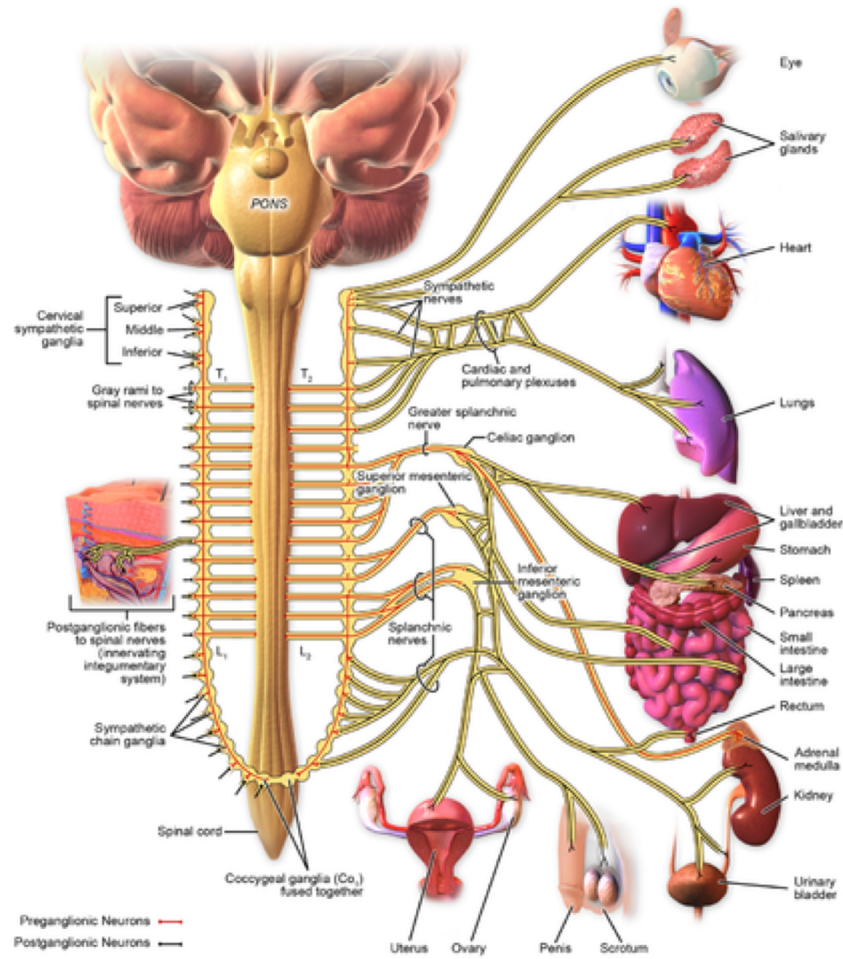


Neuropathies périphériques Flash Etiologies et prise en charge

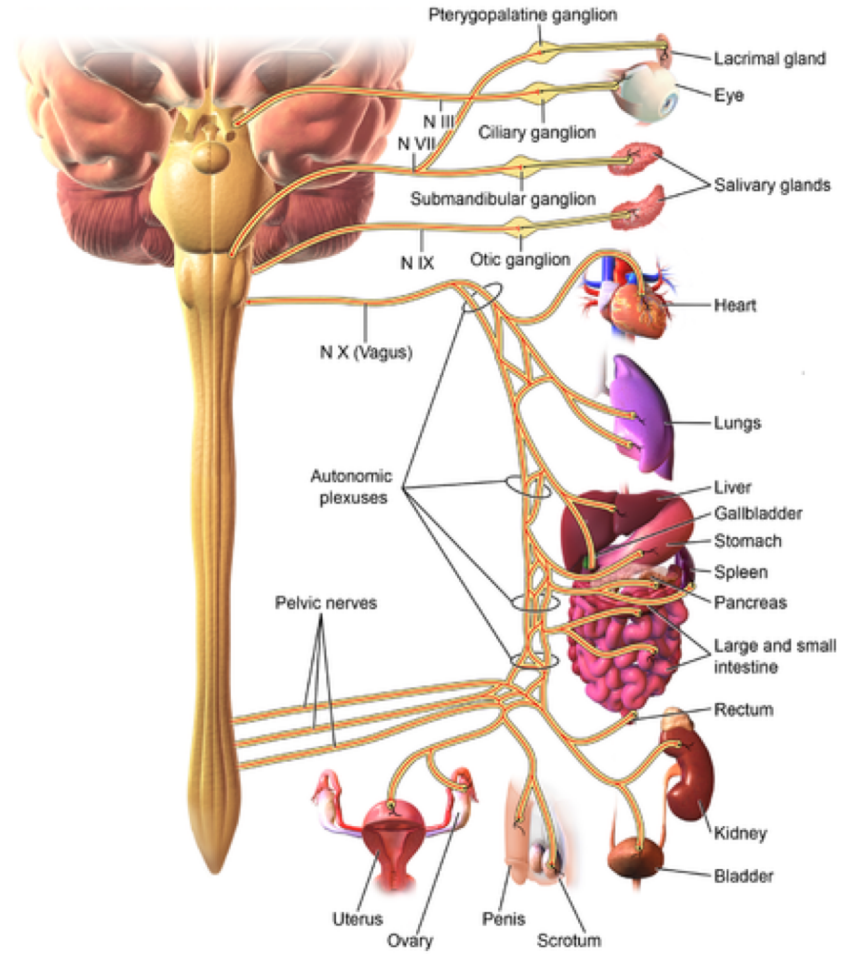
Steeve Genestet

Explorations fonctionnelles Neurologiques
Centre référence maladies neuromusculaires





