



HAL
open science

Ganglionopathies : Revue de la littérature : Application des nouveaux critères diagnostiques sur la cohorte de patients du CHU de Rouen

Adèle Hérainval

► **To cite this version:**

Adèle Hérainval. Ganglionopathies : Revue de la littérature : Application des nouveaux critères diagnostiques sur la cohorte de patients du CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01449565

HAL Id: dumas-01449565

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01449565v1>

Submitted on 30 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université mixte de médecine et de pharmacie de ROUEN

Année 2016

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT DE SPECIALITE NEUROLOGIE

Par

Melle HERANVAL Adèle

Née le 20/09/1987 à ROUEN (76)

Présentée et soutenue publiquement le

20 octobre 2016

Ganglionopathies :
Revue de la littérature
Et

Application des nouveaux critères diagnostiques sur la cohorte de
patients du CHU de ROUEN

Président de jury : Pr David MALTETE

Directeur de thèse : Mme le Docteur Anne-Laure BEDAT-MILLET
(Praticien Attaché du service de neurophysiologie du CHU de ROUEN)

Membres du jury : Dr Nathalie CHASTAN, Pr Jacques WEBER, Dr Lucie
GUYANT MARECHAL

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mr le Professeur David MALTETE

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Vous m'aviez également fait l'honneur de diriger mon mémoire de DESC. Merci pour votre bienveillance tout au long de mon internat. Merci de m'intégrer à votre équipe pour ces deux prochaines années.

A Mme le Docteur Anne-Laure BEDAT MILLET

Merci de m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos encouragements et votre patience. Votre rigueur m'a permis d'apporter les améliorations essentielles aux différentes parties. J'ai également été très heureuse d'apprendre à vos côtés dans le service de Neurophysiologie.

A Mme le Dr Lucie GUYANT MARECHAL

Merci pour votre aide et vos remarques judicieuses qui m'ont permis de réaliser de précieuses corrections. Merci aussi pour votre présence tout au long de ce travail et de votre enseignement.

A Mr le Professeur WEBER

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils en neurophysiologie. Je suis honorée de pouvoir continuer ma formation dans votre service ces deux prochaines années.

A Mme le Docteur CHASTAN

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci de votre encadrement et de votre gentillesse.

Je souhaite remercier également :

Les Professeurs : Pr JOLY P., Pr THIBERVILLE, Pr MICHEL, Pr CUVELIER, Pr LEVESQUE, Pr VITTECOQ pour m'avoir permis d'accéder aux dossiers médicaux de leurs services respectifs.

Patrick MAGNIER pour avoir grandement contribué à mon apprentissage de l'ENMG malgré mon flot de questions peut être un peu stupides parfois. Merci d'avoir contribué à ce travail.

Dr Yannick ONNIENT pour toutes ses histoires, ses encouragements et son soutien.

Dr AHTOY pour son enseignement pratique, ses remarques judicieuses. Et oui : c'est toujours de ma faute!

Dr PETIT pour les pauses café du jeudi matin et pour sa gentillesse.

Dr COCHIN et Dr VASCHALDE pour leur accueil chaleureux parmi eux lors de mon semestre au Havre et pour les années à venir.

Pr GUILLIN, Dr RIGAUD, Dr ERALDI, Dr BOUGEROL pour m'avoir intégré à leurs équipes sans réserve.

Dr BOURRE, Dr BAGAN TRIQUENOT, Dr DELANGRE, Dr GUEGAN-MASSARDIER, Dr LAUBIER, Dr LEBAS, Dr LEFAUCHEUR, Dr OZKUL pour leur dévouement.

Merci aux infirmières, aides soignantes et agents des services hospitaliers des services pour leur sourire, leur bonne humeur et leur aide pendant ces quatre années.

Je dédie également ce travail

A ma mère Dominique pour tellement de choses qu'il n'y a absolument pas assez de place pour tout énumérer. Il est sûr que je ne serais pas là sans elle. Jusqu'au bout de mes études, elle aura dû supporter mon stress et mes foudres du petit-déjeuner. Une vie ne suffira pas à la remercier pour son amour.

A ma sœur Albane, Mathieu, à Coco l'asticot et Jojo qui ont rendu ces années palpitantes.

A mon frère Alexis et à Stéphanie qui ont toujours répondu présents.

A Claire, Céline et Jennifer rencontrées sur les bancs de l'amphithéâtre pour leur présence tout au long de nos études. Céline, nous allons enfin arrêter de passer nos week ends à la BU!

A Frezou, Annabelle, Claire, Olivier, Matthieu.

A Audrey, Sophie-Caroline, Lydian et Antoine pour ce partage d'intimité propre aux réanimateurs et leurs rires.

A Quentin et Paul qui ont pris le temps de répondre à mes différentes interrogations (même stupides) sur la psychiatrie et pour ces soirées à l'Enzo.

A mes coinernes de neurologie, enfin, qui ont partagé tous ces instants et surtout ont vécu les gardes de neurologies au CHU : Gülden, Lou, Laura et Elodie qui ont commencé en même temps que moi et aux autres : je n'oublierai pas l'amitié d'Isabelle, la bonne humeur de Julie et Jasmine, la tête matinale de Clémence.

Bref, je ne suis pas très douée pour les remerciements écrits mais sachez que je n'ai pas exprimé, ici, le quart de la gratitude que je ressens pour vous.

SOMMAIRE

1^{ère} Partie : Revue de la littérature

I/ Structure du ganglion rachidien postérieur.....	19
1) Anatomie.....	19
2) Histologie.....	22
a) Structure du nerf périphérique.....	22
b) La capsule ganglionnaire.....	23
c) Les neurones ganglionnaires.....	25
d) Les vaisseaux sanguins.....	28
II/ Physiopathologie.....	29
III/ Tableau clinique classique.....	33
1) Troubles proprioceptifs.....	33
2) Troubles de la sensibilité épicrotique et thermoalgique.....	34
3) Motricité.....	34
4) Atteinte au niveau des paires crâniennes.....	35
5) Système nerveux autonome.....	35
6) Installation et évolution.....	35
IV/ Eléctrophysiologie.....	37
1) ENMG.....	37
2) Réflexes du tronc cérébral.....	40
3) PES.....	41
4) Tests sensitifs quantitatifs.....	42
5) Réponses cutanées sympathiques.....	43
V/ Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	44
1) Anomalie au niveau de la moelle épinière.....	44
2) Autres anomalies.....	47

VI/ Analyses anatomopathologiques.....	50
1) Biopsie du ganglion rachidien postérieur.....	50
a) Techniques chirurgicales.....	50
b) Examen anatomopathologique.....	51
2) Biopsie du nerf périphérique.....	52
a) Technique et analyses anatomo-pathologiques.....	52
b) Résultats.....	55
c) Risques et limites.....	57
3) Biopsie cutanée.....	57
a) Techniques.....	58
b) Analyses anatomo-pathologiques.....	58
c) Résultats.....	59
d) Limites.....	62
VII/ Analyses du liquide céphalo-rachidien.....	63
VIII/ Etiologies et traitements.....	64
1) Ganglionopathies d'origine paranéoplasique.....	64
2) Maladies dysimmunitaires.....	67
a) Syndrome de Sjögren.....	67
b) Hépatite auto-immune.....	69
c) Maladie coeliaque.....	70
d) Autres.....	72
3) Causes toxiques.....	72
a) Agents chimiothérapeutiques.....	72
b) Antibiotiques.....	75
c) Vitamines.....	75
4) Métaboliques.....	77
5) Infections.....	78
6) Maladies héréditaires non métaboliques avec dégénérescence du DRG.....	79
a) Maladie de Friedreich.....	80
b) Cerebellar Ataxia,Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrom.....	81
c) FOSMN.....	82
d) HSAN.....	84

e) Maladie de Charcot-Marie-Tooth autosomique dominante de type 2B.....	86
f) Ganglionopathie, toux et RGO.....	86
7) Maladies métaboliques héréditaires avec dégénérescence du DRG.....	87
a) Mitochondriopathies par mutations du gène POLG.....	87
b) Maladies métaboliques héréditaires.....	90
b1- Ataxie par déficit en vitamine E.....	90
b2- Abêtalipoprotéïnémie.....	91
c) Troubles du métabolisme lipidique.....	92
c1- La maladie de Fabry.....	93
c2- La maladie de Tangier.....	94
8) Neuronopathie sensitive idiopathique	96
9) Cas particulier de la maladie de Kennedy	97
IX/ Diagnostics différentiels.....	100
1) Neuropathies démyélinisantes.....	100
2) Neuropathies axonales.....	101
X/ Détermination de critères diagnostiques.....	102

