

Neuropathologie du système nerveux périphérique

- 1- Rappels simples histologiques du SNP
- 2- Biopsie nerveuse +++
- 3- Lésions pathologiques élémentaires du tissu nerveux
- 4- Lésions pathologiques élémentaires du tissu interstitiel
- 5- Etudes morphométriques
- 6- Intérêt pratique

Définition du SNP

- 1- Axones, Cellules de Schwann, tissu conjonctif de soutien
- 2- Système moteur, sensitif et nerveux autonome
- 3- Racines, nerfs crâniens
- 4- Ganglions rachidiens postérieurs et corps cellulaires des motoneurones

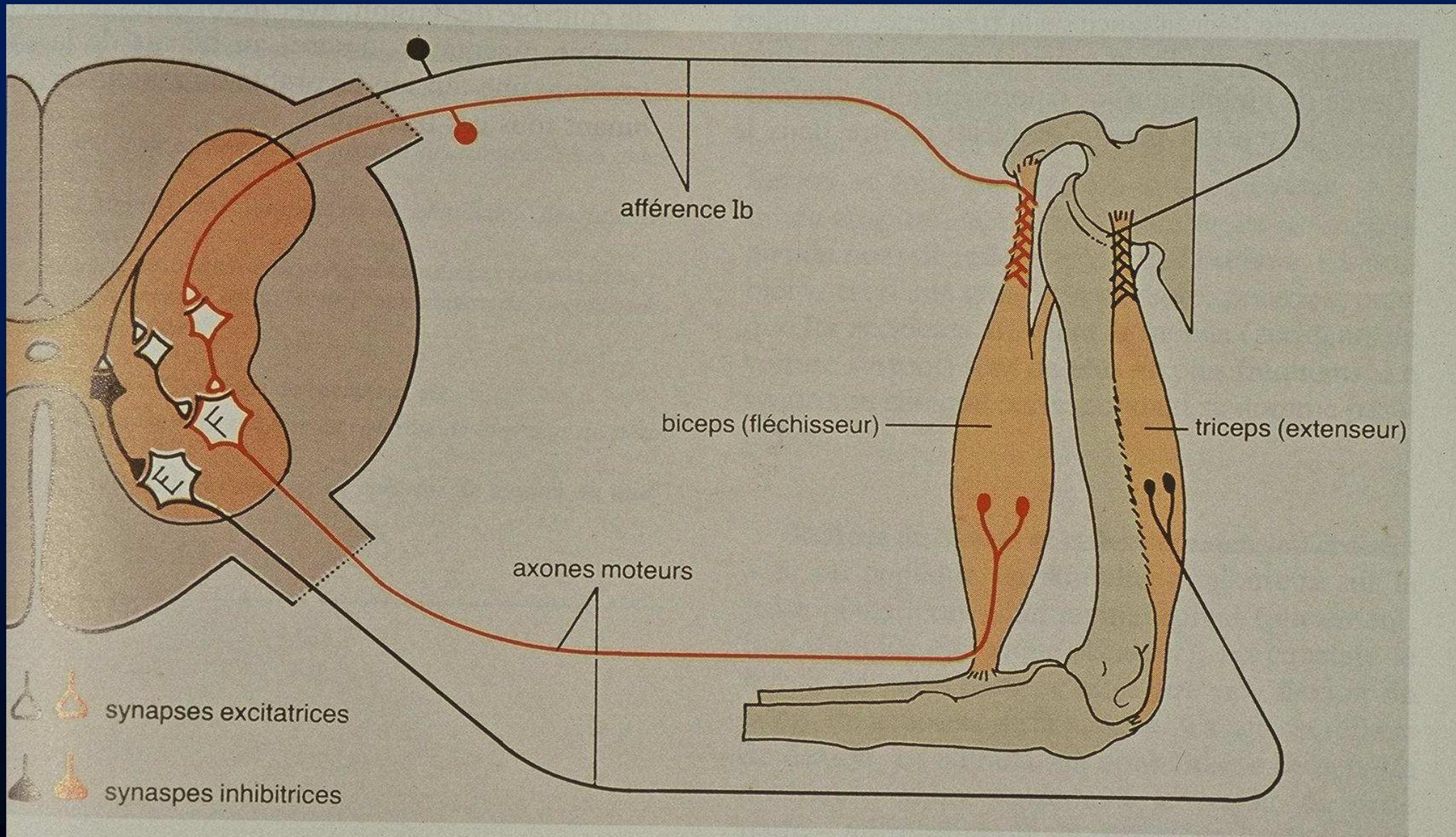


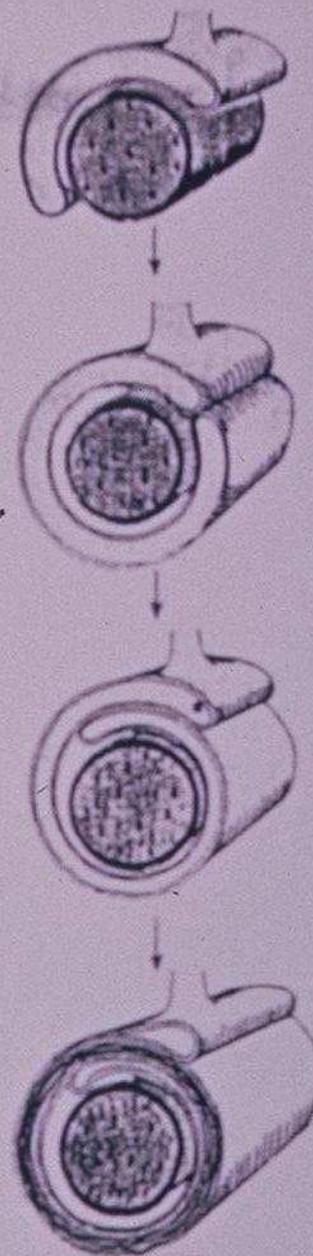
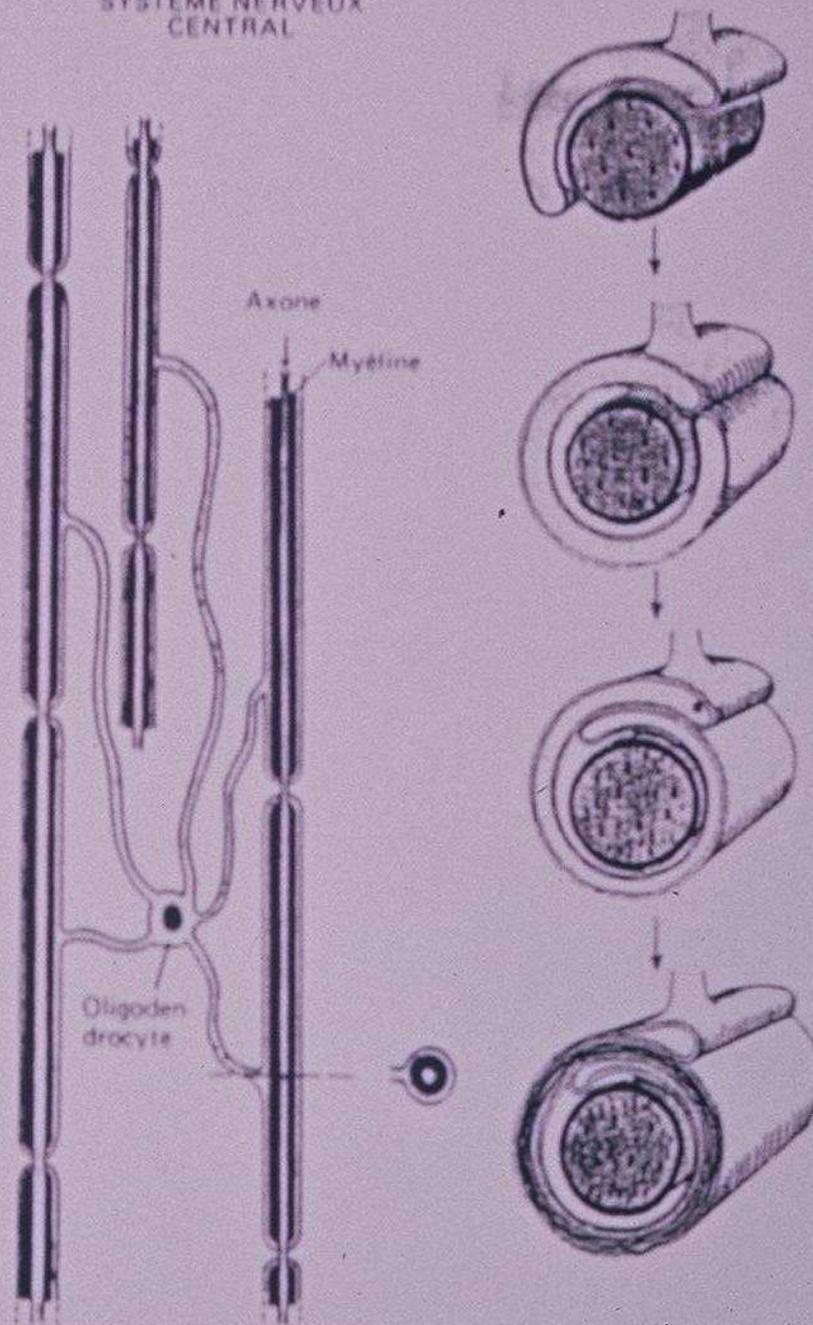
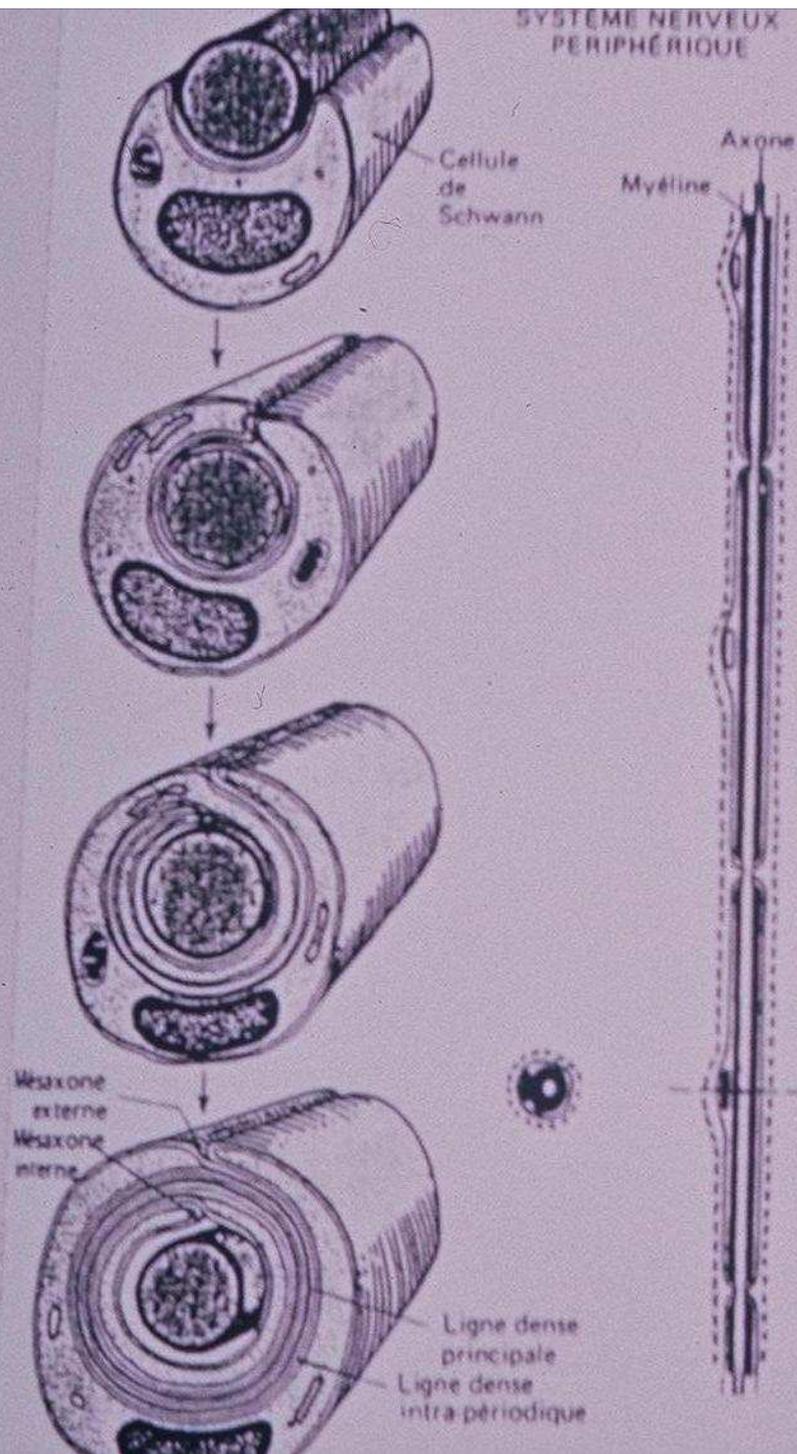
Figure 6.5 – Connexions intrasegmentaires des fibres Ib venant des organes tendineux d'un muscle, représentées comme sur le schéma 6.3. Les connexions excitatrices entre les fibres Ib du fléchisseur et le motoneurone E de l'extenseur, n'ont pas été indiquées

Fibres nerveuses myélinisées

- 1- **Unité fonctionnelle** = axone + cellule de Schwann +++
- 2- Axone : axoplasme avec microtubules et neurofilaments limités par une membrane plasmique
- 3- Cellule de Schwann « myélinisante » entoure les fibres myélinisées (1 axone)
- 4- Cellule de Schwann « non myélinisante » entoure les fibres amyéliniques (2 à 15 axones)

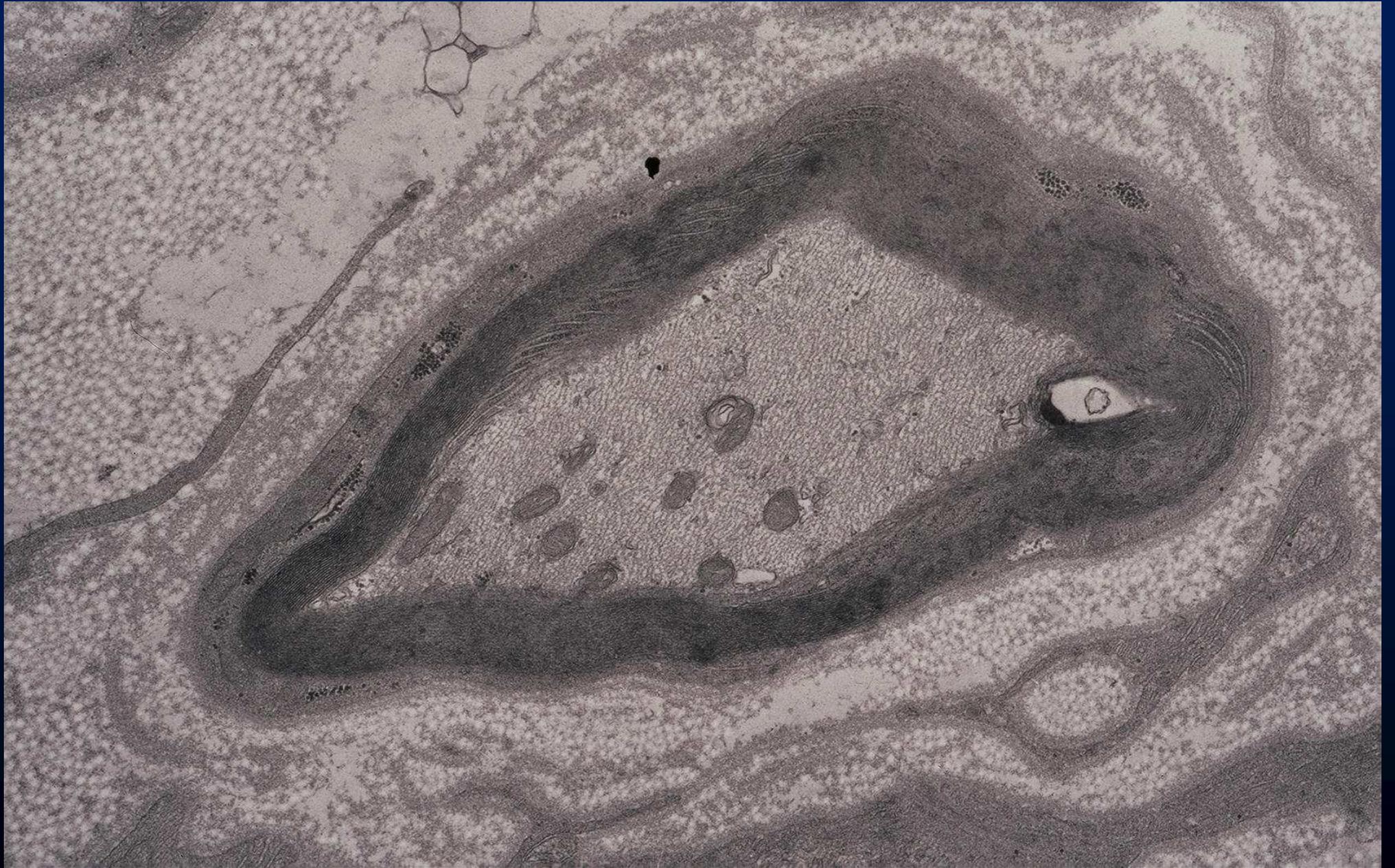
SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

SYSTEME NERVEUX CENTRAL



Gaine de myéline

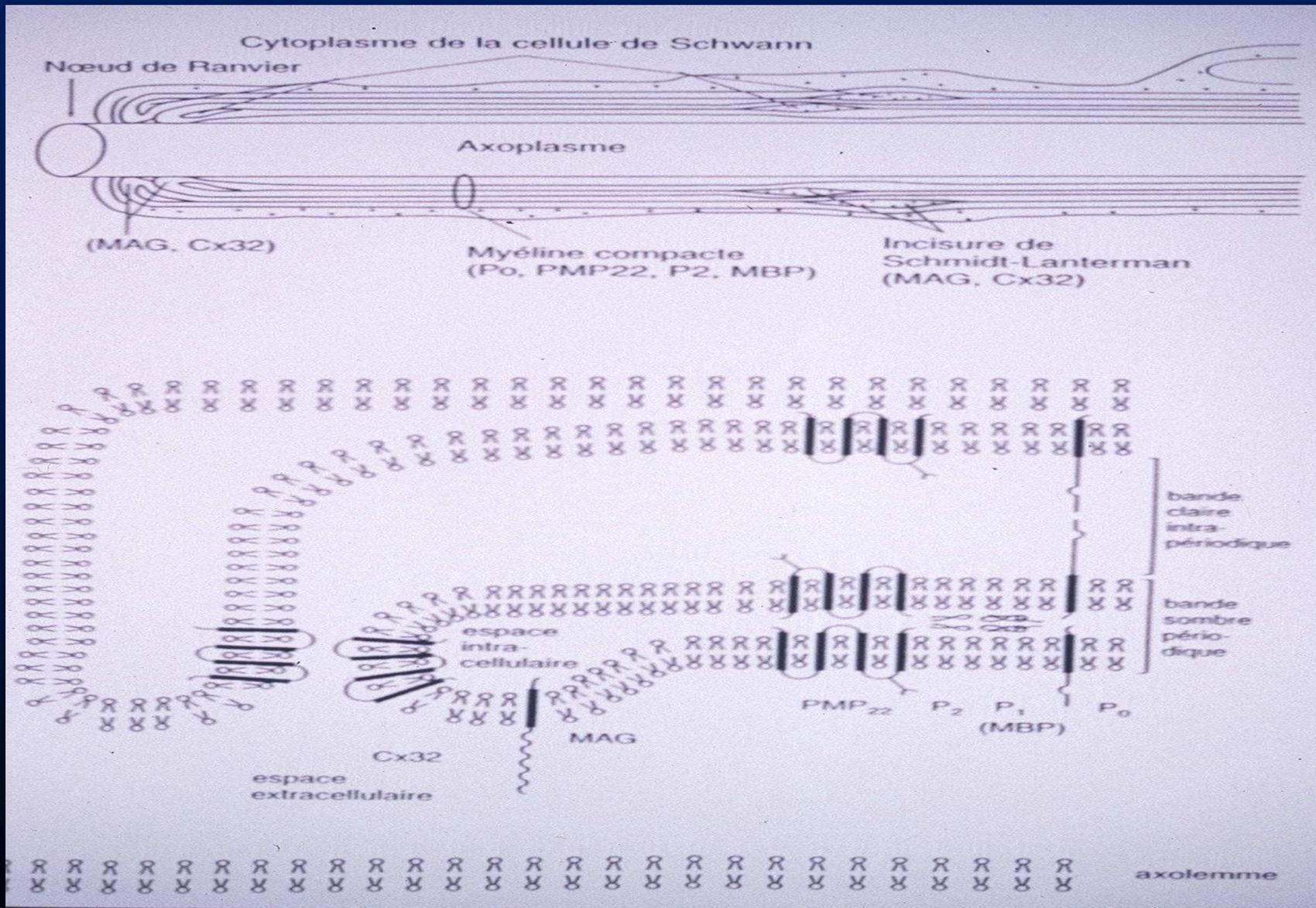
- 1- Enroulement progressif concentriques des membranes plasmiques de la cellule de Schwann
 - Lignes denses :accolement des feuillet externes
 - Lignes claires :accolement des feuillet internes
- 2- Nœud de Ranvier correspond à la séparation du territoire de 2 cellules de Schwann
- 3- Rapport entre le diamètre de l'axone, l'épaisseur de la gaine de myéline et la distance entre 2 nœuds de Ranvier +++





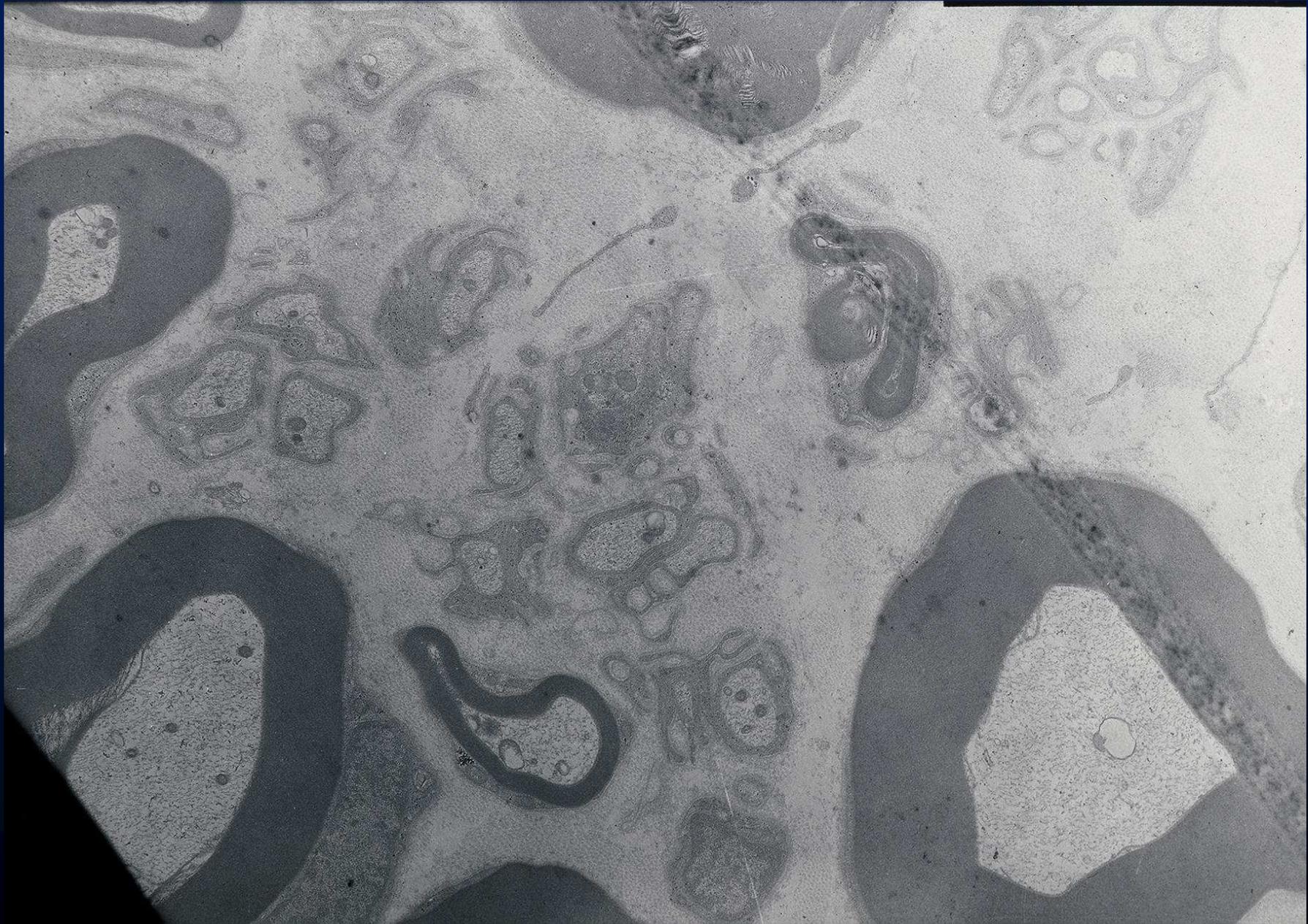
Protéines de la myéline

- 1- Glycoprotéine de la myéline **PO** : principale protéine (55%) et spécifique du SNP, rôle d'adhésion des feuilletts
- 2- **Protéines P1 et P2** : 2 à 16 %, type MBP, rôle métabolique
- 3- **PMP 22** : 2 à 5%, rôle de structure myéline compacte, régulateur de la C de schwann
- 4- **MAG** : < 1%, myéline non compacte et région paranodale
- 5- **Connexine 32** : protéine de jonction (Gap jonction)



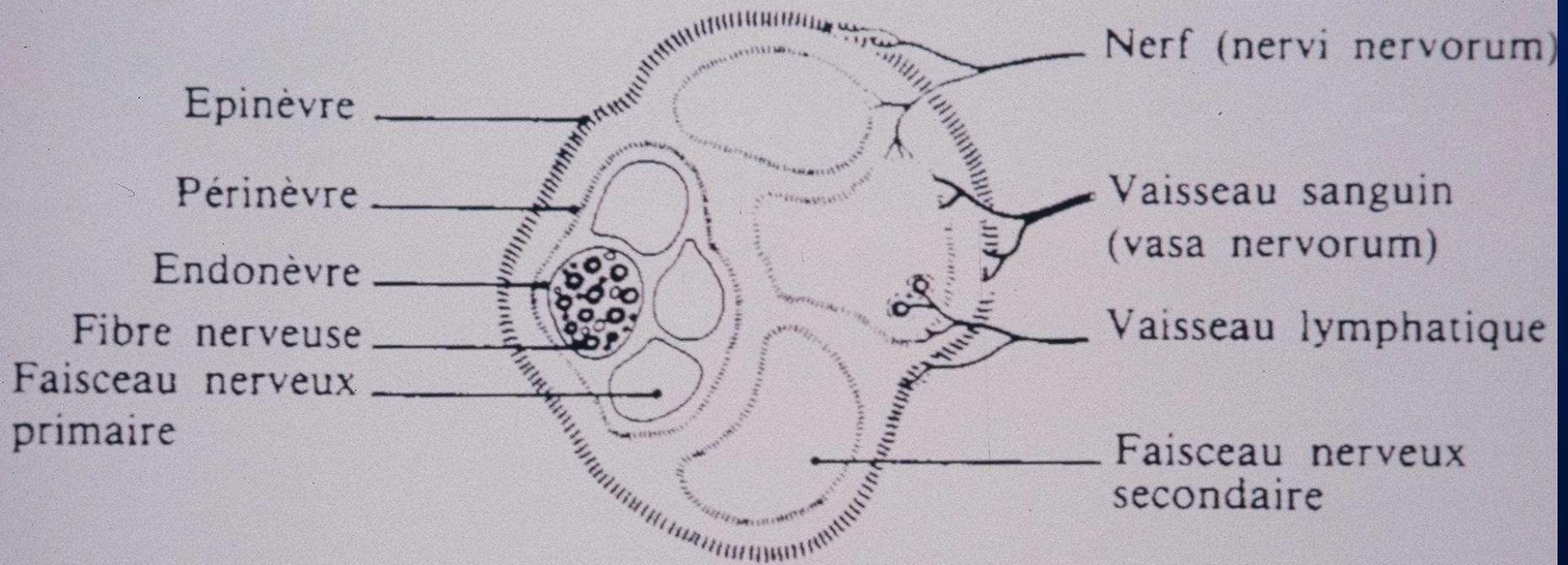
Fibres amyéliniques

- Nombreuses +++
- Leurs axones sont contenus dans des invaginations de cytoplasme de cellules de Schwann (2 à 15 fibres pour une cellule)
- Diamètre beaucoup plus petit, étudiée uniquement en microscopie électronique
- destinées au système nerveux autonome



Tissu de soutien : 3 enveloppes

- **Épinèvre** : tissu dense, fibreux, recouvrant l'ensemble des fascicules. Contient l'artère épineurale (moy calibre 80 à 250 microns)
- **Périnèvre** : entoure chaque fascicule, cellules aplaties en manchon
- **Endonèvre** : tissu conjonctif lâche, situé entre les fibres (collagène, mastocytes, fibroblastes, capillaires et veinules). Barrière sang-nerf.
1 fibroblaste pour 10 cellules de Schwann



Epinèvre

Périnèvre

Endonèvre

Fibre nerveuse

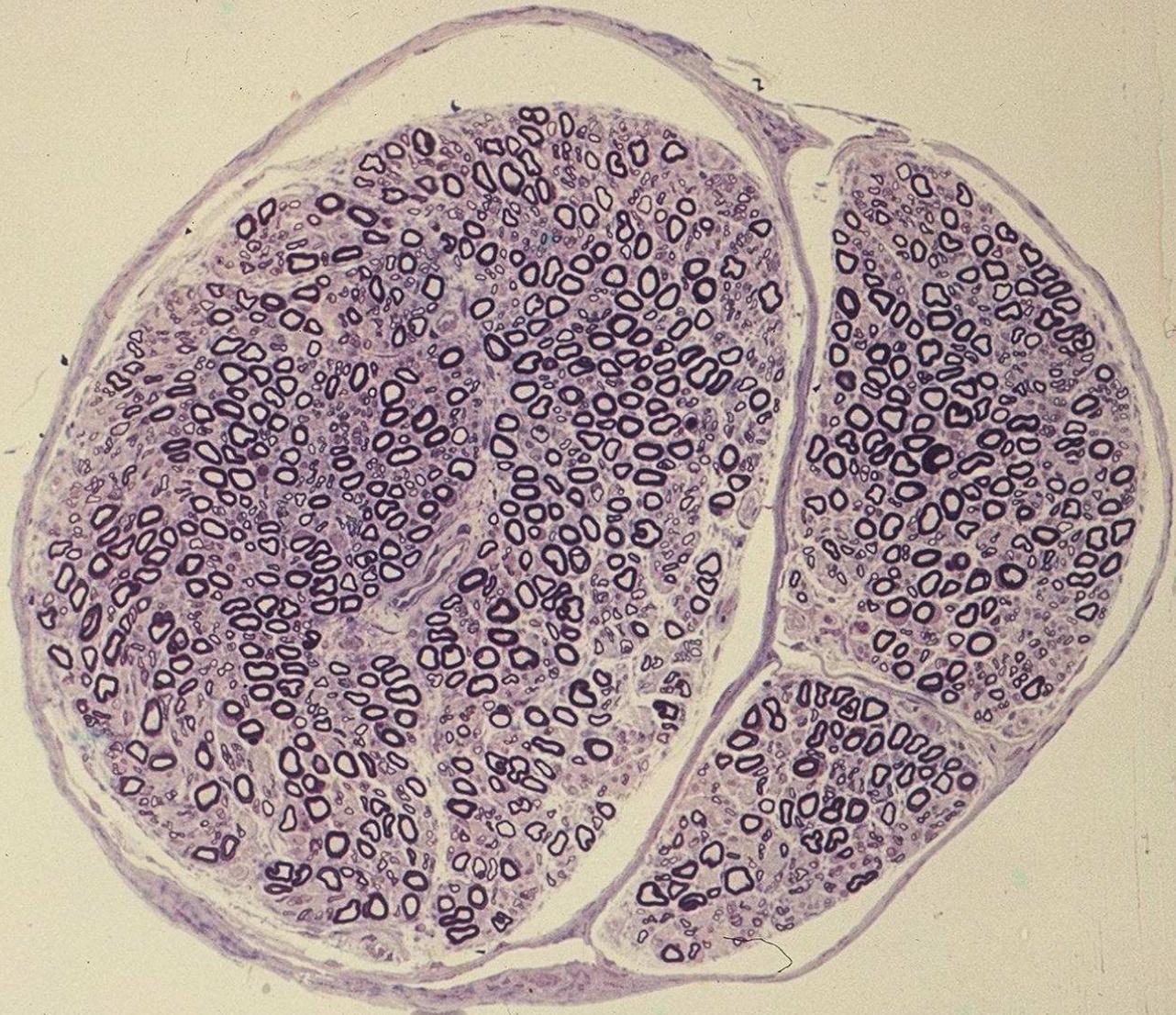
Faisceau nerveux
primaire

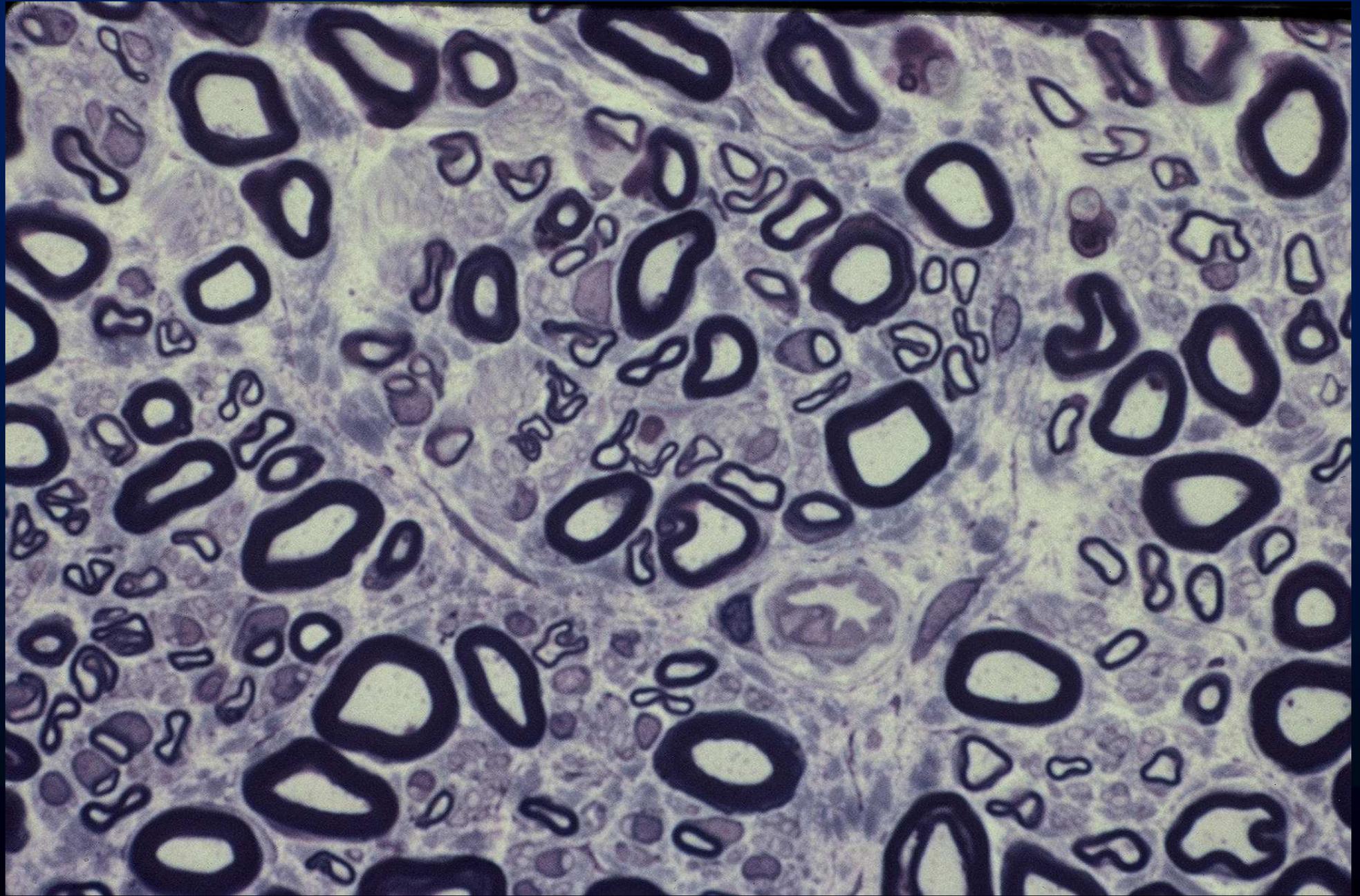
Nerf (nervi nervorum)

Vaisseau sanguin
(vasa nervorum)

Vaisseau lymphatique

Faisceau nerveux
secondaire

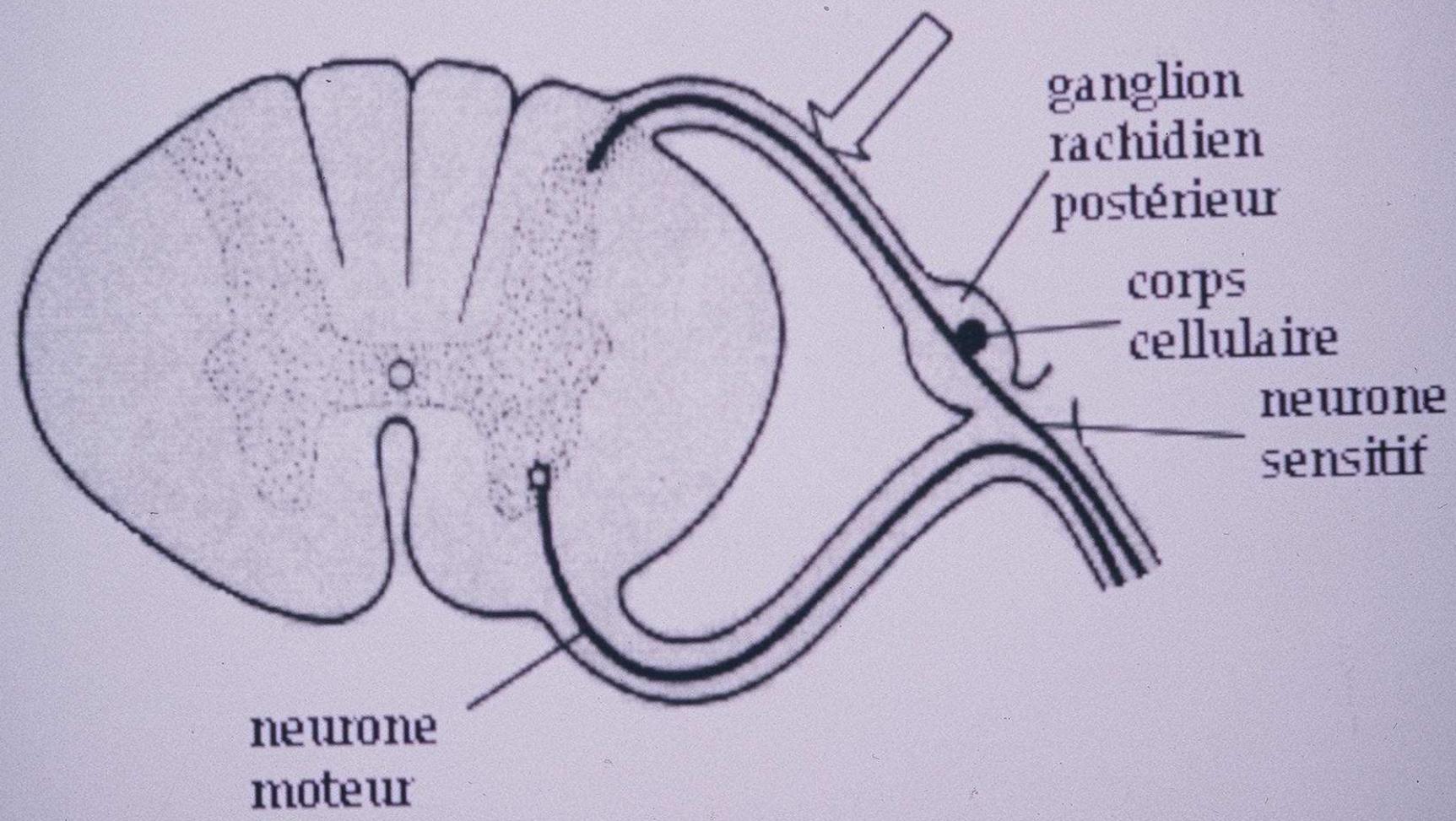




Ganglion rachidien postérieure

- Situés sur la racine postérieure, contient les corps cellulaires des neurones sensitifs
- Cellules pseudo unipolaire en T
- Pas de barrière sang-nerf à ce niveau +++
- Relation entre la taille du neurone et le diamètre de son axone

Lésion



Biopsie nerveuse ou neuro-musculaire

- Geste invasif chirurgical
- Simple
- Sous anesthésie locale (xylocaine 1%)
- Sans être à jeun
- Bénéfices > séquelles ou inconvénients
- Question précise +++

Question avant la biopsie

- Etiologie de la neuropathie ?