Sympathetic Innervation



Parasympathetic Innervation

Neuropathies périphériques

1% population générale

7% patients âgés > 65 ans

Eur J Epidemiol (2016) 31:5–20
DOI 10.1007/s10654-015-0094-6

REVIEW

The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy

Rens Hanewinckel^{1,2} · Marieke van Oijen^{1,2,3} · M. Arfan Ikram¹ · Pieter A. van Doorn²



HETEROGENEITE

infectieux

Immunologique
inflammatoire

Néoplasique

Grands cadres
étiologiques

Toxique
Médicamenteux

Carentielle

Métabolique

Cryptogénique ?

Héréditaire

The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy.
Rens Hanewinkel & al Eur J Epidemiol 2016 Jan;31(1):5-20

Table 4 Hospital-based studies investigated causes of polyneuropathy

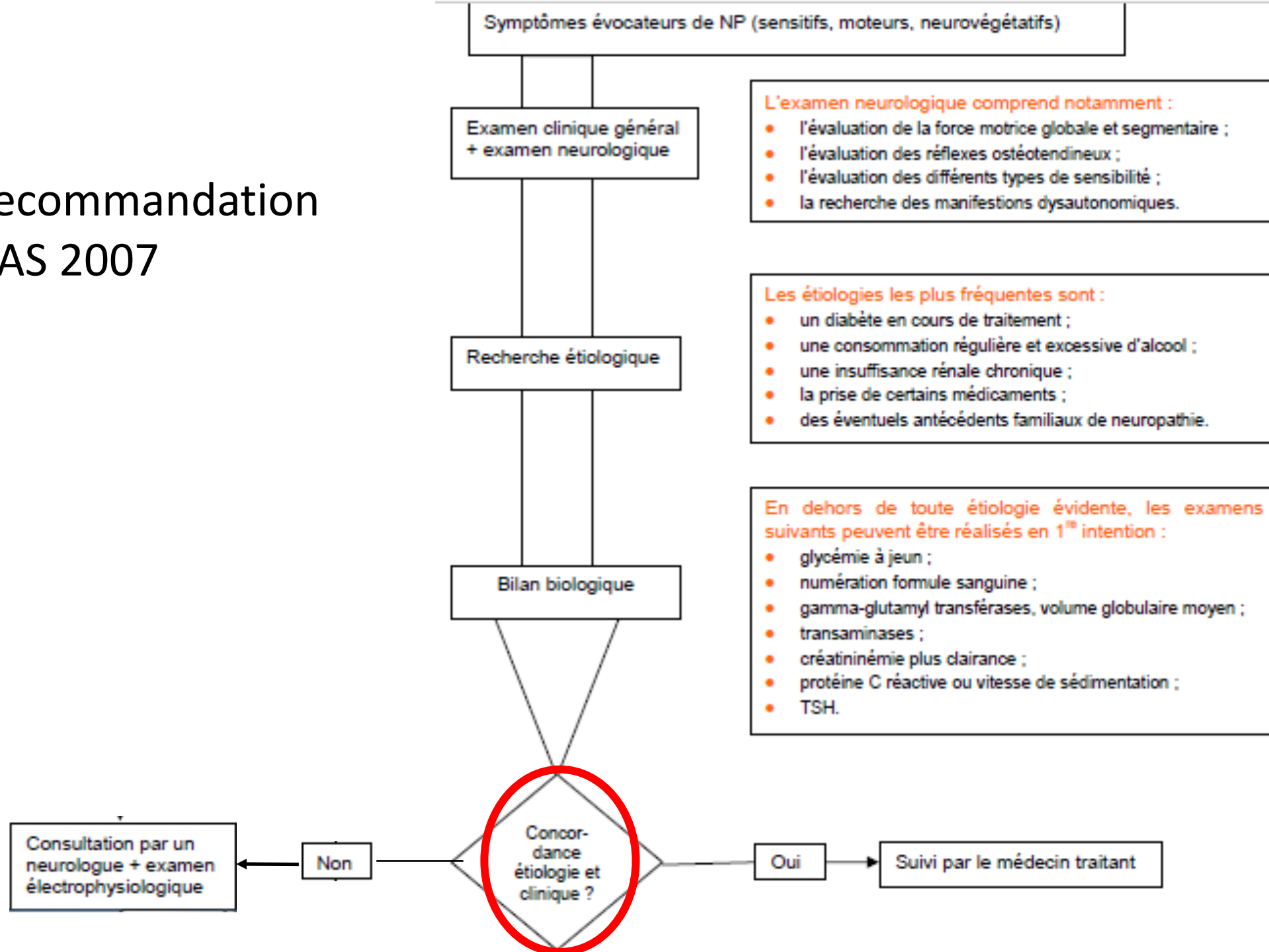
Study	George and Twomey [42]	Lin et al. [43]	Johannsen et al. [44]	Mygland et al. [32]	Verghese et al. [45]	Rosenberg et al. [46]	Vrancken et al. [47]	Rudolph and	Visser et al. [39]
Country	UK	Taiwan	Denmark	Norway	USA	Netherlands	Netherlands		
Study period	1980–1984	1988–1989	1993–1999	1999	1990–1999	1993–1997	1999–2002		
Population	Patients referred to hospital for NCS	Patients seen in 5 neurological centers	Patients referred to hospital for NCS	Patients referred to	Patients	Patients at outpatient department	Multicenter study of patients with a diagnostic work-up for PNP		
Number of patients	74	520	147			172	137		
Age	≥65	–	18–70			26–93	≥18		
Associated risk factor (%)									
Cryptogenic/CIAP	28	12							
Diabetes	27	49							
Malignancy	13	2							
Inflammatory	11	8							
Toxic medication	4	3							
Connective tissue disorder/vasculitis	4	–							
Nutritional deficiency ^a	4	1							
Alcohol	3	9							
Renal failure	3	4							
Hereditary	1	4							
Sarcoidosis	1	–							
Hypothyroidism	–	2							
Ischemic	–	2							
Paraproteinemia	–	2							
Liver disease	–	1							
Infection ^b	–	–							
Critical illness	–	–							
HIV	–	–							
Other causes	–	2							