2^{ème} partie : Application des nouveaux critères diagnostiques sur la cohorte du CHU de ROUEN

I/ Objectifs.....	107
II/ Patients et méthodes.....	108
1) Sélection des patients.....	108
2) Données recueillies.....	108
a) Données cliniques.....	108
b) Données électroneuromyographiques.....	109
c) Examens complémentaires.....	109
d) Etiologies.....	110
3) Analyses.....	110
III/ Résultats.....	112
1) Caractéristiques.....	112

2) Etiologies.....	115
3) Bilan.....	117
4) Signes cliniques associés.....	117
5) Application des critères de Camdessanché à notre population.....	121
a) Caractéristiques cliniques.....	122
b) Données neurophysiologiques.	129
c) Etiologies.....	131
d) Signes associés.....	132
IV/ Discussion.....	136
VI/ Conclusion.....	146
Abréviations.....	147
Bibliographie.....	148

1ère partie : Revue de la littérature

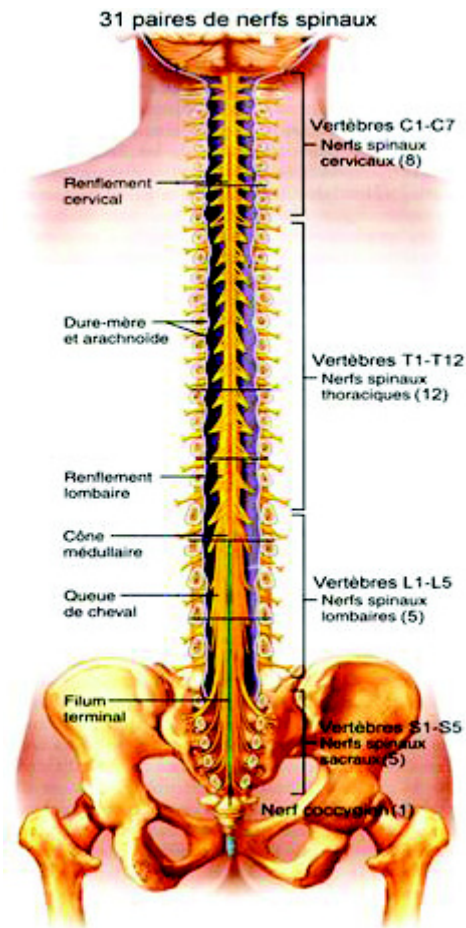
Les neuropathies sensitives (NNS) ou ganglionopathies sont caractérisées par l'atteinte des neurones sensitifs dans le ganglion rachidien postérieur et s'étendant parfois aux racines et aux nerfs dans certaines étiologies. Les NNS sont des pathologies du système nerveux rares et englobent plusieurs étiologies : origine paranéoplasique, infectieuse, dysimmunitaire, toxique, héréditaire et idiopathique.

I/ Structure du ganglion rachidien postérieur

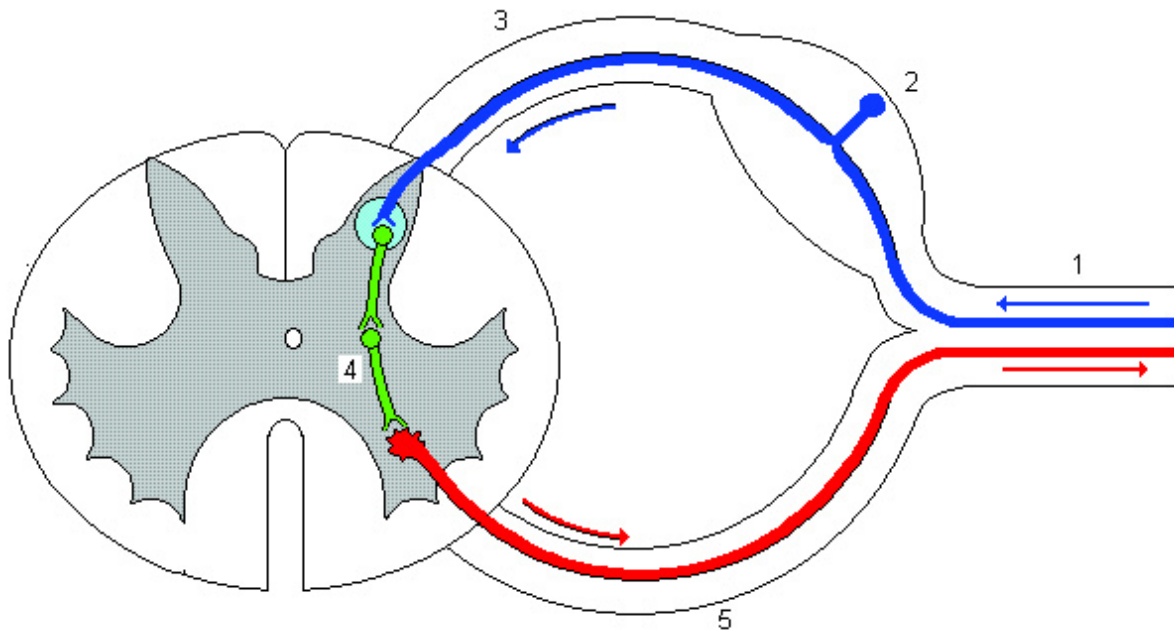
1) Anatomie

Le système nerveux périphérique permet de relier l'organisme à la moelle épinière et comprend les nerfs crâniens (12 paires) et les nerfs rachidiens (31 paires). Ces derniers sont formés par les axones des neurones sensitifs primaires, des motoneurones et des neurones végétatifs.

Chaque nerf rachidien est constitué par la réunion de la racine antérieure motrice de la moelle et de la racine postérieure sensitive comprenant le ganglion rachidien postérieur.



Formation du nerf rachidien



- 1 - Nerf Spinal (ou rachidien) - Nerf mixte 2 - Ganglion spinal 3 - Racine dorsale (sensitive)
4 - Inter - neurones (un ou plusieurs) 5 - racine ventrale (motrice)

Puis ces nerfs rachidiens sortent par les trous de conjugaison et se divisent tout de suite en 2 branches :

- La branche postérieure, mixte, qui reste métamérique, destinée aux muscles et à la peau de la partie postérieure du corps.
- La branche antérieure, mixte, qui reste métamérique en thoracique, mais s'anastomose en plexus aux étages cervicaux et lombaires.

Le corps cellulaire des neurones sensitifs est localisé dans le ganglion rachidien postérieur et ses projections afférentes et efférentes se détachent dans l'espace intraforaminal (Gwathney et al. 2015).

Les projections afférentes sont en relation avec des récepteurs sensoriels :

- Corpuscules de Meissner et disques de Merkel pour la sensibilité superficielle
- Corpuscules de Pacini pour la sensibilité profonde (pression)
- Corpuscules de Ruffini pour la sensibilité thermique au chaud
- Bulbes de Krause pour la sensibilité thermique au froid
- Terminaisons libres pour la douleur

Les projections efférentes des axones entrent dans le système nerveux central et se terminent au niveau des neurones sensoriels secondaires associés aux circuits réflexes, cérébelleux et lemniscal notamment par les cordons postérieurs formés par le faisceau de Goll (relais au 2^{ème} neurone dans le noyau gracile) et le faisceau de Burdach (relais au 2^{ème} neurone dans le noyau cunéiforme).

2) Histologie

a) Structure du nerf périphérique

Le nerf périphérique est constitué d'axones myélinisés et amyéliniques, de tissu conjonctif et de vaisseaux sanguins, les vasa nervorum. Le tissu conjonctif du système nerveux périphérique a un rôle de soutien et contient deux types de cellules : les cellules de Schwann, équivalentes des oligodendrocytes du système nerveux central, et les cellules satellites, entourant les corps cellulaires des neurones dans les ganglions sensoriels et autonomes.

Les axones amyéliniques sont entourés par le cytoplasme des cellules de Schwann. Celles-ci produisent les feuilletts myéliniques, enveloppant de façon individuelle chaque axone myélinisé, et entrecoupés par les nœuds de Ranvier.