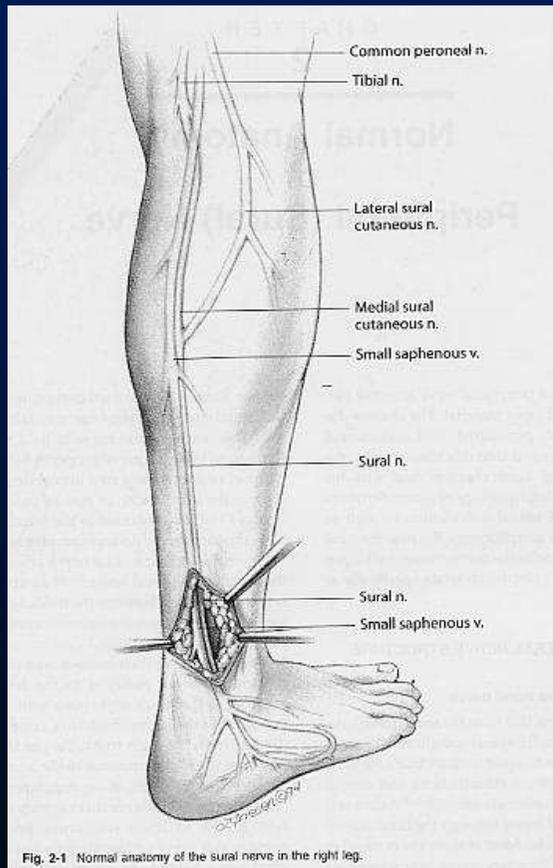
Ou

- Mécanisme de la neuropathie (axonal ou démyélinisant) ?

Techniques, limites et inconvénients de la biopsie nerveuse (1)

- Nerf uniquement sensitif
- Segment distal
- Nerf entier (séquelles = anesthésie)
- Segment limité 3 à 5 cm
- Membre inférieur le plus souvent
- très rare nerf radial (MS) ou branche sensitive du nerf crural (quadriceps)

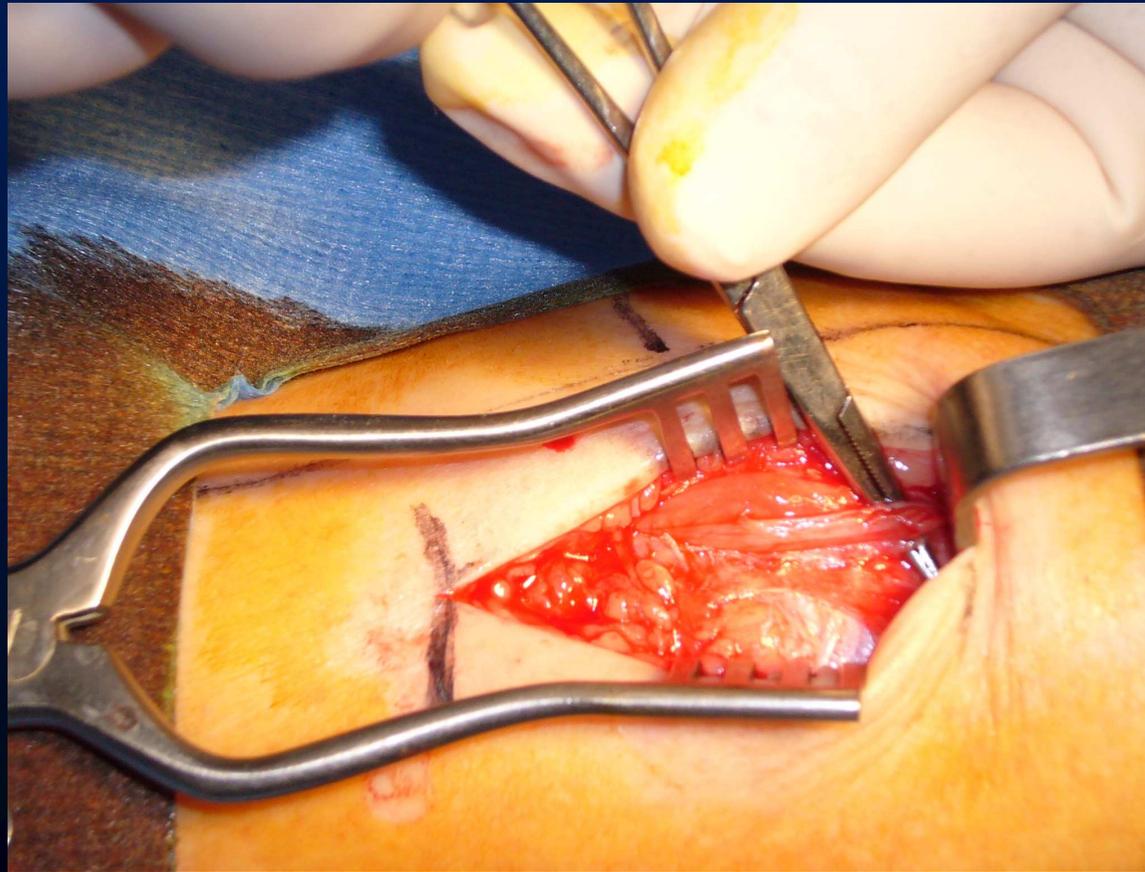
Biopsie du nerf sensitif le plus atteint cliniquement et/ou électrophysiologiquement

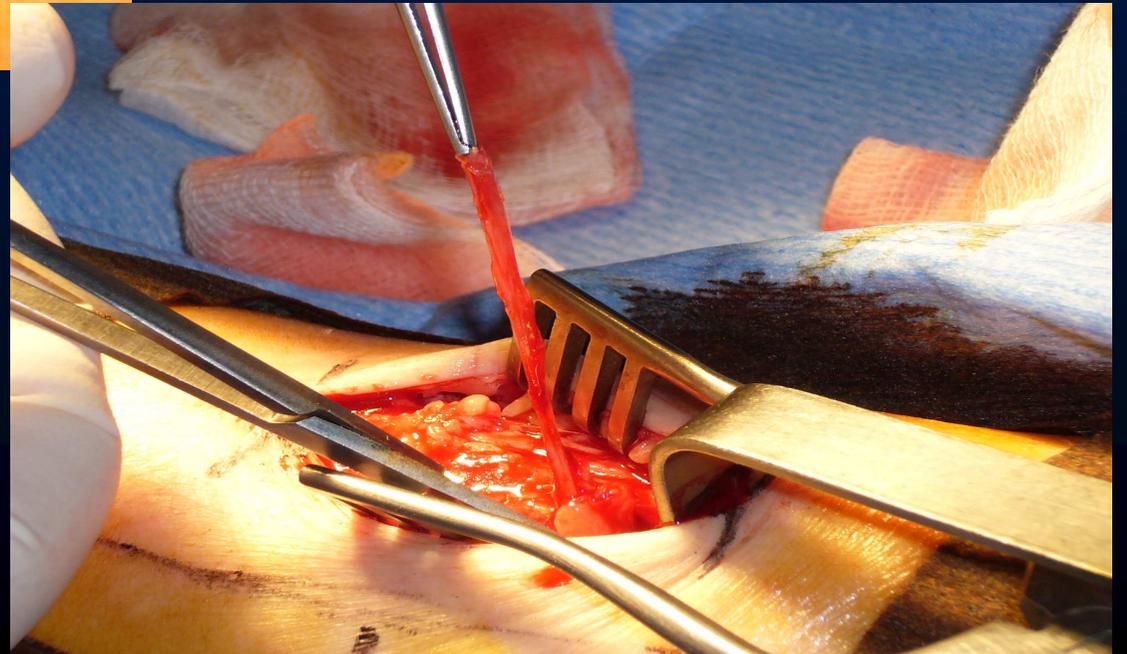
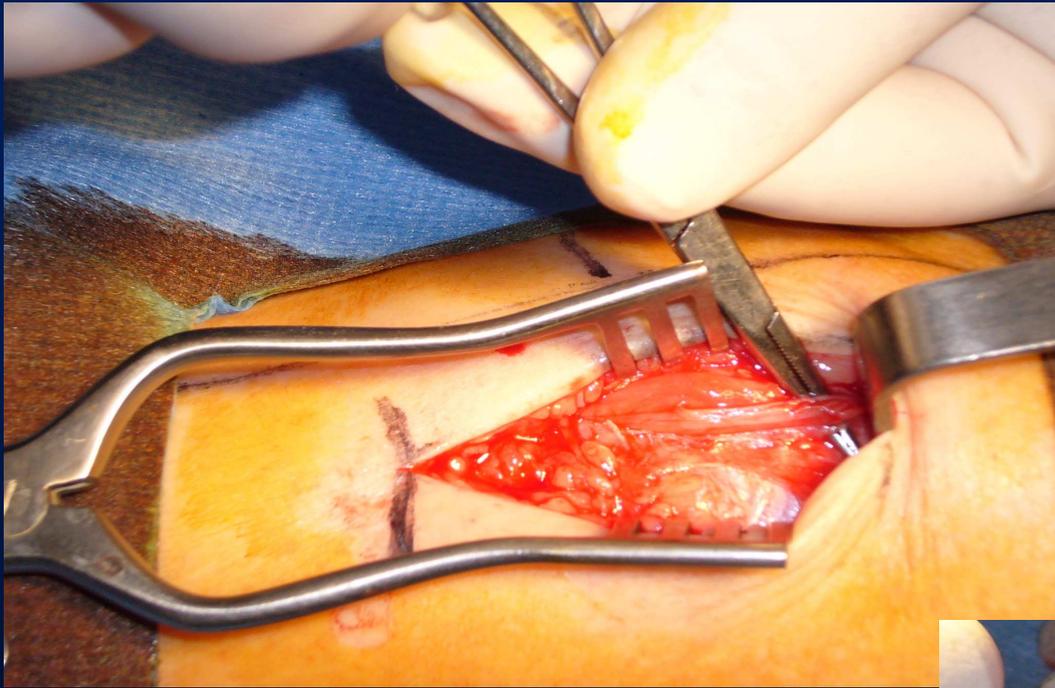


Nerf saphène ext ou sural

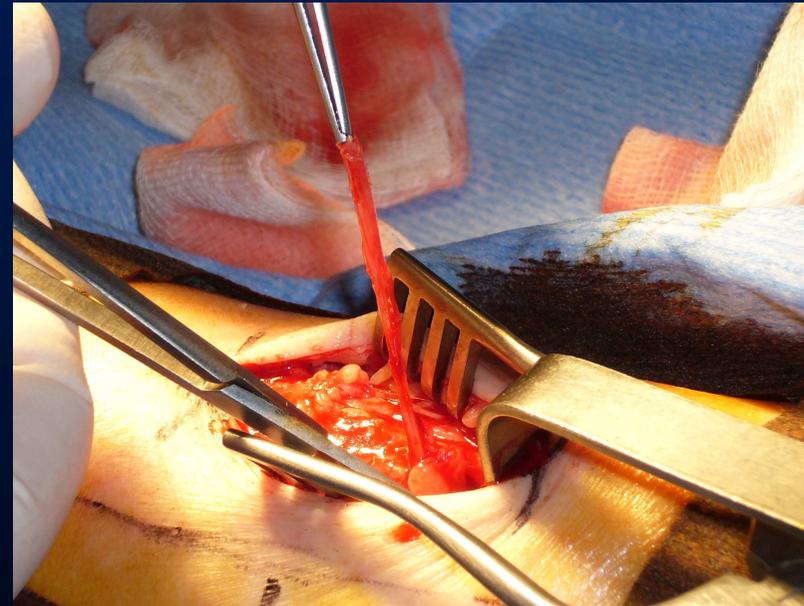
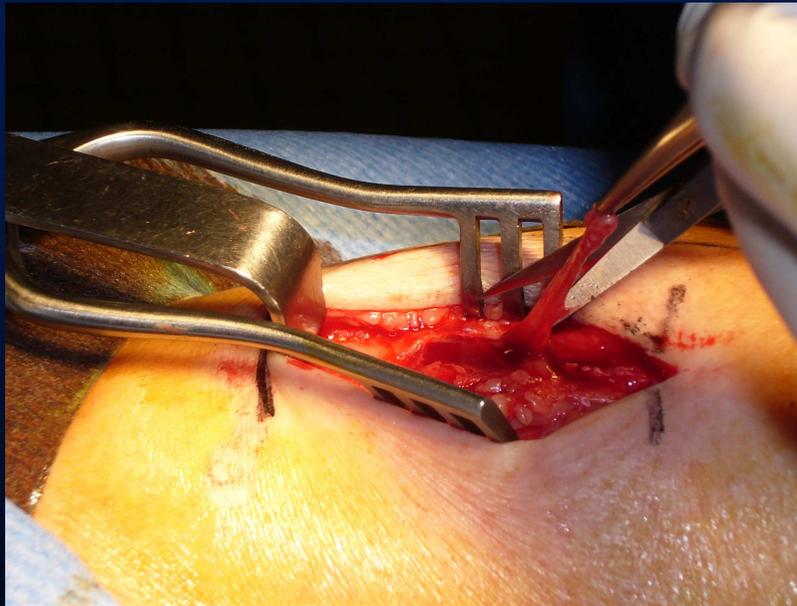
Nerf musculocutané
et
Muscle court péronier

Repérage du nerf





Section du nerf en amont : douleur vive ++



Longueur maximale du nerf



Biopsie Nerveuse (1)

Indications +++- question précise avant : 3

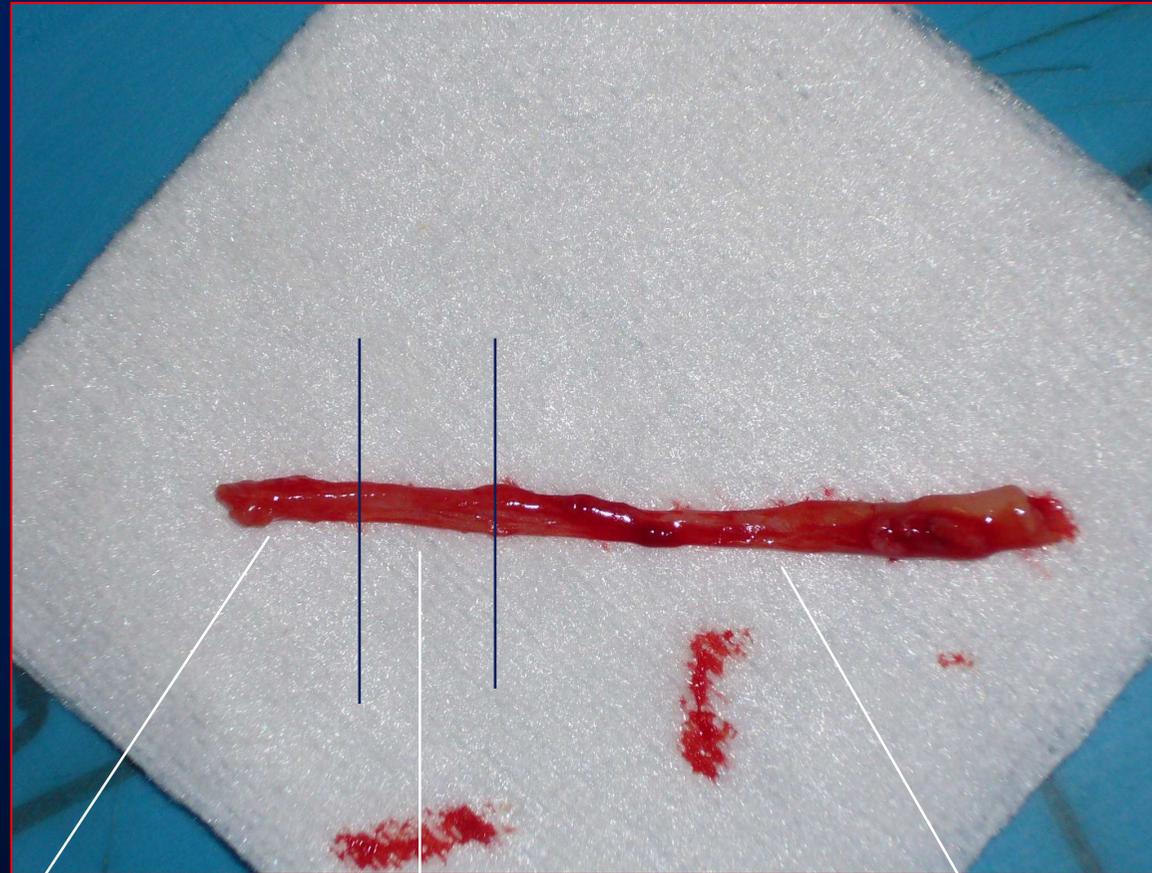
- 1°) **Mécanisme** de la neuropathie en cas de doute persistant après l'EMG : axonal ou démyélinisant?
- 2°) **Evolutivité** de la neuropathie : dégénérescence ou démyélinisation en cours?
- 3°) **Etiologie** de la neuropathie : vascularite, amylose ...?

Biopsie Nerveuse (4) prélèvements

- Le plus souvent nerf et muscles +++
- 3 Prélèvements de nerf différents: proportion dépend de la question ++
 - Formol → Paraffine (coupes en série)
 - Glutaraldéhyde → semi-fines, ME, teasing
 - Congelé → monté (coupes) immuno ou type biochimique (biologie moléculaire)

Biopsie Nerveuse (5) Techniques

- **Paraffines** : coupes en séries → pathologie interstitielle 48 h
- **Gluta** :
 - Semi-fines : fibres nerveuse myélinisées 8 à 15 J, densité
 - Ultra-fines : microscopie électronique 15J à 1 mois, fibres amyéliniques
 - Teasing (fibres dissociées) : fibres myélinisées longitudinales , mécanisme , 8 à 15 J
- **Congelé** → immunomarquage ou biologie moléculaire



3 fragments
3 techniques

Questions

différentes

Congelé

Immuno
Biologie moléculaire

Gluta

Semi-fines, « Teasing »
ME (mécanisme Ax ou Dem..)

Formol

Paraffines
Étiologie +++

Techniques, limites et inconvénients de la biopsie nerveuse (2)

- Après la biopsie : 48 h de fauteuil
- 5 à 7 jours de marche avec une canne
- Hypo ou anesthésie séquellaire (dos du pieds)
- Risque : hématome, rupture de cicatrice, phlébite
- Névrome surtout si nerf peu atteint
- Pas de contre indication sauf ulcères ++
- Risques surtout si : diabète, sous corticoïdes, artérite ...

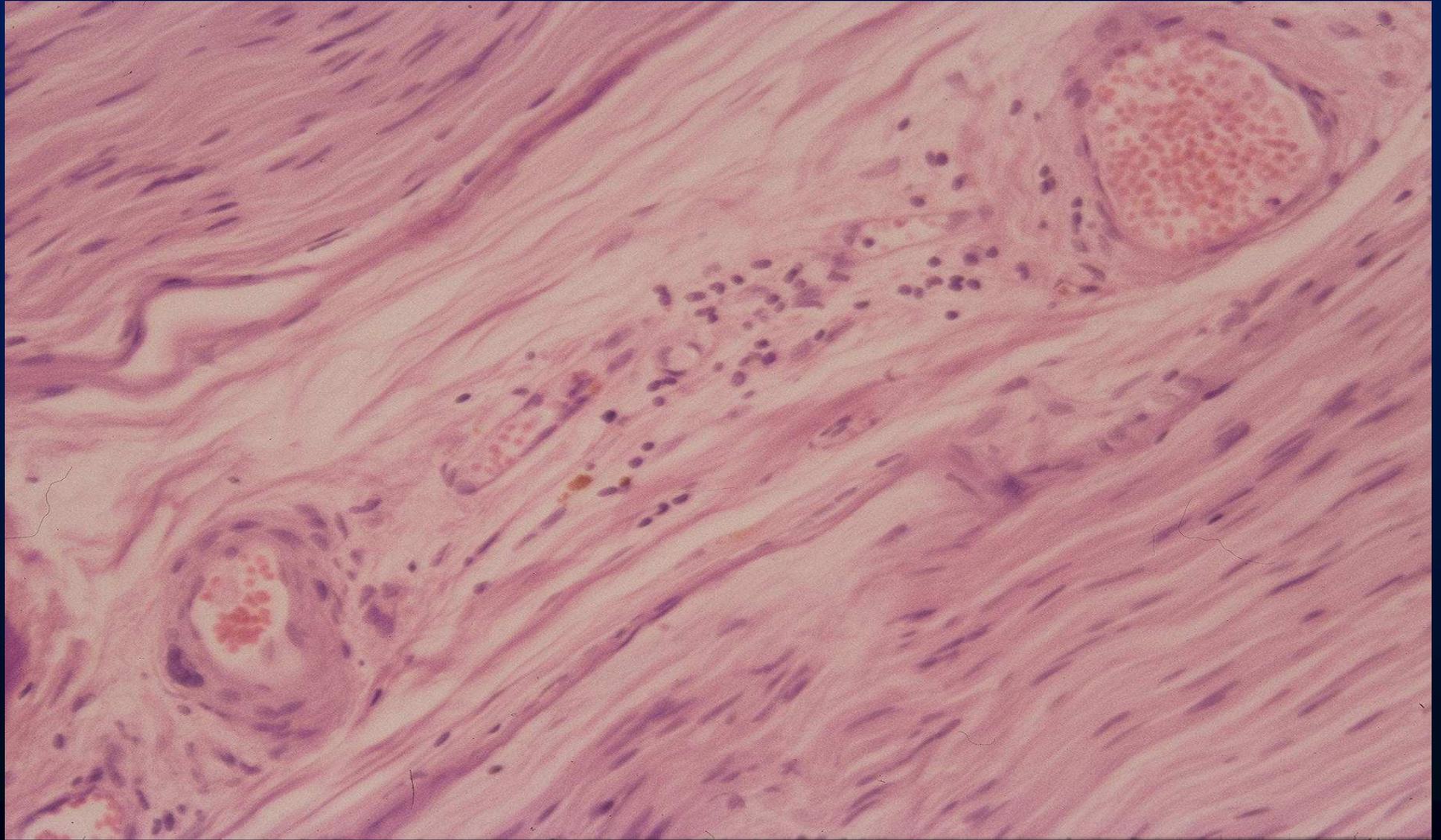
Biopsie Nerveuse (2)

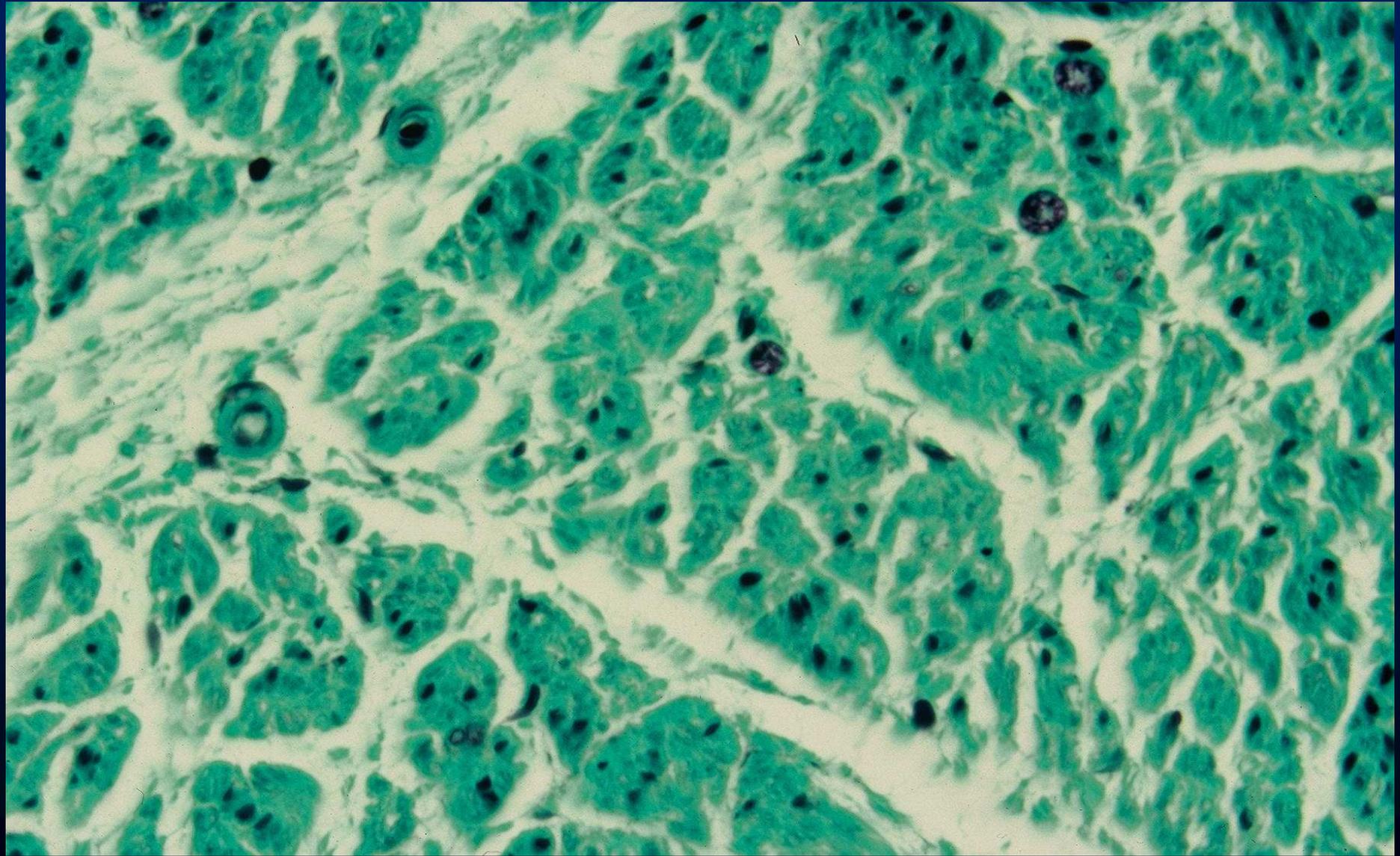
risques

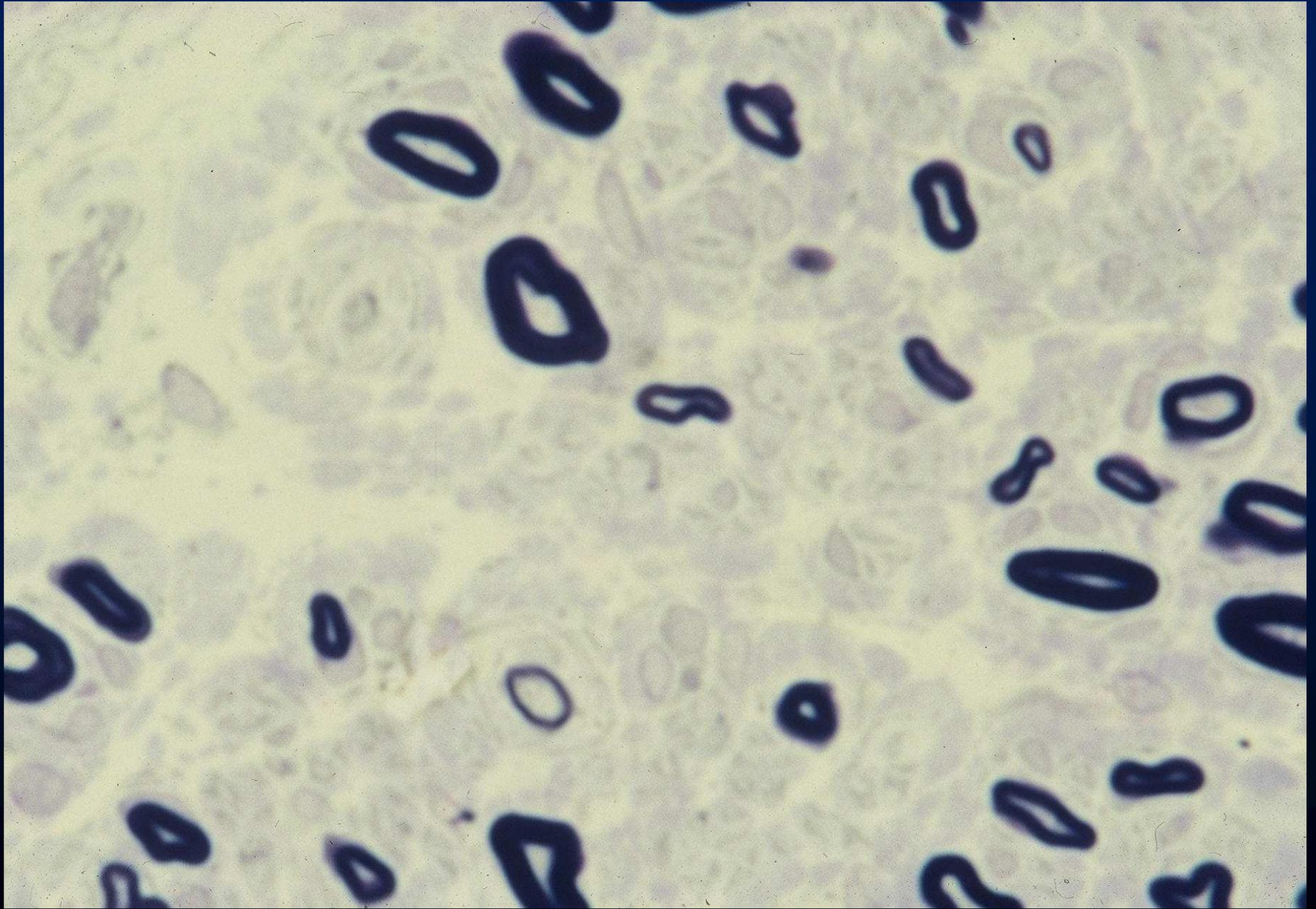
- Invasif, douloureux
- Hypoesthésie séquellaire
- Risque de névrome
- Difficultés de cicatrisation (diabète, corticoïdes, artérite...)

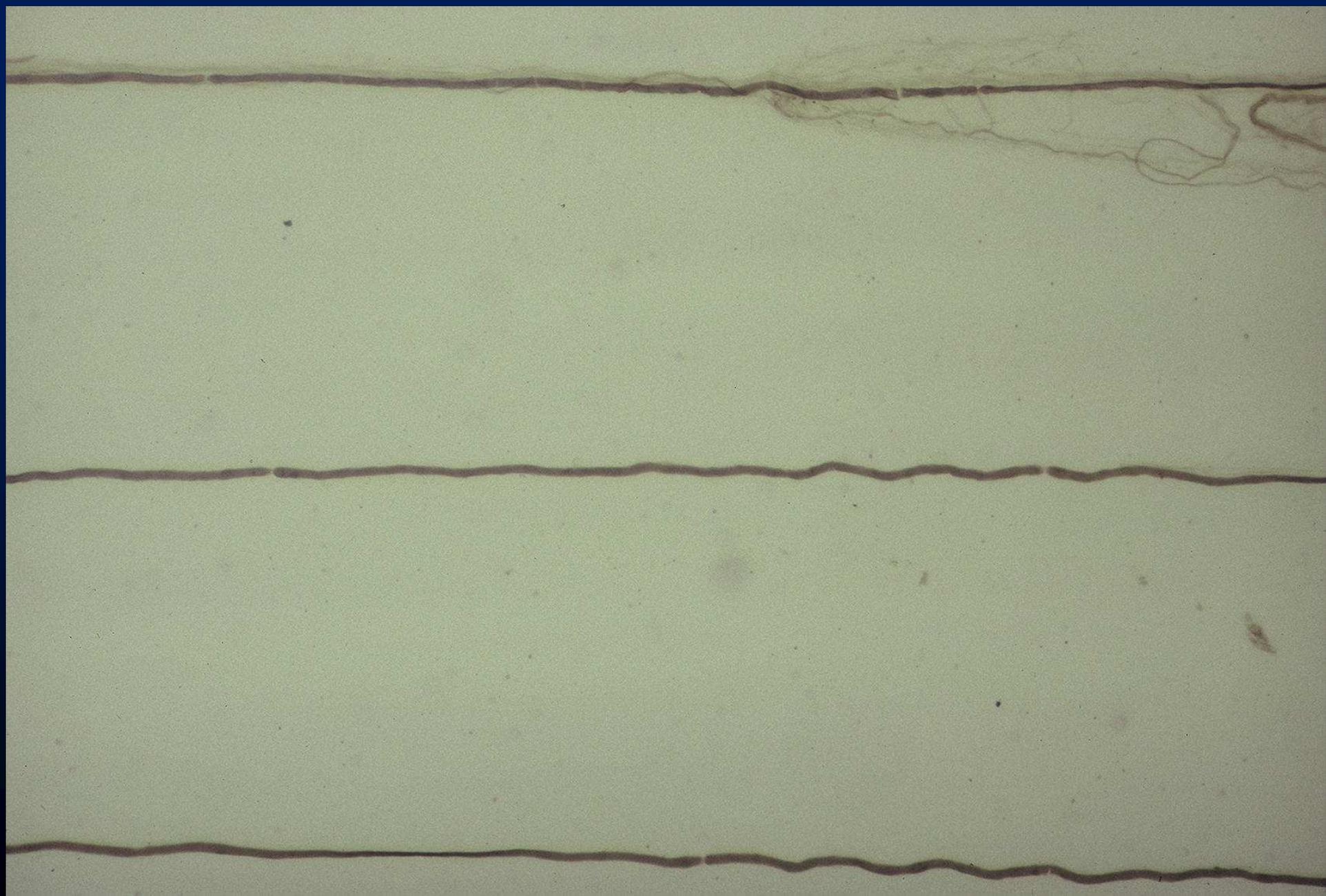
Biopsie Nerveuse (3) limites

- Seul un nerf sensitif
- Prélèvement de petite taille 3 à 5 cm
- Extrémité distale
- Le plus souvent au membre inférieure
(musculo-cutané ou sural-saphène externe)

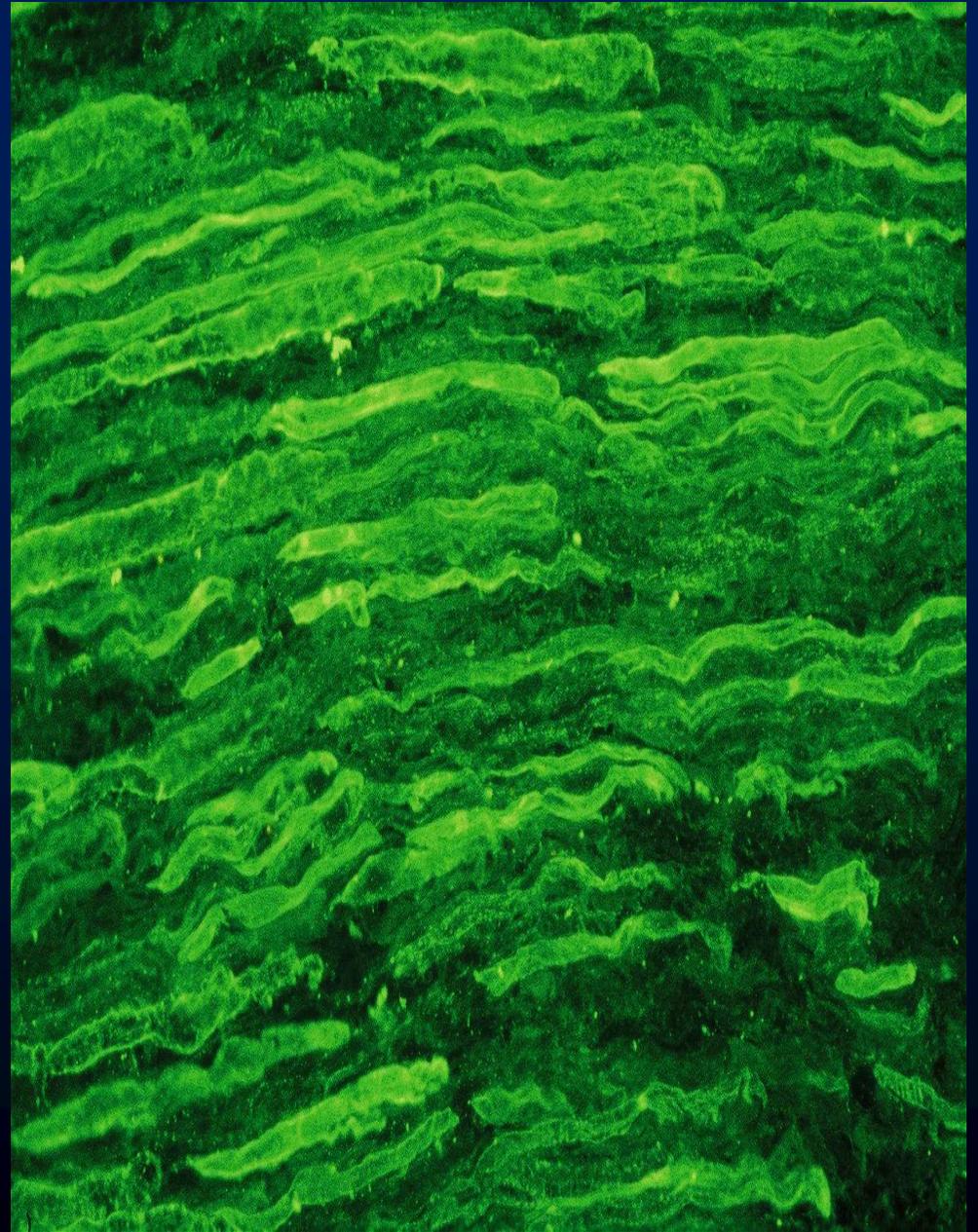
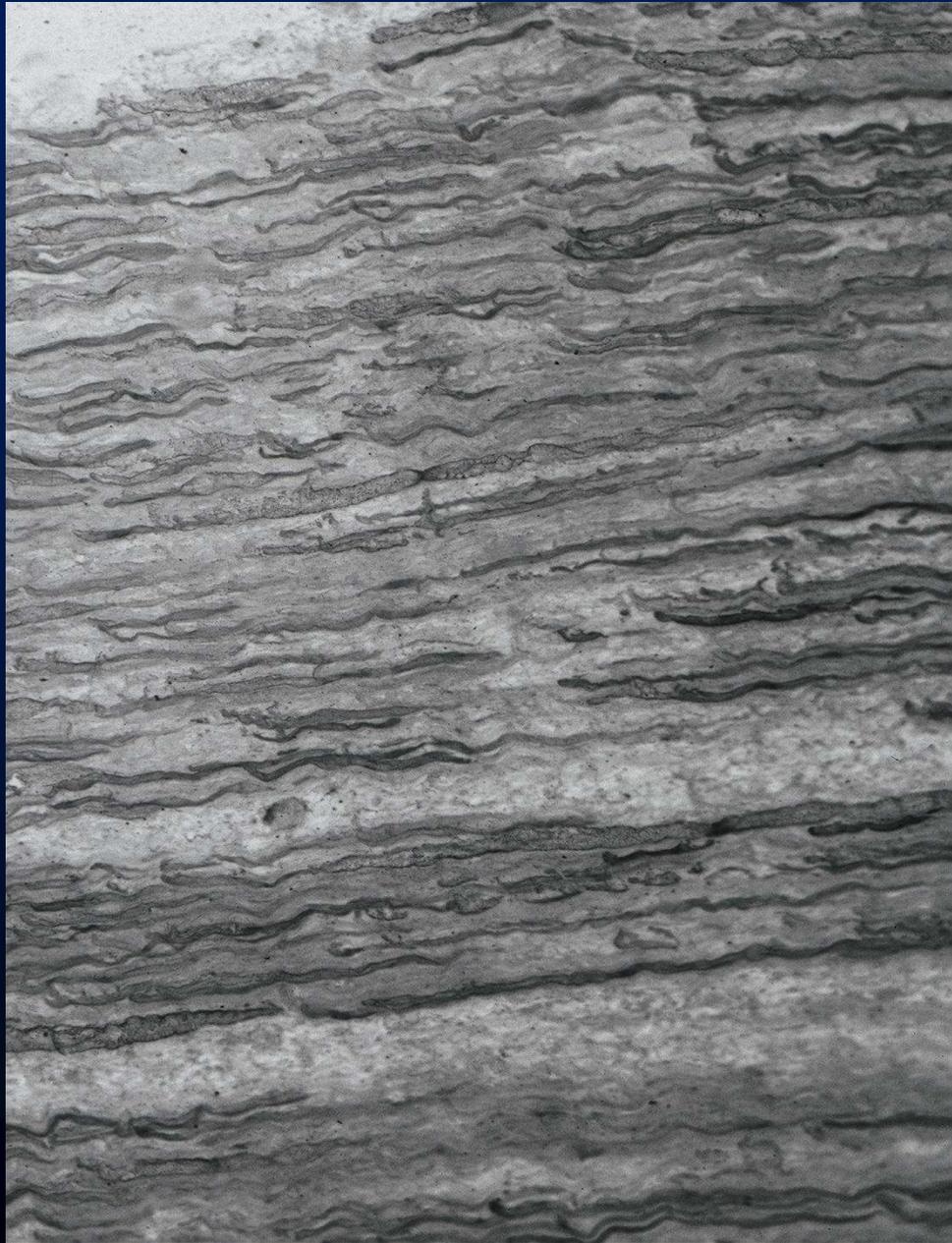