lepre

–	14 ^a
4	5
4	3
10	14 ^a
–	4 ^b
14	5
–	–
4	4 ^b
–	–
–	–
1	–
2	–
–	–
–	–
–	–

Recommandation HAS 2007



Approche diagnostique

Descendante
(Top-Down)

Maladie connue



Neuropathie
compatibilité / atypies ? 

Ascendante
(Bottom-up)

Diagnostic étiologique?




+ signes
associés

Symptômes > neuropathie

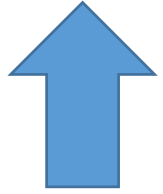




Polyneuropathie et diabète compatibilité ?

- Ataxie
- Déficit moteur proximal / amyotrophie
- Aréflexie ostéotendineuse généralisée
- Asymétrie
- Sévérité ou évolution inhabituellement rapide
- Début trop précoce
 - <10 ans diabète type 1
 - < 5 ans diabète type 2





Devant une neuropathie périphérique évolutive

Amaigrissement inexpliqué

Douleurs

Trouble vésico sphinctériens

Trouble de l'érection

Troubles gastrointestinaux (diarrhée chronique, constipation, ou diarrhée/constipation)

Hypotension orthostatique

Troubles du rythme cardiaque / cardiomyopathie

Canal carpien bilatéral

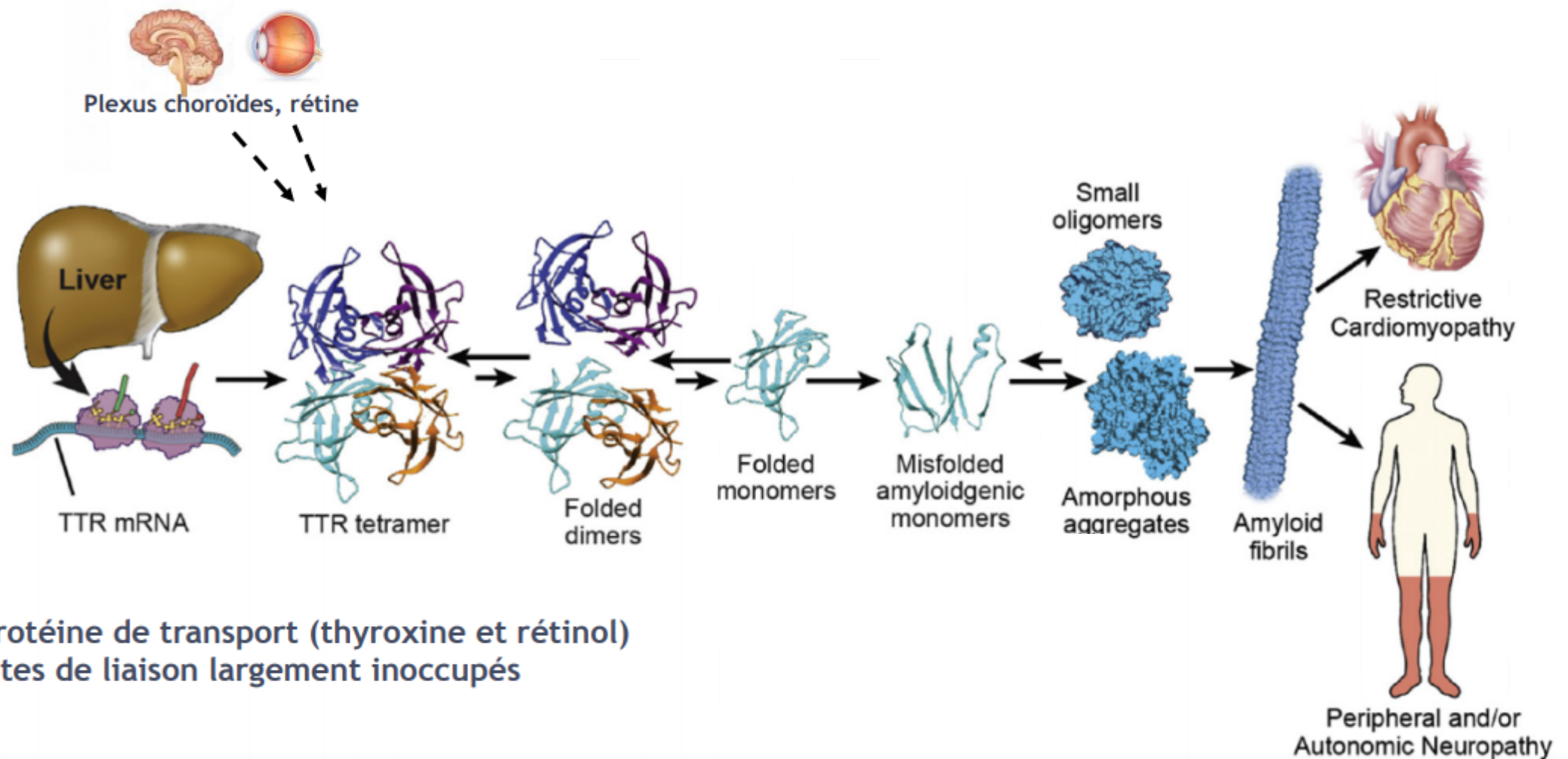
Insuffisance rénale

Glaucome chronique / opacité vitrénne



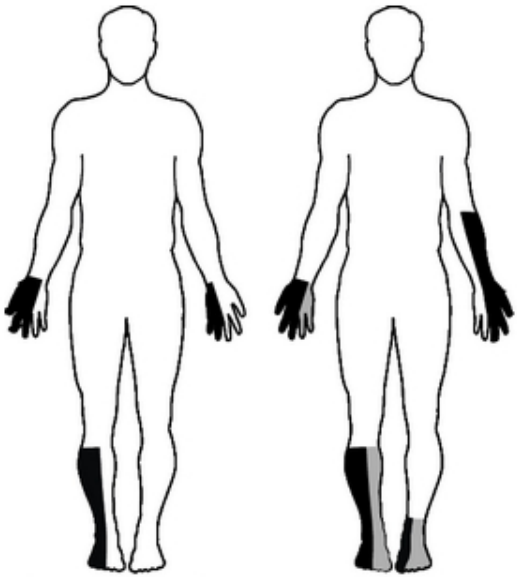
**Neuropathie amyloïde
héréditaire à
transthyrétine**

Amylose héréditaire à transthyrétine (TTR)



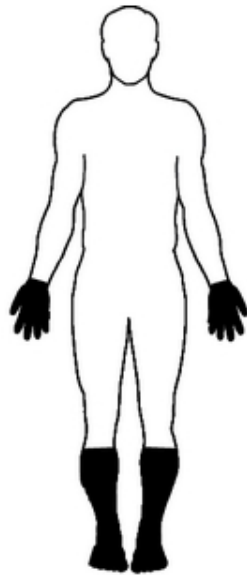


Neuropathies périphériques diffuses



Mononeuropathies multiples

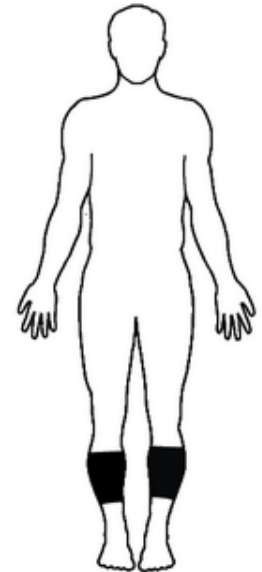
Polyneuropathies



Polyneuropathies
distales



Polyradiculoneuropathies

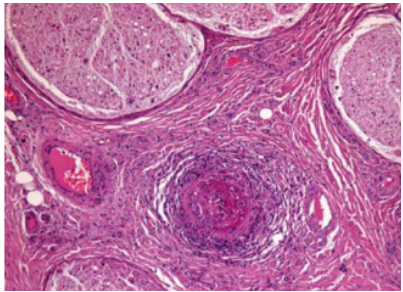
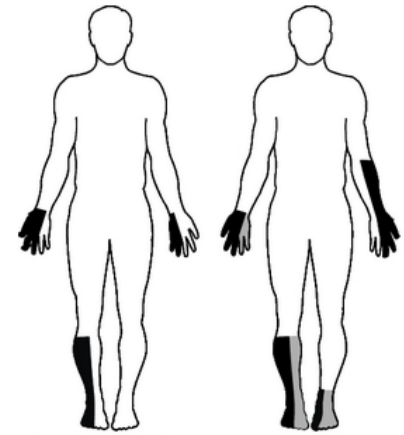


Ganglionopathies
(Neuronopathies
sensitives)

Démarche diagnostique

- Type
- SM / S / M / SNA et calibres des fibres sensibles
- Evolution aiguë / subaiguë / chronique ou à rechute
- ENMG Axonal / démyélinisant

Devant une mononeuropathie multiple...



