnostic de la PIDC reposent sur les résultats cliniques et électrophysiologiques [5]. Le diagnostic de PIDC est confirmé si 1) Les manifestations cliniques durent depuis au moins 2 mois et se manifestent de façon chronique progressive, en escalier, ou à rechute ; si 2) le patient présente des faiblesses symétriques des muscles des membres supérieurs et/ou inférieurs associées à des troubles sensitifs ; si 3) le patient présente une diminution ou une absence des réflexes tendineux ; et enfin, si 4) l'électroneuromyogramme (ENMG) indique des ralentissements ou des blocages de la conduction au niveau de plusieurs nerfs.

Le diagnostic est de plus conforté si les examens complémentaires révèlent:

- * Une augmentation du taux de protéines dans le liquide céphalorachidien (LCR) (hyperprotéinorachie).
- * Un renforcement par le gadolinium à l'IRM et un élargissement des racines nerveuses.
- * La présence de démyélinisation/remyélinisation et d'inflammation sur les biopsies nerveuses.
- * Une réponse favorablement aux traitements immunomodulateurs.

On distingue plusieurs formes de PIDC:

- PIDC typique (50%) répondant aux critères susnommés, chronique progressive ou à rechute. Les patients jeunes présentent plus souvent des formes à rechute tandis que les patients âgés présentent plus fréquemment des formes progressives.
- PIDC subaiguë (2-16%) présentant une progression initiale rapide ressemblant à un SGB puis évoluant en forme chronique.
- PIDC sensorielle (4-35%) présentant des atteintes à prédominance sensorielle.
- PIDC motrice (4-10%) présentant des atteintes à prédominance motrice.
- PIDC focale (1%) présentant des atteintes dissymétriques.
- Syndrome de Lewis-Sumner (6-15%) présentant des atteintes dissymétriques sensorimotrices, touchant principalement les membres supérieurs et caractérisée par des atteintes multifocales.

La présentation clinique de la PIDC est très hétérogène, et il n'existe actuellement pas de marqueurs biologiques (biomarqueurs) permettant de diagnostiquer spécifiquement cette pathologie ou ses formes.

2- Données épidémiologiques

La prévalence de la PIDC est estimée entre 1/200 000 (enfants) et 1-7/100 000 (adultes). La PIDC peut se manifester à tout âge, mais est plus fréquente entre 40 et 60 ans. Contrairement à d'autres maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, la PIDC est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes avec un rapport de 2 à 3 hommes affectés pour une femme.

L'incidence de la maladie semble être semblable chez toutes les populations mondiales. Par exemple, l'incidence et les aspects cliniques de la PIDC sont quasiment équivalents au Japon et dans les pays européens. Contrairement au SGB, il n'y a pas d'association nette entre la PIDC et des épisodes infectieux précédant la maladie. Dans certains cas seulement, la PIDC a été associée à l'hépatite C ou à des infections gastro-intestinales.

A ce jour, il n'a pas été détecté de gènes de susceptibilité à la PIDC. Les mécanismes responsables de la réaction immunitaire dans la PIDC restent donc encore inconnus.

3- Physiopathologie

En condition normale, la myéline forme une gaine isolante autour de l'axone. L'axone est un prolongement émanant des neurones (**Figure 1**) qui conduit les influx nerveux et permet la communication entre les neurones, la transduction sensorielle par les neurones sensoriels et la coordination des muscles par les neurones moteurs. Dans les nerfs périphériques, la myéline est formée par la cellule de Schwann qui s'enroule autour d'un segment d'axone et forme plusieurs tours d'un feuillet compact de myéline. Ces feuillets isolants de myéline favorisent la propagation longitudinale des courants au sein de l'axone et permettent d'augmenter la vitesse de propagation des influx nerveux. La myéline joue aussi un rôle dans l'organisation des compartiments axonaux, notamment du nœud de Ranvier et des régions paranodales qui bordent les nœuds.