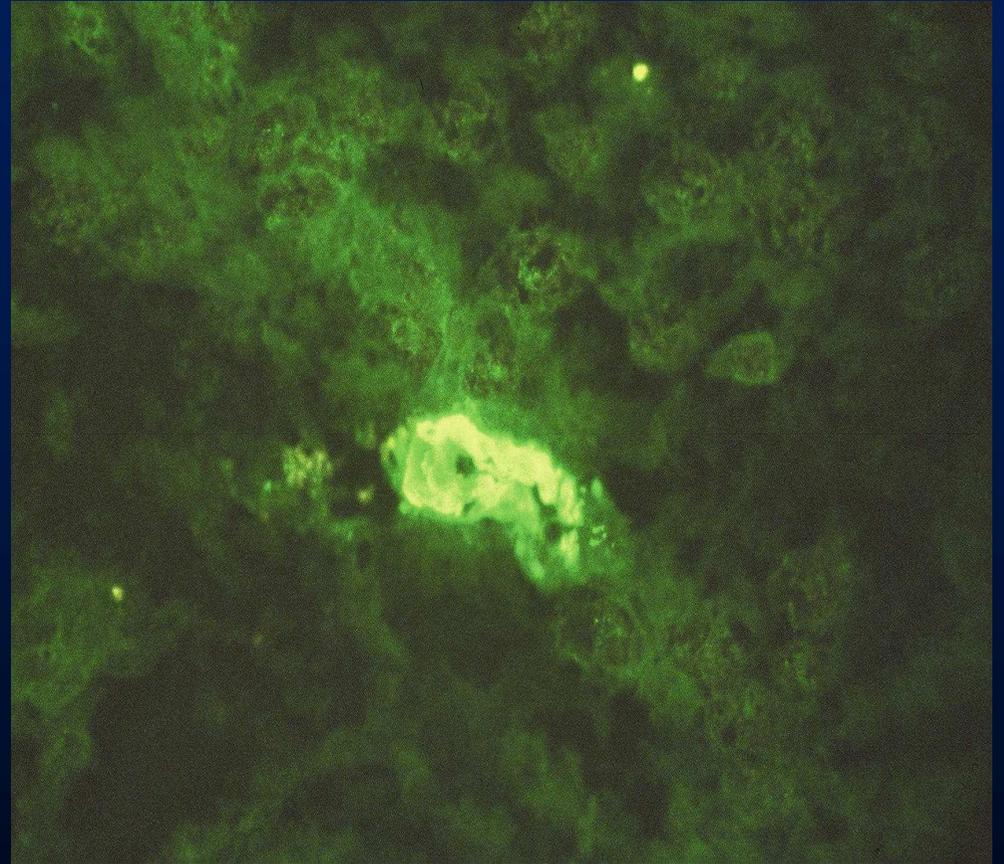
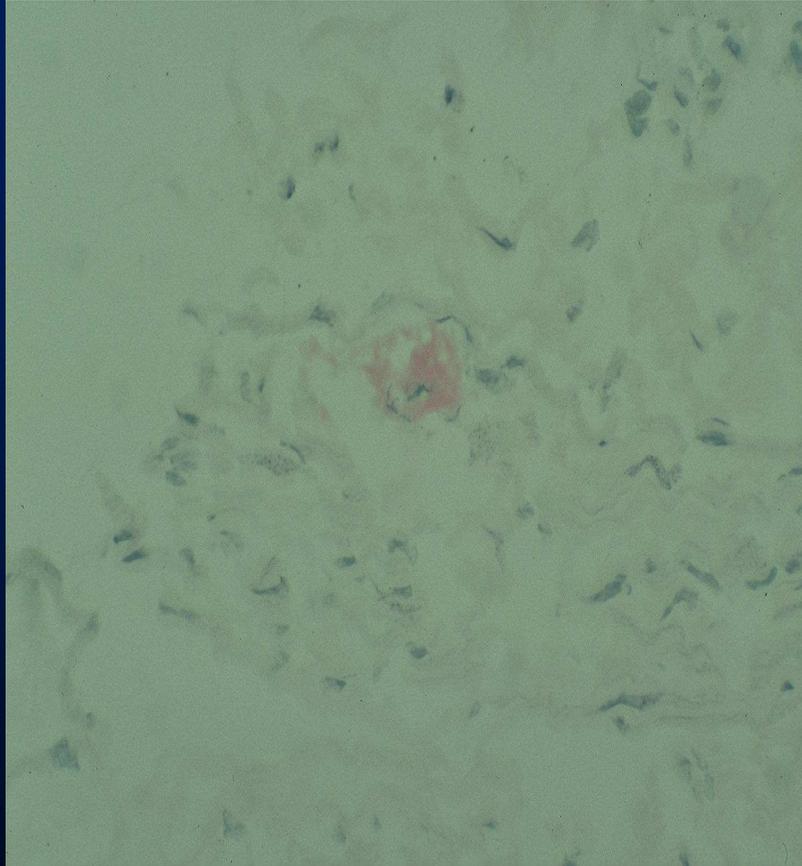








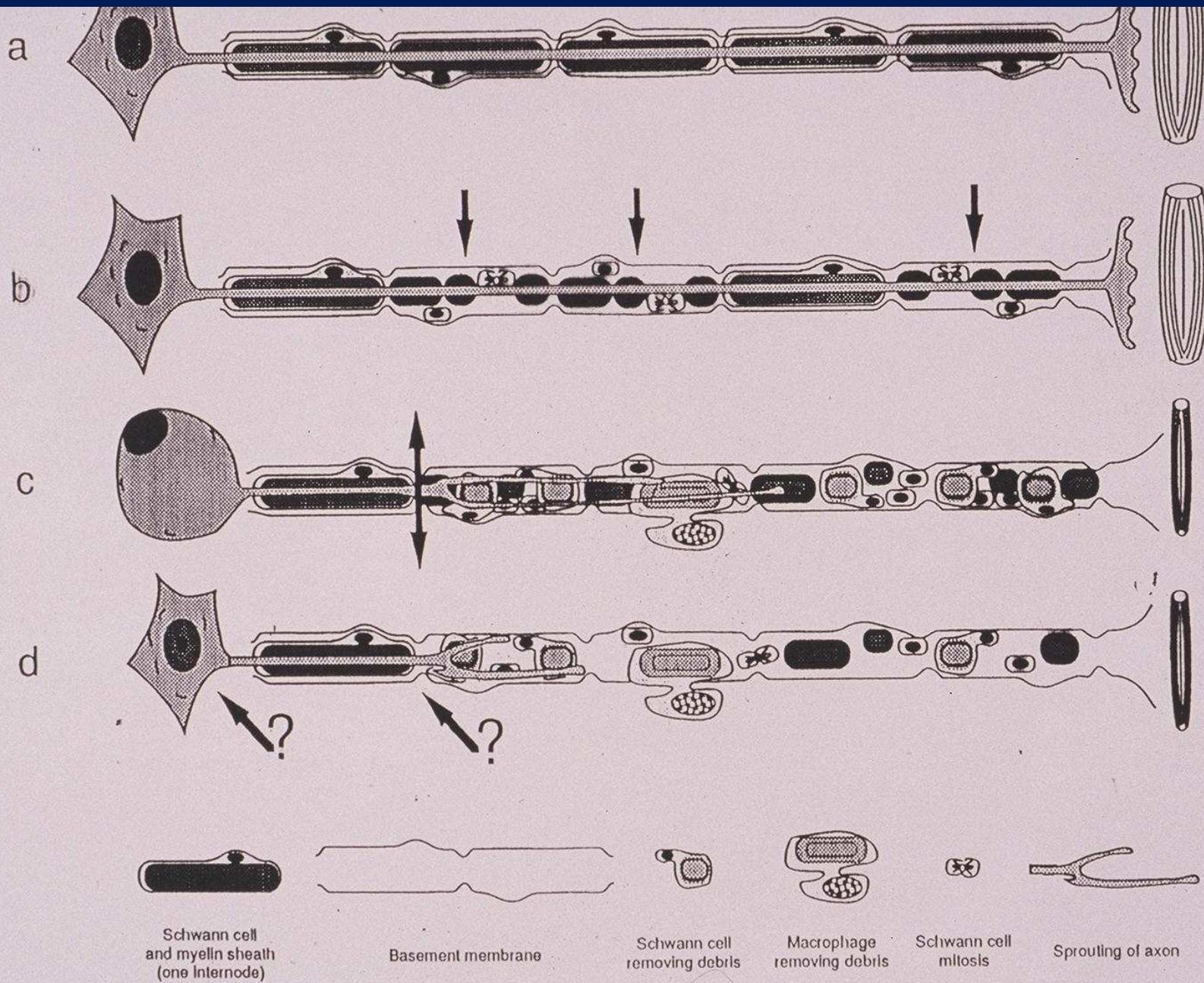


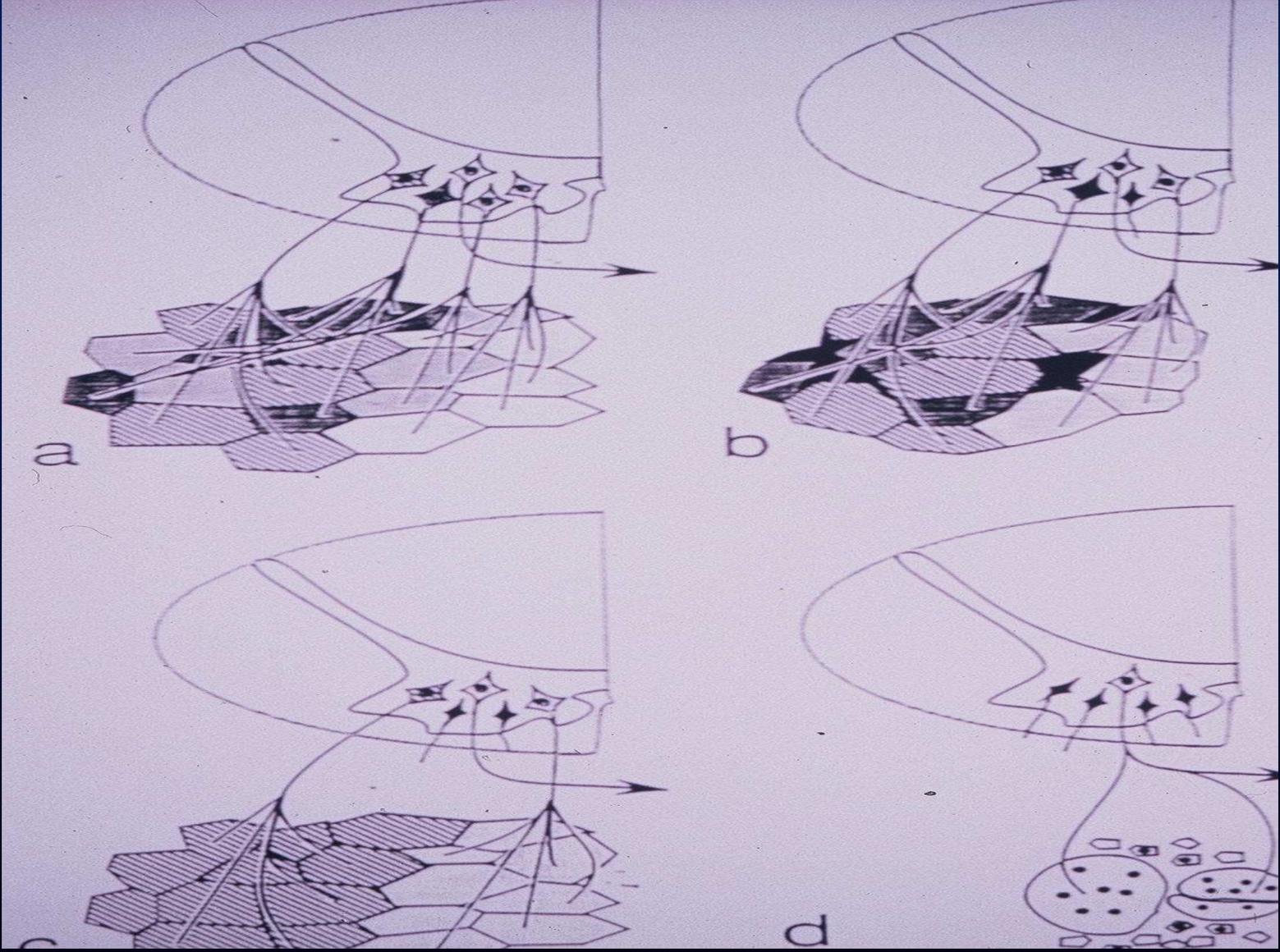


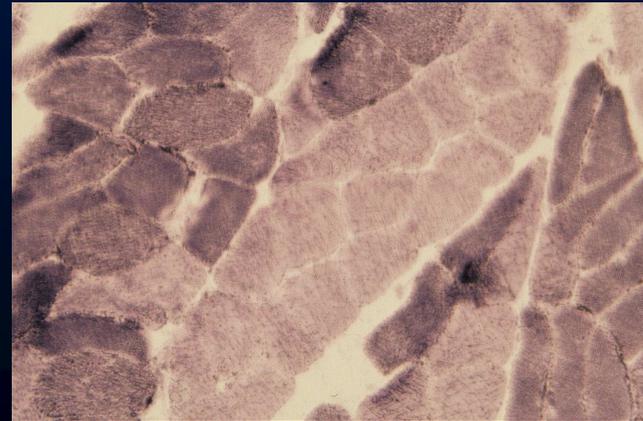
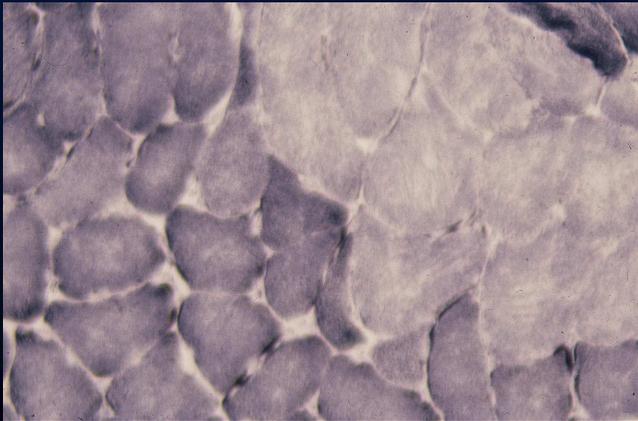
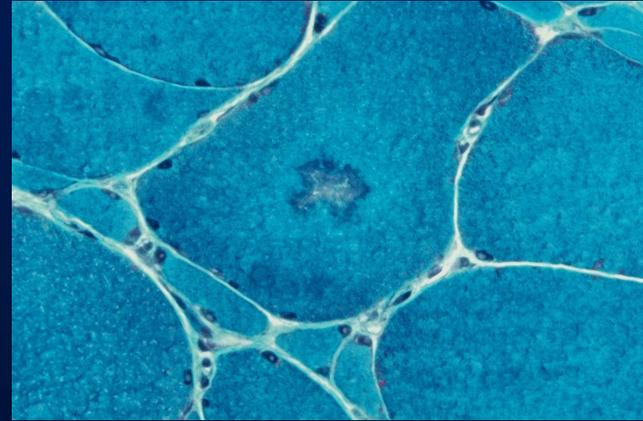
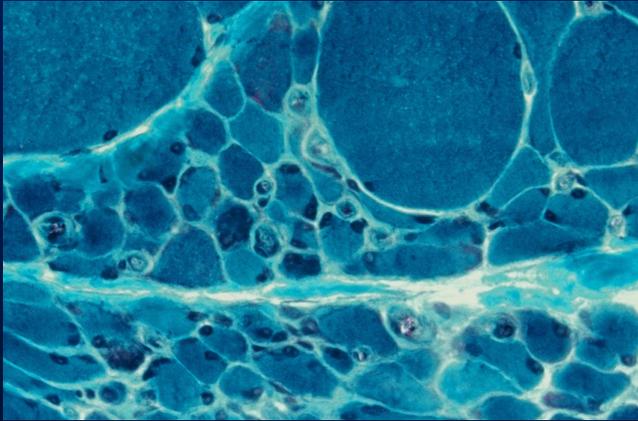
Lésions pathologiques élémentaires du tissu nerveux et ses aspects morphologiques sur la biopsie

- Neuronopathie ou ganglionnopathie
- Axonopathie
- Myélinopathie

→ Coupes semi-fines et teasing +++

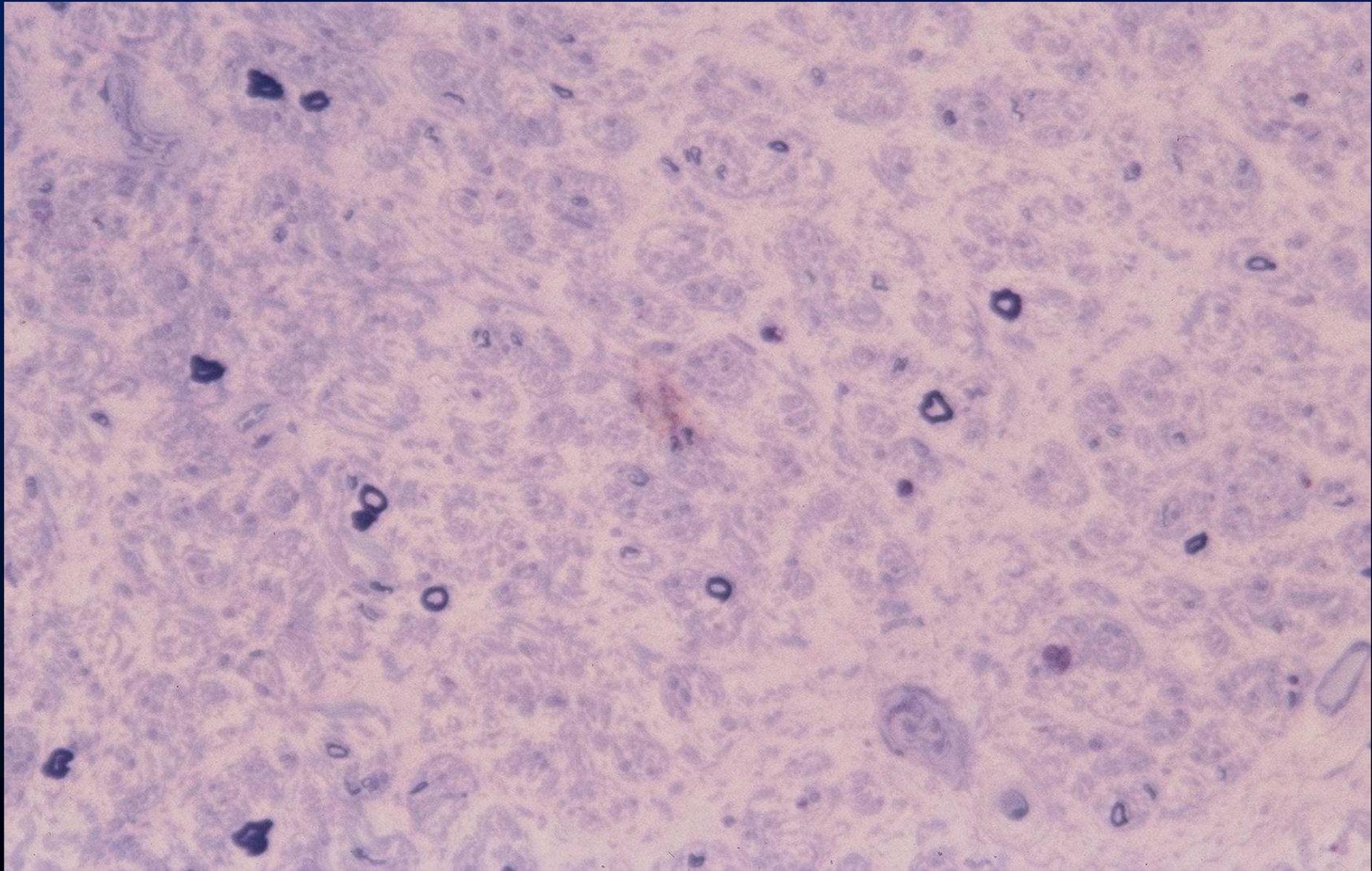






Lésions pathologiques élémentaires du tissu nerveux et ses aspects morphologiques sur la biopsie

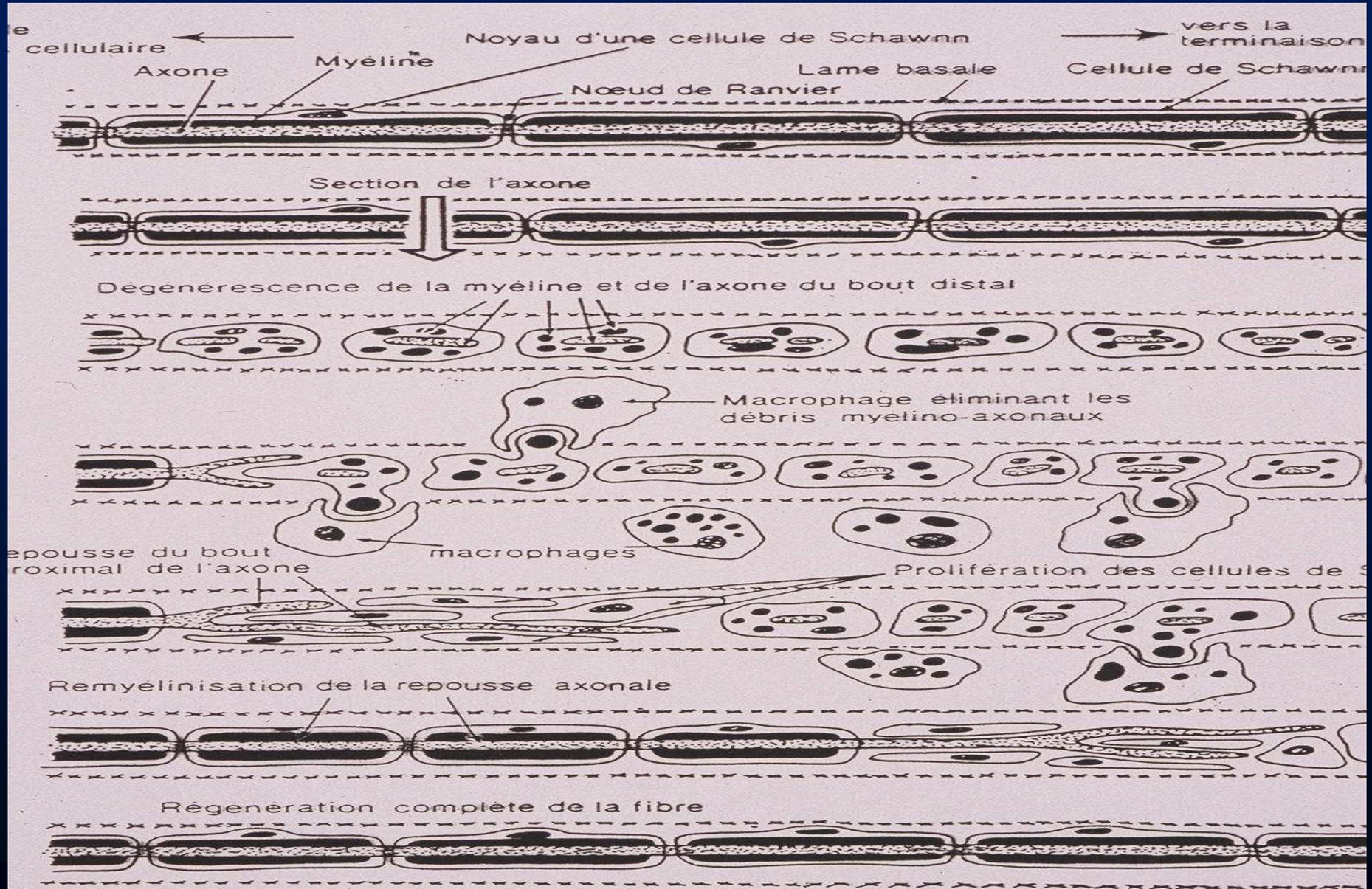
- **Neuronopathie ou ganglionnopathie**
 - Destruction synchrone du périkarion et de l'axone, interdisant toute régénération
 - Atteinte préférentielle des neurones de grande taille
 - « Suicide transport » rétrograde
 - Perte axonale « nue » en FM sans signe de régénération ni fibre en cours de dégénérescence



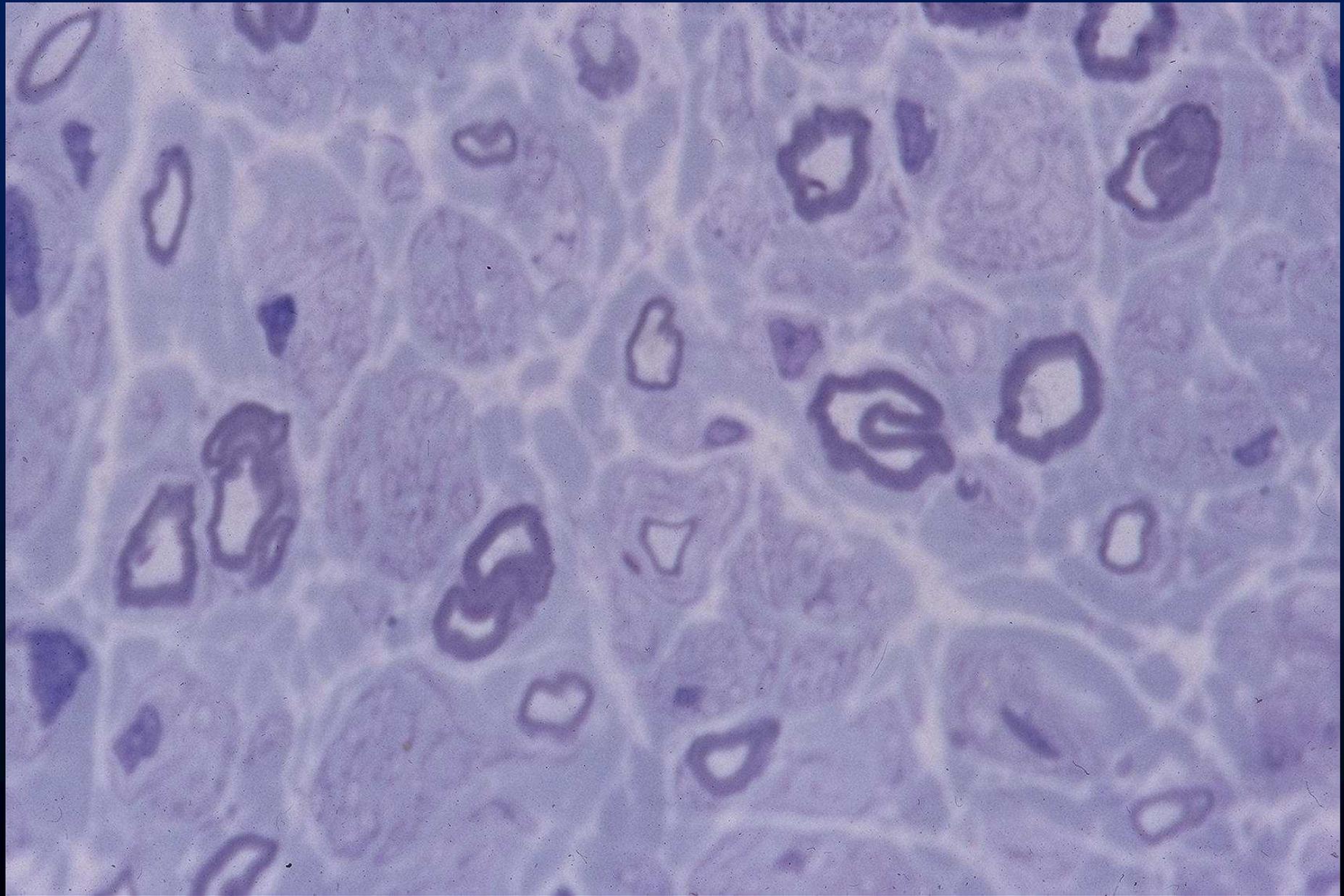
Lésions pathologiques élémentaires du tissu nerveux et ses aspects morphologiques sur la biopsie

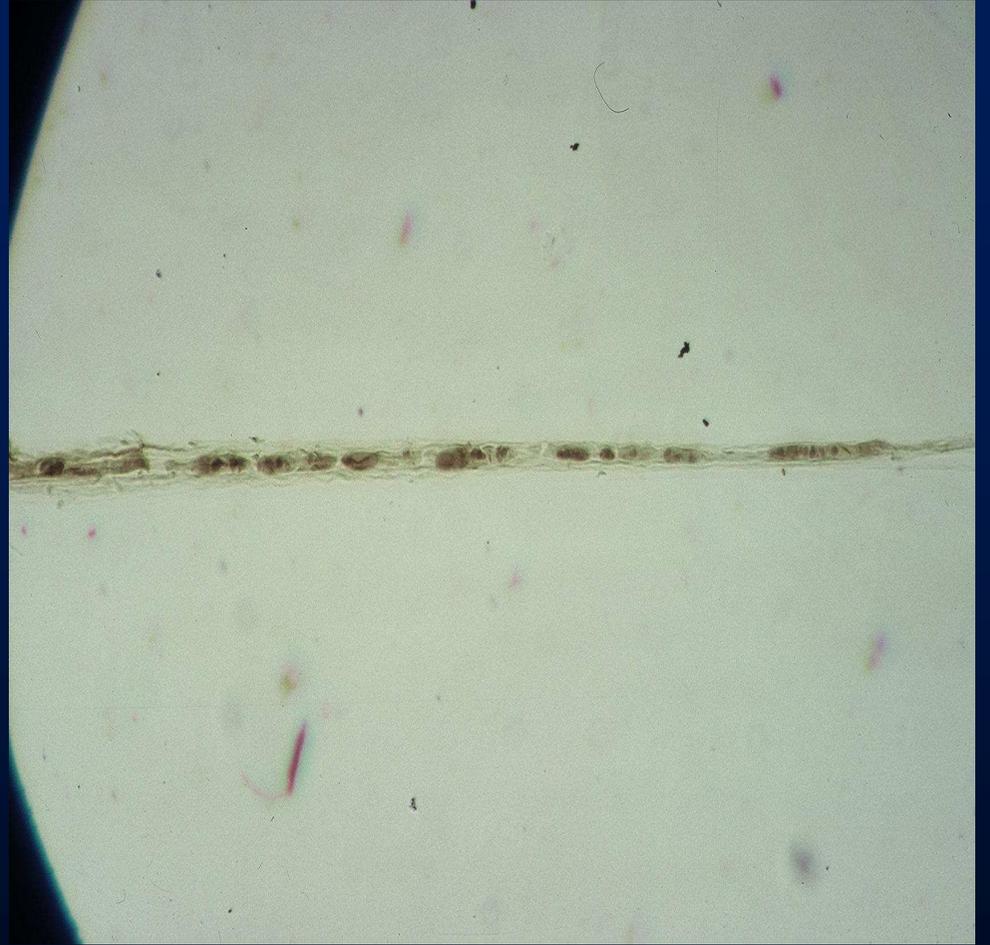
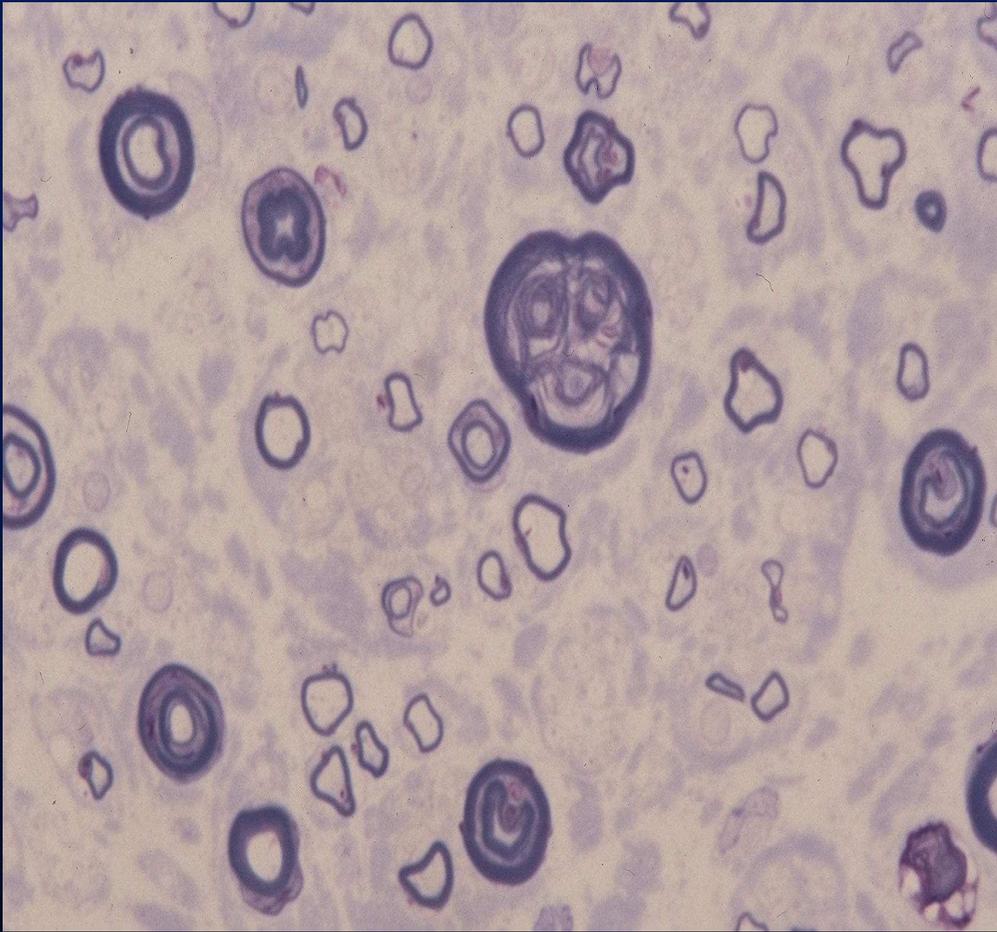
- **Axonopathie**

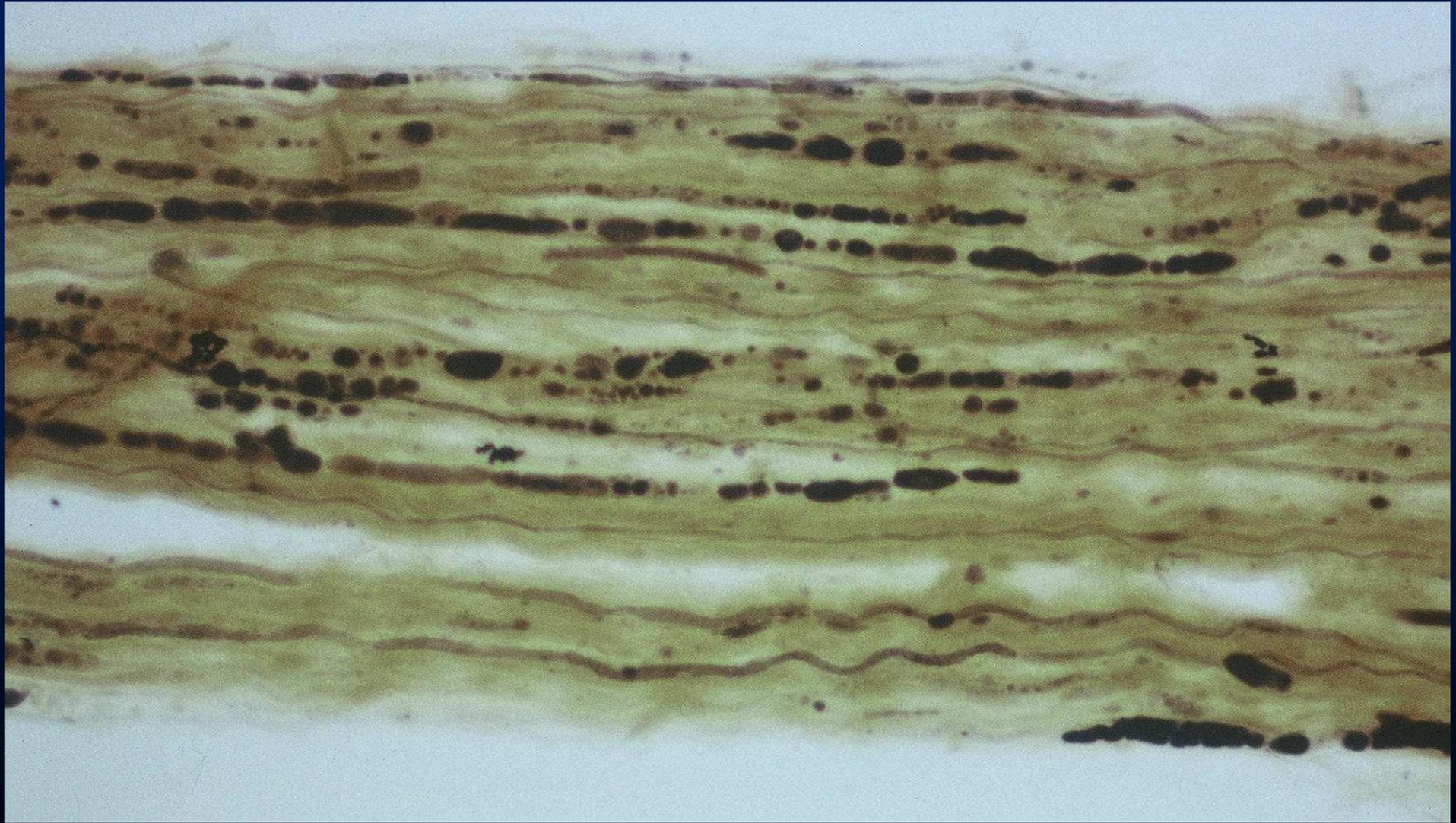
- aiguë ou dégénérescence wallérienne (trauma, compression, ischémie....)
- Proximale vers distale : 12 à 15 J++
- boules ovoïdes
- Clusters ou bouquets de régénération, bandes de Bügner

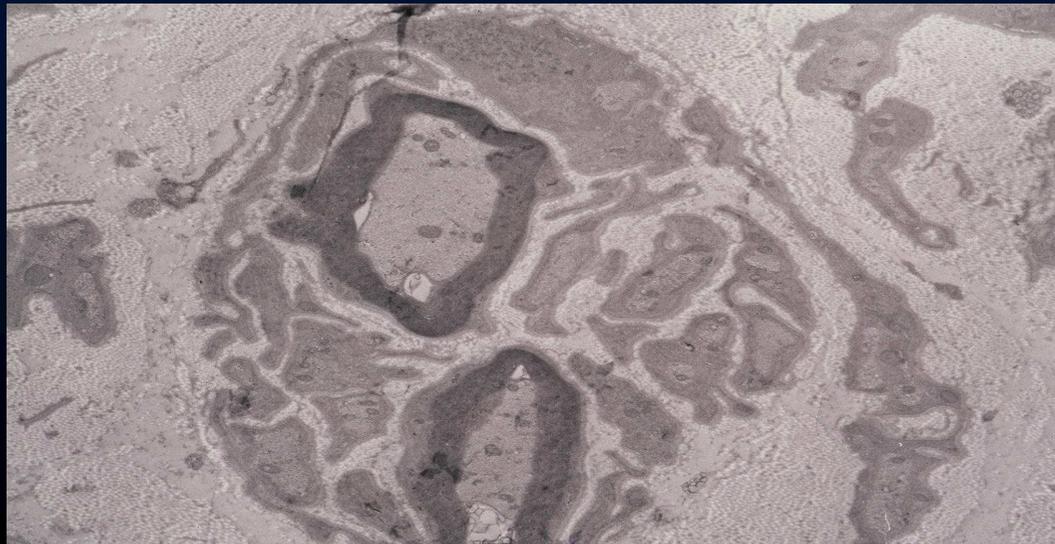
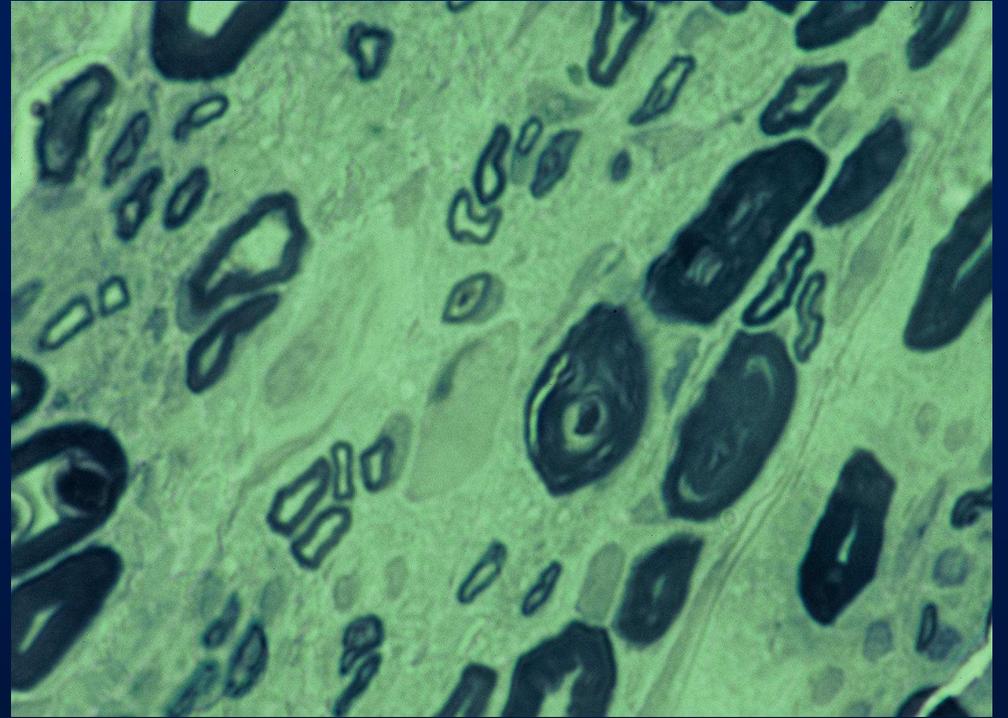
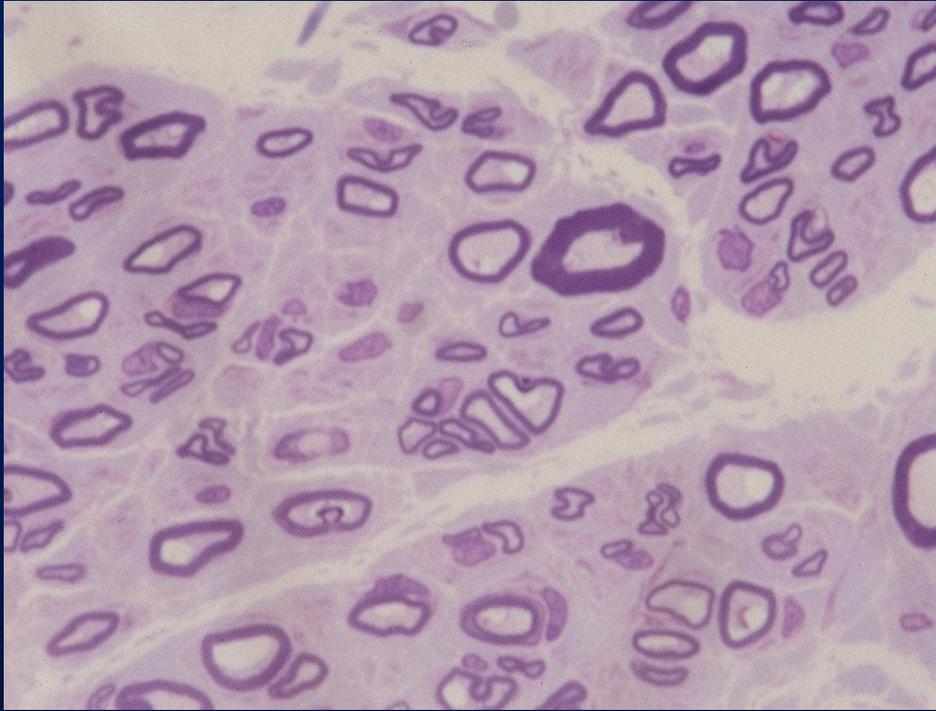


— Schéma des principales étapes de la dégénérescence wallérienne et de la régénération d'une fibre périphérique (redessiné et modifié par W.G. BRADLEY, 1974).