Axonal

Vascularites



Infections (Lèpre..)

Diabète

Sarcoidose

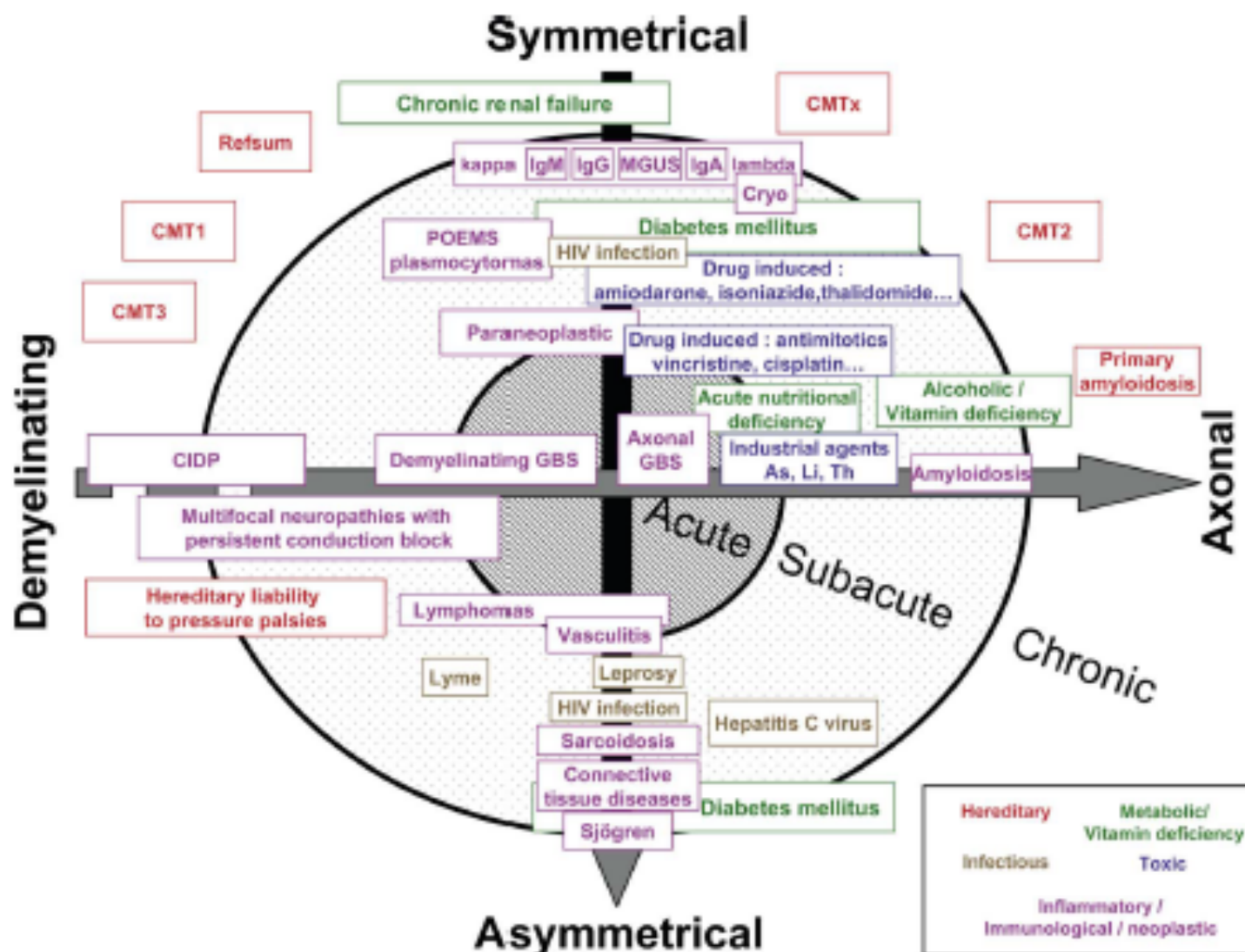
Hémopathie, néoplasie
(lymphome)