Les fibres nerveuses périphériques, myélinisées et amyéliniques se regroupent en fascicules (ou faisceaux). Chaque fascicule est limité par son périnèvre. A l'intérieur de chaque fascicule, entre les fibres nerveuses, se trouve l'endonèvre. L'ensemble des fascicules est maintenu par l'épinèvre.

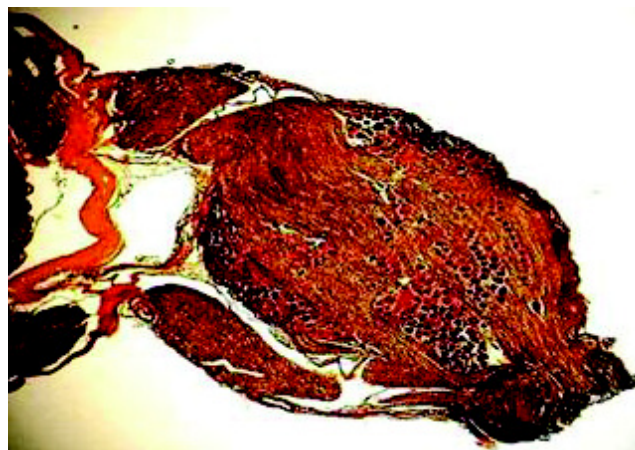
L'endonèvre, tissu conjonctif lâche, comporte des fibroblastes dispersés, quelques mastocytes et de nombreuses microfibrilles de collagène orientées longitudinalement. Il contient de nombreux capillaires sanguins (de type continu), dont l'endothélium est le siège d'une barrière entre le sang et les fibres nerveuses périphériques analogue à la barrière hémato-encéphalique du système nerveux central. En effet, les capillaires de l'endonèvre dérivent des vasa vasorum et sont bordés par des cellules endothéliales continues unies par des jonctions serrées (Kierszenbaum, édition De Boeck 2006).

L'épinèvre est le tissu conjonctif dense qui enveloppe le tronc nerveux et réunit ses différents fascicules. Il est fait de fibroblastes et de faisceaux de microfibrilles de collagène; il contient un nombre variable d'adipocytes et de nombreux vaisseaux sanguins (vasa nervorum).

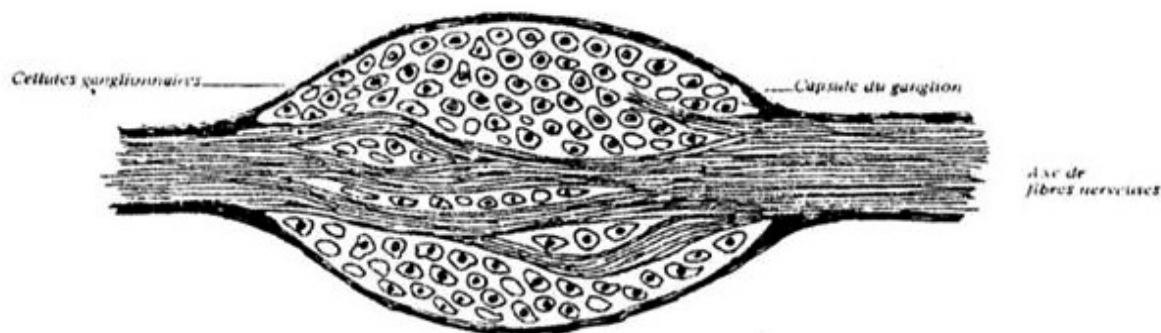
Chaque fascicule nerveux est entouré par le périnèvre formé par plusieurs couches de cellules périneurales aplaties, solidarisées par des jonctions intercellulaires, et revêtues par une membrane basale, disposées concentriquement et séparées les unes des autres par quelques microfibrilles de collagène le plus souvent longitudinales. Ces jonctions serrées forment une barrière sang-nerf.

b) La capsule ganglionnaire

Les ganglions sensoriels des racines nerveuses spinales postérieures et des troncs crâniens trijumeau, facial, glosso-pharyngien et vague ont une organisation identique (Waggener et al.). Une capsule de tissu conjonctif, représentant la continuité de l'épinèvre et de la dure-mère, entoure chaque ganglion.



LE GANGLION RACHIDIEN



SCHEMA THEORIQUE DE L'ORGANISATION GENERALE

Dans une étude histologique sur les ganglions spinaux de lapins adultes, Wyburn et al. ont décrit la présence d'une "gaine" de cellules satellites entourant étroitement chaque cellule nerveuse ganglionnaire. Cette gaine est délimitée, de façon externe, par une double membrane, la plus externe étant une membrane basale. Sur sa face médiane, la gaine est séparée par le corps cellulaire nerveux par une double membrane également. Immédiatement à l'extérieur de la gaine, se trouvent des cellules de Schwann entourant des axones non myélinisés qui sont plus ou moins enroulés autour de la gaine. Gaine et cellules de Schwann sont étroitement liées, ce qui rend difficile voire impossible la distinction des deux. Pourtant, elles sont séparées par deux doubles membranes : celle de la gaine précédemment décrite et celle de la cellule de Schwann reposant sur une deuxième membrane basale. Les cellules de Schwann ne sont cependant pas continues sur la surface de la gaine et certaines parties découvrent la gaine de cellules satellites.

A la jonction entre le corps cellulaire et son prolongement, la gaine forme un col. Par la suite, celui-ci gagne ses propres cellules de Schwann.

La dure-mère, qui est séparée du périoste par l'espace épidual dans le canal vertébral, pénètre au niveau de chaque métamère dans le foramen intervertébral autour des racines spinales et du ganglion spinal. Mc Cabe et al. ont étudié le lien entre le ganglion rachidien

postérieur et les méninges chez le rat et ont décrit que la duremère est continue avec l'épinèvre au niveau du ganglion rachidien postérieur. De la même manière que pour le nerf périphérique, les cellules de Schwann entourant la gaine de cellules satellites et contenant des axones non myélinisés forment l'endonèvre avec les autres cellules constitutives. Le périnèvre occupe sa place habituelle : il maintient sa position profonde sous le continuum épinèvre-duremère qui forme un tissu conjonctif dense : la capsule ganglionnaire.

Au niveau du canal vertébral, l'arachnoïde est appliquée contre la face axiale de la dure-mère (l'espace les séparant est virtuel et n'apparaît que dans des circonstances pathologiques). Comme la dure-mère, elle se prolonge dans les espaces intervertébraux autour des racines spinales, du ganglion spinal et du segment proximal du nerf spinal.

Le vaisseau le plus proche est extracapsulaire et les substances nutritives doivent diffuser à travers les éléments du tissu conjonctif.