Le nœud de Ranvier initialement décrit par Louis-Antoine Ranvier à la fin du XIX^{ème} siècle, correspond à une région de l'axone qui n'est pas recouvert par la myéline et est bordé par deux cellules de Schwann adjacentes. Le nœud de Ranvier est la région excitable des axones où est régénéré l'influx nerveux grâce à des canaux sodiques (en rouge dans les **figures 1 et 2**). La concentration des canaux sodiques et la formation des nœuds de Ranvier au cours du développement impliquent de nombreuses interactions entre l'axone et la cellule de Schwann. En particulier, des molécules d'adhérences exprimées aux nœuds et aux paranœuds (également appelées « bracelets spineux de Nageotte ») jouent un rôle important dans la formation des nœuds de Ranvier et la propagation rapide de l'influx nerveux [6].

L'hypothèse généralement admise est que la PIDC est une maladie à médiation immune qui affecte la myéline des nerfs périphériques. Cette hypothèse est étayée par le fait que les thérapies immunomodulatrices améliorent les signes cliniques chez la majorité des patients. De plus, dans près de 20% des cas, la maladie survient des suites d'une infection ou d'une immunisation.

L'étude de biopsies de patients atteints de PIDC a également démontrée la présence d'infiltrats de cellules immunes dans les nerfs périphériques associés à la démyélinisation (perte de segment de myéline)[7, 8]. Les mécanismes exacts entraînant la neuroinflammation ne sont pas connus. Toutefois, des études sur des modèles animaux telle que la névrite allergique expérimentale (NAE) suggèrent que la réponse immunitaire adaptative (lymphocytes T et B) dirigée contre des protéines de la myéline engendre la démyélinisation et les pertes de conduction.

Etant donné la forte variabilité des présentations cliniques de la PIDC, il est vraisemblable que les atteintes impliquent différents mécanismes immuns. Comme schématisé dans la **figure 1**, une hypothèse est que l'attaque immune (lymphocytaire T, anticorps, complément) endommage les cellules de Schwann qui sont par la suite éliminées par les macrophages. La démyélinisation entraîne la répartition des canaux sodiques le long des axones et des ralentissements voire des pertes de la conduction axonale qui vont être responsables des déficits sensoriels et moteurs.

Les segments de myéline vont être régénérés (remyélinisation) en permanence par de nouvelles cellules de Schwann permettant ainsi la restauration même partielle des fonctions sensorimotrices. Chez un même patient, il est commun de rencontrer à la fois des phénomènes de démyélinisation et de remyélinisation. Les phénomènes successifs de démyélinisation peuvent à terme entraîner la perte progressive de l'axone et résulter en des blocages plus durables de la conduction (**Figure 1**).

4- Implication des anticorps

L'efficacité des échanges plasmatiques et des cures d'immunoglobuline en intraveineuse (IVIg) suggèrent que la CIDP pourrait avoir une médiation humorale et pourrait impliquer des anticorps réagissant contre des constituants de la myéline. Pendant plusieurs décennies, l'identification des mécanismes immuns responsables de la PIDC a été le sujet de nombreuses recherches. Il n'existe pas encore de biomarqueurs spécifiques à tous les patients PIDC, toutefois des cibles immunes ont été identifiées chez certains groupes de patients.

Plusieurs études ont montré la présence d'anticorps réagissant contre des protéines majeures de la myéline : P2, P0, la PMP22, et la connexin-32 [9]. Ces protéines jouent un rôle important dans la constitution de la gaine de myéline. Il est donc plausible que de tels anticorps entraînent la démyélinisation. D'ailleurs, l'immunisation de rats Lewis contre la P2, P0, ou PMP22 induit une NAE. Toutefois, ces anticorps ne semblent pas être spécifiques seulement à la PIDC et l'examen de ces anticorps n'a pas été poursuivi.

Des anticorps dirigés contre des lipides sucrés appelés gangliosides (GM1, GD1a, GD1b, GT1a, GQ1b) ont été associés à des variantes du SGB. Ces gangliosides sont présents en grande quantité au niveau des nœuds de Ranvier et la réaction immune envers le nœud de Ranvier semble responsable de la perte axonales chez certains patients atteints du SGB. Les anticorps anti-gangliosides ne semblent pas avoir une implication directe dans la pathogénèse de la PIDC. En effet, moins de 30% des patients PIDC présentent des anticorps anti-gangliosides et ces derniers ne présentent pas de corrélation nette entre les détériorations cliniques et la présence d'anticorps. Seules quelques formes particulières de neuropathies inflammatoires chroniques présentent une association nette avec des anticorps dirigés contre des gangliosides : IgM anti-GM1 dans la neuropathie motrice multifocale (MMN) et IgM anti-gangliosides disialilés (GD1b, GT1b, GQ1b) dans les CANOMAD. Ces dernières pathologies sont distinguées de la PIDC et présentent certainement des mécanismes immuns différents.