Lésions pathologiques élémentaires du tissu nerveux et ses aspects morphologiques sur la biopsie

- **Axonopathie**

→ chronique ou dégénérescence dite de « dying back »,

Altération du transport axonal, fibres les plus longues

Causes toxiques, métaboliques...

- Distale vers proximale :

- Lésions identiques

- Certaines causes touchent plutôt les petites fibres

Lésions pathologiques élémentaires du tissu nerveux et ses aspects morphologiques sur la biopsie

- **Axonopathie**

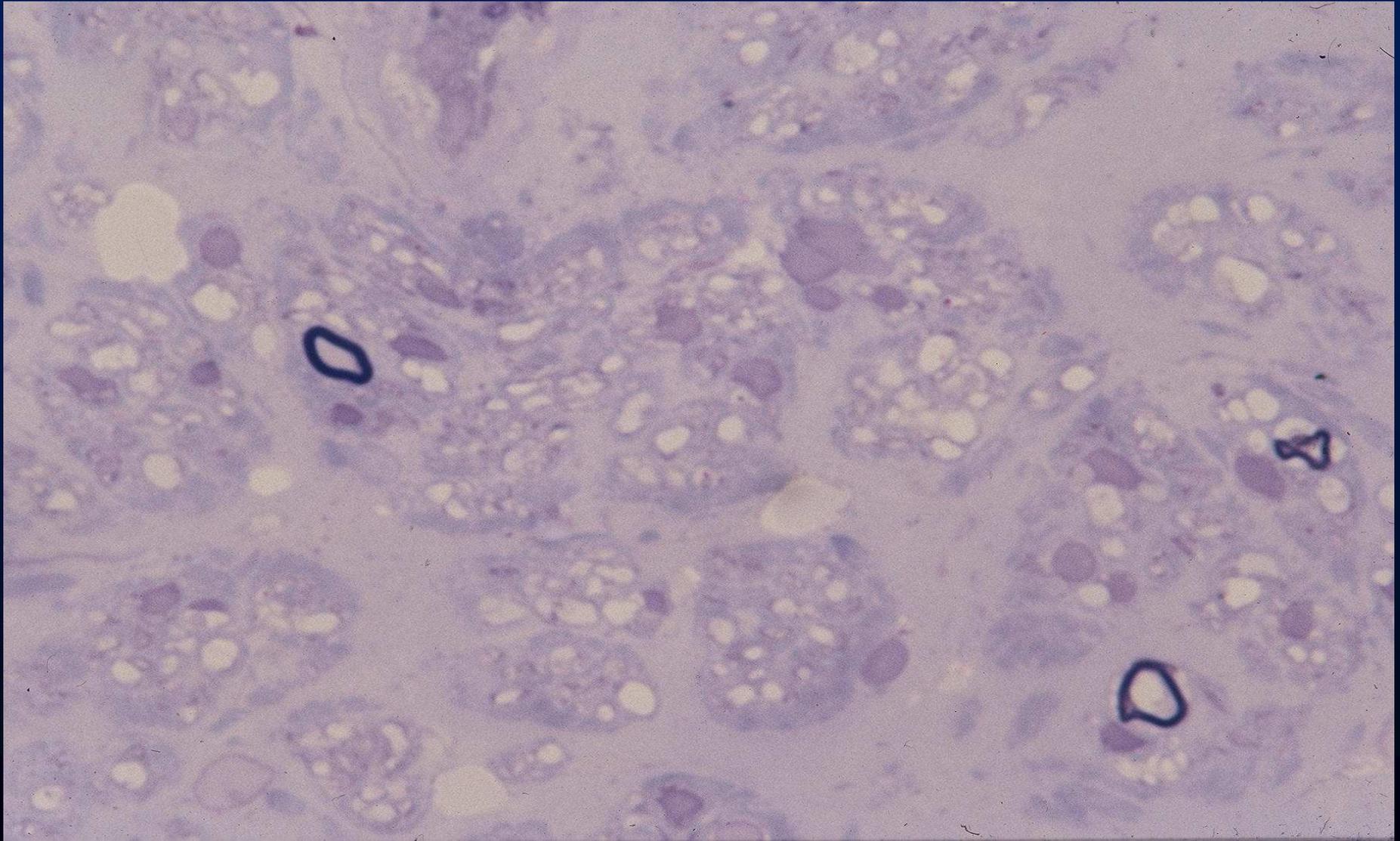
→ Atteinte préférentielle des fibres de grand diamètre :

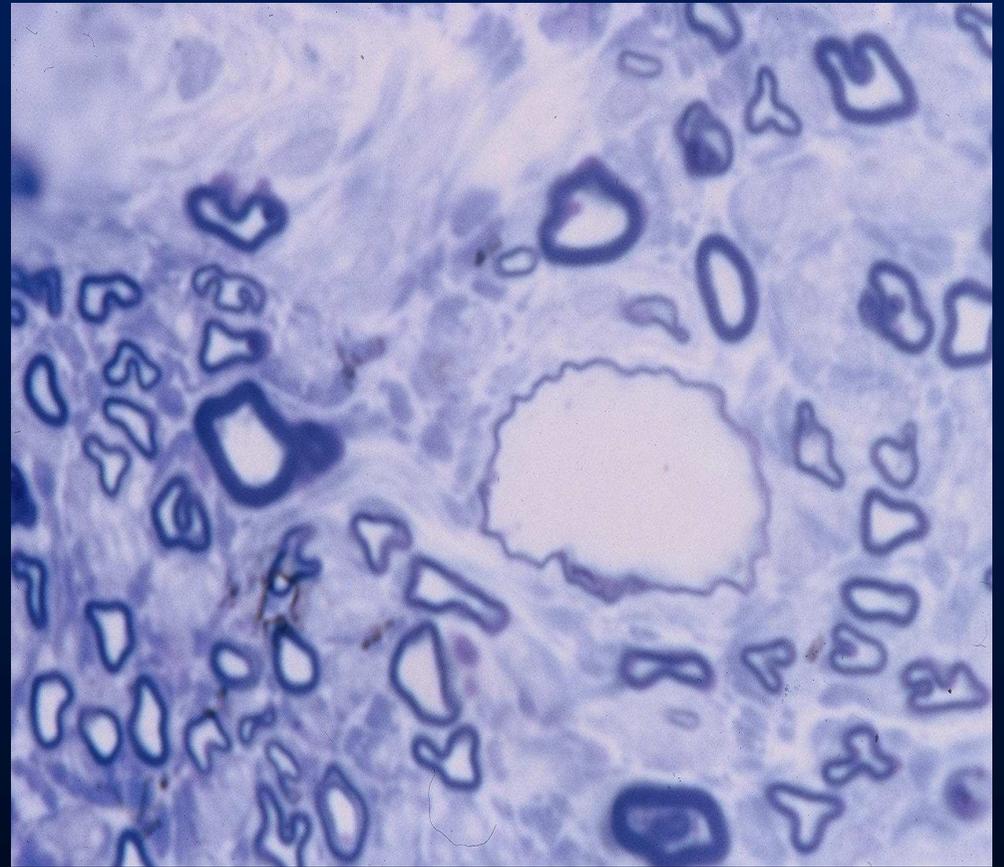
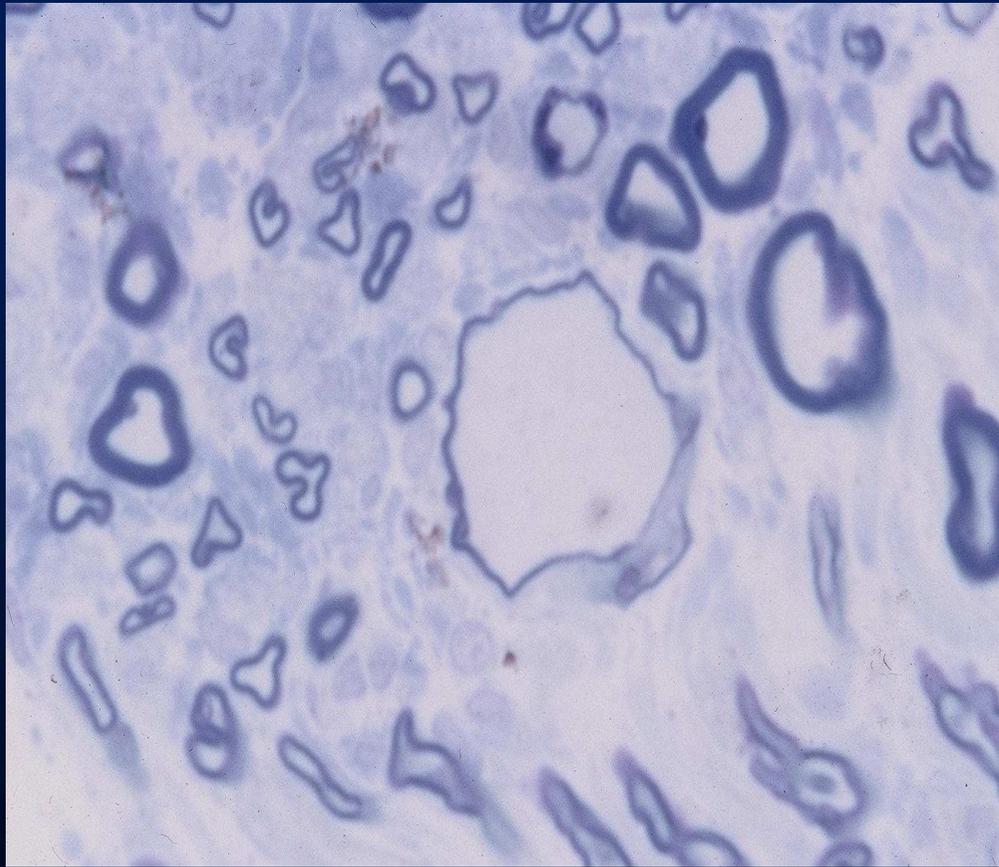
Causes particulières ou réinnervation chronique

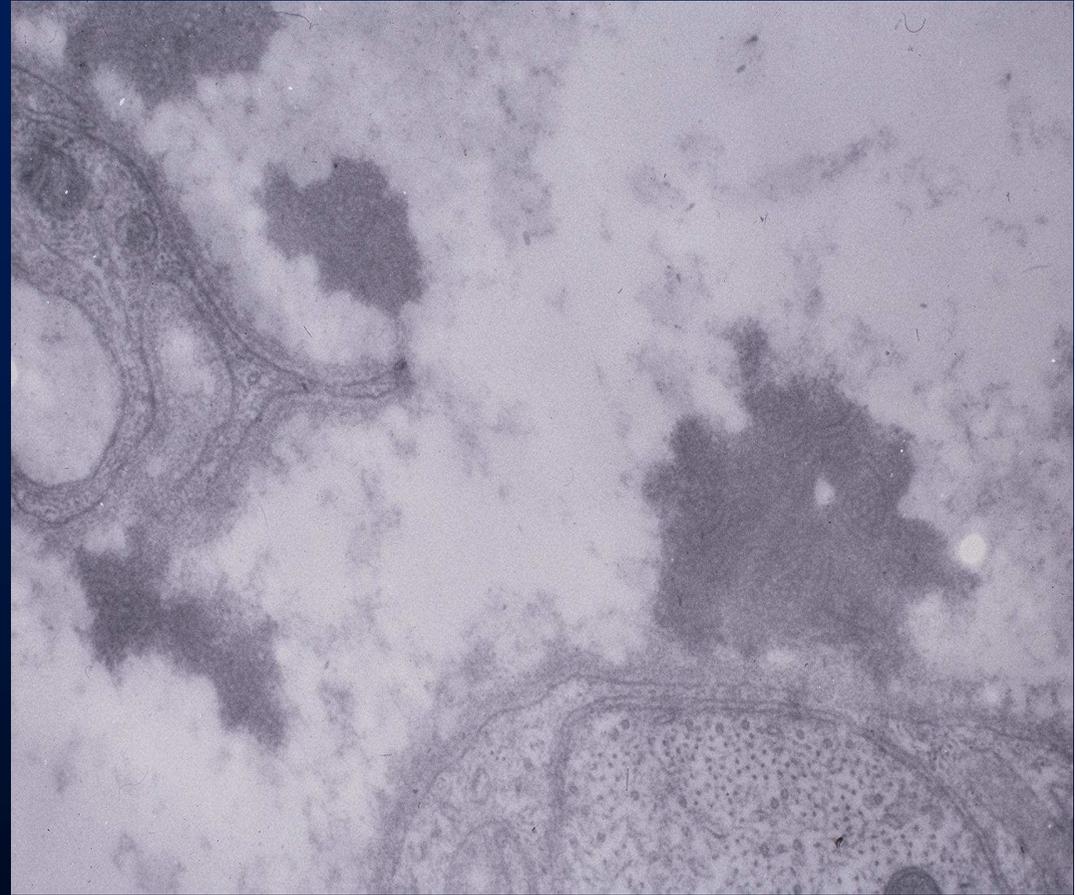
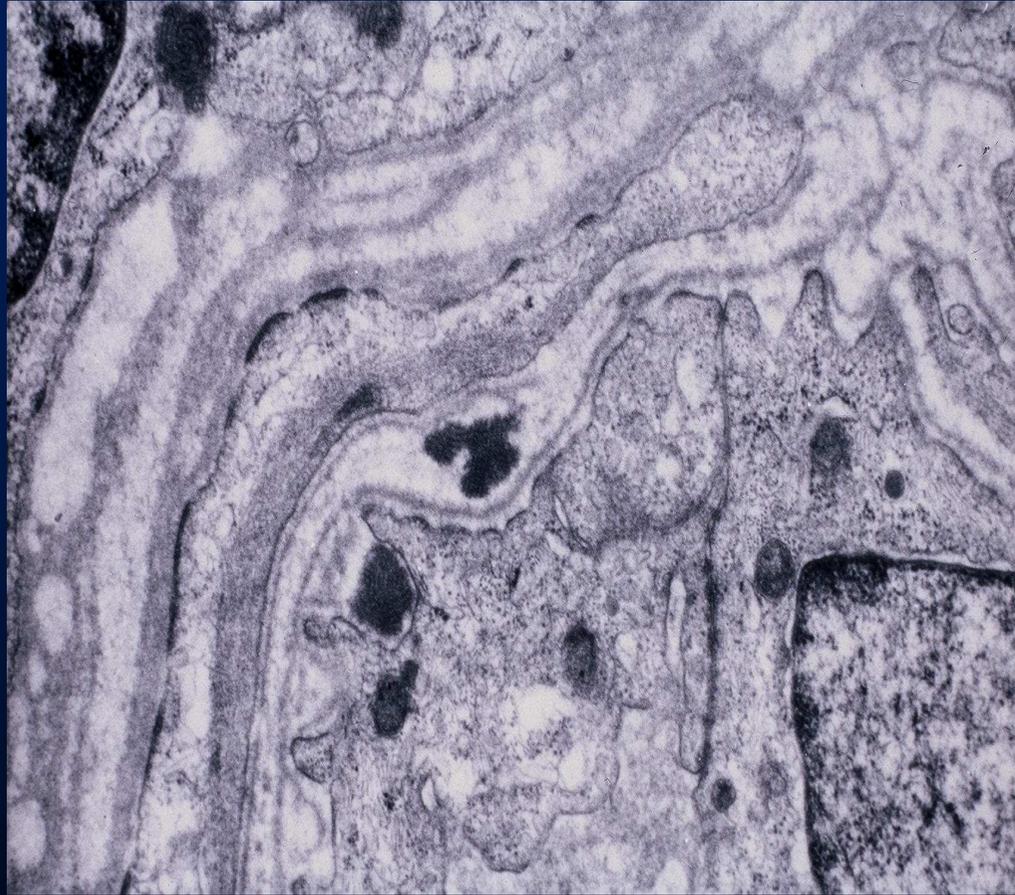
→ Lors de la réinnervation, espaces internodaux plus courts donc vitesse plus lente

→ Pertes en fibres myélinisées même de grand diamètre est un signe d'axonopathie

- Autres atteintes axonales : atrophie axonale, dépôts intra axonaux, axones géants...



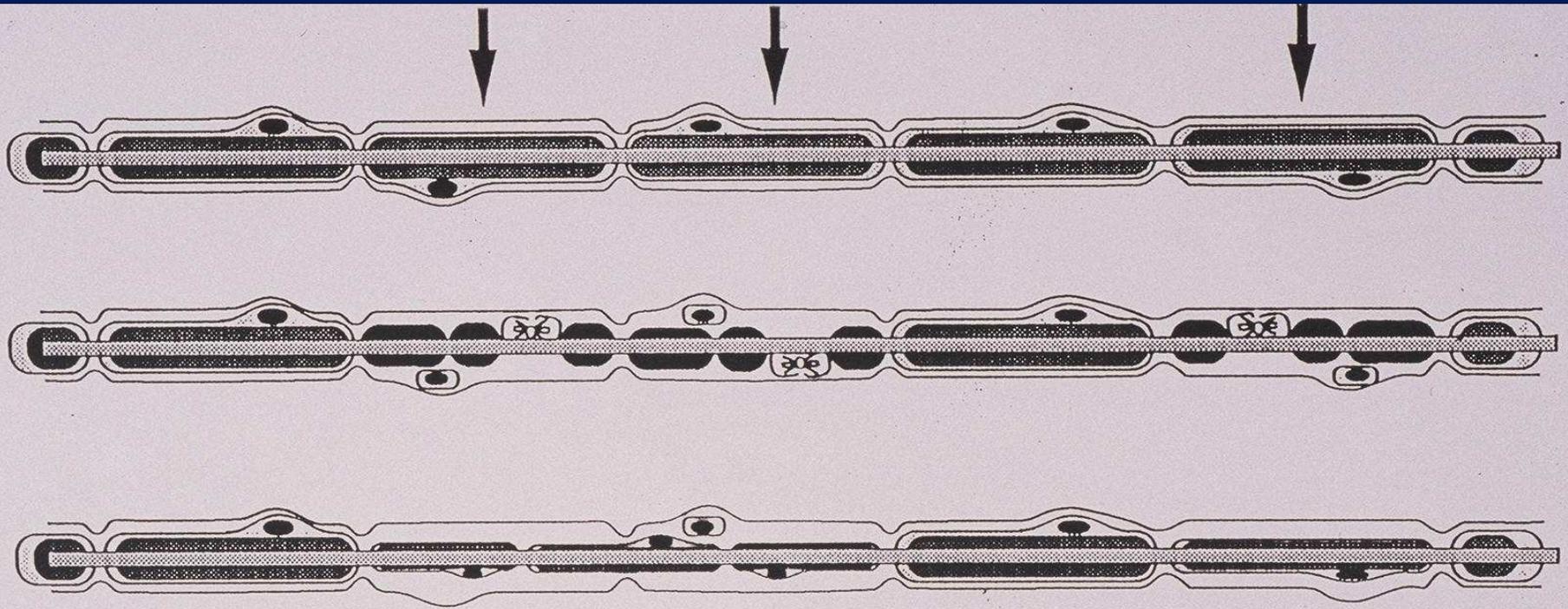




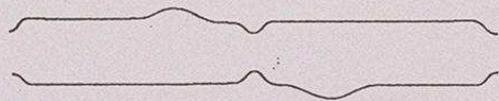
Lésions pathologiques élémentaires du tissu nerveux et ses aspects morphologiques sur la biopsie

- **Myélinopathie**

- . Démyélinisation segmentaire
- . Démyélinisation / remyélinisation chronique : bulbes d'oignons
- . Renflement myélinique ou Tomacula
- . Anomalies de la gaine de myéline



Schwann cell and myelin sheath (one Internode)



Basement membrane



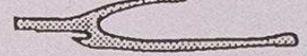
Schwann cell removing debris



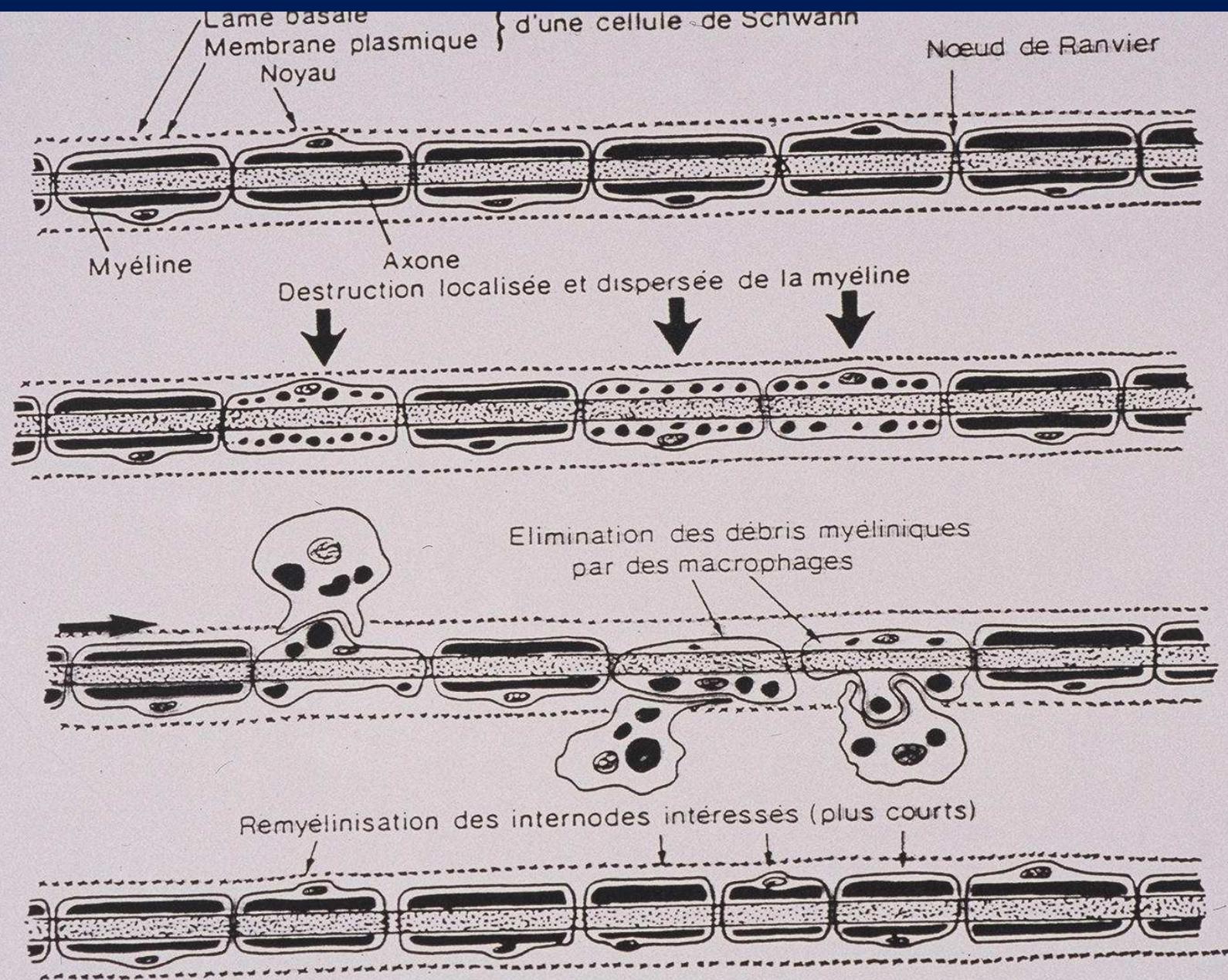
Macrophage removing debris

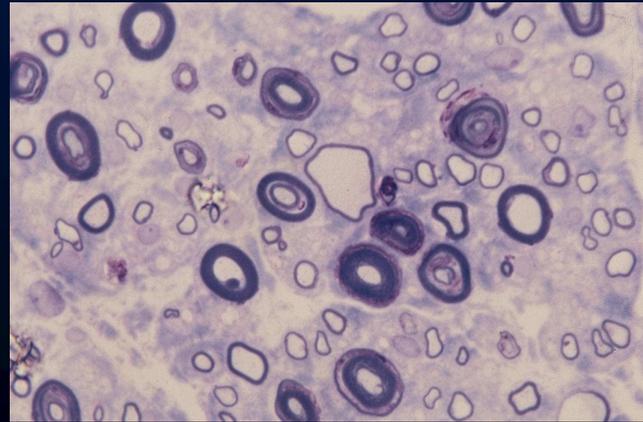
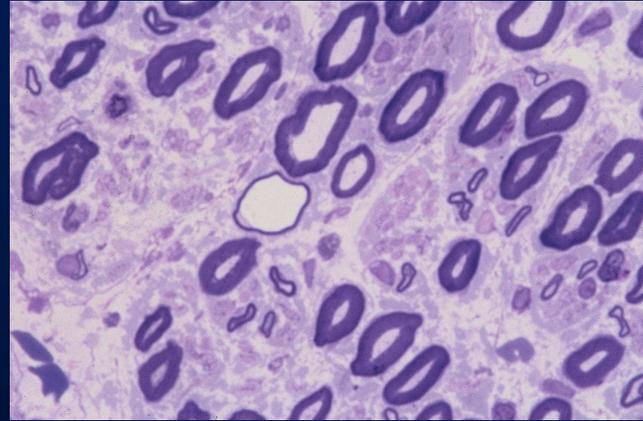
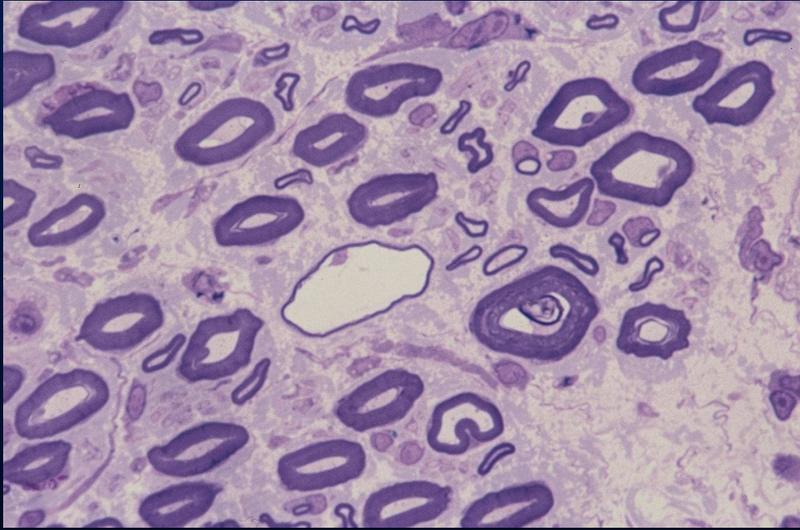


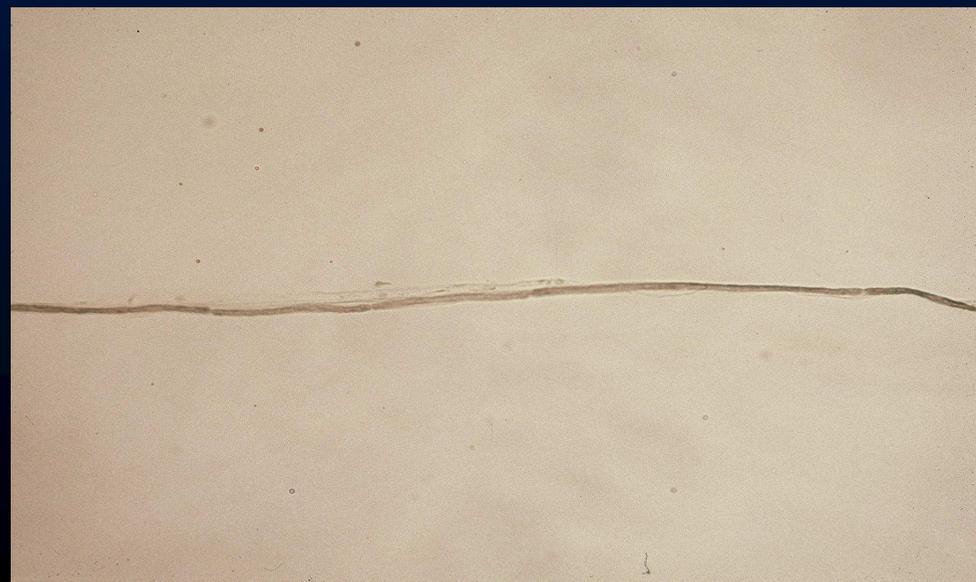
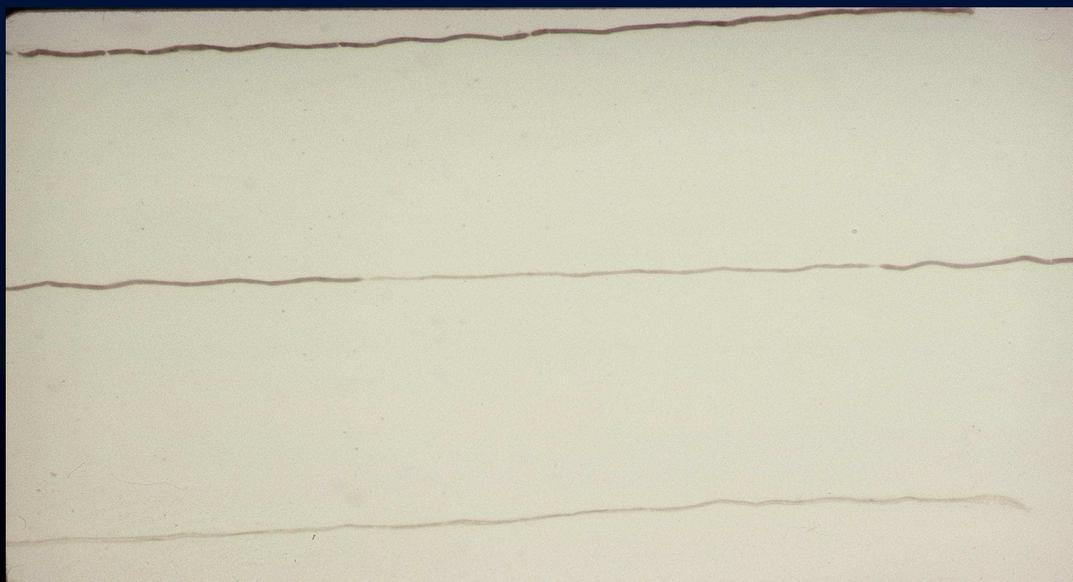
Schwann cell mitosis