c) Les neurones ganglionnaires

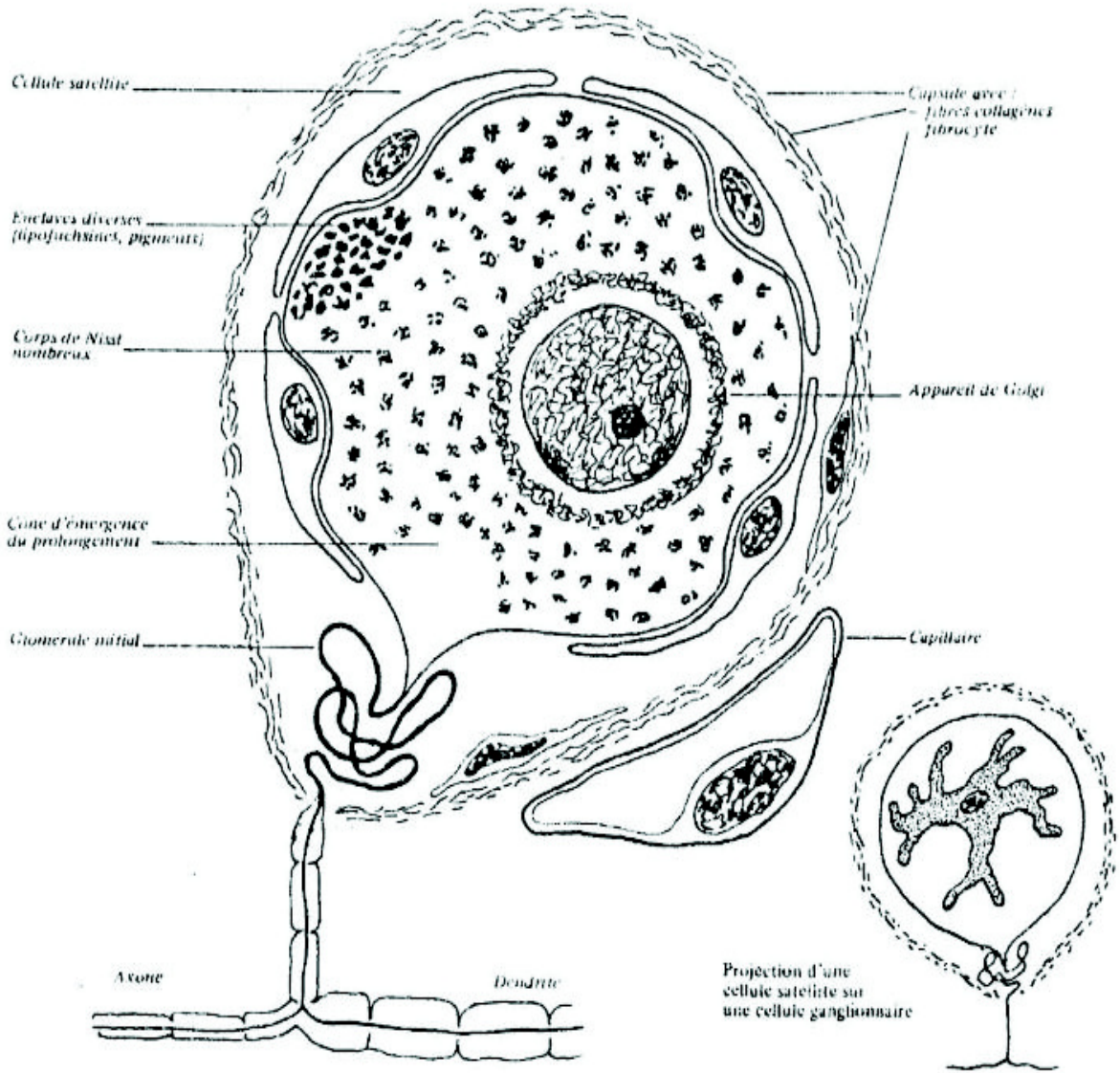
Les neurones ganglionnaires sont de type pseudo-unipolaire avec un seul prolongement non myélinisé naissant de chaque corps cellulaire. Ce court prolongement se sépare en une branche périphérique et en une branche centrale. La branche périphérique gagne le nerf périphérique et constitue une terminaison nerveuse sensorielle somatique ou viscérale en formant des dendrites. La branche centrale gagne la racine rachidienne postérieure et pénètre dans la moelle épinière. Le corps cellulaire du neurone est entouré d'une couche de cellules satellites aplaties, identiques aux cellules de Schwann et en continuité avec elles, entourant les prolongements central et périphérique de chaque neurone (Kierszenbaum).

Le neurone ganglionnaire se distingue du corps cellulaire des autres cellules nerveuses par l'absence de toute synapse à sa surface.

Il existe trois types de cellules ganglionnaires, caractérisées par leur taille et leur constitution.

Elles assurent des fonctions différentes :

- Les grandes cellules (75 à 100 μ) dont les axones sont fortement myélinisés et véhiculent les influx proprioceptifs et les influx somesthésiques tactiles. Elles sont plus nombreuses que les cellules de petite taille. Blair et al. ont mis en évidence que la proportion de ces cellules par rapport aux autres variait cependant au sein des différents niveaux spinaux chez le chat. Les colorations à l'acide osmique, à la toluidine et argentique teintent ces cellules dans une tonalité pâle.
- Les cellules de taille moyenne à axone myélinisé véhiculent les influx somesthésiques thermiques. Elles ont une forme multiangulaire et des indentations qui sont occupées par des cellules satellites. Les colorations teintent ces cellules de façon plus sombre (Blair et al.).
- Les neurones dont les corps cellulaires sont les plus petits, à axone entièrement amyélinique, véhiculent les influx somesthésiques douloureux. Ils font également partie du groupe des cellules pâles.



GRANDE CELLULE EN T.

d) Les vaisseaux sanguins

La vulnérabilité des ganglions rachidiens postérieurs à certaines pathologies est expliquée dans la littérature par la perméabilité des vaisseaux sanguins associés, qui n'offrent donc plus une barrière hémato-encéphalique fonctionnelle. En effet, il a été démontré une fuite de multiples marqueurs venant des vaisseaux sanguins dans les DRG (Dorsal Root Ganglia) et cela dans diverses espèces (Jacobs et al.). Cette fuite de substance explique que les cellules ganglionnaires sont exposées à l'environnement différemment du système nerveux central duquel ces substances seront totalement exclues.

Jacob et al. ont démontré l'extravasation de peroxydase de raifort dans l'espace extracellulaire du DRG et du ganglion du V, plutôt en situation périphérique qu'au centre, 2 minutes après injection à 20 rats. Au bout de 5 minutes, le traceur avait pénétré le périnèvre, les espaces périaxonaux et l'espace entre les cellules satellites et la cellule ganglionnaire et les espaces entre les cellules satellites. Les cellules ganglionnaires ne contenaient jamais le traceur. Une réaction macrophagique apparaissait ensuite rapidement et éliminait presque complètement le traceur de l'espace extracellulaire en 2 à 3 heures. L'examen microscopique a mis en évidence des vaisseaux sanguins fenêtrés, avec et sans diaphragme, au sein du ganglion. Ces données suggèrent que le passage des différentes substances venant des vaisseaux sanguins serait principalement dû à cette caractéristique. La réaction cellulaire en résultant pourrait être à l'origine de la dégénérescence du DRG.

II/ Physiopathologie

Nos connaissances en ce qui concerne la physiopathologie des neuropathies sensitives viennent largement de la mise en évidence des anticorps anti-Hu associés aux ganglionopathies paranéoplasiques. Etant donné que la physiopathologie dans un contexte de chimiothérapie ou d'intoxication à la vitamine B6 diffère considérablement, elles seront discutées séparément par la suite.

L'hypothèse actuelle est que les troubles paranéoplasiques résultent d'une réaction immune dirigée contre le cancer qui, lui-même, exprime des protéines neuronales ou des antigènes croisés. Les anticorps onconeuronaux induisent une inflammation à médiation cellulaire des neurones et des axones, qui a pour résultat les troubles neurologiques paranéoplasiques. Les deux anticorps associés aux neuropathies sensitives et communément retrouvés dans les cancers pulmonaires à petites cellules sont les anticorps anti Hu, aussi connus sous le terme "antineuronal nuclear antibody de type 1" ANNA-1, et les anticorps anti CRMP-5 (ou anti CV2).

La famille de protéine Hu comporte : HuD (dont le nom officiel est ELAV-like neuron-specific RNA binding protein 4, ELAVL4), HuC (ELAV-like neuron-specific RNA binding protein 3, ELAVL3) et enfin la protéine HuB (ELAV-like neuron-specific RNA binding protein 2, ELAVL2). Elles sont exprimées massivement durant l'embryogénèse pour leur rôle de protéines liées à l'ARNm (RNAm binding protein). Elles ont un rôle architectural dans l'enroulement /déroulement de l'ADN et dans l'initiation et la réplication de l'ADN. Ces protéines ne sont pas spécifiques d'une séquence d'ADN. En temps normal, l'expression de Hu est retrouvée de façon importante en immunoréactivité dans les tissus nerveux centraux et périphériques. Tous les neurones testés ont réagi avec les anticorps anti Hu dans l'analyse de Dalmau et al. (1992). Cette concentration prédomine dans les noyaux,

épargnant le nucléole et est moins importante au niveau du cytoplasme. Hu est également exprimée dans les cellules neuro-endocrines.