La recherche d'autoanticorps dans la PIDC s'est récemment focalisée sur les nœuds de Ranvier et les paranœuds. L'étude de biopsies a démontré la présence d'élongation des nœuds de Ranvier (démyélinisation paranodale) ainsi que d'altérations de la structure du nœud et des paranœuds [10]. De plus, une altération de la structure du nœud apparaît précéder la démyélinisation dans les NAE [11]. Ces données ont motivé la recherche de cible des anticorps au niveau des nœuds. Ainsi, il a été démontré que 30 % des patients PIDC présentent des anticorps sériques réagissant contre des antigènes présents aux nœuds et aux paranœuds [12](**Figure 2**). Chez 10% des patients, ces anticorps réagissent contre la contactin-1 ou la neurofascin-155 [13-17], deux molécules d'adhérences exprimées par les neurones ou par les cellules gliales formant la myéline (**Figure 2**). Ces molécules sont exprimées dans les régions paranodales et jouent un rôle crucial dans la formation des nœuds de Ranvier. Les patients positifs pour les anticorps anti-contactin-1 et neurofascin-155 montrent de nombreuses similitudes, notamment une présentation subaiguë se dégradant rapidement et une faible réponse aux IVIg. Cela indique que ces biomarqueurs sont spécifiques à un sous-groupe particulier de PIDC et devraient permettre de mieux pronostiquer cette pathologie. La pathogénicité des anticorps contre la contactin-1 a été vérifiée récemment dans des modèles de NAE et ces anticorps entraînent des altérations des paranœuds et des pertes de la conduction [18]. De plus, les biopsies de patients présentant des anticorps anti-contactin-1 dévoilent également des altérations des régions paranodales [19]. Il semblerait donc que les nœuds de Ranvier sont la cible de l'immunité chez certains patients PIDC et que les anticorps perturbent la structure de la myéline et la propagation de l'influx nerveux.

5- Traitements

Plusieurs traitements sont efficaces dans la PIDC et permettent de traiter près de 80% des patients: les corticostéroïdes, les IVIg, et les échanges plasmatiques (plasmaphérèse)[20, 21]. La PIDC étant hétérogène, l'efficacité des traitements est variable et va dépendre de plusieurs facteurs dont la gravité de la PIDC, l'âge, ou la forme de PIDC. Ainsi, les patients avec une PIDC motrice répondent plus favorablement aux IVIg plutôt qu'aux corticostéroïdes [22]. Une proportion de patients PIDC reste malgré tout réfractaire aux traitements de première ligne, individuellement ou même en simultanée. Chez ces patients, il est préconisé d'utiliser des stratégies immunosuppressives (azathioprine, cyclophosphamides, cyclosporine A, mycophénolate mofétil, étanercept ou rituximab). Toutefois, l'efficacité de ces dernières stratégies est aléatoire et n'est pas toujours prouvée. Récemment, le rituximab s'est avéré efficace chez des patients réfractaires aux IVIg et aux autres traitements présentant des autoanticorps contre les protéines paranodales [23]. Ces derniers résultats soulignent qu'une meilleure caractérisation des sous-groupes de PIDC et l'identification de nouveaux biomarqueurs devraient permettre de mieux orienter les traitements.