Démyélinisant

MMMBC

Lewis-Sumner

HNPP



1. Didactic presentation of peripheral neuropathy.

infectieux

Immunologique
inflammatoire

Néoplasique

Grands cadres
étiologiques

Toxique
Médicamenteux

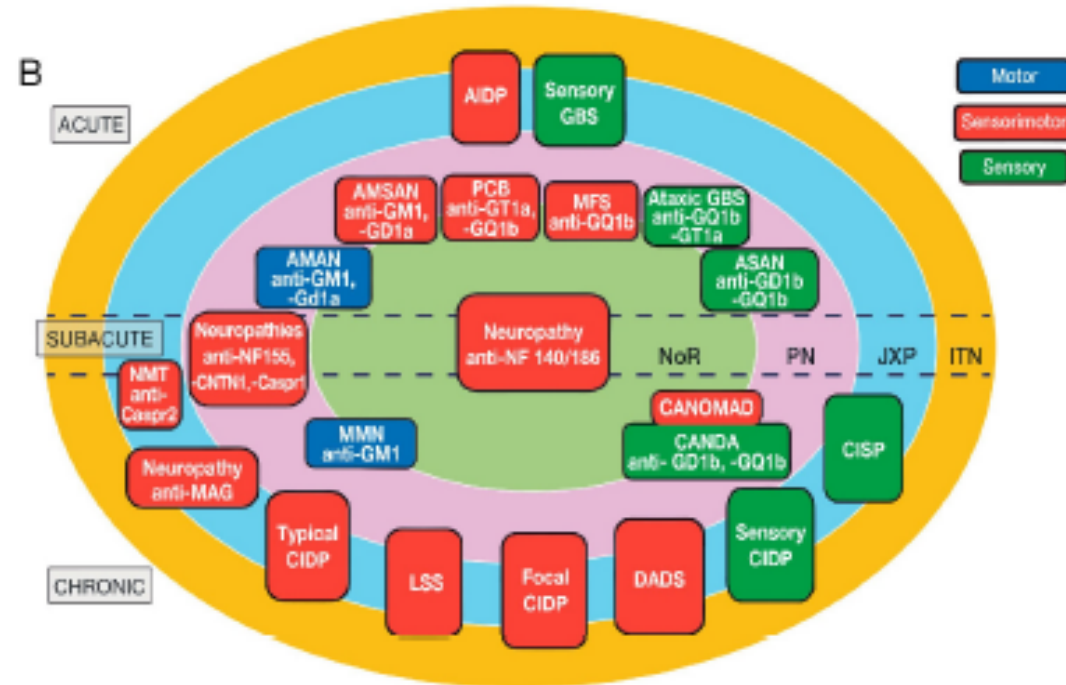
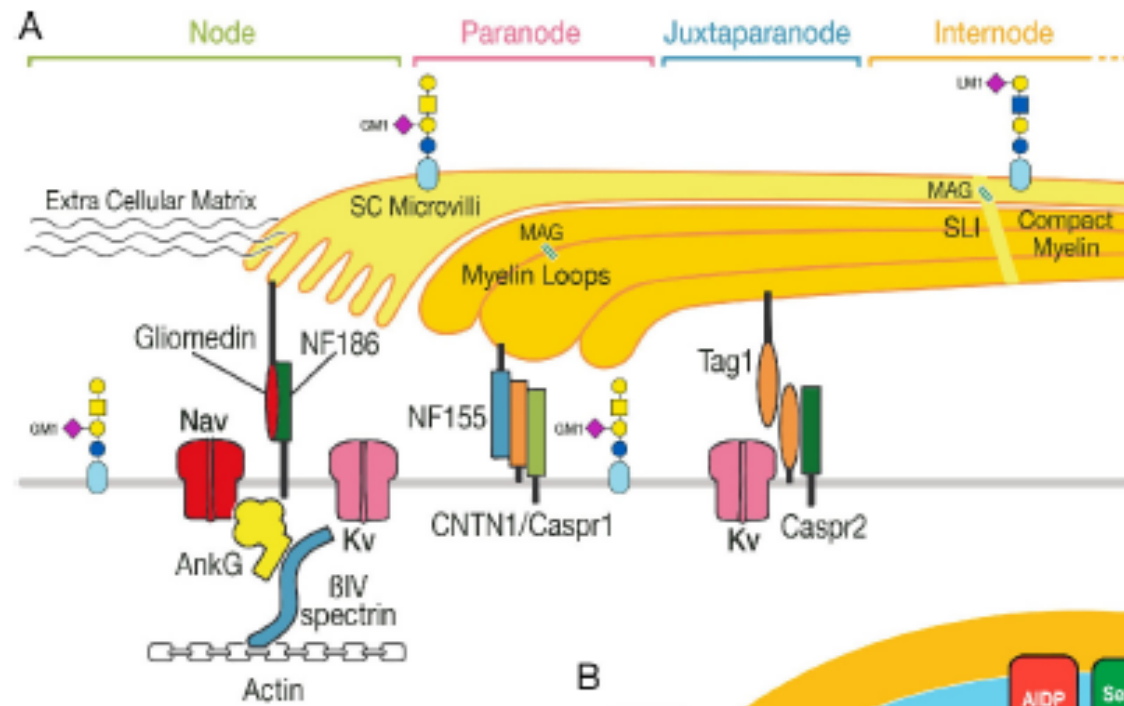
Carentielle

Métabolique

Cryptogénique ?

Héréditaire





[New classification of autoimmune neuropathies based on target antigens and involved domains of myelinated fibres.](#) Uncini

A, Mathis S, Vallat JM. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Aug 9

Essais en cours

ClinicalTrials.gov

- Guillain Barré 16 essais
- PIDC 71 essais
- PN- MAG 37
- NMMBC 13 essais

Neuropathies Héréditaires

Neuropathies
sensitives et
dysautonomiques
(HSNA)

Neuropathies
douloureuses et
insensibilité à la
douleur
(canaux sodiques)

Neuropathies par
hypersensibilité à
la pression
(HNPP)

Neuropathies
sensitivo motrices
(Charcot Marie
Tooth)

Neuropathies
motrices (dHMN)

Neuropathies
mitochondriales
MNGIE, SANDO, NARP...