Sprouting of axon







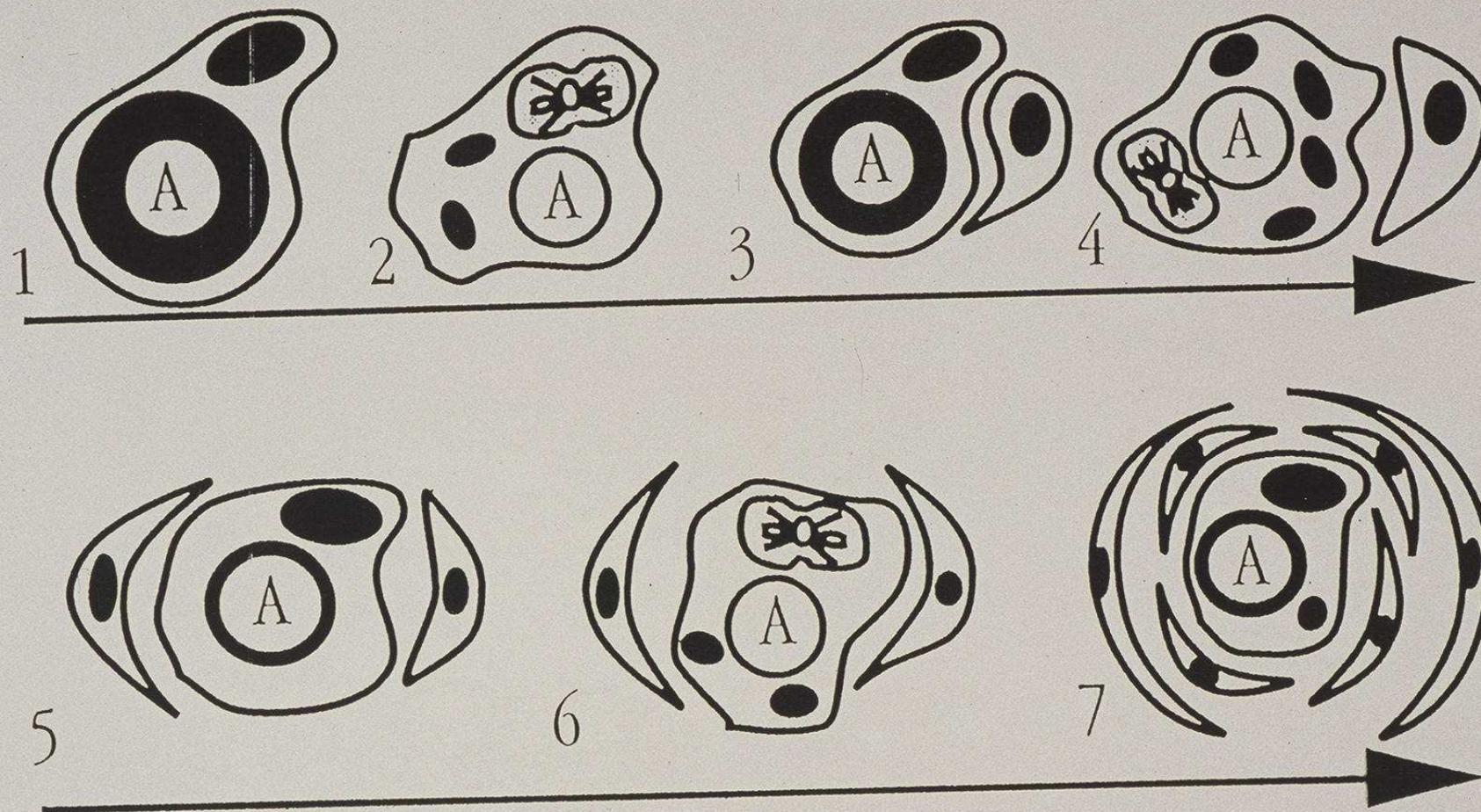
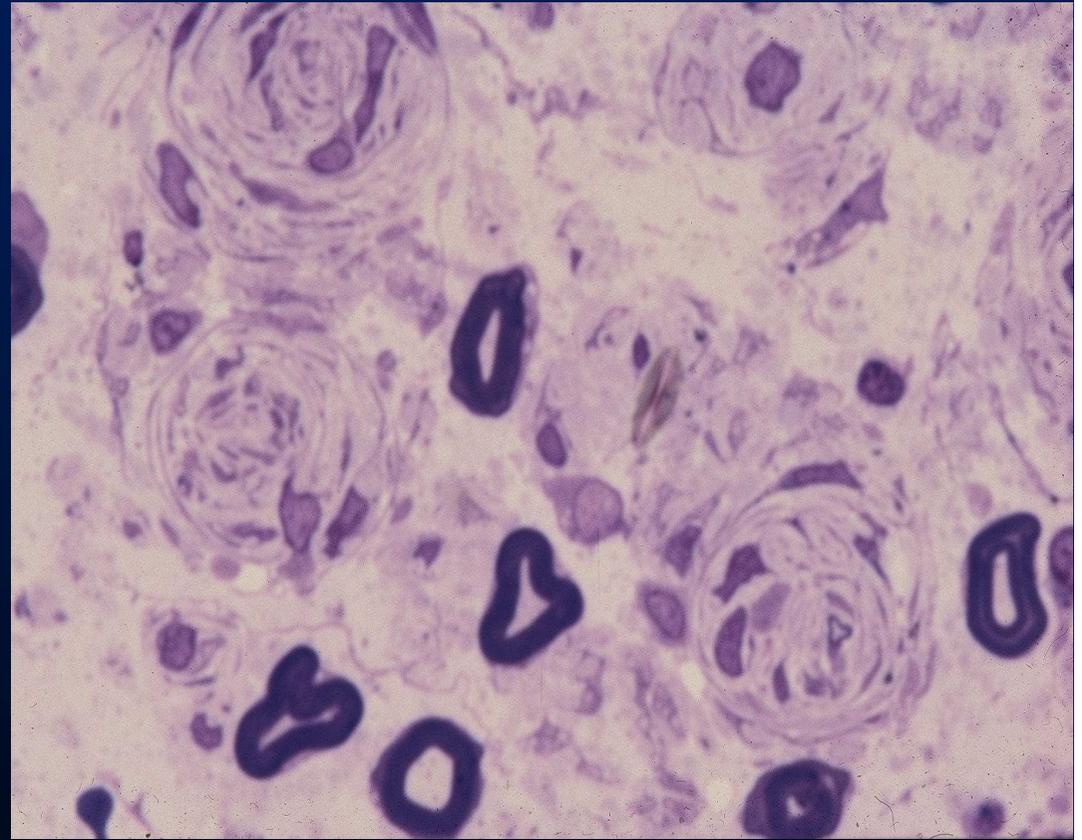
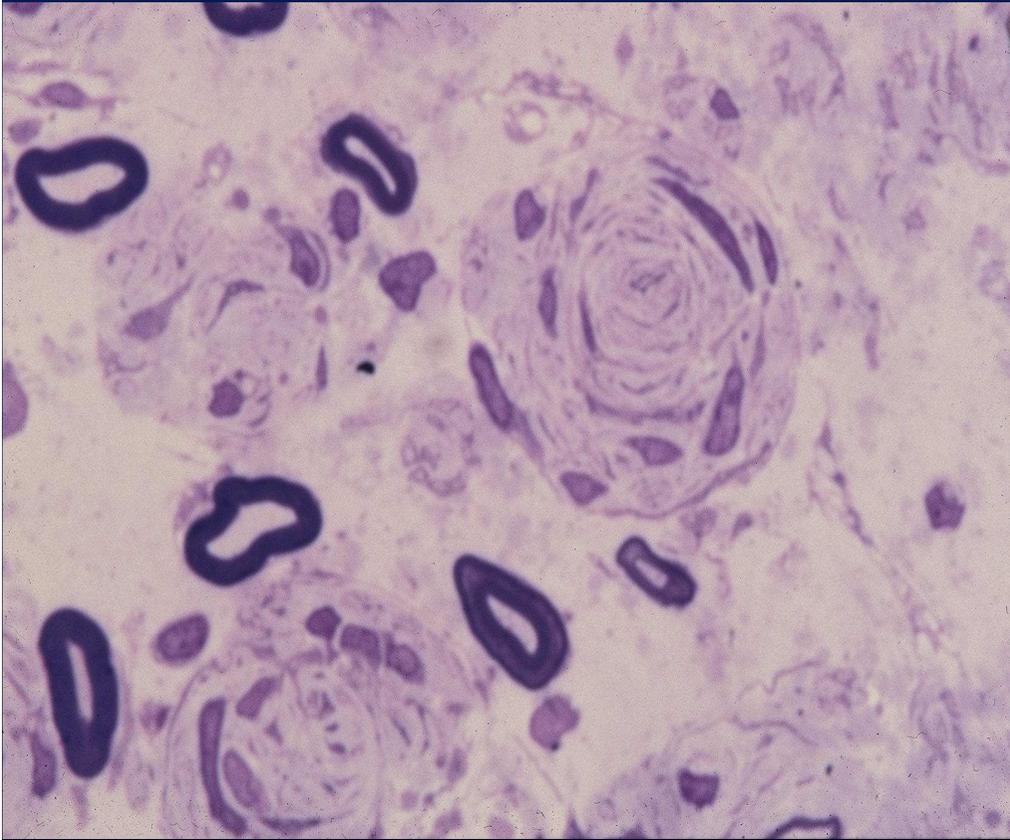
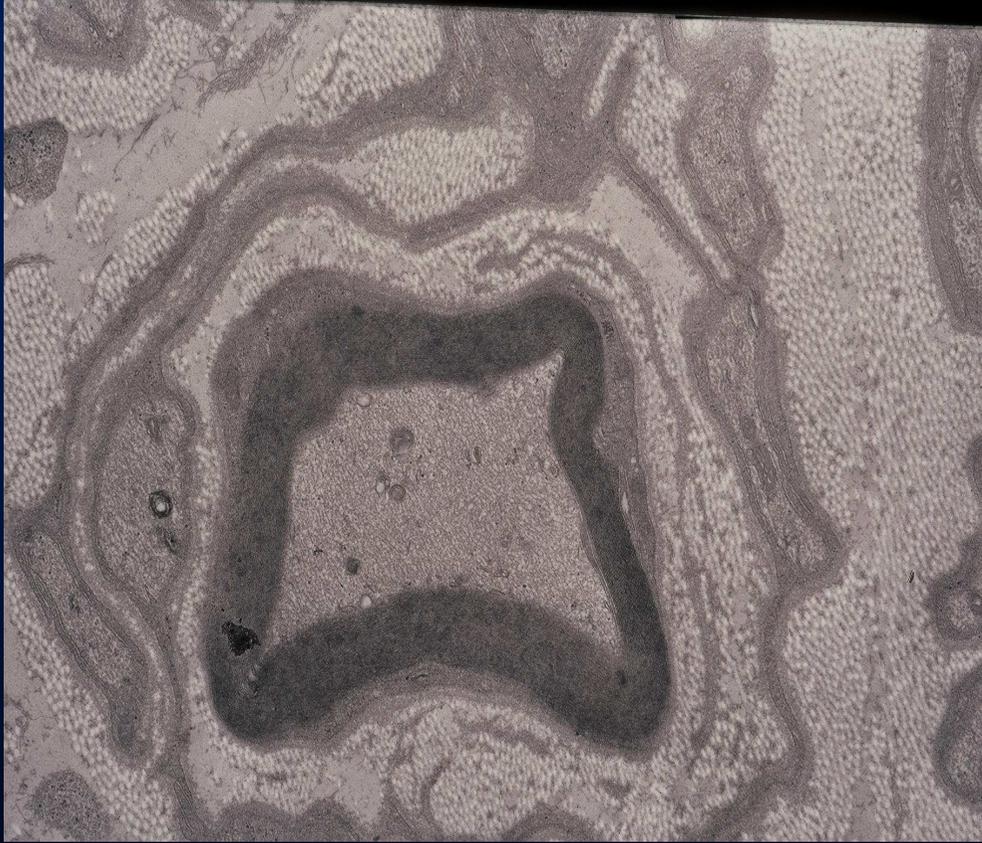
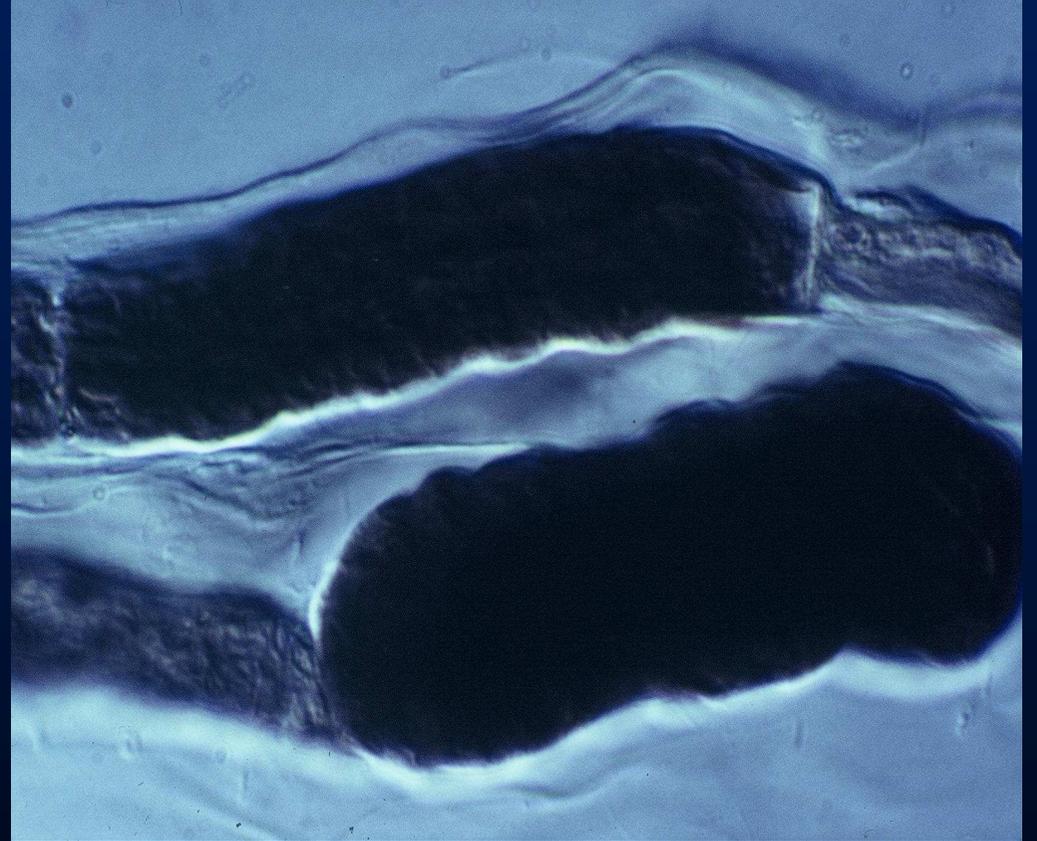
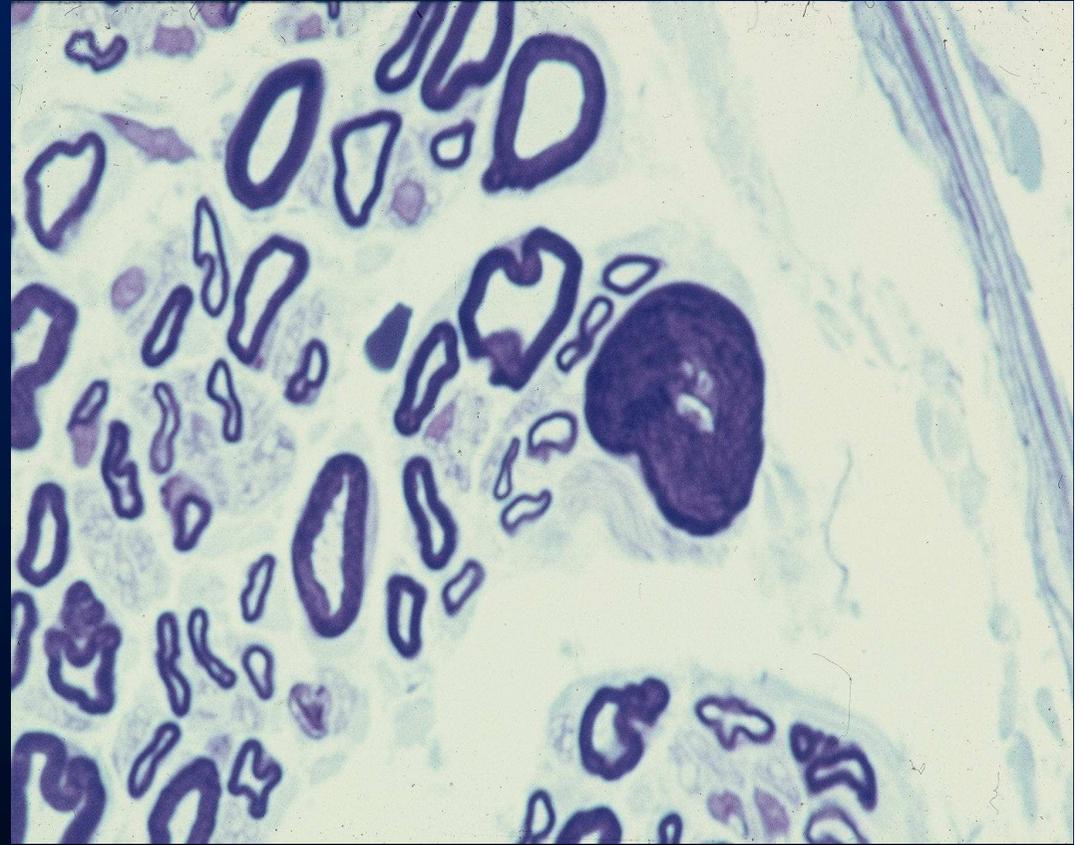
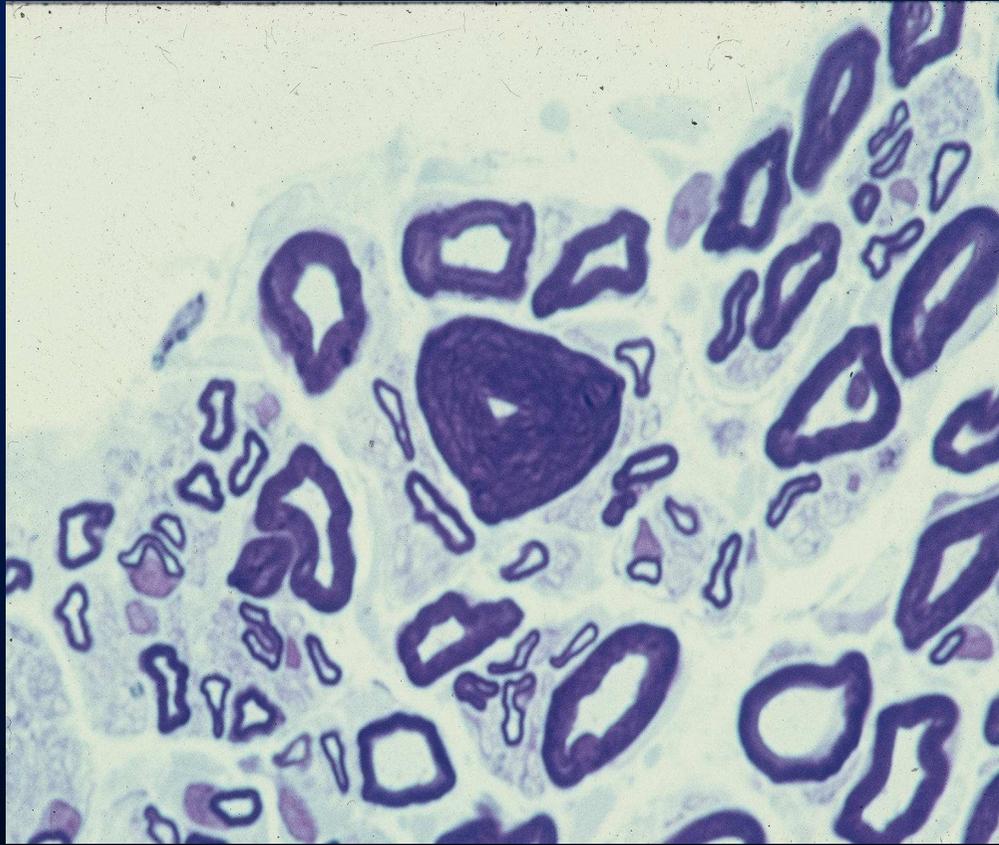


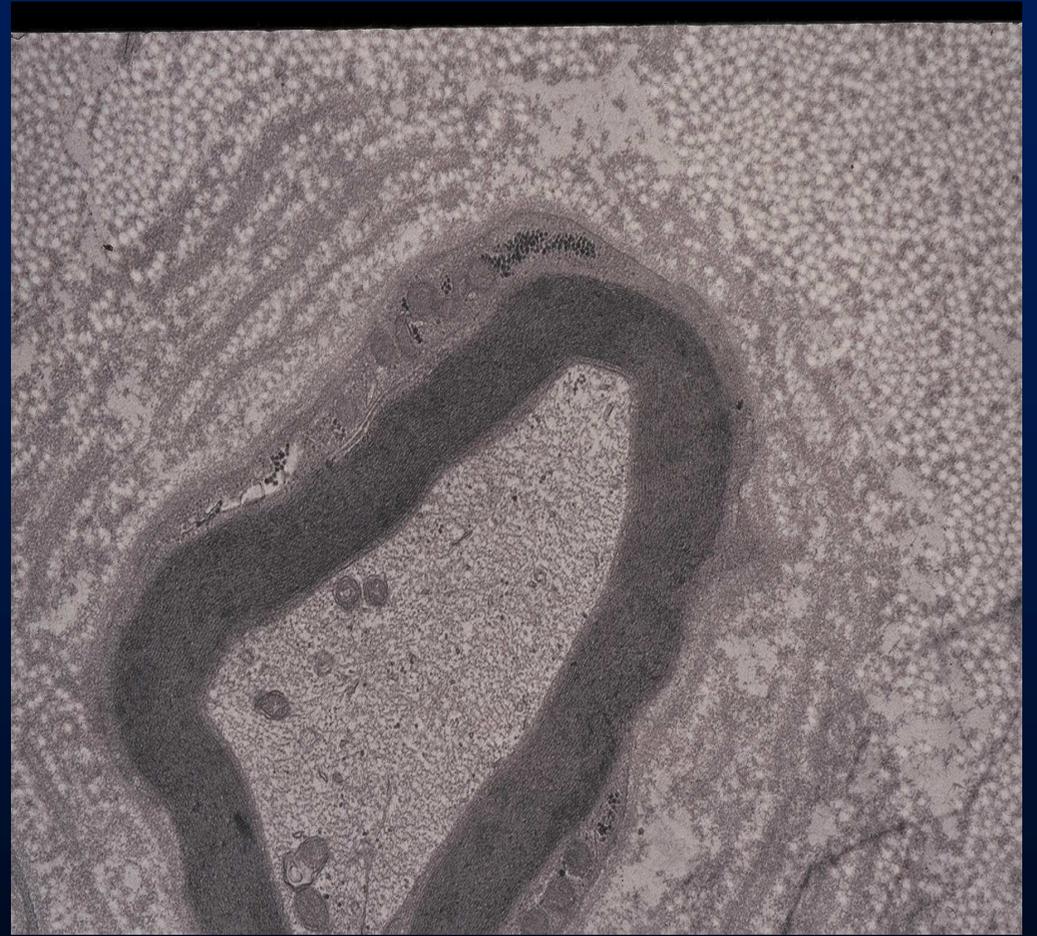
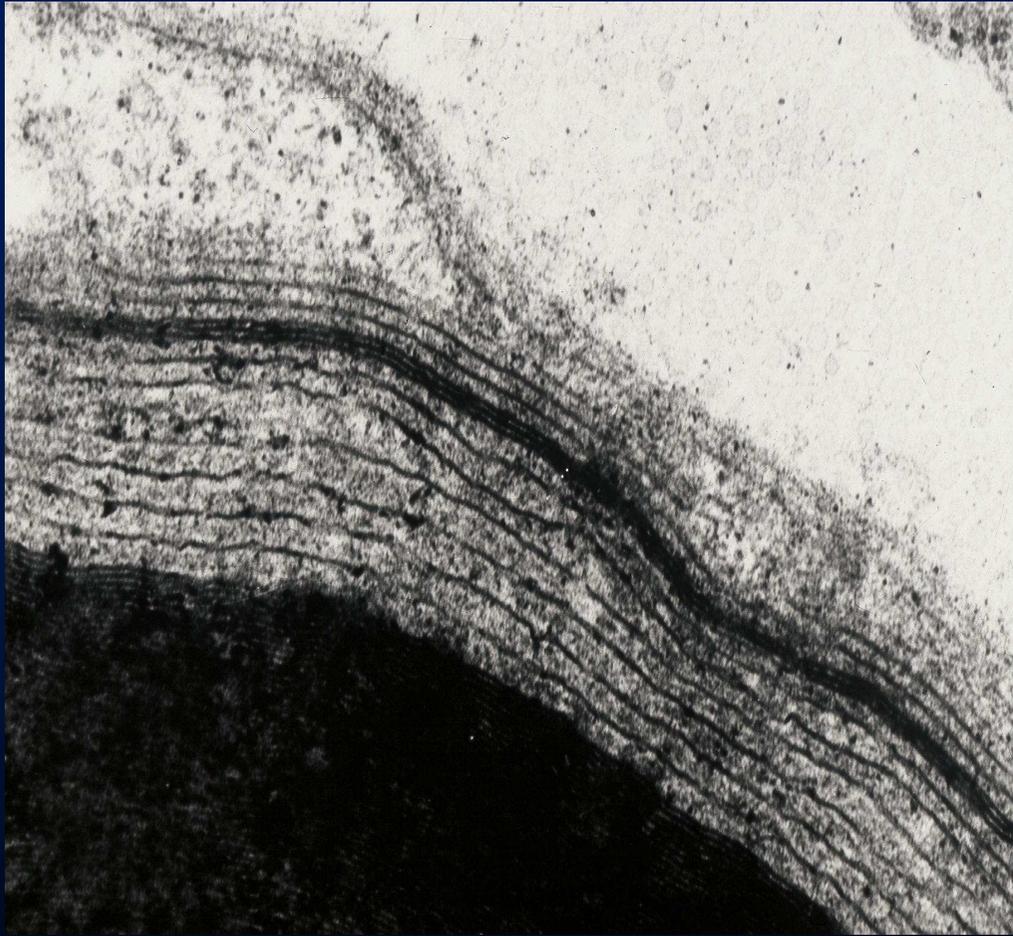
Schéma n°5 : Repris et modifié à partir de "Disorders of peripheral nerve"
Oxford Blackwell, 1974

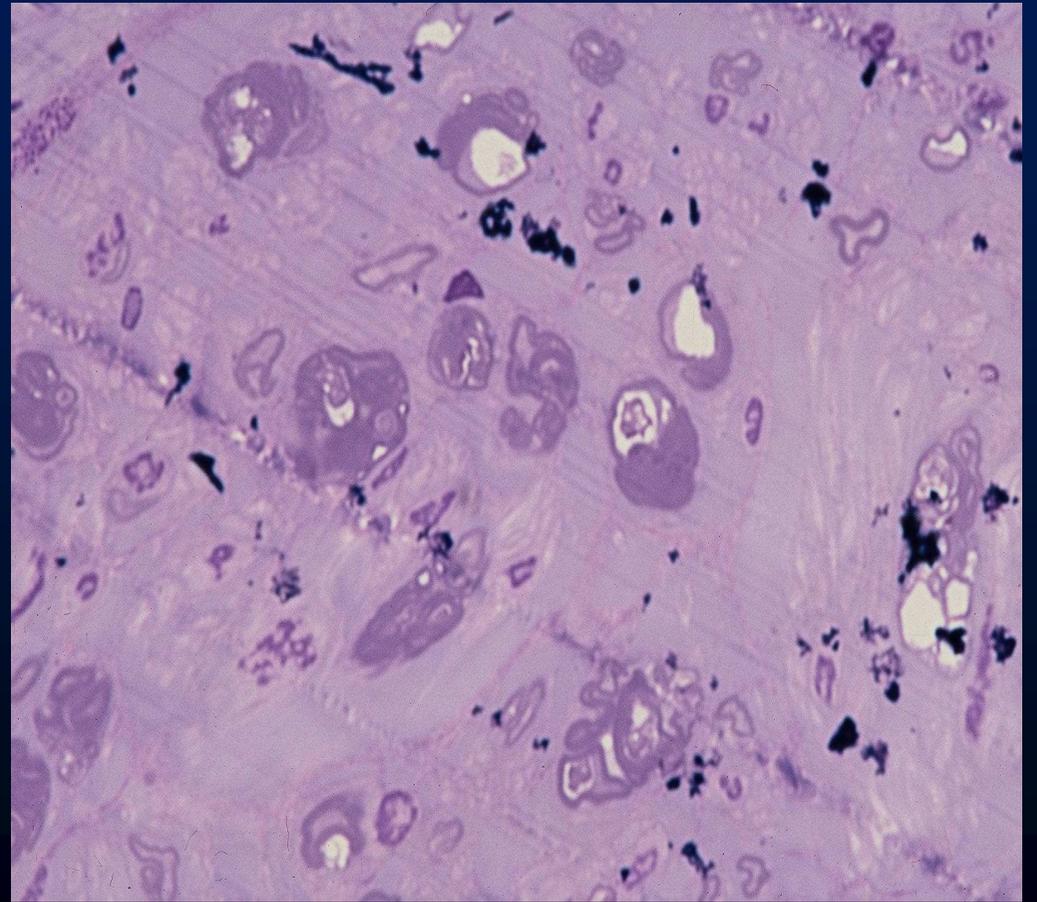
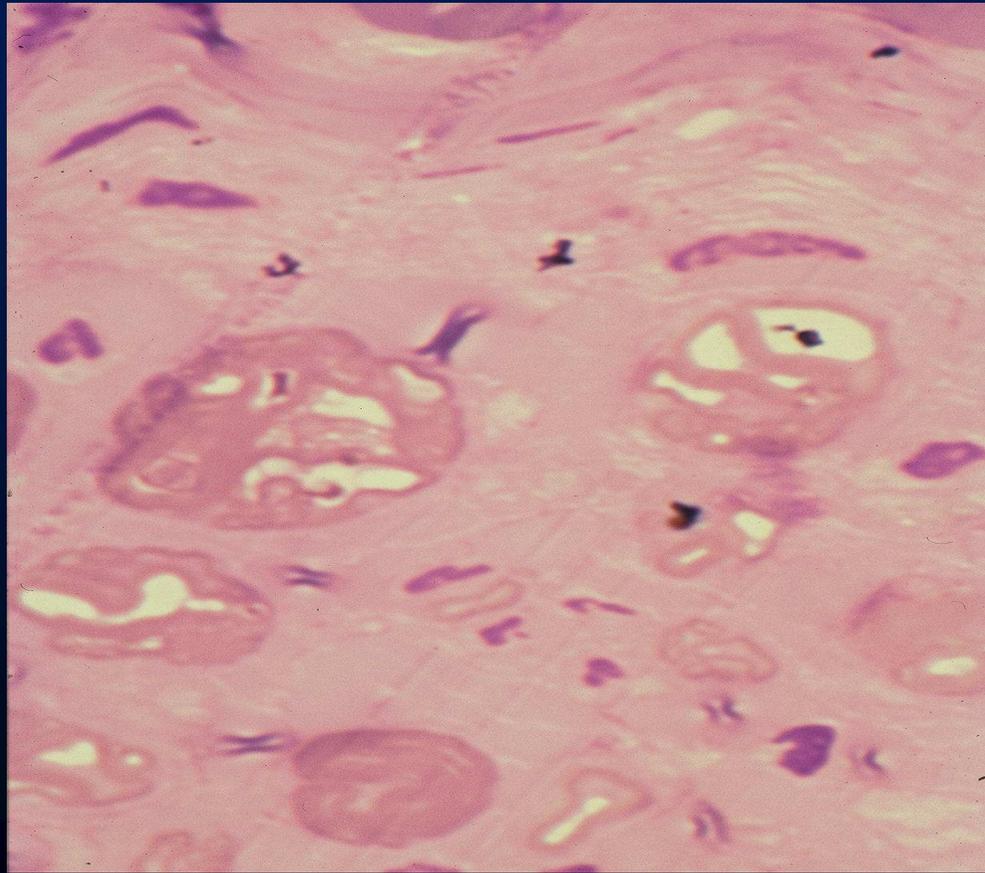












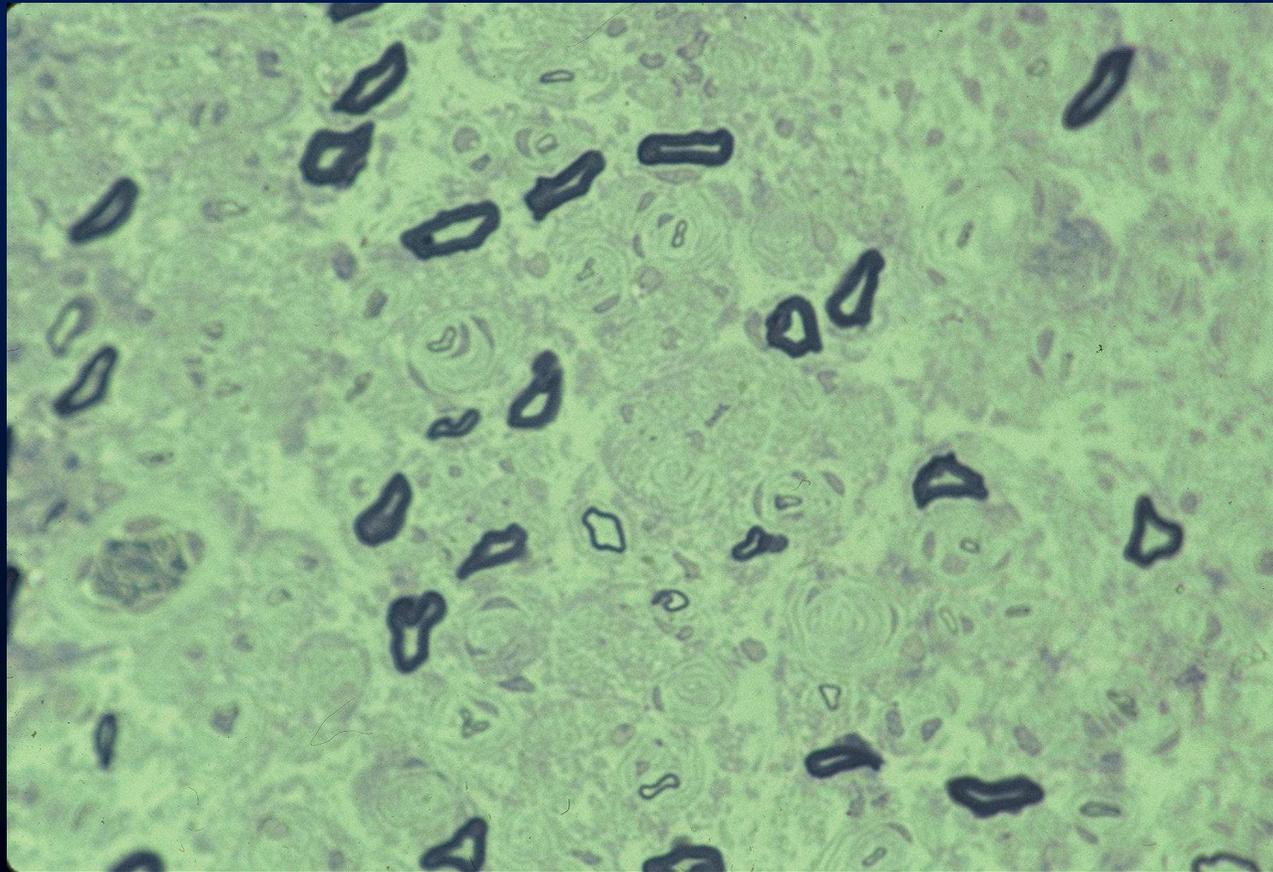
Lésions pathologiques élémentaires du tissu nerveux et ses aspects morphologiques sur la biopsie

- Lésions à la fois axonale et démyélinisante +++

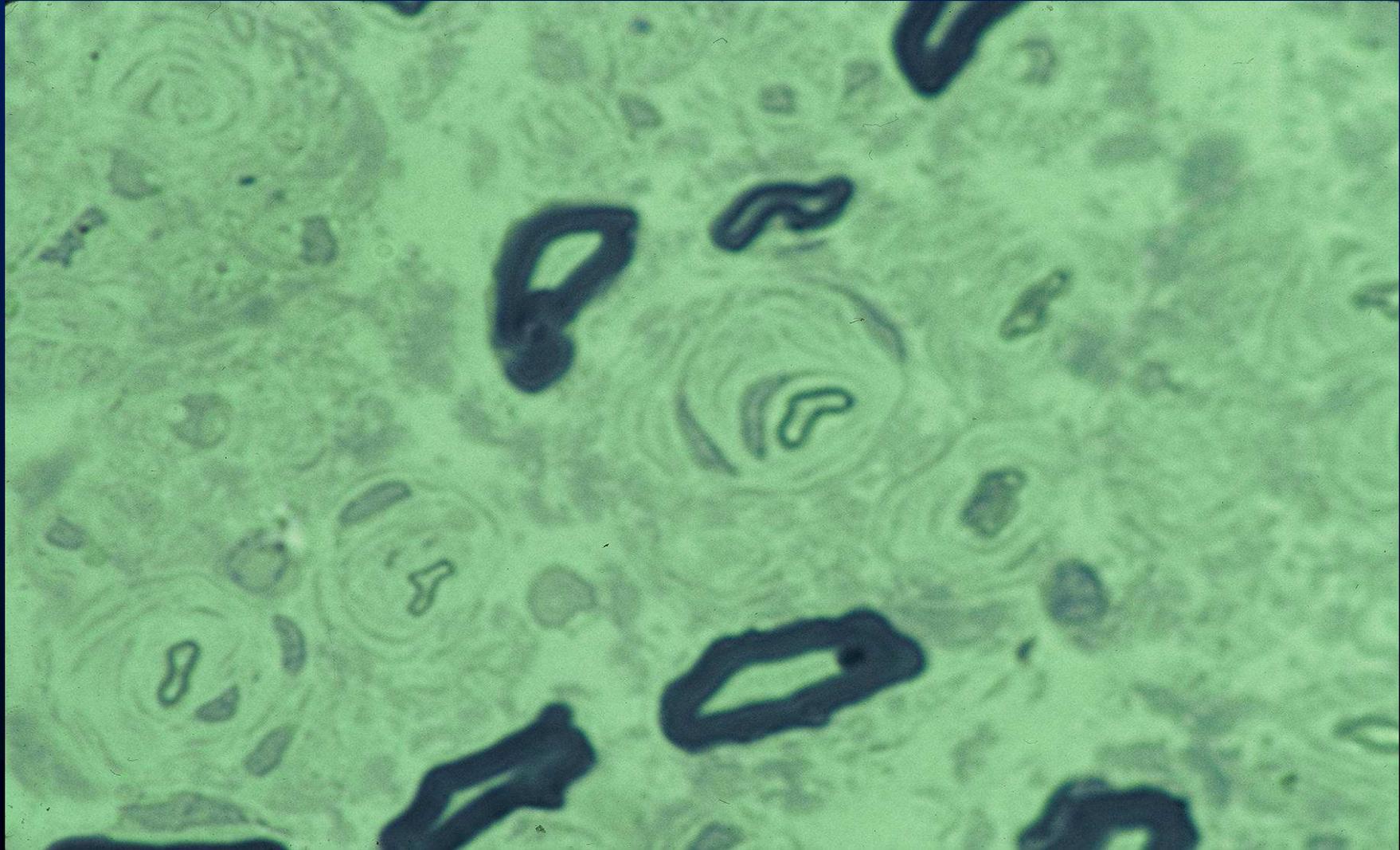
→ Processus initial ??

→ Diagnostic sur les fibres restantes +++

Axonal ou démyélinisant ?



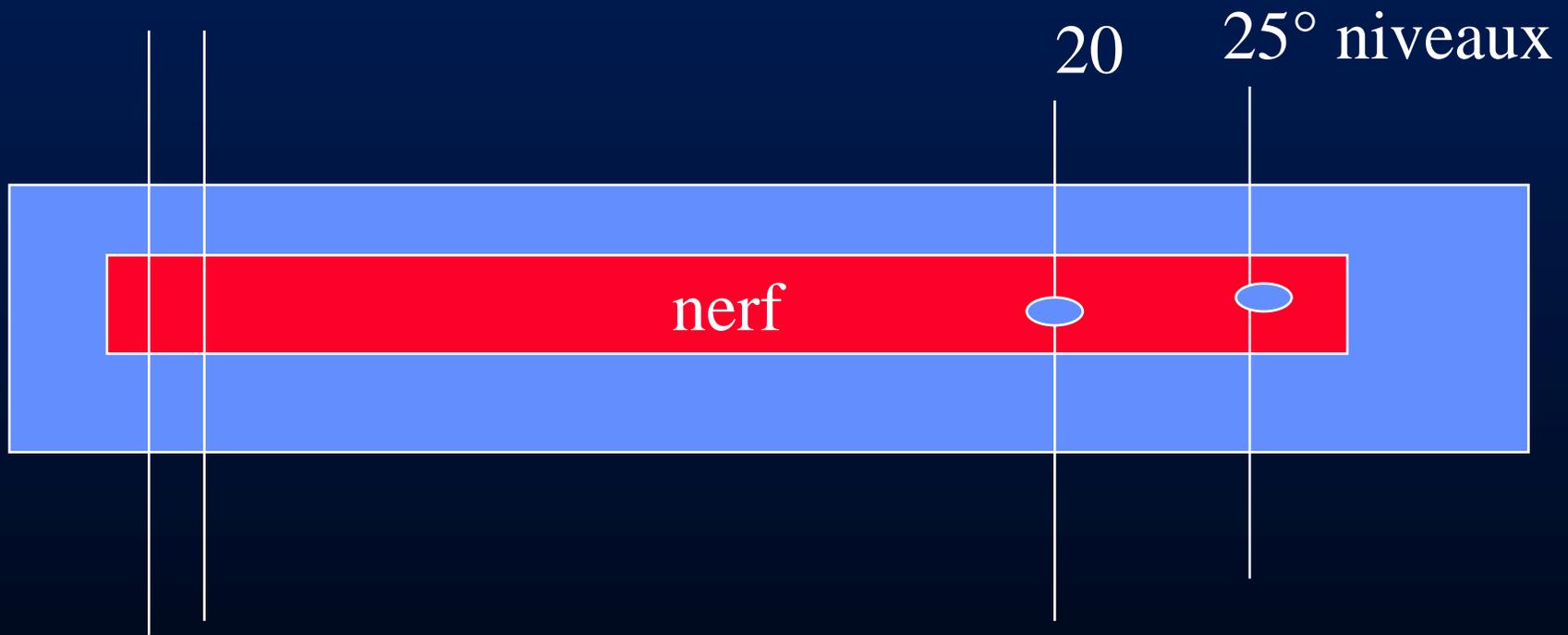
Démyélinisant



Lésions pathologiques élémentaires du tissu interstitiel : paraffines +++

- Vascularite : plusieurs types ++++
- Amylose
- Lèpre
- VIH
- Sarcoidose
- Lymphome
- Diabète....