Références

1. Dyck, P.J., et al., Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin. Proc.*, 1975. **50**.
2. Ashworth, B. and G.E. Smyth, Relapsing motor polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*, 1969. **45**(3): p. 342-50.
3. Austin, J.H., Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. *Brain*, 1957. **81**: p. 158-192.
4. Hinman, R.C. and K.R. Magee, Guillain-Barre syndrome with slow progressive onset and persistent elevation of spinal fluid protein. *Ann Intern Med*, 1967. **67**(5): p. 1007-12.
5. Joint Task Force of the, E. and P.N.S. the, European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst*, 2005. **10**(3): p. 220-8.
6. Devaux, J.J., [New insights on the organization of the nodes of Ranvier]. *Rev Neurol (Paris)*, 2014. **170**(12): p. 819-24.
7. Bosboom, W.M.J., et al., The diagnostic value of sural nerve T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 1999. **53**(4): p. 837-845.
8. Prineas, J.W. and J.G. McLeod, Chronic relapsing polyneuritis. *J. Neurol. Sci.*, 1976. **27**: p. 427-458.
9. Lim, J.P., J. Devaux, and N. Yuki, Peripheral nerve proteins as potential autoantigens in acute and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Autoimmun Rev*, 2014. **13**(10): p. 1070-8.
10. Cifuentes-Diaz, C., et al., Nodes of ranvier and paranodes in chronic acquired neuropathies. *PLoS One*, 2011. **6**(1): p. e14533.
11. Lonigro, A. and J.J. Devaux, Disruption of neurofascin and gliomedin at nodes of Ranvier precedes demyelination in experimental allergic neuritis. *Brain*, 2009. **132**(Pt 1): p. 260-73.
12. Devaux, J.J., M. Odaka, and N. Yuki, Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst*, 2012. **17**(1): p. 62-71.
13. Devaux, J., et al., Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain*, 2015.
14. Miura, Y., et al., Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain*, 2015. **138**(Pt 6): p. 1484-91.
15. Ng, J.K., et al., Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology*, 2012. **79**(23): p. 2241-8.
16. Querol, L., et al., Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*, 2014. **82**(10): p. 879-86.
17. Querol, L., et al., Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*, 2012. **73**(3): p. 370-80.
18. Manso, C., et al., Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects. *Brain*, 2016. **139**(Pt 6): p. 1700-12.
19. Doppler, K., et al., Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015.
20. Viala, K., 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**(1): p. 50-56.
21. Joint Task Force of the, E. and P.N.S. the, European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. *J Peripher Nerv Syst*, 2010. **15**(1): p. 1-9.
22. Sabatelli, M., et al., Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*, 2001. **248**(9): p. 772-7.
23. Querol, L., et al., Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. **2**(5): p. e149.