Amyloses
Héréditaires
(gène TTR, ...)

Métaboliques
(Fabry, Tangier,
Porphyrie...)

Ganglionopathies
(Friedreich, Canvas...)

Apport du séquençage haut débit (NGS) dans le diagnostic des neuropathies héréditaires

Avant



Source: Bayard poche, j'aime lire

- Analyse séquentielle
 - Gène par gène
 - Exon par exon
- Orientation clinique+++
- Long
- Non exhaustif



- Séquençage de toutes les séquences d'intérêt en 1 seul temps
- Panel de gènes
- Exome
- Génome

CMT et séquençage haut débit / NGS

Genetic analysis of Charcot-Marie-Tooth disease in Denmark and the implementation of a next generation sequencing platform

>Rentabilité PANEL NGS 21.6%

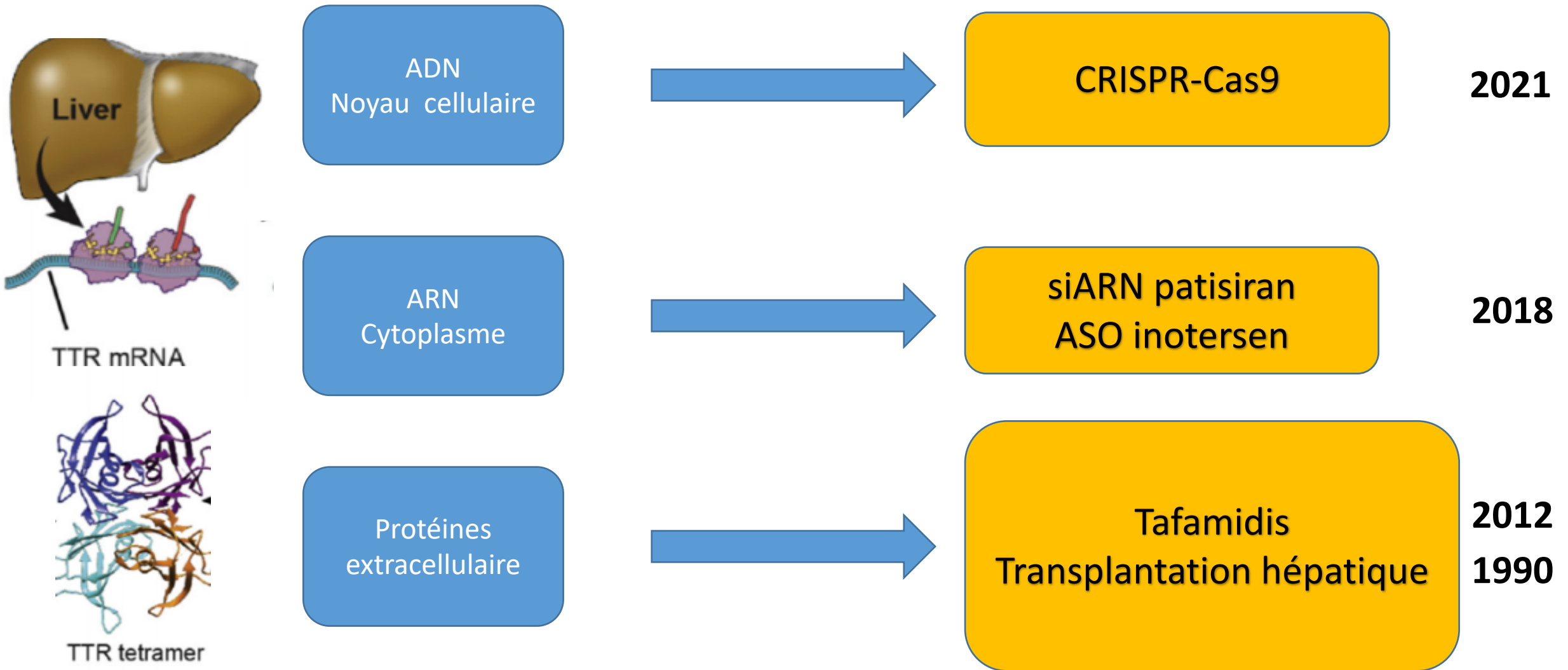
Signe Vaeth^{a,*}, Rikke Christensen^a, Morten Dunø^b, Dorte Launholt Lildballe^a, Kasper Thorsen^c, John Vissing^d, Kirsten Svenstrup^d, Jens Michael Hertz^e, Henning Andersen^f, Uffe Birk Jensen^a

Table 1

Overview of large studies (> 50 cases) in which targeted NGS panels have been used for CMT diagnostics.