Bloc de paraffine



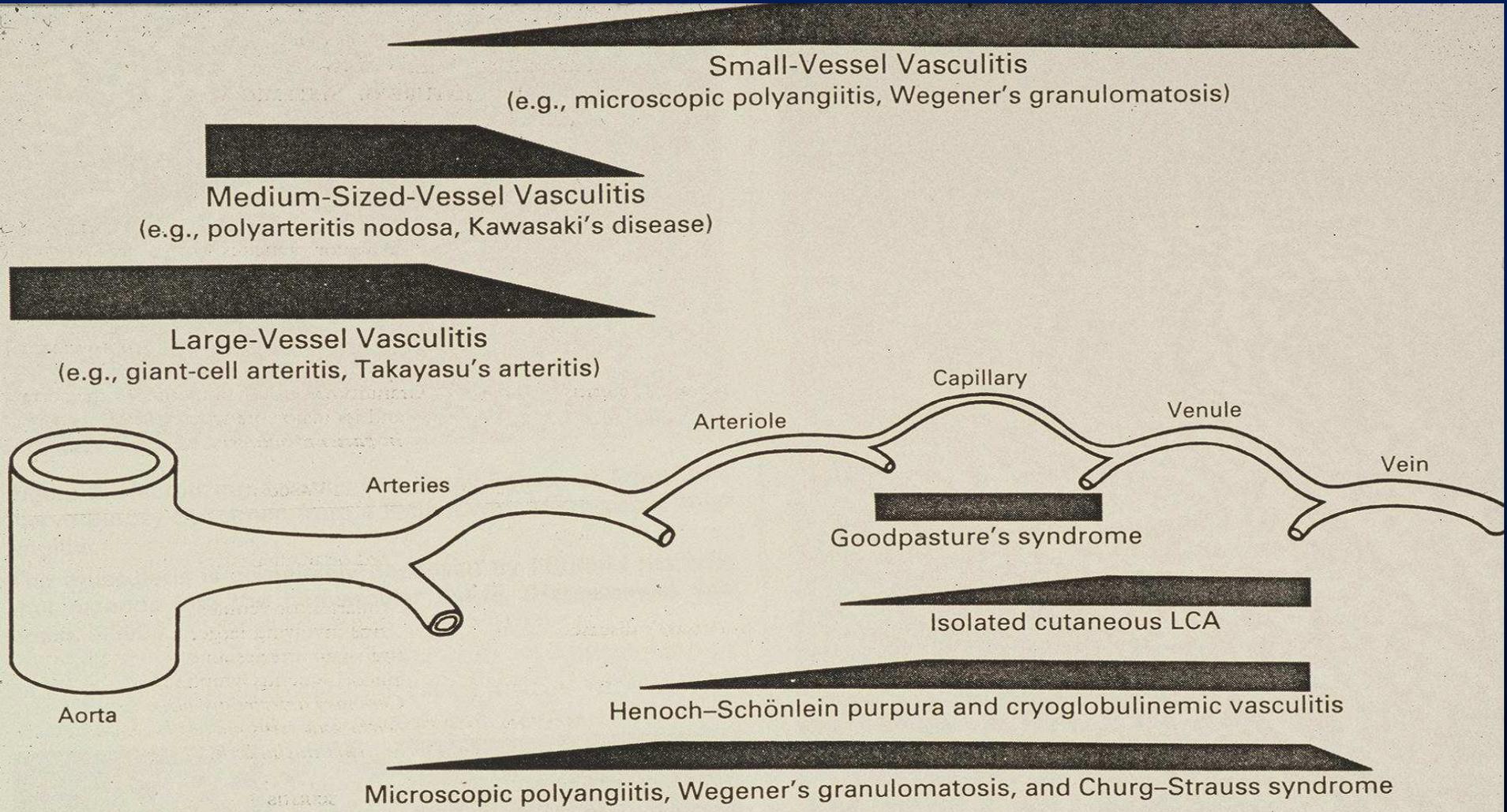
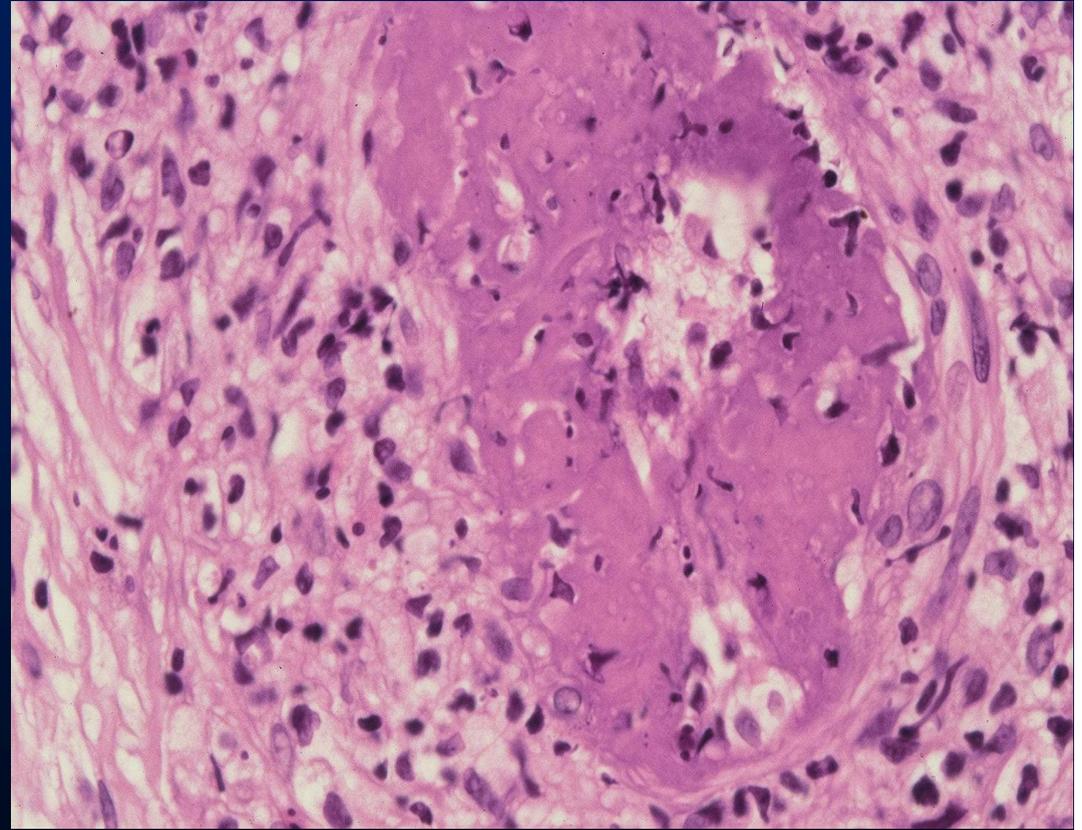
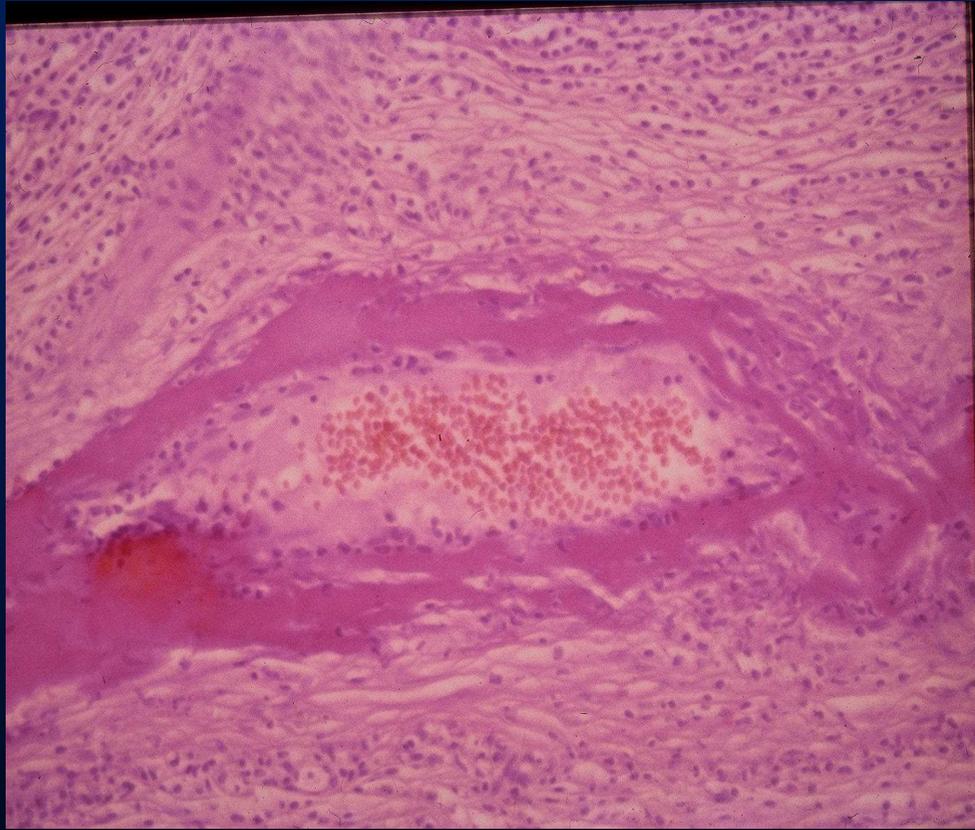
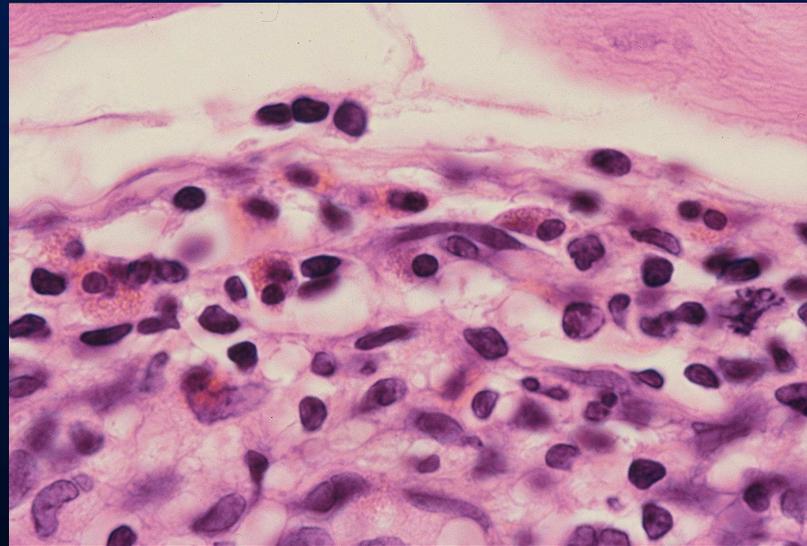
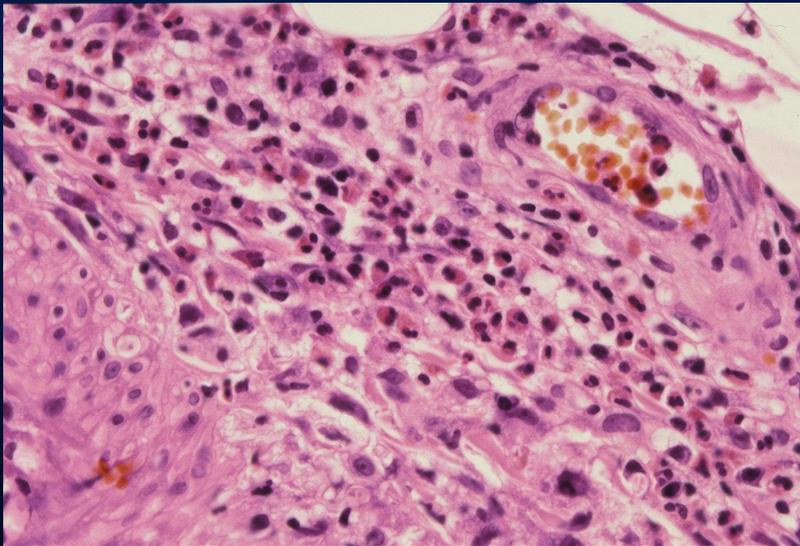
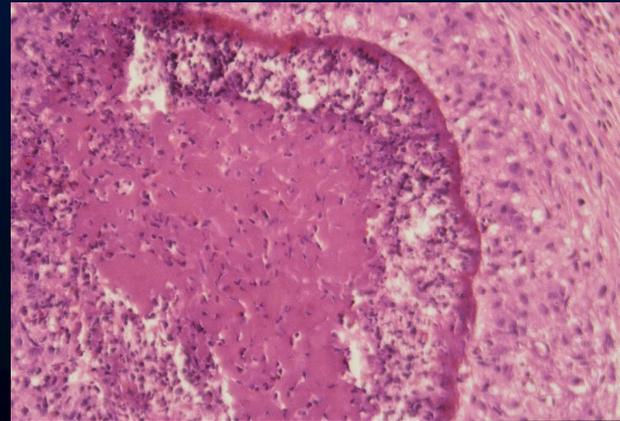
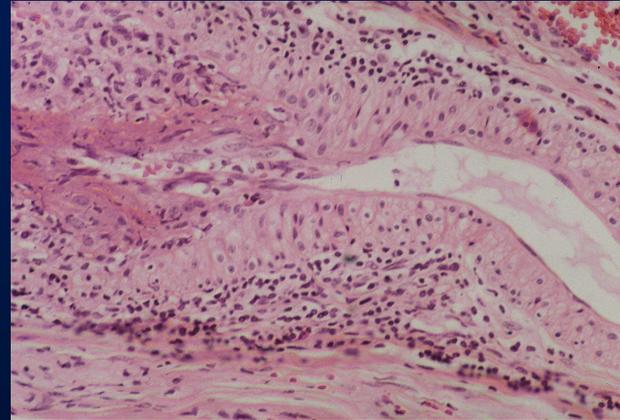
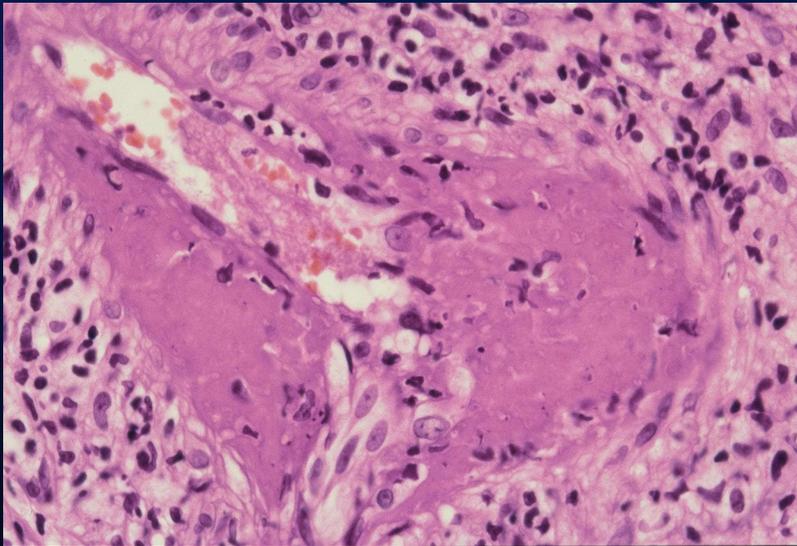
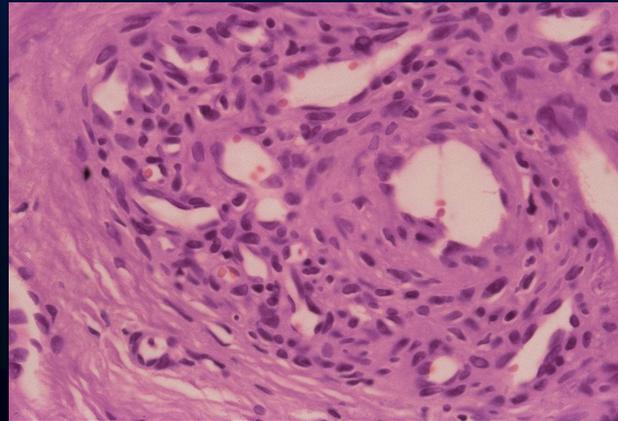
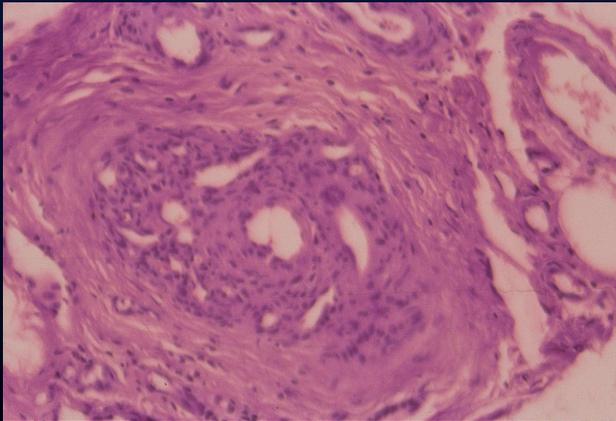
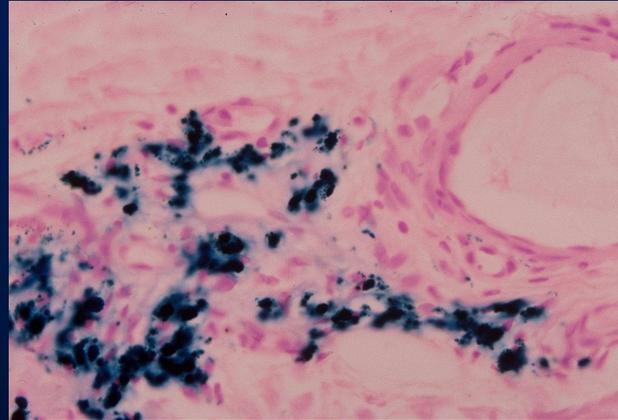
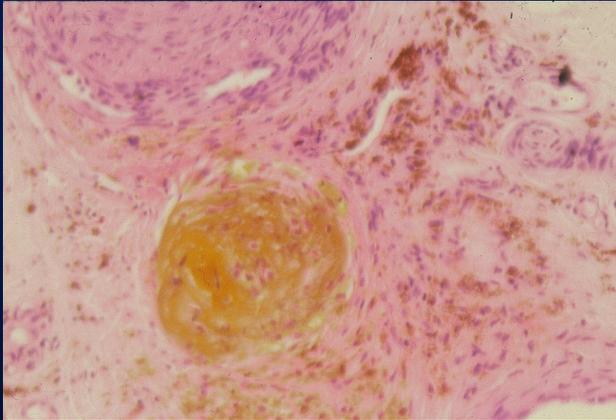


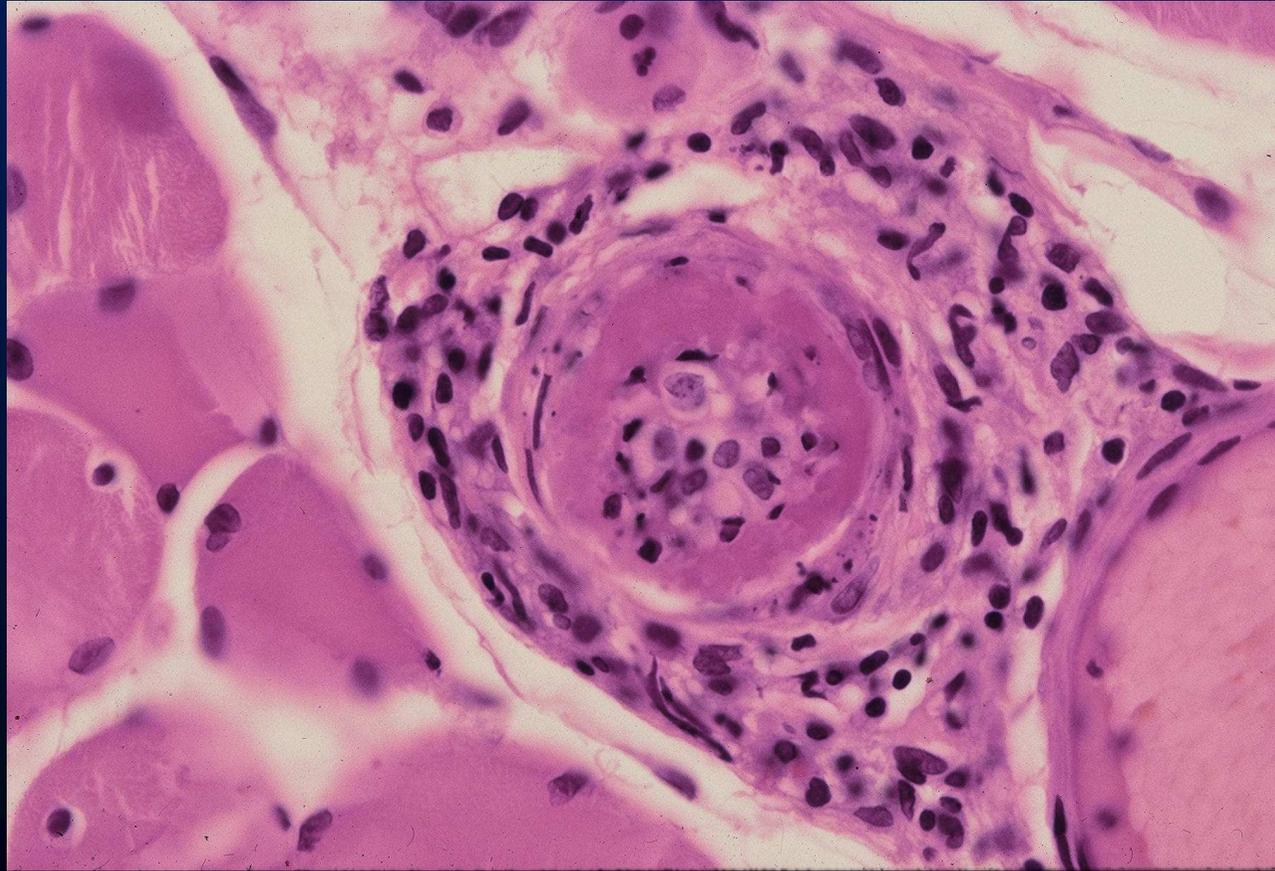
Figure 1. Preferred Sites of Vascular Involvement by Selected Vasculitides. The widths of the trapezoids indicate the frequencies of involvement of various portions of the vasculature. LCA denotes leukocytoclastic angiitis.

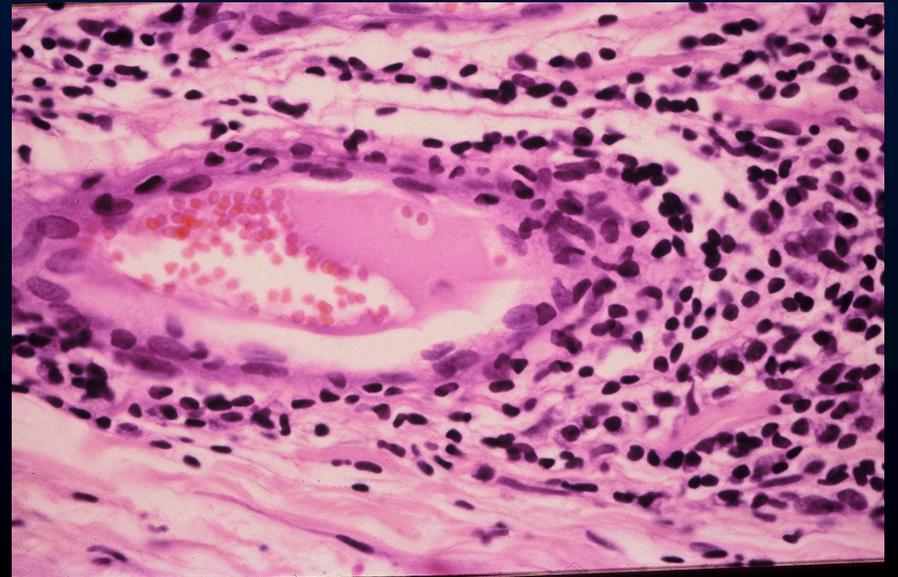
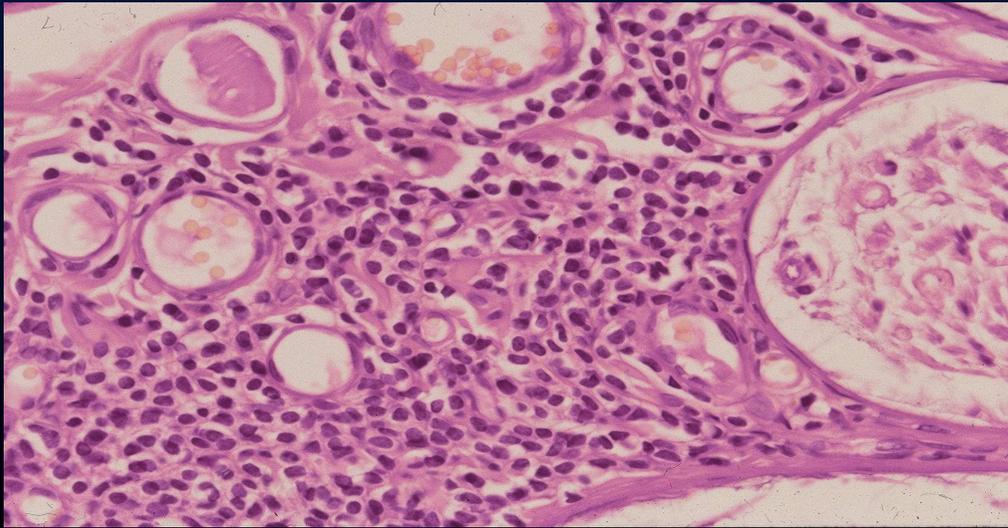
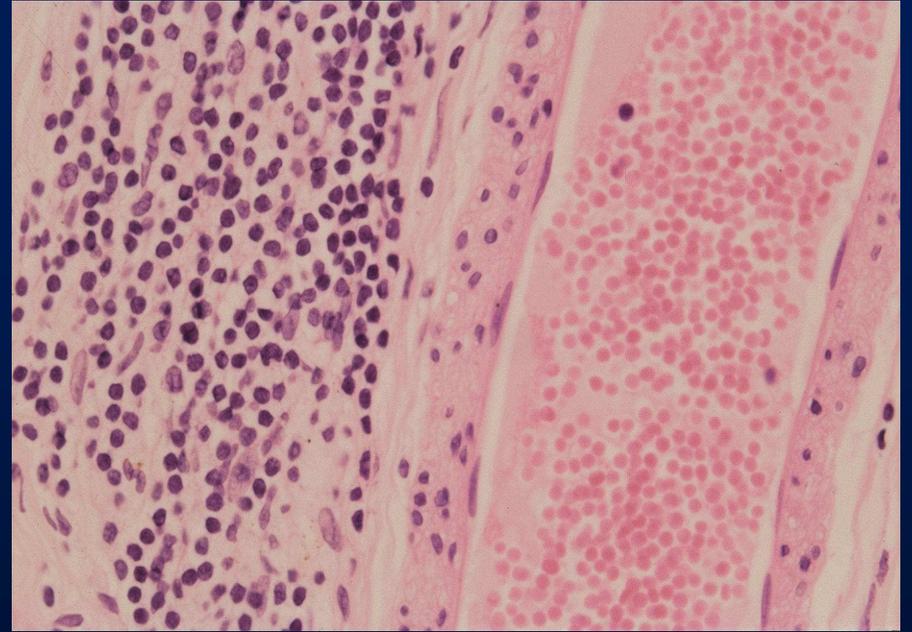
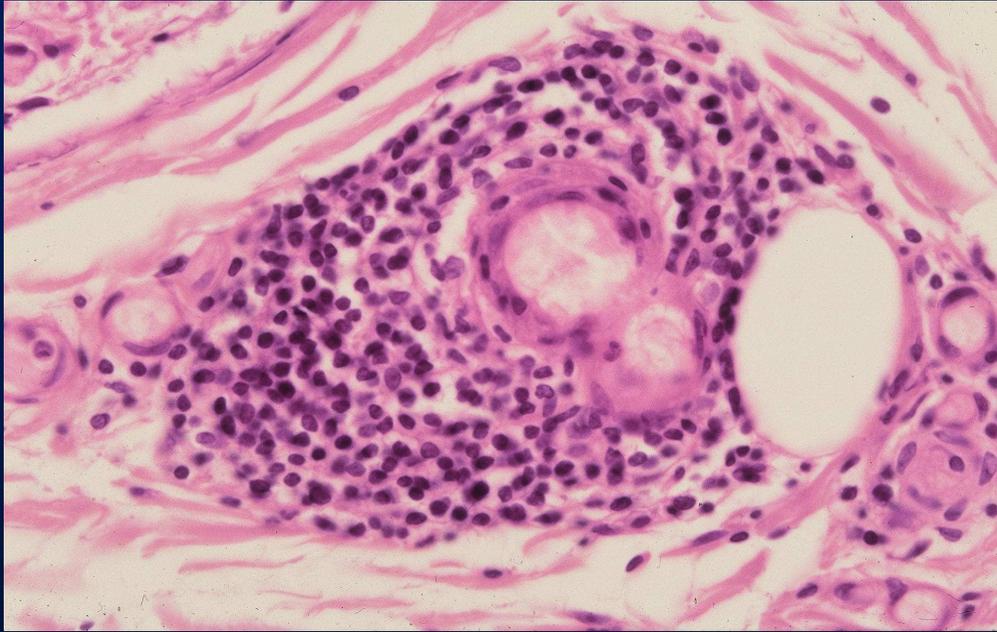


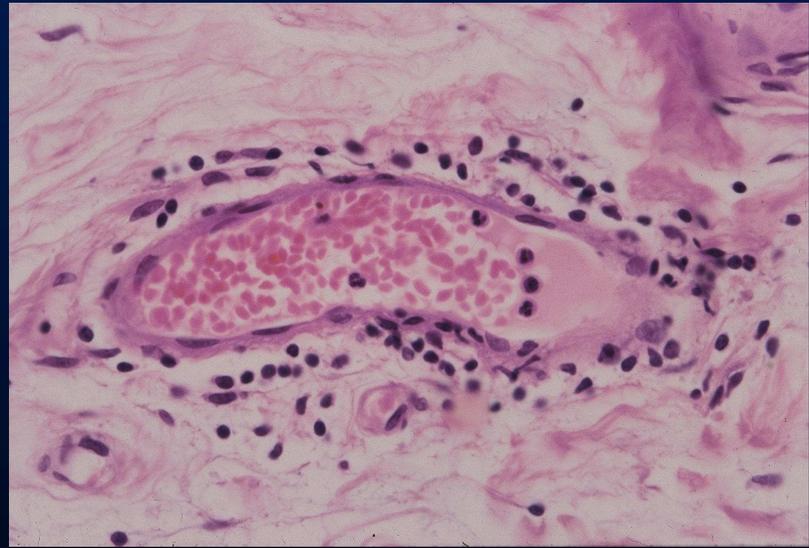
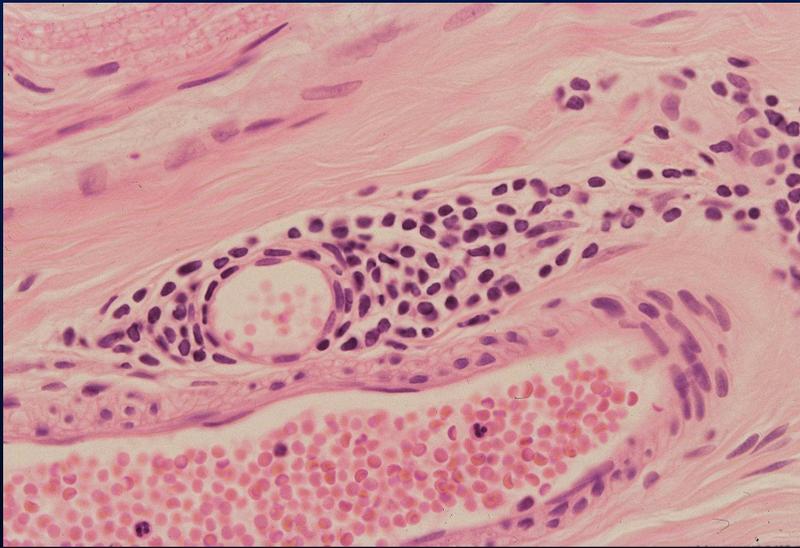


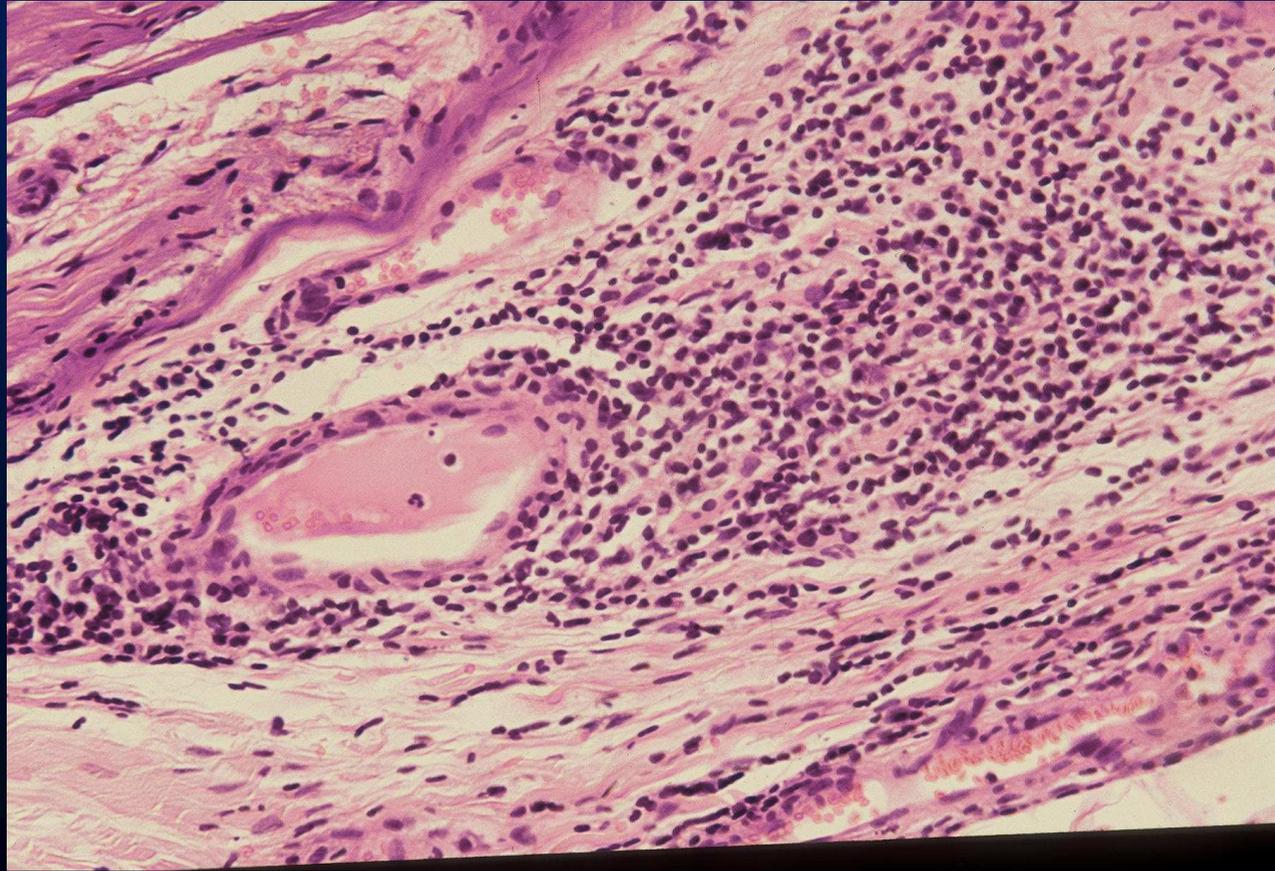


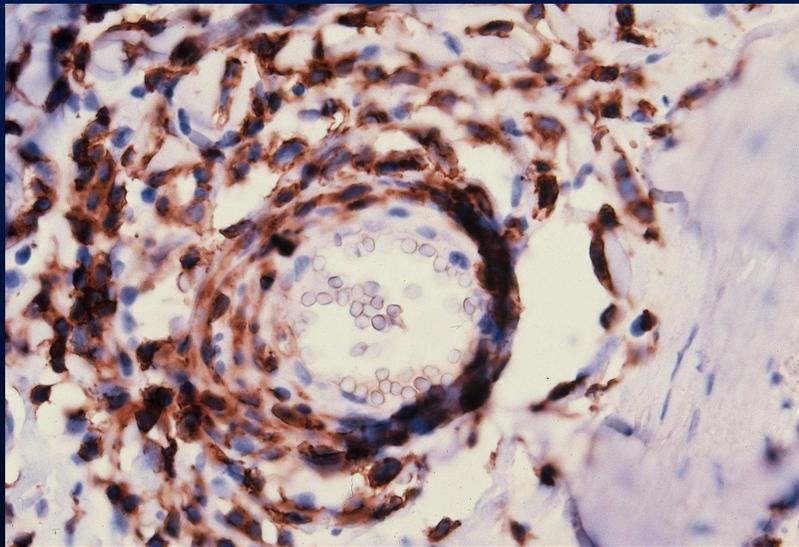




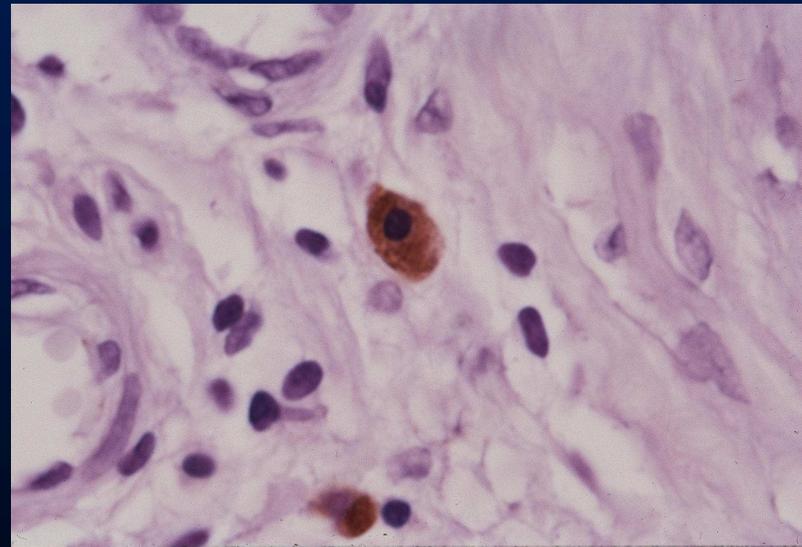




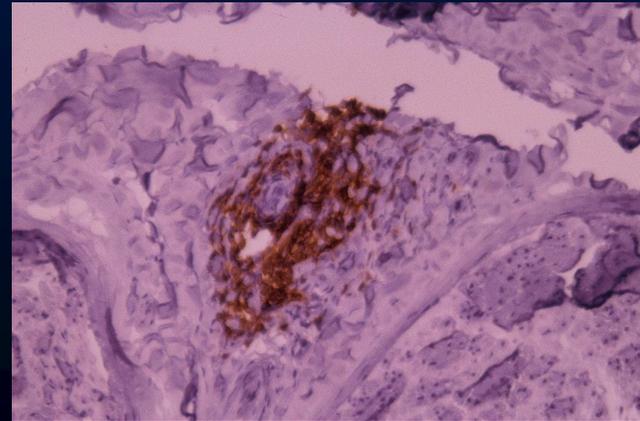
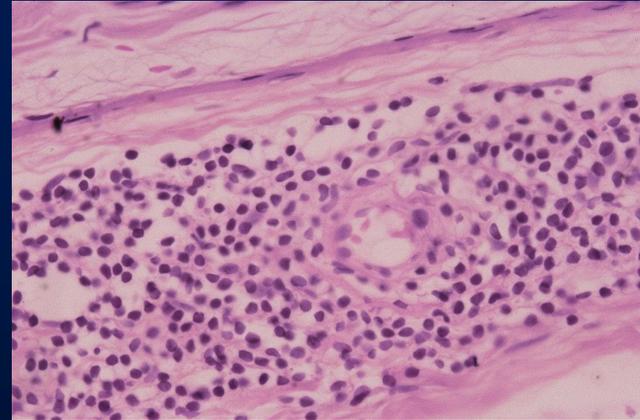
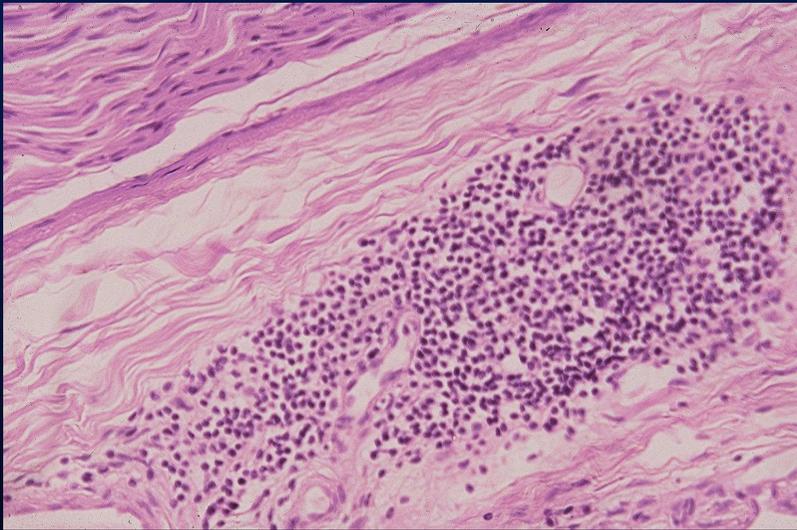