Dans des études histologiques sur le ganglion rachidien postérieur, il a été mis en évidence que les cellules satellites du ganglion rachidien postérieur exprimait les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 et de type 2. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est, en immunologie, un système de reconnaissance du soi. Les molécules du CMH sont à la surface des cellules présentatrices de l'antigène qui assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et ou des macrophages afin de les activer. Contrairement au complexe majeur d'histocompatibilité de type II qui est retrouvé à la surface de cellules immunitaires telles que cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B activés, le CMH de type I est exprimé par toutes les cellules nucléées de l'organisme sauf les cellules germinales. Graus et al (1990) ont étudiés 19 patients sans maladie neurologique : 11 patients avec un cancer, six décédés à cause d'une pathologie cardiaque, 2 décédés de septicémie. Les résultats étaient similaires pour tous les patients quel que soit l'âge et la maladie sous-jacente. Le CMH de type I était retrouvé dans les cellules endothéliales et les cellules satellites. En ce qui concerne les ganglions rachidiens postérieurs, il y avait une faible immunoréactivité au CMH de type I dans les cytoplasmes de quelques neurones seulement. Au contraire, le CMH de type II n'était mis en évidence que pour les cellules endothéliales et les cellules satellites. Braun et al. (1993) ont retrouvé des résultats similaires chez le rat en précisant que la réactivité était plus importante dans la région périphérique du ganglion que dans sa portion centrale.

En ce qui concerne les cancers, Dalmau et al. (1992) ont étudié l'expression de Hu dans 115 tumeurs de type varié. Tous les cancers pulmonaires à petites cellules (16/16) exprimaient Hu. Un seul cancer pulmonaire non à petites cellules sur 25 et un seul cancer à petites cellules non pulmonaire sur trois l'exprimaient. Douze autres tumeurs sur 75 autres que les

précédentes exprimaient Hu (neuroblastome, mélanome, sarcome, adénocarcinome de prostate et tumeur de Merkel).

Plusieurs études ont démontré l'importance du CMH dans la régulation de la réponse immunitaire anti-tumorale. Dalmau et al. (1995) ont étudié 109 patients souffrant d'un neuroblastome (NB) et 26 patients souffrant d'un cancer pulmonaire à petites cellules (SCLC). Sur 50 biopsies de neuroblastomes, 39 patients du groupe NB (78%) exprimaient Hu tandis que les 26 biopsies de cancer pulmonaires à petites cellules l'exprimaient toutes. Ces résultats n'étaient pas corrélés à la présence d'anticorps anti-Hu. En effet seuls quatre patients NB étaient séropositifs pour les anticorps anti Hu. L'expression du CMH a été étudiée sur 24 neuroblastomes dont ceux avec les anticorps positifs. Le CMH de type II était absent dans toutes les biopsies. Le CMH de type I était présent dans trois prélèvements dont deux qui provenaient des quatre patients séropositifs. Parmi les 15 SCLC avec encéphalomyélite paranéoplasique/neuronopathie sensitive étudiées, 13 exprimaient le CMH de type I et 6 exprimaient le CMH de type II. Au contraire, sur les 11 SCLC sans syndrome paranéoplasique, seuls quatre exprimaient le CMH de type I de façon très faible et aucun ne présentait le CMH de type II. Au total, 17 des 20 tumeurs de patients séropositifs exprimaient Hu et le CMH de type I. Ainsi, il semble exister une corrélation entre CMH de type I et protéine Hu et le développement de la réponse immunitaire anti Hu puisque 17 sur les 20 tumeurs séropositives exprimaient Hu et CMH type I alors que quatre des 30 tumeurs de patients séronégatifs les exprimaient. Ces résultats mettent en évidence une réponse immunitaire cytotoxique médiée par les cellules T et déclenchée par la tumeur dans les ganglionopathies plutôt qu'une réponse humorale anti-Hu précédemment évoquée.

Lors de cette réponse immunitaire médiée par les cellules T, les lymphocytes cytotoxiques T CD8 se déplacent à travers les neurones par la reconnaissance des complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I. Les patients souffrant d'un cancer pulmonaire à petites cellules avec un syndrome anti-Hu présentaient une accumulation de cellules T helper CD45RO+ et HLA-DR+ CD4+ dans le sang (Benyahia et al. 1999).

La voie par laquelle les anticorps anti-Hu réagissent aux antigènes intracellulaires est encore en cours d'investigation. Ils semblent être internalisés par les neurones et la liaison aux composants internes provoque la mort cellulaire et la prolifération des cellules satellites. Les dépôts intraneuronaux d'IgG et les anticorps anti-Hu ont été identifiés au sein du ganglion dorsal postérieur dans des études post-mortem. Au contraire, aucun dépôt de complément n'a été mis en évidence et quelques rares cellules natural killer ont été détectées.

Parmi la famille de protéine Hu, HuD est plus fréquemment exprimé par les cancers pulmonaires à petites cellules et est par conséquent suspecté être l'initiateur de la réponse auto-immune.

III/ Tableau clinique classique

Les tableaux cliniques des neuropathies sensitives dépendent du type de neurone impliqué. Les neurones de grande taille transmettent les informations proprioceptives, et leur atteinte provoque instabilité à la marche et ataxie dominante ainsi le tableau clinique. Celle des neurones de moyenne et petite taille induit des symptômes sensitifs positifs tels que douleur, hyperesthésie, allodynie, paresthésies.

1) Troubles proprioceptifs

L'instabilité à la marche est le premier signe pour la plupart des patients et progresse vers une ataxie ce qui doit amener le clinicien à évoquer le ganglion dorsal postérieur comme le site primaire de la maladie. L'ataxie précoce ainsi que la positivité du signe de Romberg sont expliqués par l'implication des fibres afférentes qui transmettent les informations proprioceptive des membres et du tronc. Cependant cela n'est pas spécifique des ganglionopathies. En effet, les neuropathies sensitives doivent être suspectées quel que soit leur mécanisme.

De même, la perte de la proprioception affecte le sens de position, la vibration au diapason et la reconnaissance des objets ainsi que les réflexes myotatiques qui sont abolis.

Lorsque la perte de la proprioception est sévère, la réalisation des gestes peut être extrêmement perturbée sans le contrôle de la vue. Le patient peut alors manifester des mouvements pseudoathétosiques des doigts et des orteils. La marche et même la station debout peuvent devenir impossibles. Il s'agit de la principale cause d'invalidité dans la ganglionopathie.

2) Troubles de la sensibilité épicrotique et thermoalgique

En ce qui concerne l'atteinte des petites et moyennes cellules, les troubles sensitifs peuvent débuter de manière multifocale et asymétrique puis devenir diffus touchant l'ensemble des téguments, y compris ceux du tronc mais aussi ceux de la face par atteinte du ganglion trigéminal. Les symptômes comprennent engourdissements, altération de la sensibilité mais aussi les signes sensitifs positifs que sont : picotements, paresthésies, dysesthésies, allodynie et douleur. Celle-ci est d'ailleurs décrite comme lancinante ou comme une brûlure et peut être sévère.

La présentation asymétrique et multifocale, causée par l'atteinte simultanée des courts et longs axones, a fait naître la notion de tableau de dénervation non longueur dépendant (Sheikh et al.). Cela permet de faire une distinction avec les neuropathies axonales qui sont caractérisées par un gradient de perte sensitive distale sur proximale.

Fréquemment, les membres supérieurs sont plus sévèrement touchés que les membres inférieurs.

3) Motricité

La force est habituellement préservée bien que cela ne soit pas forcément évident lors de l'examen, car le patient présente des difficultés à générer un effort soutenu du fait d'une incapacité à maintenir un tonus moteur continu et une contraction musculaire. Cet élément est aggravé en l'absence de contrôle visuel. D'autre part, certains patients décrivent souvent leur ataxie comme une "faiblesse" sans qu'une vraie faiblesse musculaire ne soit présente. Ainsi, Dalakas et al. n'ont retrouvé une faiblesse modérée de la dorsiflexion du pied que chez un patient sur les 15 (6,66%).

Les réflexes ostéotendineux sont souvent abolis.

4) Atteinte au niveau des paires crâniennes

Au niveau de la face, il a également été rapporté la présence d'un nystagmus, probablement dû à une désafférentation proprioceptive soit des muscles oculomoteurs, soit du système vestibulaire. Ainsi, Lauria et al. (2000) décrivent un nystagmus avec un réflexe vestibulaire altéré chez trois patients sur 29 souffrant de neuropathie sensitive chronique (10,3%). De plus, Dalakas et al. rapportent sur leur cohorte de 15 patients atteints de ganglionopathies idiopathiques, deux cas de paralysie de la verticalité pour le regard vers le haut (13,3%), un cas d'atrophie otique inexplicée (6,6%) et une altération du goût (6,6%).