Author	Høyer et al.	Høyer et al.	Antoniadi et al.	Nam et al.	Laššuthová et al.	Dohm et al.
Publication year	2014	2015	2015	2016	2016	2017
Country	Norway	Norway	United Kingdom	Korea	Czech Republic	Germany
Number of genes included in NGS CMT-panel	51	52	56	73	59-93 ²	54-84
Number of cases analyzed ¹	59	96	448	63	198	612
Genes screened prior to NGS	<i>PMP22</i> dup/del + <i>PMP22</i> , <i>GJB1</i> , <i>MPZ</i> , <i>LITAF</i> , <i>MFN2</i> and <i>EGR2</i>	<i>PMP22</i> dup/del	NA ³	<i>PMP22</i> dup/del	NA ³	NA ³
Cases with class 4 or 5 variants (% of cases)	15 (25.4)	28 (29.2)	137 (30.6)	17 (27.0)	51 (25.8)	121 (19.8)

>>Rentabilité PANEL NGS 20-30%



Neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine

ORIGINAL ARTICLE

Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis

M.D. Benson, M. Waddington-Cruz, J.L. Berk, M. Polydefkis, P.J. Dyck, A.K. Wang, V. Planté-Bordeneuve, F.A. Barroso, G. Merlini, L. Obici, M. Scheinberg, T.H. Brannagan III, W.J. Litchy, C. Whelan, B.M. Drachman, D. Adams, S.B. Heitner, I. Conceição, H.H. Schmidt, G. Vita, J.M. Campistol, J. Gamez, P.D. Gorevic, E. Gane, A.M. Shah, S.D. Solomon, B.P. Monia, S.G. Hughes, T.J. Kwoh, B.W. McEvoy, S.W. Jung, B.F. Baker, E.J. Ackermann, M.A. Gertz, and T. Coelho

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 5, 2018

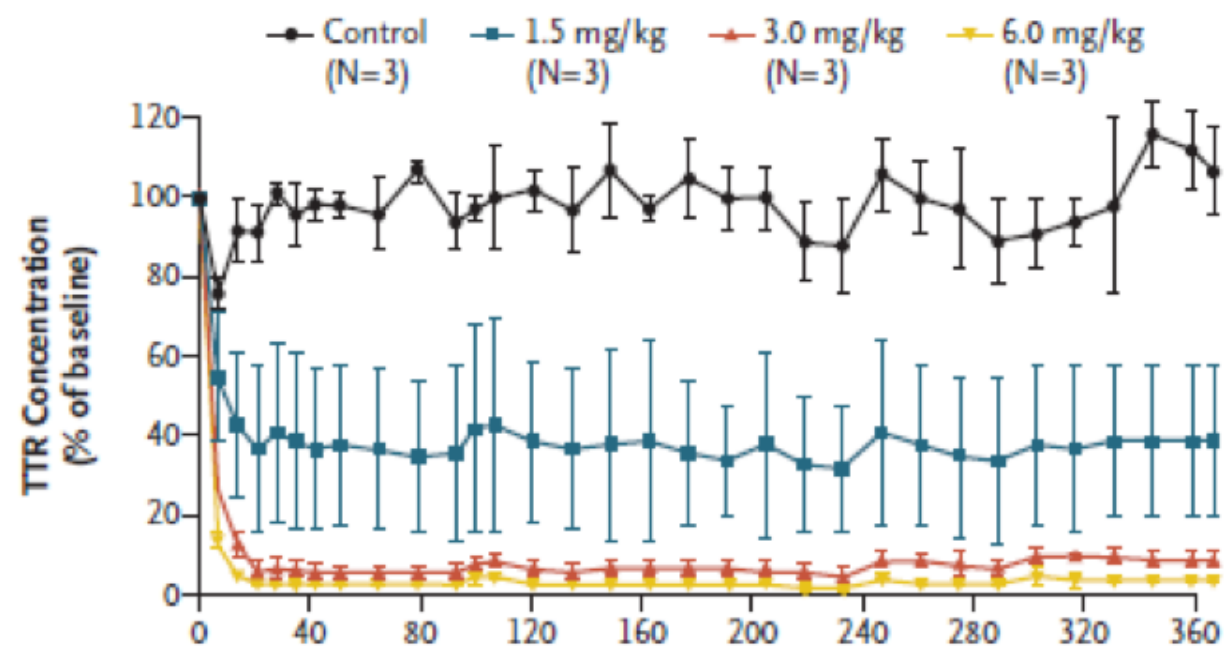
VOL. 379 NO. 1

Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis

D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W.D. O'Riordan, C.-C. Yang, M. Ueda, A.V. Kristen, I. Tournev, H.H. Schmidt, T. Coelho, J.L. Berk, K.-P. Lin, G. Vita, S. Attarian, V. Planté-Bordeneuve, M.M. Mezei, J.M. Campistol, J. Buades, T.H. Brannagan III, B.J. Kim, J. Oh, Y. Parman, Y. Sekijima, P.N. Hawkins, S.D. Solomon, M. Polydefkis, P.J. Dyck, P.J. Gandhi, S. Goyal, J. Chen, A.L. Strahs, S.V. Nochur, M.T. Sweetser, P.P. Garg, A.K. Vaishnav, J.A. Gollob, and O.B. Suhr

Résultats

A



CRISPR Cas9 >TTR

New Engl J Med 2021

Neuropathies génétique avec
perte de fonction

CMT1X (GJB1)
CMT4C (SH3TC2)



Thérapie génique

Neuropathies génétique avec
gain de fonction toxique

Amylose TTR
Porphyrrie aigue intermittente
CMT1a (dupPMP22)
CMT1b (MPZ)



SiARN, ASO, CRISPR-Cas9