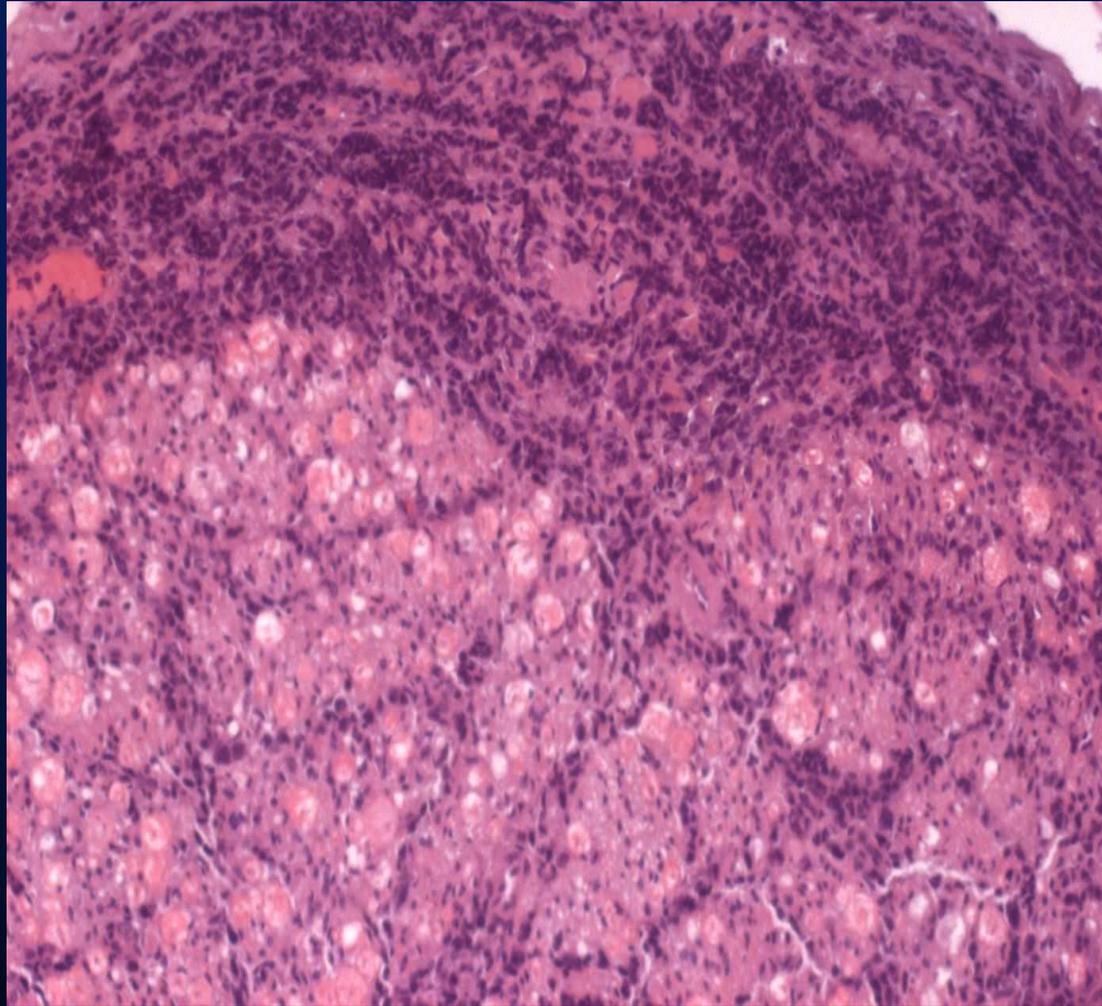
CD 8 +



GP 41 +

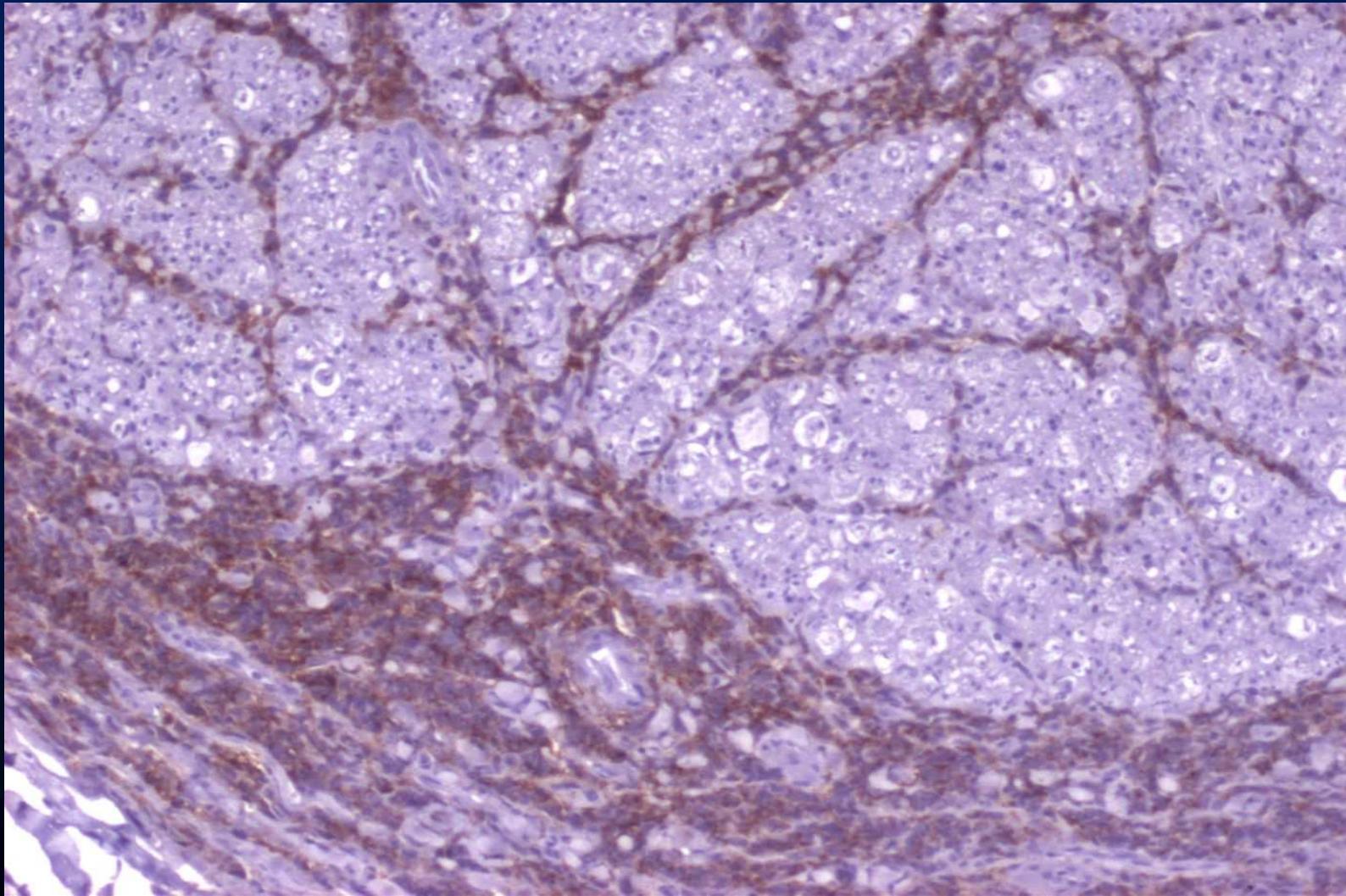


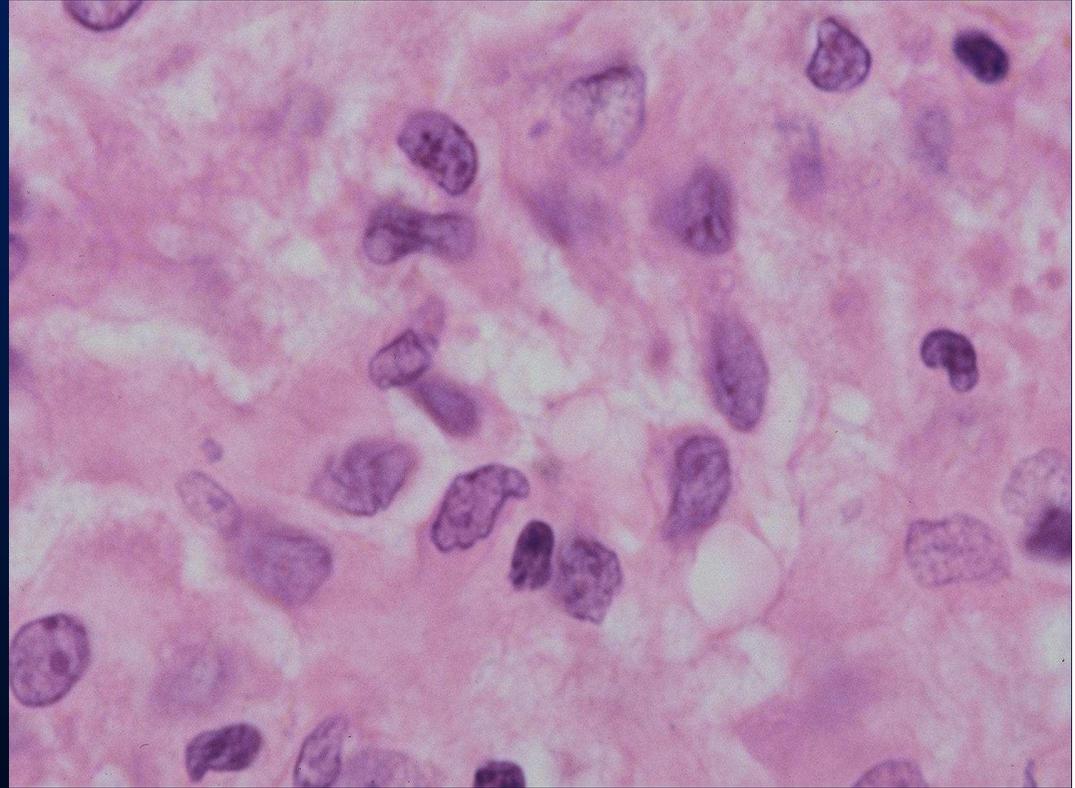
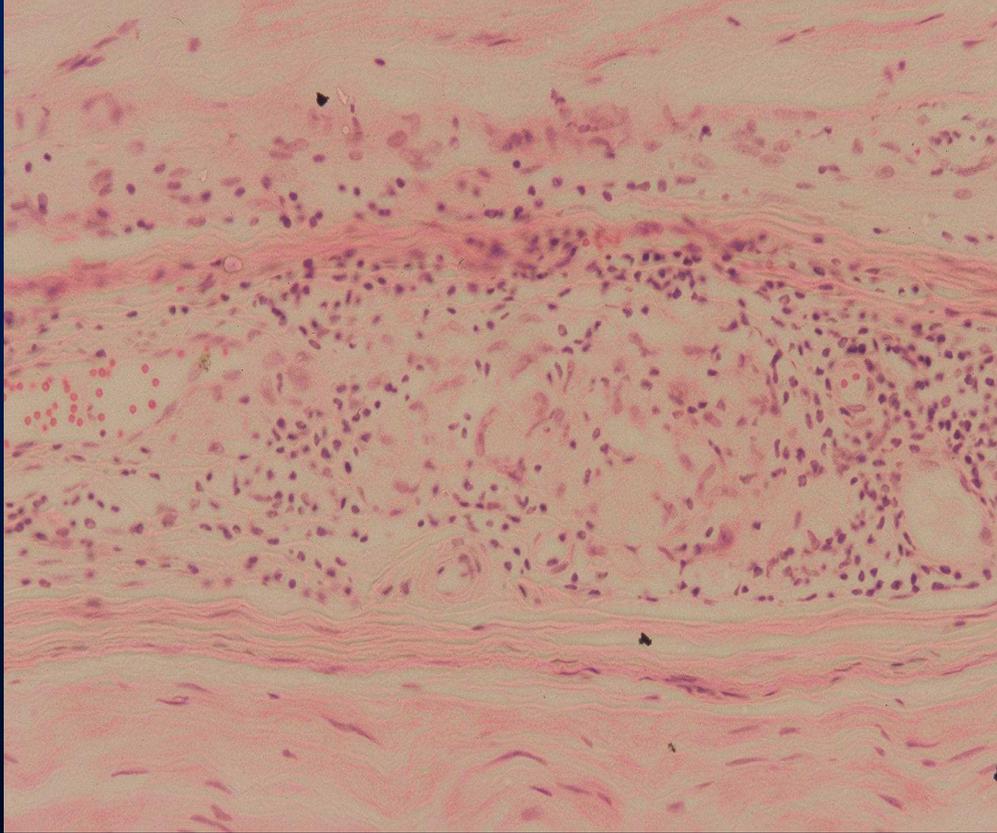
Pan B : +

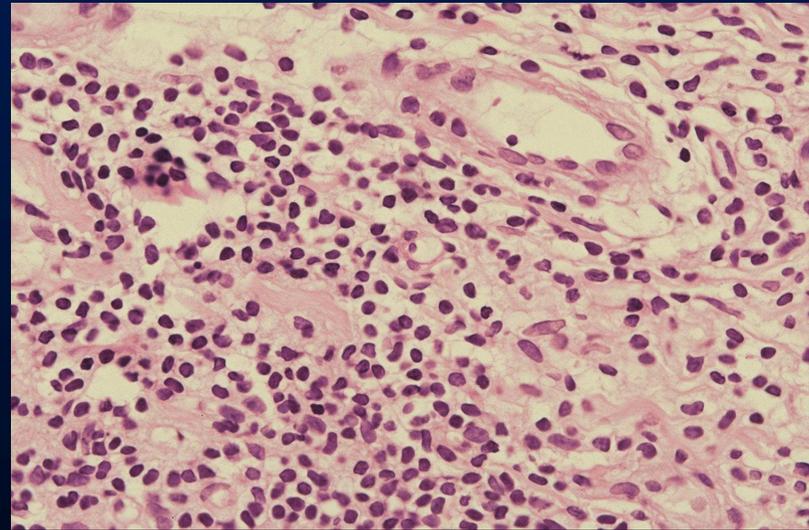
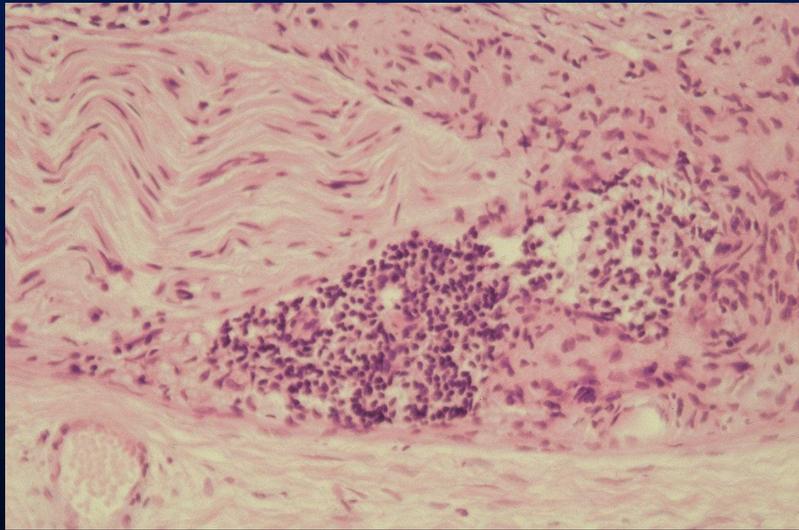


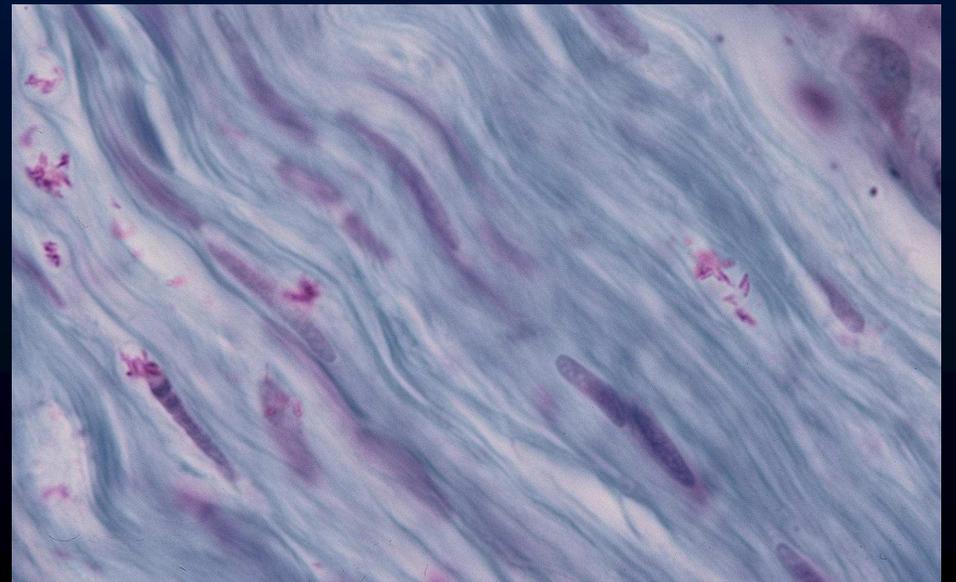
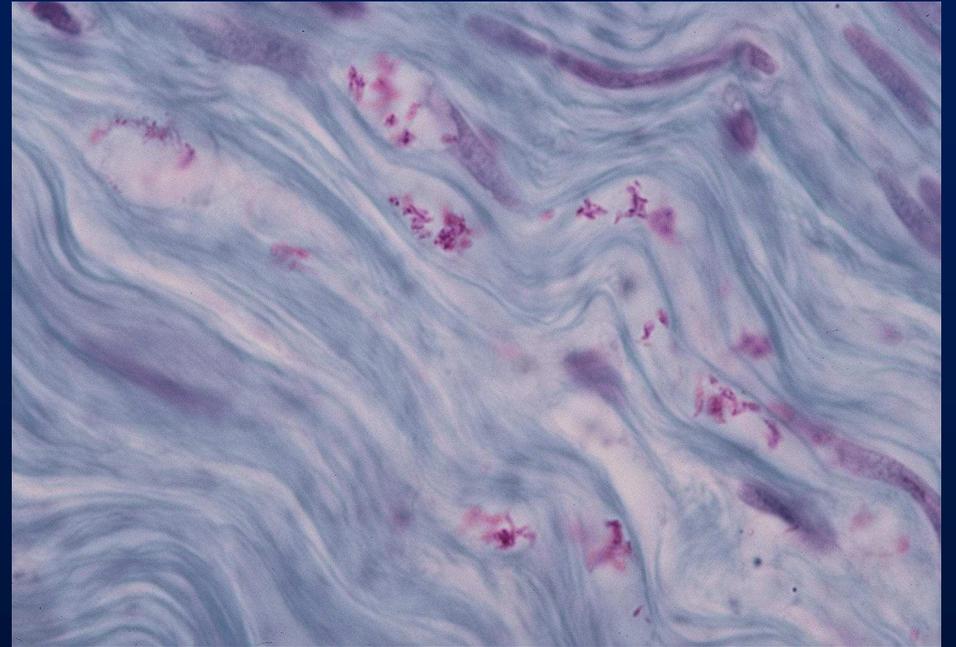
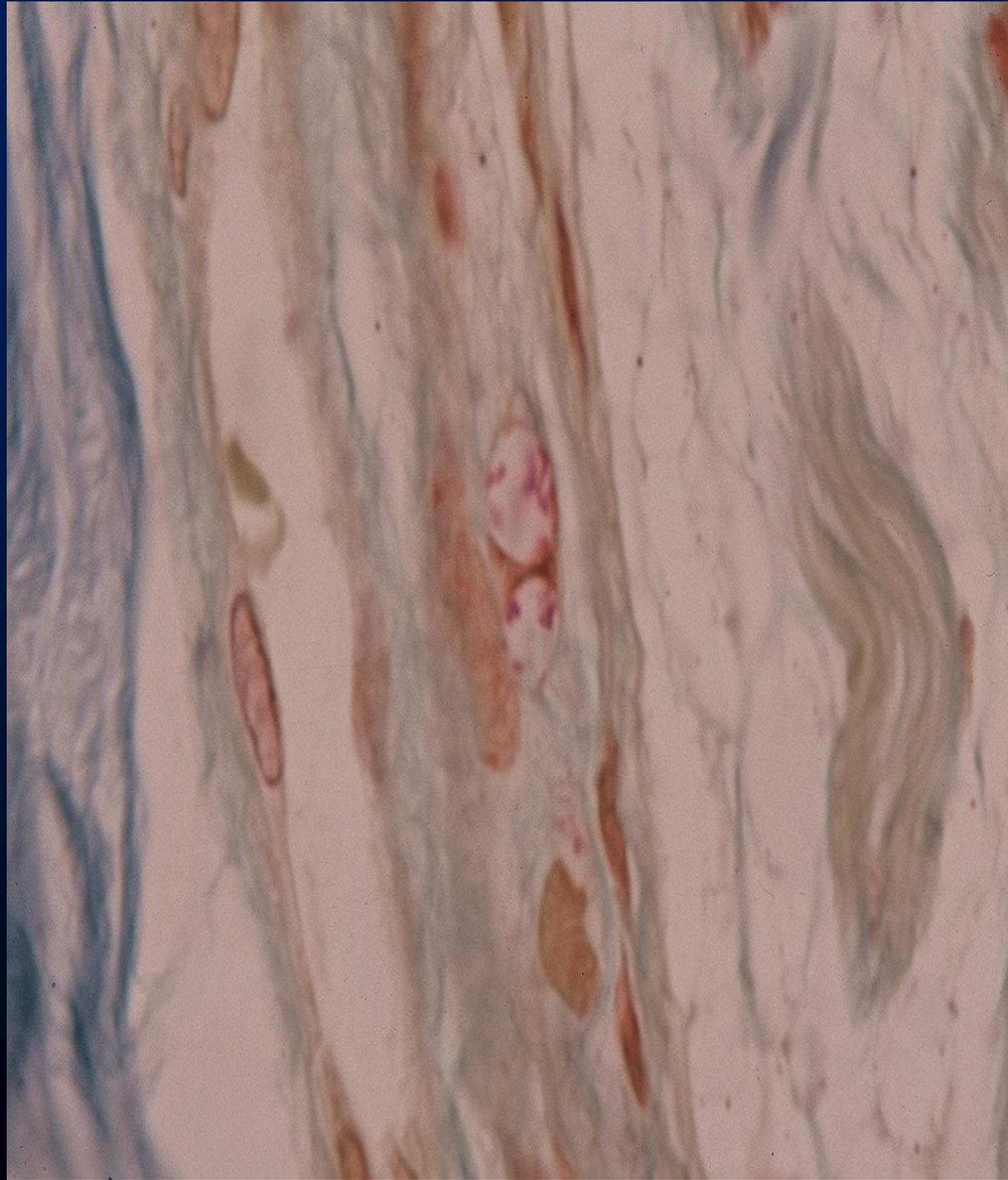
Infiltrat lymphocytaire

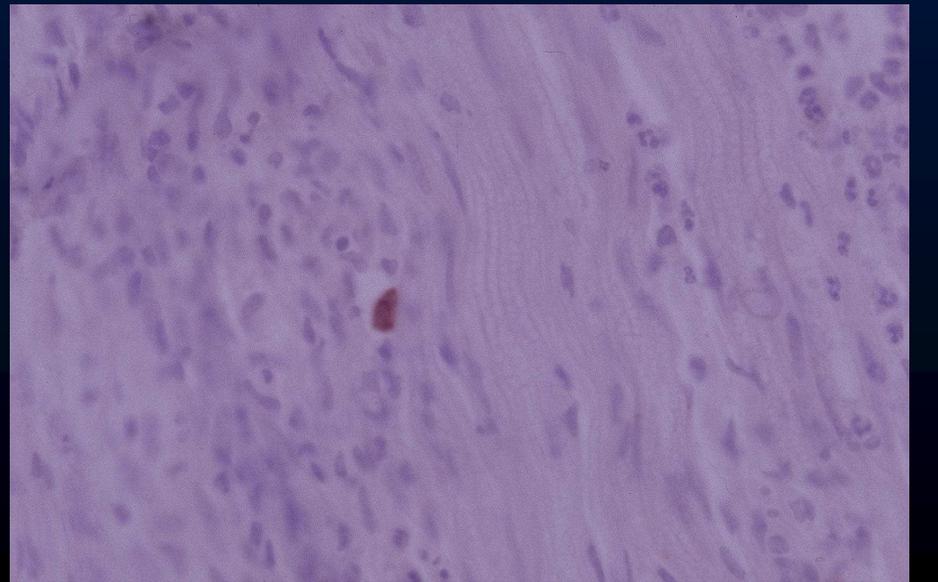
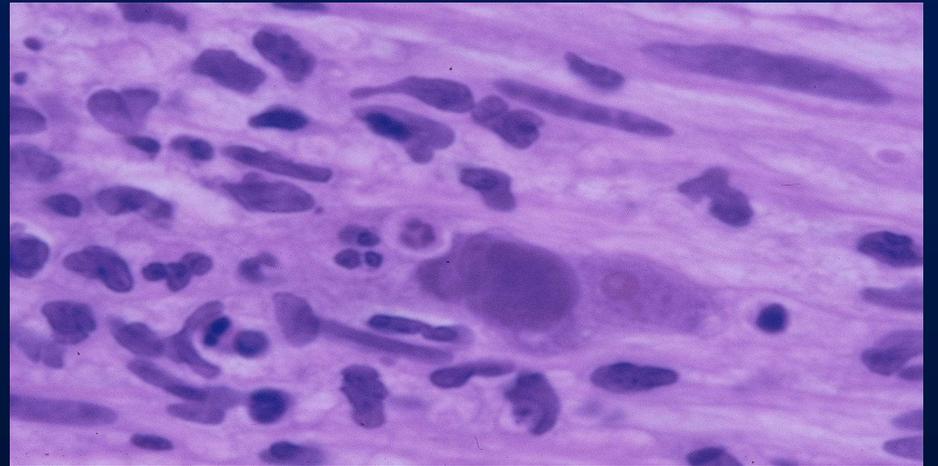
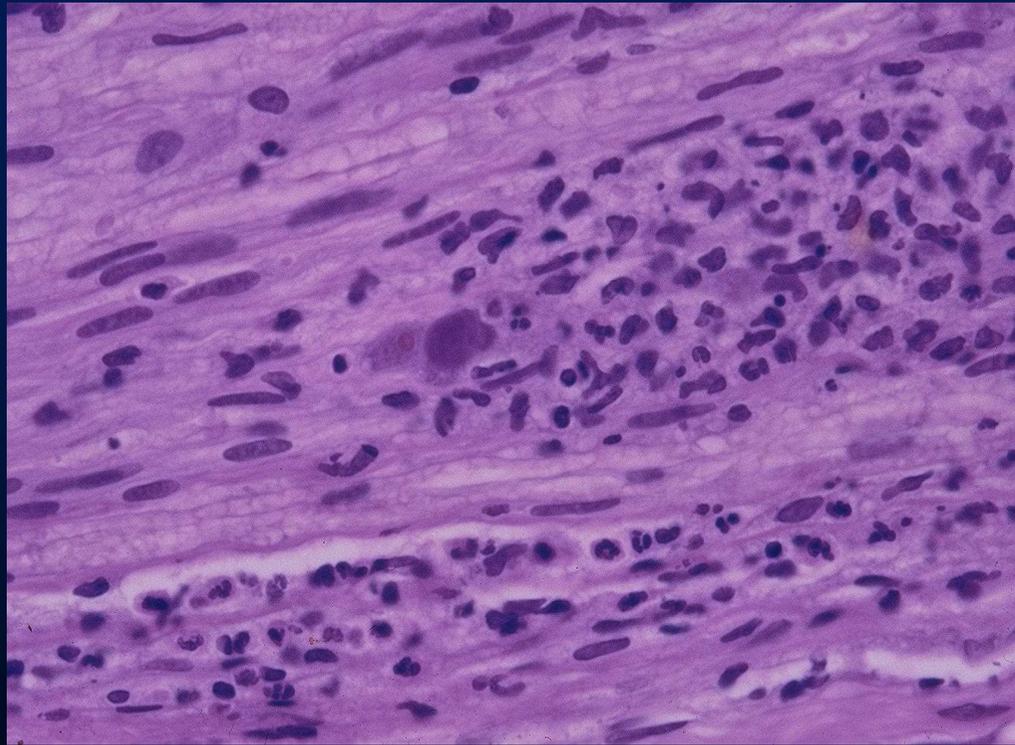
Pan B (immunohistochemie)

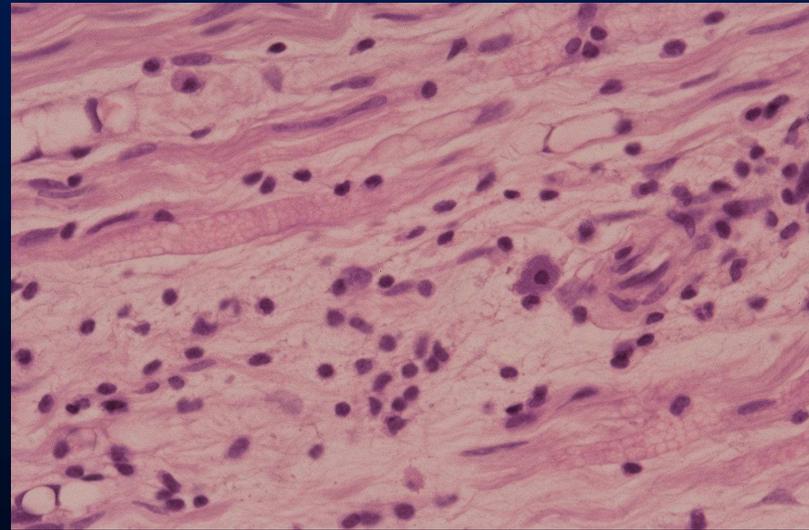
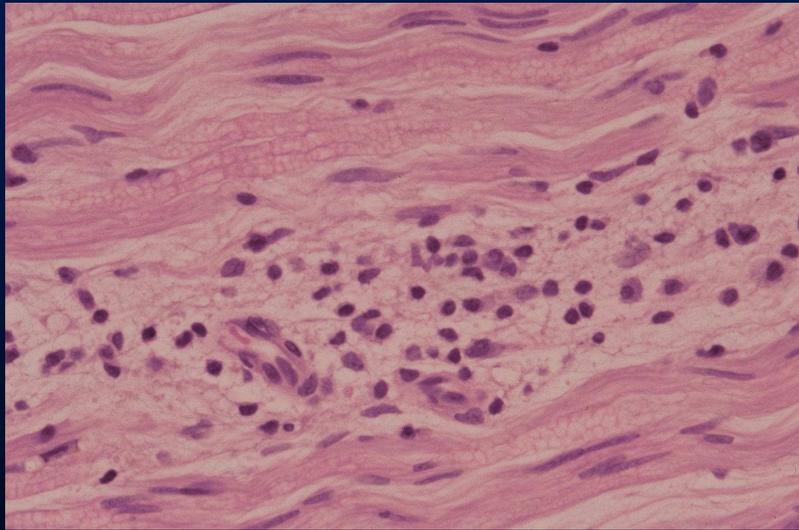


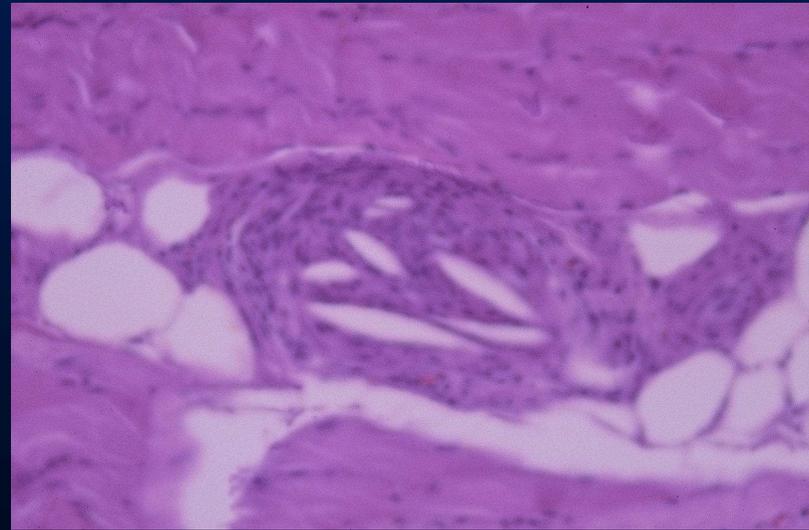
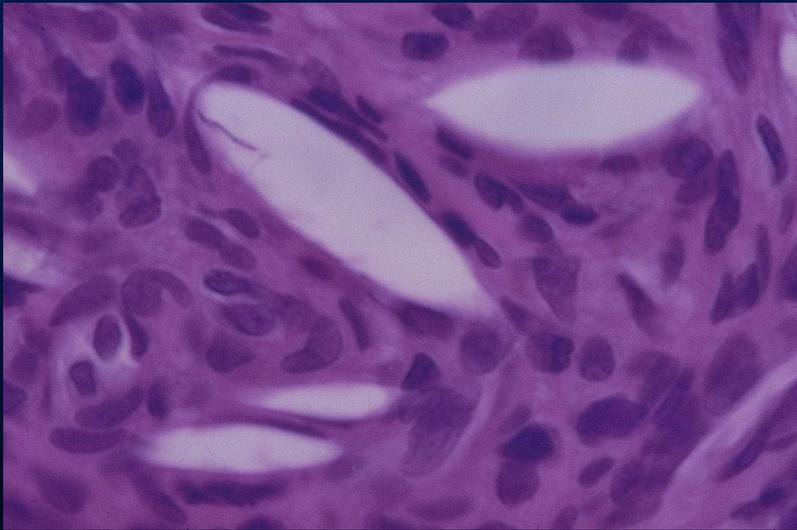


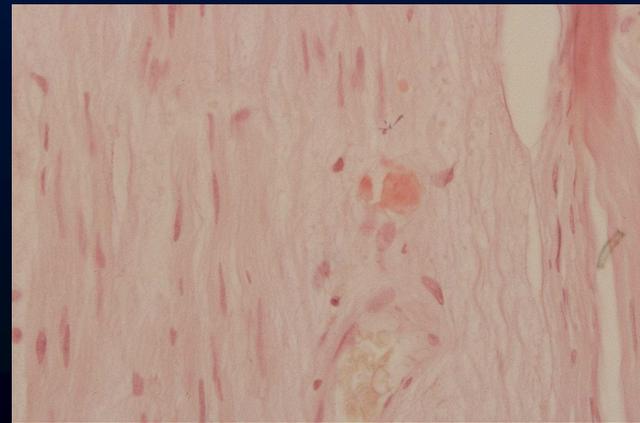
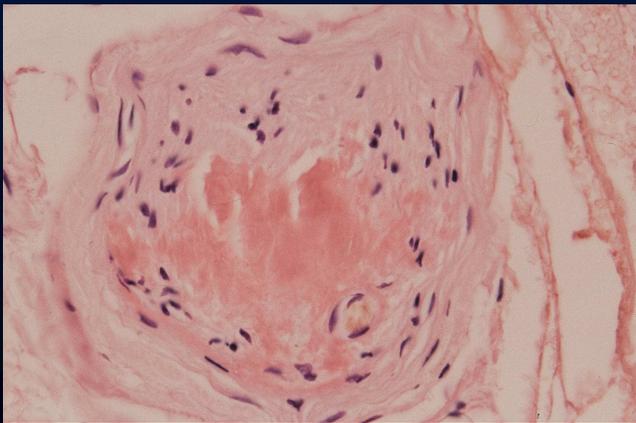
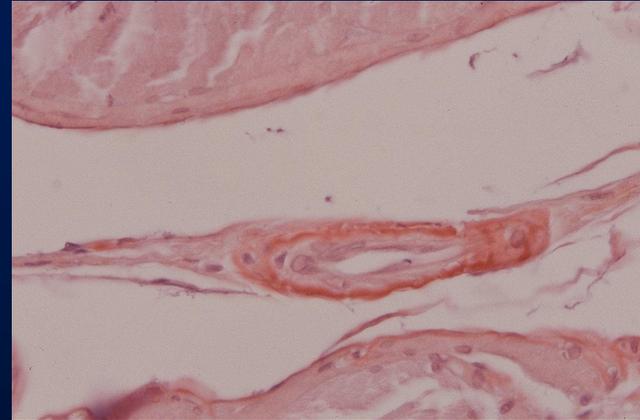
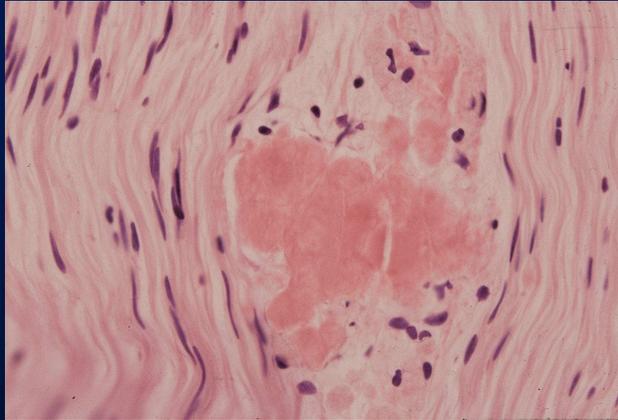




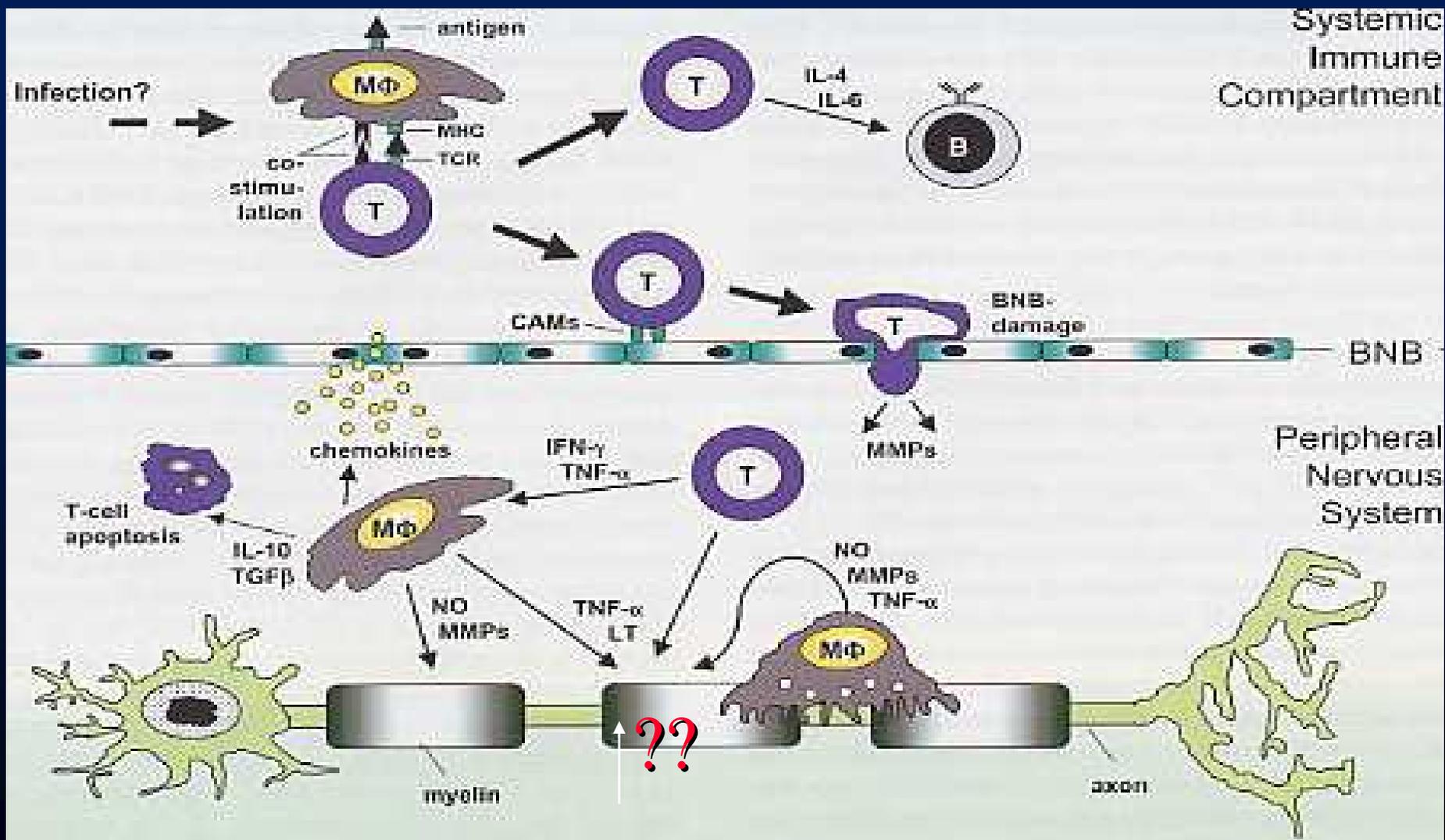








Retour de la biopsie en recherche clinique +++



Kieseier et al, M & N 2004

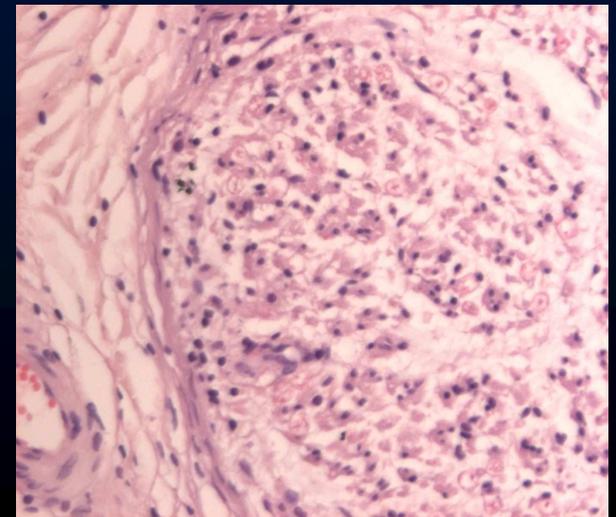
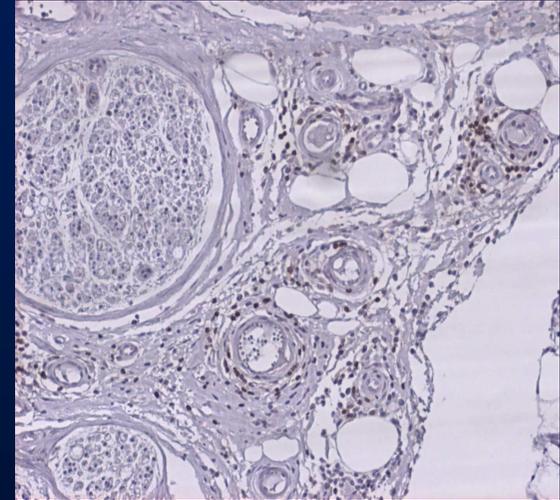
Avenir de la biopsie nerveuse dans le futur ?