5) Système nerveux autonome

Enfin, le système nerveux autonome peut également être atteint par lésion du nerf post-ganglionnaire. Ainsi, dans les pathologies dysimmunitaires et paranéoplasiques, une dysautonomie est courante et se caractérise par une pupille d'Addie, une hypotension orthostatique, un dysfonctionnement sexuel, des troubles gastro-intestinaux pouvant aller jusqu'à une pseudo-occlusion. Dans une étude concernant les anomalies neurophysiologiques retrouvées dans les neuropathies sensibles, Lauria et al. (2003) ont rapporté que huit patients sur les 29 examinés (27,6%) ont présenté des troubles du système nerveux autonome (pupille d'Addie, syndrome de Claude Bernard Horner et pseudo-occlusion intestinale).

6) Installation et évolution

L'installation est habituellement subaiguë dans les ganglionopathies paranéoplasiques, dysimmunitaires, toxiques et post infectieuses.

Cependant, chez certains patients, l'évolution est communément indolente et progresse lentement et de façon limitée sur la perte sensitive jusqu'à une stabilisation des troubles,

mimant une polyneuropathie sensitive axonale dont la distinction est difficile (Sghirlanzoni et al.).

Il a également été décrit de rares cas de neuropathies sensibles d'installation aiguë. En effet, Serman et al. rapportent trois cas de ganglionopathies post administration d'antibiotiques dont deux patients qui n'ont pas eu d'amélioration de leur déficit par la suite.

Dans la littérature, il est décrit qu'après l'installation des symptômes, la détérioration clinique est minime lors du suivi pour beaucoup de patients. Ainsi l'activité quotidienne n'est pas altérée de façon significative par rapport à la première observation (Lauria et al. 2003). Il semble que les troubles constatés lors de l'installation de la maladie s'aggravent de façon négligeable par la suite, sans nouveau retentissement sur la vie quotidienne que celui déjà existant.

Le retentissement peut être majeur et résulter en une altération fonctionnelle importante. Dans l'étude de Dalakas et al. sur 15 ganglionopathies idiopathiques, 11 sujets étaient confinés en chaise roulante (73,3%) et quatre avaient besoin de cannes et d'aide pour les gestes de la vie quotidienne.

Initialement, Asbury et al (1987) différencie axonopathie et neuropathie par la possibilité de récupération dans le premier cas contrairement aux ganglionopathies. Par la suite, cela a été infirmé dans certaines étiologies. Il n'existe pas de recommandation en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique (immunoglobulines polyvalentes, corticothérapie, échanges plasmatiques, immunosuppresseurs) puisque seuls quelques cas isolés d'amélioration (Windebank et al. 1990, Griffin et al 1990) ont été rapporté contrairement à la grande majorité (Dalakas et al. 1986). Nous préciserons ces données dans le chapitre « étiologies et traitements ».

IV/ Electrophysiologie

1) ENMG

Les examens électrophysiologiques de routine sont importants pour le diagnostic d'une ganglionopathie (Sheikh et al.) qui doit être différenciée des neuropathies communes du fait de son association fréquente avec une pathologie néoplasique ou dysimmunitaire. Ainsi, dans une étude récente ayant pour but d'établir des critères diagnostiques validés, Camdessanché et al. ont recruté 78 patients présentant une neuronopathie sensitive. Parmi eux, l'étiologie retrouvée était paranéoplasique pour 33 sujets (42,3%) et dysimmunitaire pour 11 (14%).

Les différentes études réalisées établissent que le tableau principal consiste en une diminution diffuse, non longueur-dépendante, de l'amplitude des potentiels d'action nerveux sensitifs voire une absence de ceux-ci et cela y compris chez les patients présentant une symptomatologie asymétrique ou multifocale. Lauria et al. ont réalisé une étude descriptive des résultats neurophysiologiques chez 29 patients atteints d'une ganglionopathie progressive chronique. Tous les sujets présentaient ces anomalies électriques et plus particulièrement, une disparition des Potentiels d'Action Nerveuse Sensitifs ou PANS aux membres inférieurs ou aux membres supérieurs chez plus de 50% d'entre eux. De plus, l'amplitude moyenne aux membres supérieurs n'était pas significativement différente de celle des membres inférieurs malgré des chiffres plus élevés aux membres inférieurs : amplitudes supérieures à 10 μ V au niveau des nerfs suraux et inférieures à 10 μ V au niveau des nerfs radiaux, médians et ulnaires. Ainsi la réduction des amplitudes est proportionnelle sur les réponses distales (médiann, cubital/saphène externe et musculo-cutané) et proximales (radial, brachial cutané interne, musculo-cutané/fémoro-cutané) déterminant une atteinte non longueur-dépendante. Cela permet de différencier une ganglionopathie du tableau de dying-back commun aux polyneuropathies axonales. Le processus de "dying back" est une

dégénérescence axonale qui survient lorsque l'axone est directement lésé quel que soit la localisation (à proximité du corps cellulaire, à distance) ou en cas de trouble du transport axonal. Il touche préférentiellement les fibres de gros diamètre. La progression de ce processus se fait dans le sens cellulipète et s'accompagne parfois de la survenue ultime d'une chromatolyse du corps cellulaire.

Parfois, les nerfs sensitifs des membres supérieurs sont affectés de façon plus importante que ceux des membres inférieurs.

Lorsque les potentiels sensitifs sont enregistrés, la vitesse de conduction n'est pas ou peu altérée comme le confirment Lauria et al. (2003). Cependant, Sterman et al. (1980) rapportent le cas d'une patiente de 62 ans développant une neuropathie sensitive aiguë suite à l'administration d'antibiotiques (pénicilline), dont les vitesses de conduction sensitive étaient ralenties de façon marquée au niveau des nerf médian et ulnaire droits. Le diagnostic de ganglionopathie était porté sur la survenue de paresthésies et dysesthésies tout d'abord au niveau de la face puis des membres ainsi qu'une ataxie sévère. Cliniquement, les examinateurs avaient une perte de la sensibilité profonde aux quatre membres. L'ENMG était également compatible avec une ganglionopathie par des réponses sensitives absentes ou altérées et des réponses motrices normales.

L'étude des potentiels d'action nerveux moteurs est habituellement normale mais il existe parfois une réduction infraclinique de l'amplitude, un ralentissement de vitesse de conduction ou les deux, suggérant une perte diffuse d'axones moteurs ou une neuropathie motrice concomitante. Chez Lauria et al., les chiffres moyens de l'amplitude, de la latence et de la vitesse de conduction des réponses motrices sont dans les normes. Cependant, les auteurs rapportent quelques mesures anormales. En effet, l'amplitude du potentiel d'action moteur est diminuée dans 14 nerfs sur 120 (18% aux membres inférieurs et 5% aux membres supérieurs). De même, la vitesse de conduction est ralentie dans un seul nerf chez quatre patients (trois NNS idiopathiques et une NNS paranéoplasique) avec des chiffres entre 35 et 38,5 m/s (N > 41m/s).

Lors d'un examen électroneuromyographique, il est possible d'évaluer la conduction proximale grâce à deux mesures : le réflexe H et l'onde F.

Le réflexe H gagne la moelle via les fibres nerveuses proprioceptives. Dans la moelle, l'influx nerveux venant des fibres sensibles active de façon réflexe des motoneurons du muscle considéré. Il emprunte ensuite les fibres nerveuses motrices sur la totalité de leur longueur jusqu'au muscle. L'onde F correspond à l'activation antidromique de motoneurons du muscle considéré. L'influx gagne la moelle en remontant le long des fibres motrices, puis redescend par le trajet inverse jusqu'au muscle. Dans la ganglionopathie, l'atteinte du ganglion rachidien postérieur bloque le passage de l'influx nerveux des neurones sensitifs. Ainsi, les réflexes H sont généralement absents. Au contraire, les ondes F sont habituellement épargnées. Des anomalies de latence, de vitesse de conduction peuvent être enregistrées en cas d'atteinte associée des conductions motrices. Lauria et al. retrouvent une légère augmentation de latence des ondes F dans les nerfs présentant une vitesse de conduction nerveuse motrice anormale. Ceci est également mis en évidence par Dalakas et al. : la latence de l'onde F était allongée chez deux patients présentant un ralentissement de la vitesse de conduction motrice.