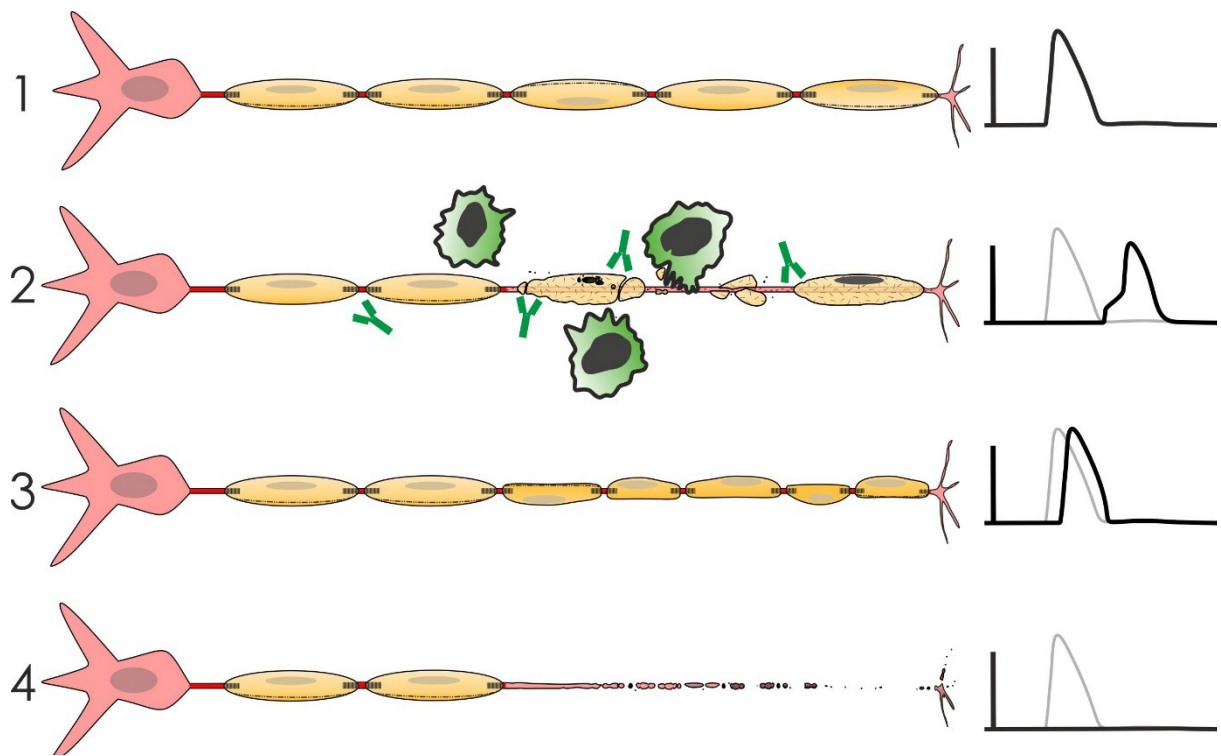


Figure 1 : Mécanismes impliqués dans la PIDC. Hypothèses actuelles sur les différents mécanismes impliqués dans la pathogénèse des neuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques. Les fibres myélinisées (1) conduisent normalement rapidement les influx nerveux qui sont générés aux nœuds de Ranvier par les canaux sodiques (en rouge). Dans la PIDC, les processus inflammatoires impliquant des lymphocytes T et des anticorps détériorent des segments de myéline et entraînent leur élimination par les macrophages (2). Ces altérations causent un ralentissement de la conduction nerveuse. La remyélinisation (3) des segments démyélinisés par des cellules de Schwann permet la restauration de la conduction nerveuse et la rémission clinique. A long terme, les processus inflammatoires et/ou la démyélinisation peuvent entraîner la dégénérescence des axones et résulter en un blocage durable de la conduction (4).

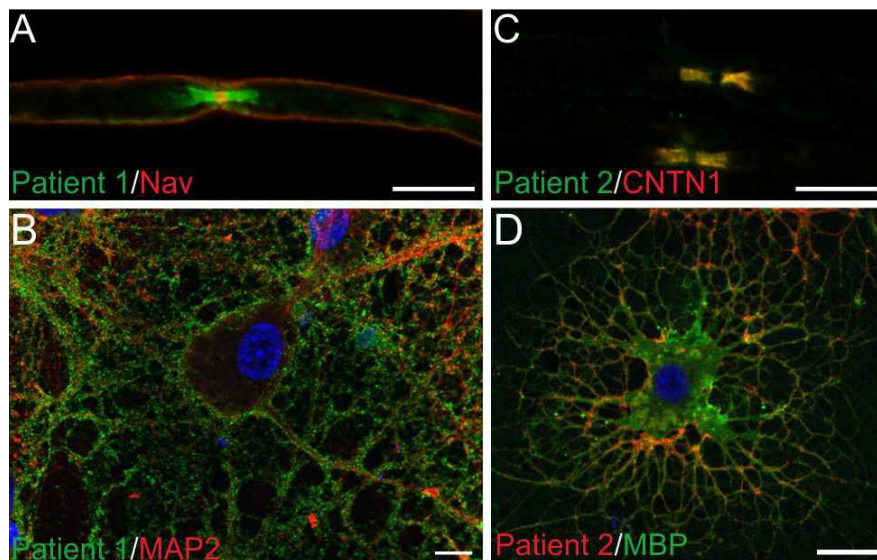


Figure 2 : Autoanticorps dans la PIDC. La technique d'immunofluorescence utilisant des anticorps fluorescents permet de déterminer la localisation des protéines dans les fibres myélinisées. Ici les canaux sodiques localisés aux nœuds de Ranvier sont marqués en rouge (A), ainsi que la contactin-1 (CNTN1) localisée dans les régions paranodales (B). Chez certains patients atteints de PIDC, les anticorps (en vert) se fixent aux paranoeuds. Les anticorps de ces patients sont dirigés contre la CNTN1 une protéine neuronale (C) et la Neurofascin-155 une protéine exprimée par les cellules gliales formant la myéline (D). En B et D, immunomarquages de cellules neuronales corticales (A) et d'oligodendrocytes (B) en culture grâce à des anticorps dirigés contre MAP2 (rouge ; C) et la MBP (vert ; D). Barres d'échelle : 10 μ m.