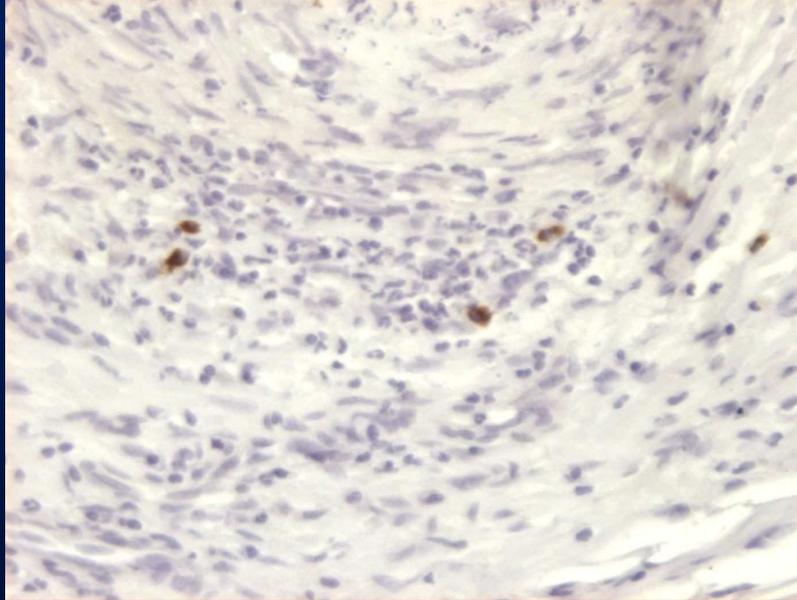
- TNF-alpha, IFN g, IL-2 RNA : Mathey et al, 1999
- T cell receptor : Winer et al, 2002
- Molécules de Co-stimulation BB-1: Murat et al, 2000
- Chemokine CXCR-3 et IP-10 : Kieser et al, 2002
- Metalloproteinase MMP-9 : Jann et al 2003
- NGF, CNTF, LIF, IL-6 : Yamamoto et al 2002
- Valpha7.2-Jalpha33 invariant T cells: Illes et al, 2004

- Protection axonale dans l'EAN
- par flecainide : Bechtold et al, 2005

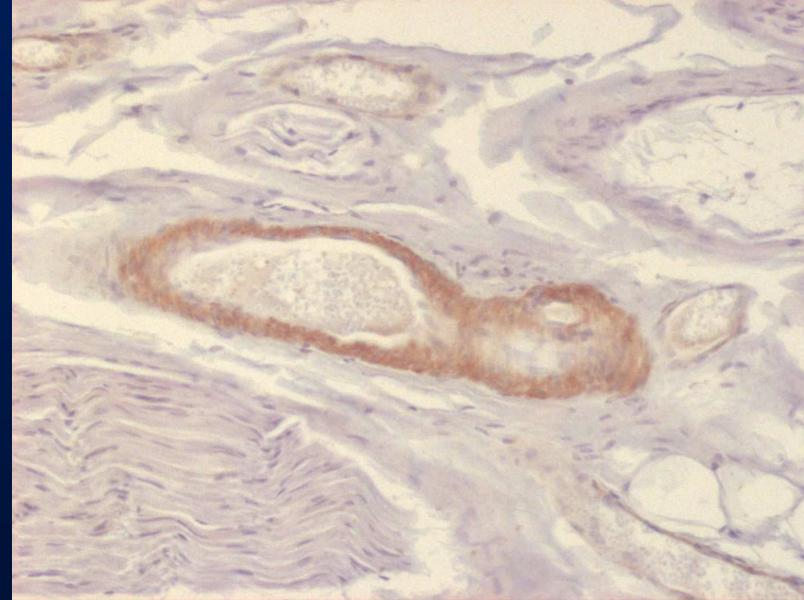
Nouvelles techniques

- C.Sommer et K.V Toyka:
• Metalloproteinase-9 dans
PRNc-diabétique. Neurology 2003
- « Clusters » de macrophages (>3)
autour d'un vaisseau par fascicule nerveux
Sommer et al, Neurology 2005





Ac anti IL1



Ac anti MMP9

Etude morphométrique semi quantitative :

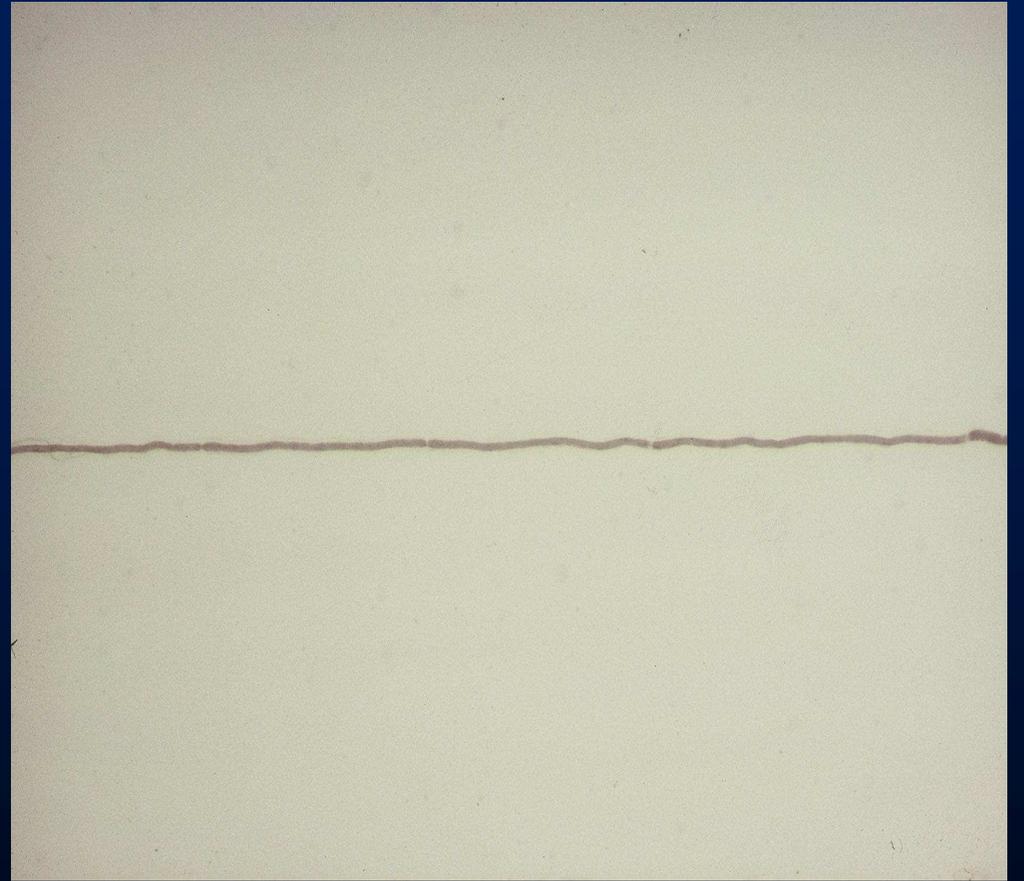
- **Sur fibres dissociées** « teasing » : % des fibres en dégénérescence axonale récente, ancienne, démyélinisation récente, remyélinisée, normale sur 100 fibres

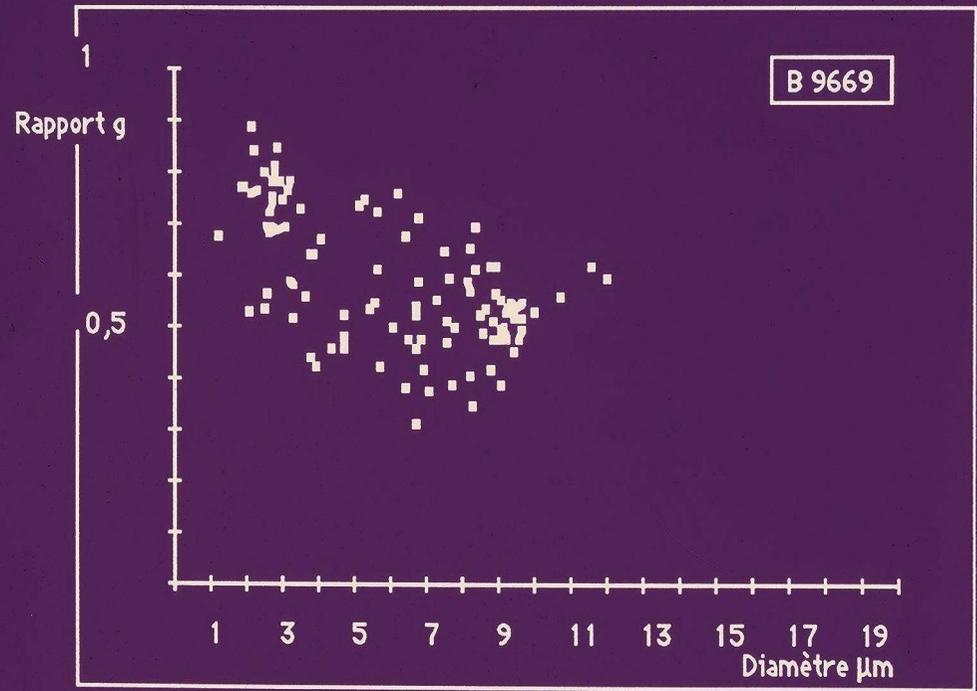
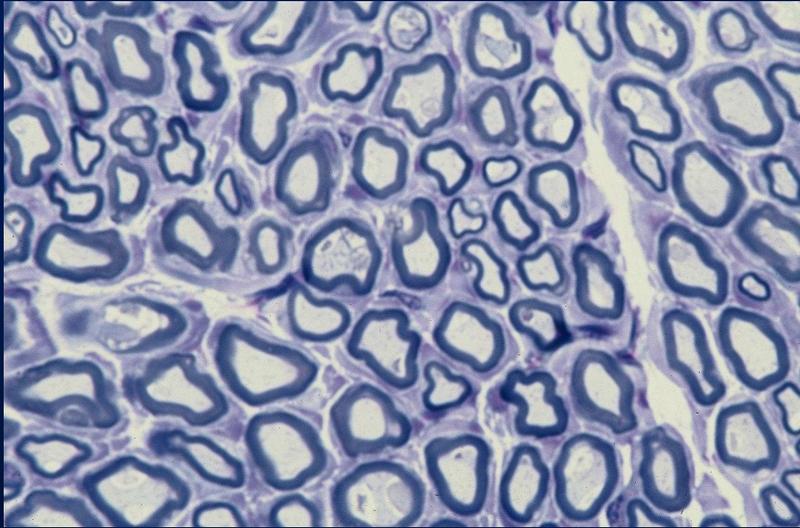
Nature de l'atteinte et son évolutivité

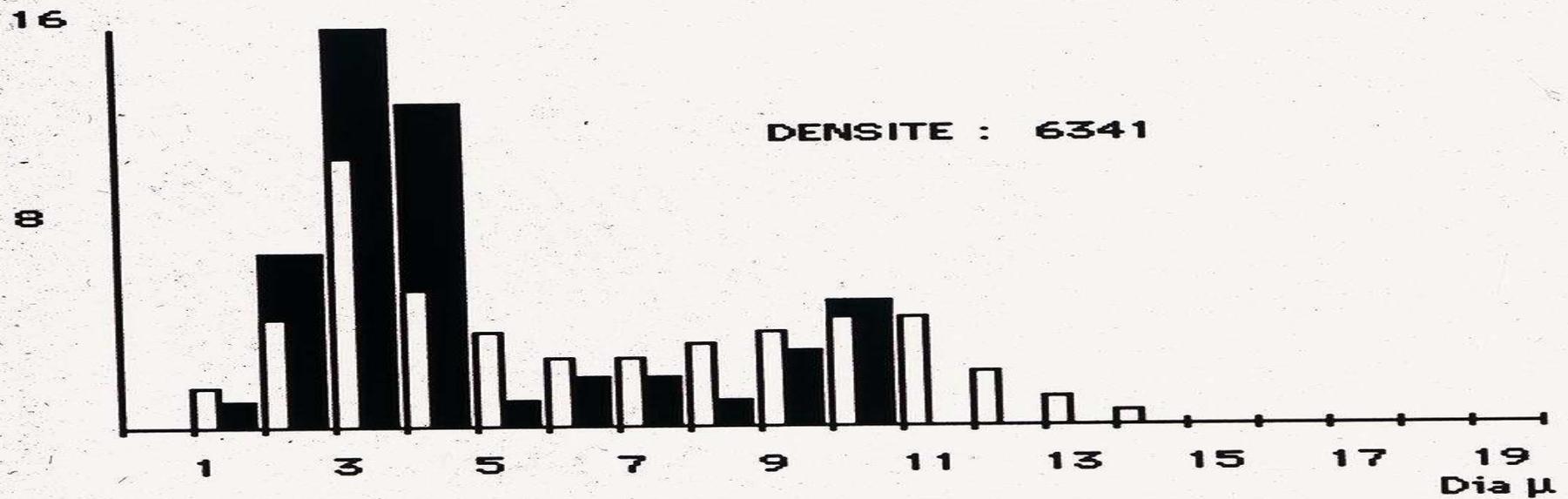
- **Sur semi-fines** : densité en fibres myélinisées, histogramme selon leur diamètre (petites, grandes), rapport G

Intensité de l'atteinte N1 7 à 10000 fibres /mm²

- **Sur microscopie électronique** : densité des fibres amyéliniques 20000 à 35000 fibres /mm², rapport de 1 à 4.







| | |
|------------------------|-----|
| Normales | 28% |
| Axonales anciennes | 9% |
| Segmentaires anciennes | 22% |
| Segmentaires récentes | 22% |
| Axonales récentes | 13% |
| Tomacula | 6% |

Situations où la biopsie n'est pas utile +++

- Polyneuropathies carencielles, toxiques, métaboliques comme le diabète
- Polyneuropathies démyélinisantes dysimmunitaires (PRN aiguë, chronique, IgM anti MAG...)
- Polyneuropathies héréditaires
- Polyneuropathies axonales chroniques sensitives, distales des MI, sans cause retrouvée, peu évolutive, sans atypies, souvent plus de 65 ans ...

Dogme « périphérique »

Dysimmunitaire

=

Démyélinisant

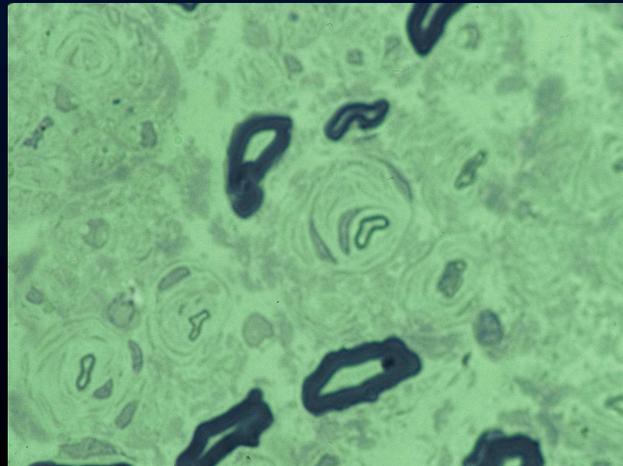
?

Axonal



Situations où la biopsie peut être utile ...

- Polyneuropathies « axonales » chroniques sensitivo-motrices, sans cause déterminée malgré bilan classique
- Atypies cliniques et/ou électrophysiologiques
- Mécanisme dysimmunitaire et/ou démyélinisant
- Thérapeutique active
- Techniques spécialisées (peu de laboratoire)



Situation E :

Contexte type polyneuropathie axonale chronique:
sans cause déterminée (bilan PN axonale chronique)

Mais 1 ou 2 atypies +++

ou

Cliniques :

- S jeune
- Notion de poussée ou rechutes
- Atteinte rapide des MS ou des segments proximaux
- Importance de l'atteinte motrice/sensitive
- Atteinte de la face ou du tronc
- Aréflexie diffuse
- Ataxie proprioceptive

EMG :

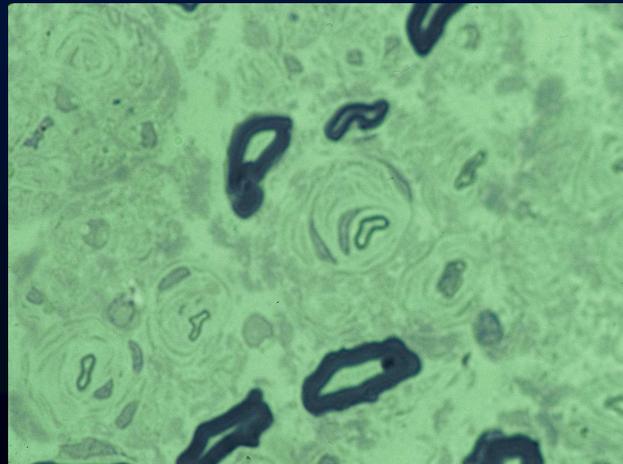
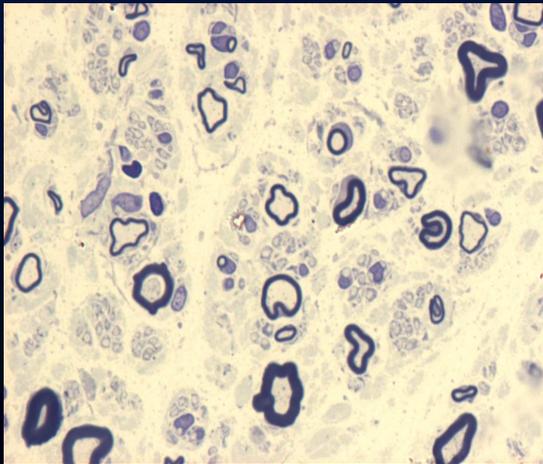
- 1 ou 2 paramètres de conduction altérés (ondes F)
- Déficit moteur sans baisse d'amplitude
- Atteinte sensitive plus marquée aux MS
- Contraste entre troubles sensitifs importants et des potentiels préservés

Poursuivre les investigations :
LCR, PES +/- IRM, biopsie

Situation où la biopsie nerveuse peut-être utile ...

- Polyneuropathies « axonales » chroniques sensitivo-motrices, sans cause déterminée malgré bilan classique
- Si Atypies cliniques et/ou électrophysiologiques
- Recherche de mécanisme dysimmunitaire et/ou démyélinisant
- Techniques spécialisées (peu de laboratoire)
- Thérapeutique active IgIV ou corticoïdes si
 - anomalies suffisantes...
 - Retentissement clinique +++

« Teasing »



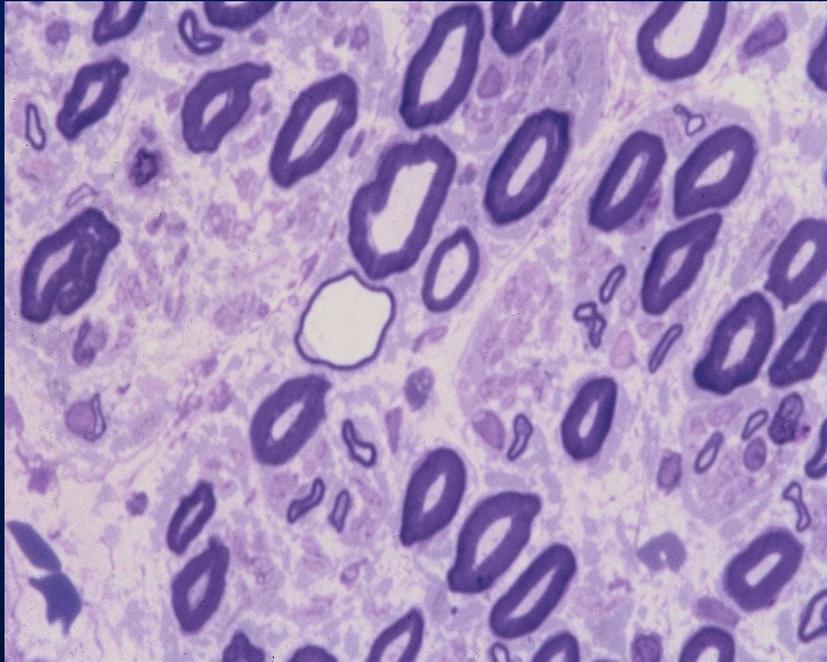
Coupes semi-fines



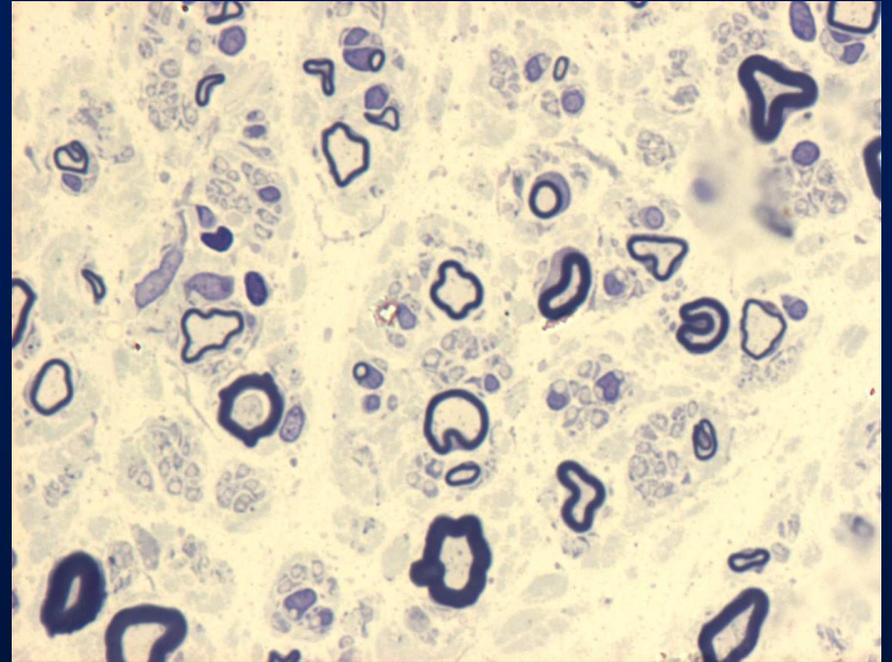
ou



ME



1 fibre hypomyélinisée



Nombreuses fibres
Hypomyélinisées.

Valeur du rapport G

Etude du nerf sensitif en ME



Fibre normale



Fibre hypomyélinisée

Etude du nerf sensitif en ME

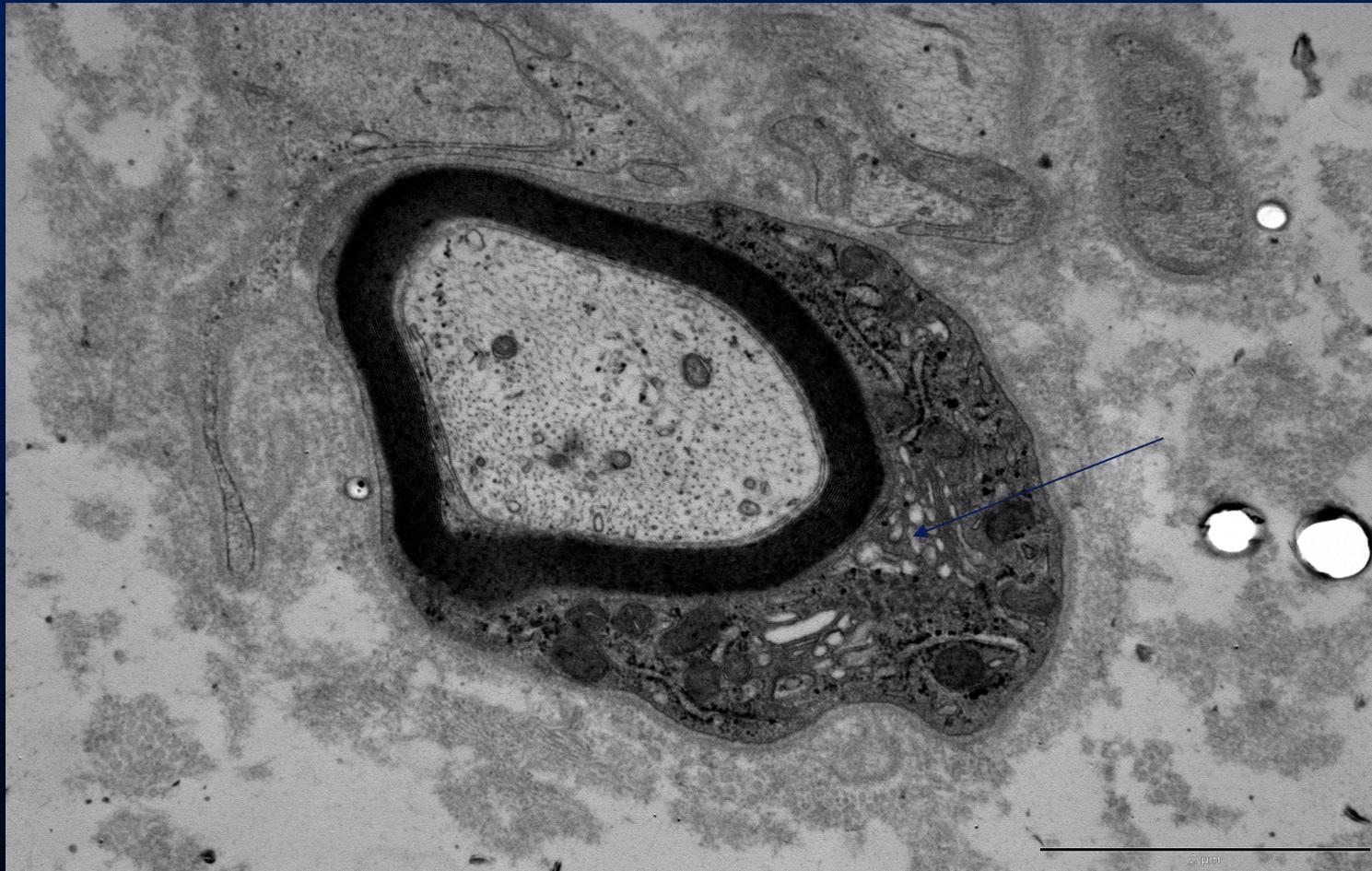


Fibre hypomyélinisée



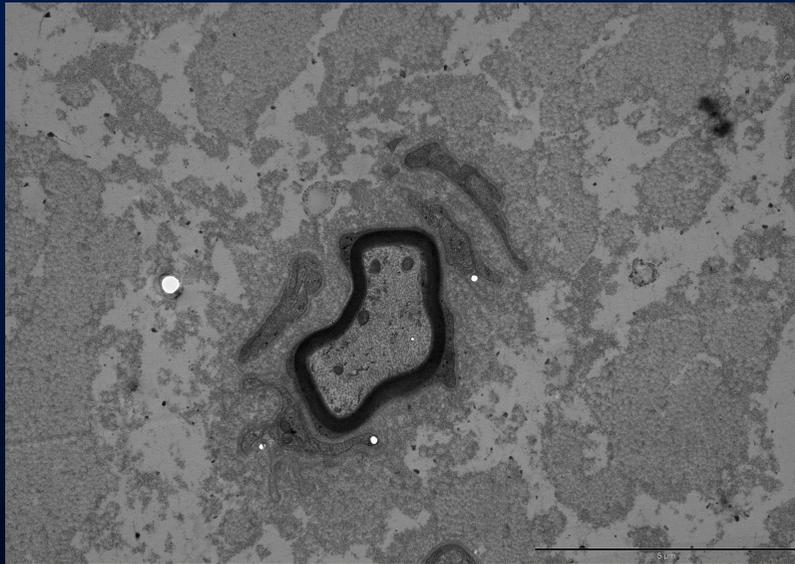
Fibre hypomyélinisée

Etude du nerf sensitif en ME

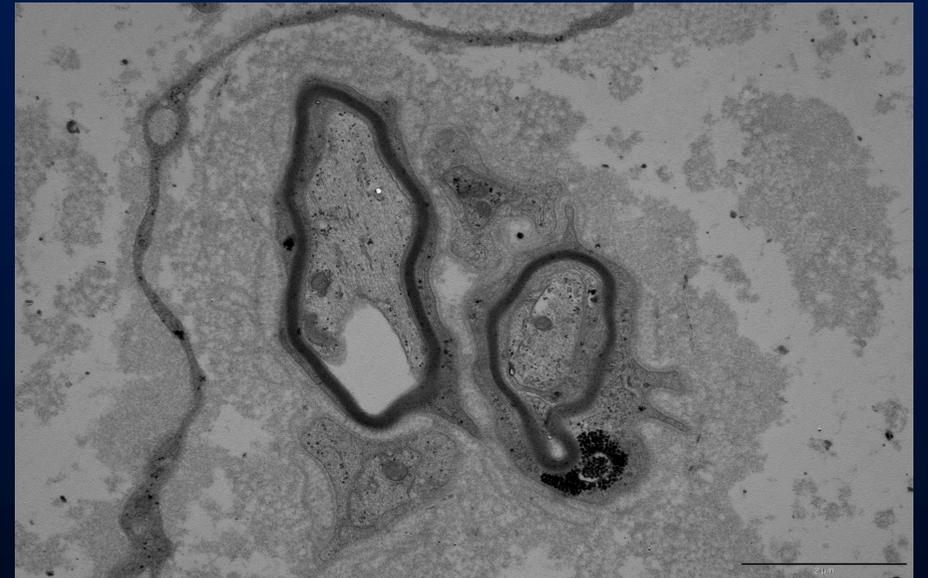


Prolifération de l'appareil de Golgi et RE : remyélinisation ??

Etude du nerf sensitif en ME



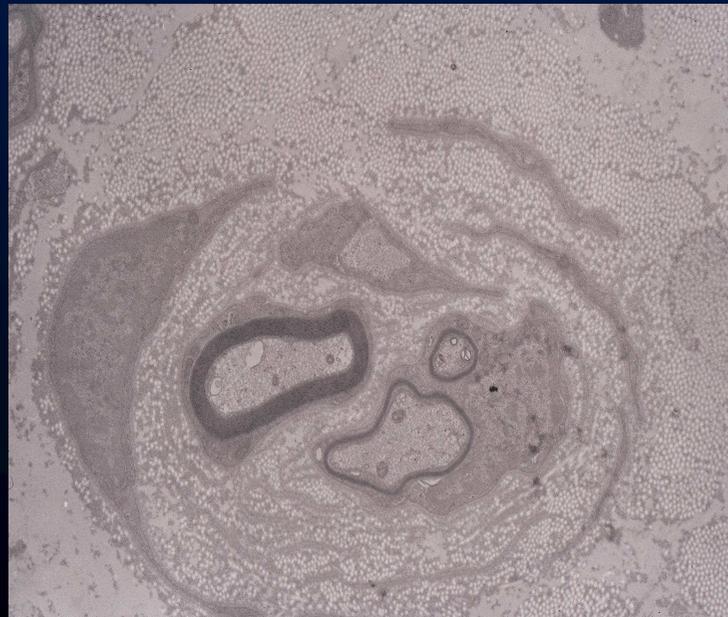
Fibre hypomyélinisée



Petit « cluster » de réinnervation



Ebauches
De
BO



BO
De
Grande
taille

Techniques indispensables

Teasing :

Centre compétent

Technique longue 3-4 h / biopsie

50 à 100 fibres dissociées(4 internodes)

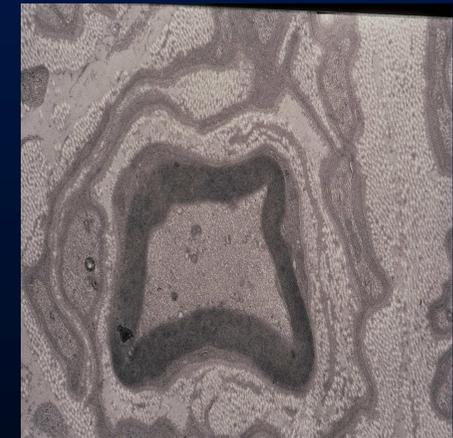


Microscopie électronique:

Centre et matériel

Expertise

10 à 20 grilles / cas ?



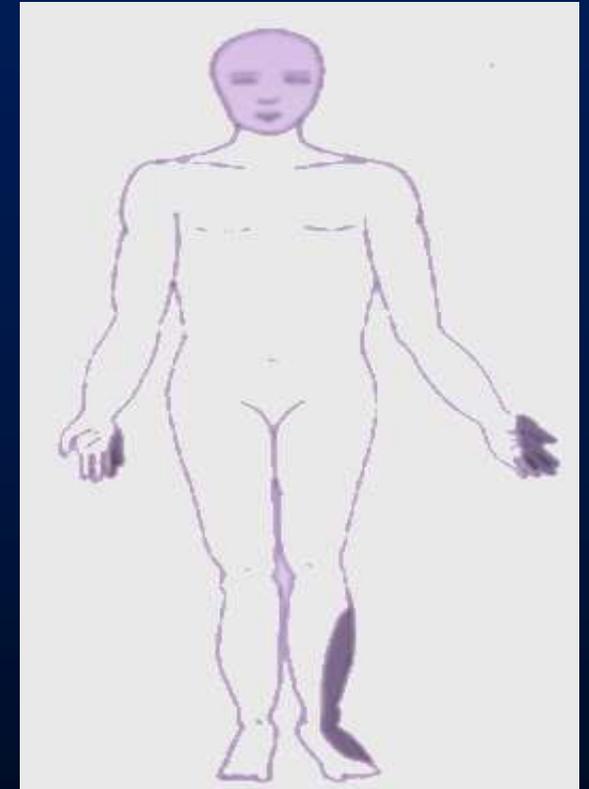
Critères à valider ?? Toujours ceux de AAN 91??

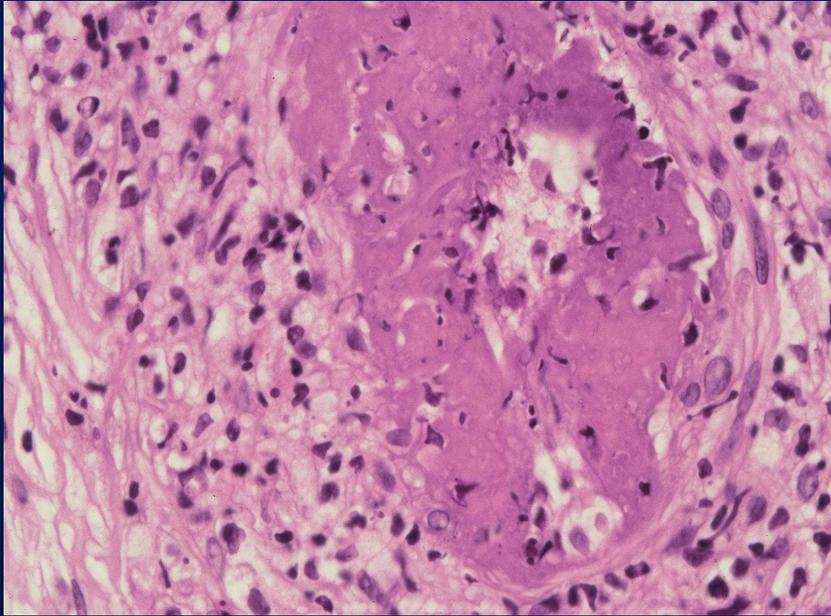
12 % de fibres démyélinisées

> 5 fibres ou BO

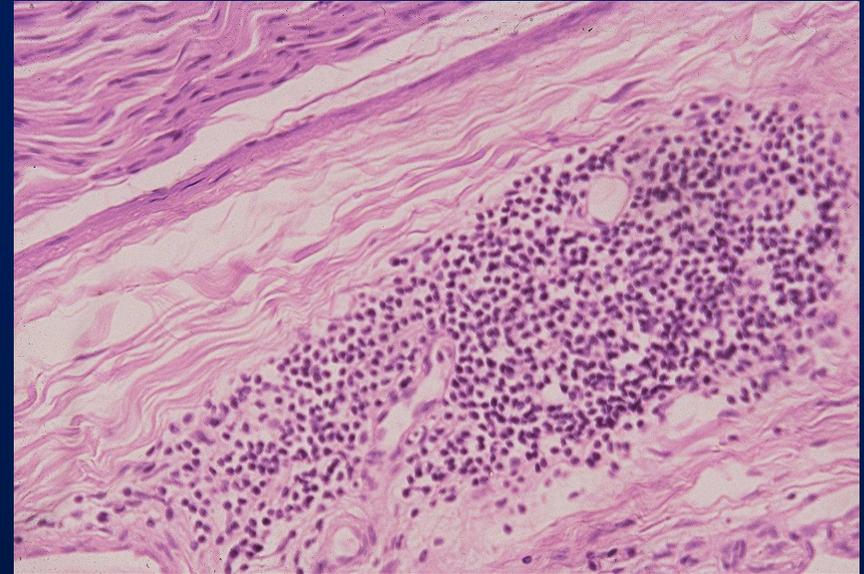
Situations où la biopsie est indispensable (1)

- Mono ou mono neuropathies multiples (**multinévrites**)
- **Aiguë** ou subaiguës (ischémie ...)
- **Douloureuses**, sensibles puis motrices
- Contexte fièvre, amaigrissement
- Signes **cutanés** : livédo, purpura
- Atteinte rénale , digestive
- Sd Inflammatoire biologique, **Hép C, VIH..**
- Maladie connue : **PR**, Lupus, Sd de Sjögren

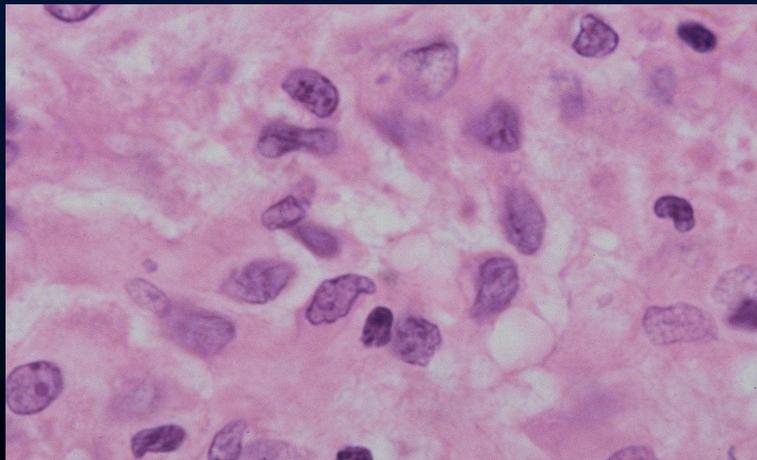




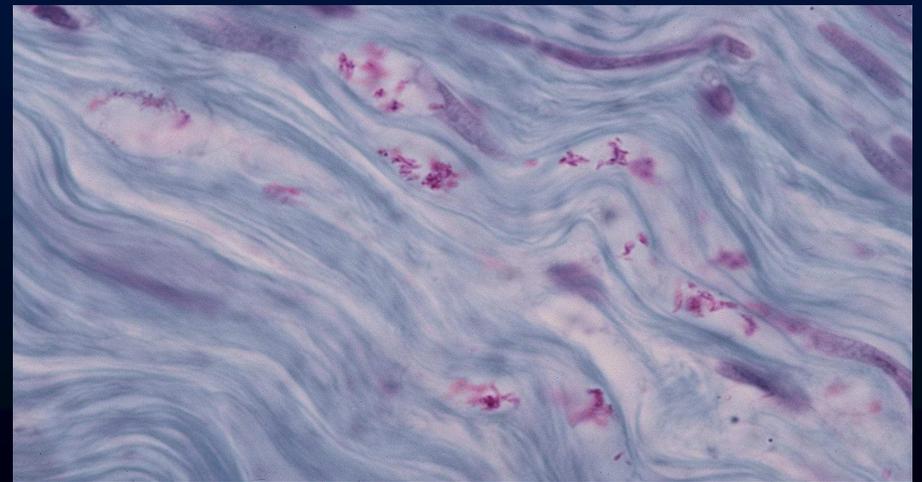
Vascularites



Lymphome



Sarcoidose



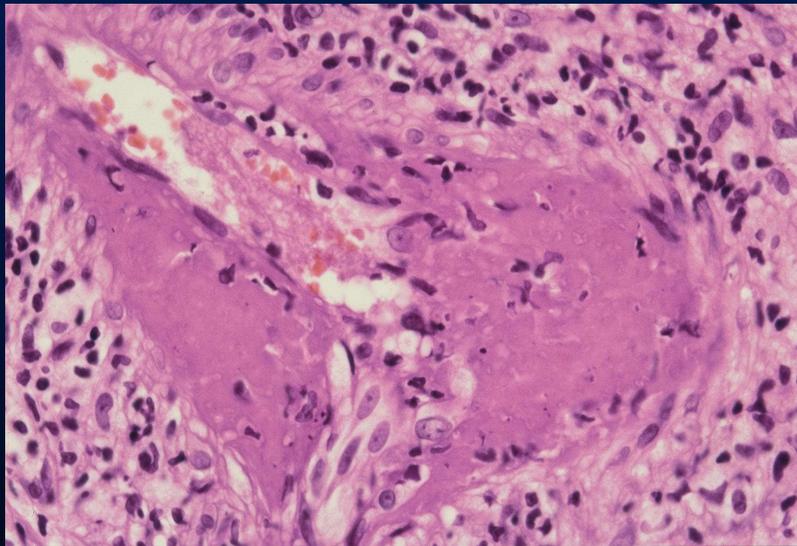
Lèpre

Situations où la biopsie est indispensable (2)

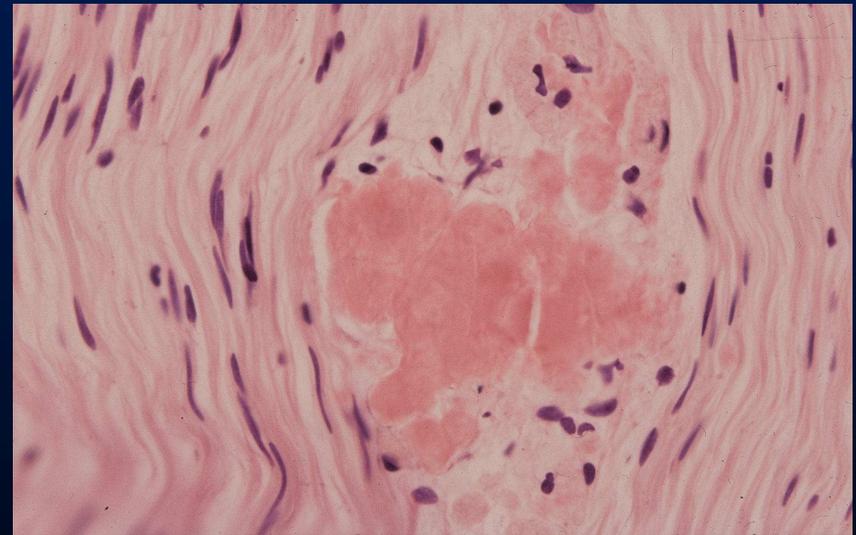
- Polyneuropathie distale symétrique
- Froide , sans signe extra neurologique
- Sans syndrome inflammatoire
- Sans cause retrouvée

Mais

- **Evolutive**
- **Aggravation nette en 6 mois +++**



Vascularite restreinte au nerf
périphérique



Amylose nerveuse

Coupes en paraffine: obtenues en 48 h

- Étude en microscopie optique, coloration standard HE, Trichrome de Masson, PAS, Rouge congo, Ziehl...
- Demander de nombreux niveaux de 8 à 12 au début, parfois plus, jusqu'à épuisement du bloc
- Technique de choix pour la recherche des pathologies interstitielles (vasculite, infiltrats inflammatoires ou lymphomateux, dépôts d'amylose, granulome, bacille de Hansen, etc.)
- Appréciation très difficile de la perte axonale ou des anomalies démyélinisantes
- Réalisation des études immunohistochimiques pour typer les infiltrats cellulaires avec les anticorps anti CD20 (Lymphocyte B), anti CD3 (Lymphocyte T), anti CD68 (macrophage activé)

Coupes semi-fines: obtenues en 8 jours

- Étude des fibres nerveuses, coloration par le bleu de Toluidine
- Microscopie optique
- Complément indispensable et qui doit être systématique des coupes en paraffine
- Quantification de la perte axonale, signes de dégénérescence axonale, faisceaux de régénération, anomalies des gaines de myélines (hypomyélinisée ou « tomacula »), bulbes d'ignons

Coupes ultra-fines: obtenues en 15 jours-1 mois

- Étude en microscopie électronique
- Analyse des zones très réduites du nerf
- Non systématiques et uniquement réalisées par des laboratoires très spécialisés
- Intérêt uniquement pour la recherche de neuropathie démyélinisante acquise ou héréditaire, et dans les maladies de surcharge

Étude en fibres dissociées ou « Teasing » : obtenues en 15 jours-1 mois

- Technique très difficile de réalisation, dans de très rares laboratoires
- Indication très restreinte (étude de recherche clinique ou cas très particulier)
- Détermine le caractère axonal ou démyélinisant de la neuropathie et son évolutivité (fibres en cours de démyélinisation ou de dégénérescence)
- Intérêt pour rechercher des zones de démyélinisations segmentaires ou des épaisissements focaux de myéline (« tomacula »)

Immunofluorescence sur fragment de nerf congelé

- Fragment congelé de petite taille, systématique mais utilisé seulement dans certaines situations
- Recherche de dépôts d'immunoglobuline et de chaîne légère, typage des dépôts d'amylose (chaîne légère ou TTR)
- Recherche de clonalité lymphocytaire par biologie moléculaire

Tableau 1. Techniques utilisées pour l'étude du nerf périphérique.

Biopsie nerveuse : conclusion

- Geste simple mais risques et séquelles
- Question précise avant
- Laboratoire de neuropathologie spécialisé
- A envisager rapidement +++ si
- Aiguë, douloureux et asymétrique
- Ou neuropathie évolutive sur 6 mois