L'EMG de détection à l'aiguille peut présenter de rares anomalies au repos. Dans l'étude de Lauria, une activité spontanée est mise en évidence chez quatre patients sur 15 (26%) avec de la fibrillation évoquant une dénervation et des pointes positives ou potentiels lents de dénervation. La fonction des unités motrices en activité volontaire peut être perturbée par la disparition des informations motrices venant des muscles et des organes de Golgi des tendons. A l'effort, les PUMs (Potentiel d'Unité Motrice) sont évalués qualitativement, par leur apparence et leur son, mais aussi quantitativement en mesurant l'amplitude, la durée, le nombre de phases et la stabilité. Ils sont cependant rarement étudiés de façon détaillée en pratique courante. Lauria et al. rapportent dans sept cas sur 29, des modifications modérées et chroniques des PUMs (Potentiels d'Unité Motrice) qui sont caractérisées par une durée plus longue, une augmentation de l'amplitude et une augmentation du nombre de potentiels

polyphasiques. Ces changements s'expliquent par la réinnervation collatérale suivant la dénervation (Kane et al.)

2) Réflexes du tronc cérébral

L'examen des réflexes du tronc cérébral peut s'avérer intéressant. En effet, dans les ganglionopathies acquises, le réflexe massétéral (trigéminotrigéminal) demeure normal, y compris lorsque le réflexe de clignement et les réflexes myotatiques des extrémités ne sont plus obtenus. Devant la difficulté de déterminer le site de la lésion primaire dans les neuropathies sensitives pures, ganglion rachidien postérieur ou nerf périphérique, Auger et al. (1997) ont testé le blink reflex versus le réflexe massétéral. Ils ont comparé les réponses de ces réflexes de trois patients présentant une neuropathie sensitive pure à 20 patients présentant une pathologie du nerf périphérique : neuf patients avec une neuropathie héréditaire sensitivo-motrice de type I, trois patients avec une polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, quatre avec une neuropathie diabétique, trois avec une polyneuropathie idiopathique et un syndrome de Guillain Barré. Ils ont pu observer la normalité du réflexe massétéral chez les trois patients souffrant d'une neuropathie sensitive pure tandis que dans le groupe contrôle, il était absent (17 patients), de faible amplitude (deux patients) ou encore de latence allongée (un patient). Les composants R1 et R2 du blink reflex étaient absents chez deux patients tandis que pour le troisième patient : R1 était absent et R2 difficile à obtenir. Auger et al. (1997) en ont conclu que l'absence d'anomalie du réflexe massétéral dans les neuropathies sensitives subaiguës orientait vers une ganglionopathie plutôt qu'une neuropathie axonale sensitive, en particulier si le blink reflex est normal. La préservation du réflexe massétéral est également retrouvée dans la maladie de Friedreich, dans laquelle le ganglion rachidien postérieur est sévèrement atteint, même dans les cas avancés où les réflexes ostéotendineux sont absents.

Cette épargne spécifique du réflexe massétérin dans l'atteinte ganglionnaire généralisée s'expliquerait par la localisation particulière, dans le noyau mésencéphalique du tronc cérébral, des cellules de la voie afférente du réflexe. Ces cellules sont les seuls neurones sensitifs primaires à être situés dans le système nerveux central, c'est-à-dire à l'abri de l'attaque des agents immunitaires qui ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, contrairement aux cellules nerveuses du ganglion de Gasser. Les cellules de la composante afférente de tous les autres réflexes d'étirement sont situées dans les ganglions rachidiens et dans le ganglion de Gasser pour l'afférence du réflexe de clignement (trigéminofacial). Le réflexe de clignement a été observé et ensuite étudié dans de nombreuses études (Auger et al. 1999, Sheikh et al. 2010, Lauria et al. 2003 etc). Les anomalies de ce dernier peuvent consister dans la réduction de taille ou l'absence des réponses R1 et R2, dans la prolongation des latences de ces réponses. Suite à l'observation de la normalité du blink reflex dans les neuropathies sensitives paranéoplasiques, Auger et al. ont recherché une corrélation entre les résultats du blink reflex et l'étiologie de la NNS subaiguë. Le test était normal pour tous les patients avec une cause paranéoplasique. Il était anormal chez 14 patients (sur 29 soit 48,3%) sans étiologie retrouvée (NNS subaiguë idiopathique) et chez six patients (sur 14 soit 42,8%) présentant un syndrome sec/syndrome de Sjögren. Bien que l'étiologie paranéoplasique ne puisse pas être formellement exclue par une anomalie du test, celle-ci est en faveur d'une cause non paranéoplasique.

3) PES

Le potentiel évoqué somesthésique est un signal électrique généré par le système nerveux en réponse à une stimulation sensorielle, qui se propage de la périphérie jusqu'au cortex cérébral. La stimulation se fait au niveau des extrémités : les doigts, les pieds. La réponse est recueillie au niveau du scalp ou du dos aux différents étages : dorso-lombaire D12-L1 et cervical-C7. Les PES explorent ainsi l'ensemble de la sensibilité proprioceptive et épicrotique, de la périphérie jusqu'au cortex. Ils permettent d'évaluer l'implication du système

nerveux central et notamment l'atteinte des colonnes postérieures de la moelle épinière. Ils sont absents chez la plupart des patients mais leur étude peut être gênée par les anomalies voire l'absence des potentiels d'action nerveux sensitifs. C'est pourquoi, les auteurs privilégient l'IRM médullaire pour rendre compte de cette atteinte (Sheikh et al., Graham.). L'analyse de l'imagerie par résonance magnétique sera discutée dans un chapitre suivant. Les PES peuvent révéler une conduction anormale à travers les cordons postérieurs (Sghirlanzoni et al. 2005). L'atteinte des voies sensitives centrales associée à une diminution généralisée des amplitudes des potentiels d'action nerveux sensitifs localisent la pathologie au niveau des ganglions rachidiens postérieurs. En cas d'absence des potentiels d'action nerveux sensitifs distaux, la stimulation peut être réalisée au coude. Dans une étude sur 29 patients souffrant de ganglionopathies chroniques, Lauria et al. décrivent une diminution marquée d'amplitude ou une absence des latences des potentiels d'action nerveux sensitifs avec une amplitude basse et un allongement modéré de latence du pic enregistré au scalp chez la plupart des patients. Pour cinq d'entre eux, une conduction différée au sein des cordons postérieurs a été clairement établie.

4) Tests sensitifs quantitatifs

Les tests sensitifs quantitatifs (QST) sont une technique d'évaluation de la perception (détection, douleur) en réponse à des stimulations externes d'intensité contrôlée, généralement thermique, mécanique ou vibratoire. Cette évaluation n'est pas réalisable en routine et appartient actuellement au domaine de la recherche.

Les tests sensitifs quantitatifs reposent sur l'utilisation d'appareils qui permettent d'appliquer, de façon non invasive, des stimuli d'intensité contrôlée. Cela permet une évaluation semi-objective : le stimulus est contrôlé, la réponse dépend de la subjectivité du patient. Cette méthode détermine les seuils des différents modes sensitifs. Les seuils mesurés sont comparés soit à une zone homologue saine, soit à des valeurs normatives. Plusieurs

facteurs peuvent faire varier les résultats : âge (diminution des seuils avec l'âge), sexe (diminution des seuils dans le sexe féminin), zone étudiée (seuils diminués au niveau de la face), niveau d'attention et de coopération, anxiété. Une élévation des seuils de détection traduit une hypoesthésie.

Dans la ganglionopathie, les QST montrent une augmentation du seuil des perceptions vibratoire et thermique.

5) Réponses cutanées sympathiques

Le ganglion spinal contient également les corps cellulaires des afférences végétatives provenant du rameau communicant blanc. Une dysautonomie peut être associée à une neuropathie sensitive. Des travaux ont, par ailleurs, montré des parentés immunohistochimiques entre cellules des ganglions rachidiens et sympathiques, distinctes de celles des cellules de la corne antérieure et des axones. La question de savoir si, et dans quelles situations, l'examen électrophysiologique des modalités végétatives peut s'avérer utile pour distinguer axonopathie de ganglionopathie reste à préciser.

V/ Imagerie par résonance magnétique (IRM)

1) Anomalie au niveau de la moelle épinière

Le diagnostic de neuropathie sensitive repose actuellement sur l'évaluation clinique et l'étude des conceptions nerveuses par l'ENMG. Lors de ces examens, le praticien s'attache également à rechercher l'atteinte des projections centrales des neurones du ganglion rachidien postérieur. Nous avons déjà développé l'utilisation des potentiels évoqués somesthésiques dans cette indication. Cependant, cette technique manque de sensibilité du fait de l'altération associée fréquente des potentiels d'action sensitifs (cf chapitre ENMG). Des études ont donc évalué l'intérêt de l'IRM médullaire pour l'analyse de l'atteinte centrale dans les ganglionopathies. Okumura et al. (1992) ont rapporté des données d'imagerie médullaire post-mortem corrélées aux résultats d'autopsie de trois individus : un sujet sain, un patient avec une polyneuropathie POEMS et un patient avec une neuropathie sensitive paranéoplasique. Chez ce dernier, l'IRM a mis en évidence un hypersignal des colonnes postérieures. Les meilleures images IRM ont été obtenues en séquence T2 et T2*. L'examen anatomopathologique a retrouvé une dégénérescence sévère et une perte des cellules des ganglions rachidiens postérieurs.

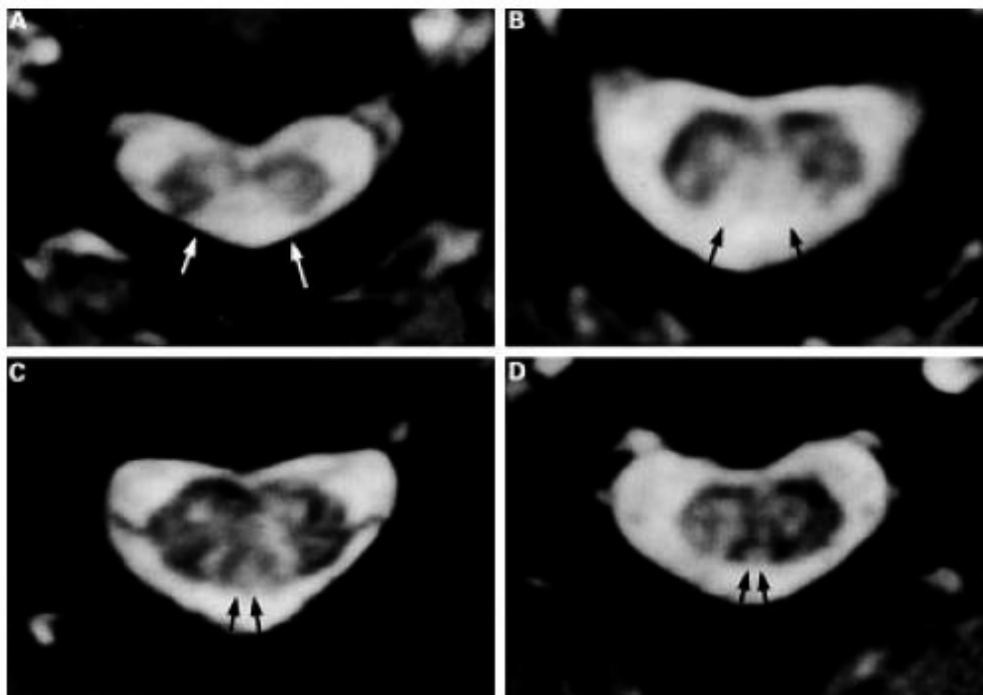
Ainsi, l'IRM médullaire dans cette pathologie est caractérisée par un hypersignal T2 et T2* des colonnes postérieures qui est dû à la mort neuronale au niveau du ganglion rachidien postérieur et à la dégénérescence secondaire de ses projections centrales. Les projections endommagées sont ensuite remplacées par un tissu glial riche en eau par rapport au reste du système nerveux central. Cette haute concentration en eau provoque l'hypersignal. Habituellement, il n'y a pas de réhaussement au gadolinium.

L'hypersignal médullaire cordonnal postérieur est plus facilement détecté au niveau cervical car cette portion de la moelle épinière est large et que les axones distaux sont substantiellement affectés (Sghirlanzoni et al.). Il s'étend longitudinalement le long de la

moelle dorsale et lombaire au cours de la maladie. En effet, Waragai et al. (1997) ont décrit le cas d'une femme de 70 ans présentant une ganglionopathie idiopathique. La première IRM médullaire, réalisée 4 ans après le début des symptômes, montrait un hypersignal au niveau de la colonne postérieure de la moelle lombaire sans réhaussement au gadolinium. Presque 2 ans plus tard, la maladie s'étant aggravée, une deuxième IRM médullaire a mis en évidence une extension de l'hypersignal de la colonne postérieure jusqu'au niveau cervical.

Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne le délai entre le début des symptômes et l'apparition des anomalies à l'IRM. Sghirlanzoni et al. rapportent le cas d'un patient présentant une neuropathie subaiguë associée au SIDA. L'IRM initiale était normale mais lors du suivi à 6 mois, l'hypersignal était présent. Le délai d'apparition de l'hypersignal pourrait être influencé par l'étiologie et la progression de la maladie cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour le préciser. Bien que la fréquence de l'hypersignal soit variable d'une étude à l'autre, il semble exister une bonne sensibilité quelle que soit l'étiologie. Ainsi, Lauria et al. (2000) retrouvent une bonne corrélation entre l'IRM et l'existence d'une ganglionopathie : il existe un hypersignal chez 22 patients sur 29 (75,8%) pour un délai moyen de réalisation de l'imagerie à 4,6 ans du début de la maladie (range : 0,6-25) et cela quelle que soit l'étiologie. En effet les étiologies retrouvées pour ces patients étaient : idiopathique (six patients), syndrome de Sjögren (un patient), hépatite auto-immune (un patient), paranéoplasique (deux patients), infection par le VIH (un patient), déficit en vitamine E (quatre patients), ataxie spino-cérébelleuse (deux patients), sclérose combinée de la moelle (cinq patients). Les anomalies à l'imagerie ne sont donc pas spécifiques d'une étiologie mais bien le reflet de l'atteinte centrale de la ganglionopathie. De même, Okumura et al. (1992) mentionnent plusieurs conditions causant la dégénérescence de la moelle épinière telles que neuropathie périphérique et/ou atteinte du ganglion rachidien postérieur. La dégénérescence serait, dans ces cas-là, consécutive à de multiples mécanismes : dégénérescence wallérienne, démyélinisation segmentaire, dégénérescence axonale et démyélinisation secondaire.

Certaines études ont également évalué la corrélation entre les symptômes cliniques et l'extension de l'hypersignal. Mori et al. (2001) ont décrit les données IRM d'une série de 14 patients souffrant d'un syndrome de Sjögren associé à la ganglionopathie. Chez les sujets présentant un hypersignal T2 du faisceau de Goll et de Burdach, l'atteinte sensitive est diffuse et sévère touchant les membres et le tronc. Il existe également une dysautonomie. Contrairement à cela, lorsque l'anomalie de signal est limitée au faisceau de Goll, les symptômes sont minimes ou modérés et limités aux membres.



IRM de la moelle cervicale chez deux patients souffrant de neuropathie sensitive.

En A et B : coupe axiale T2* en C4 : hypersignal de la colonne postérieure incluant le faisceau de Goll et le faisceau de Burdach comme le montre les flèches.

En C et D : coupe axiale T2* en C4 : hypersignal de la colonne postérieure incluant seulement le faisceau de Goll comme le montre les flèches.

Comme pour tout examen d'imagerie, le résultat est dépendant de la qualité de l'image. Celle-ci est particulièrement importante pour la moelle épinière dont les limites ne sont pas claires ce qui rend difficile la distinction entre la colonne vertébrale et les structures voisines. D'autre part, l'anomalie de signal semble plus facilement identifiée en axial qu'en sagittal.

Par exemple, Bao et al. (2012) ont comparé les images en séquence T2* avec celles en séquence MEDIC (ou Multiple Echo Data Image Combination) - qui est un type spécifique de T2* pondéré - de neuf sujets atteints de neuropathie sensitive (groupe cas) versus un groupe contrôle comprenant 16 sujets malades (14 avec une maladie du motoneurone et deux avec une sclérose combinée de la moelle) et 20 volontaires sains. Comparée au groupe contrôle, l'intensité du signal au niveau du ganglion rachidien postérieur et de la colonne postérieure est plus importante chez les patients avec neuropathie sensitive en utilisant la séquence MEDIC. De plus, un hypersignal a été retrouvé chez 5 patients sur 9 en séquence T2* traditionnel et chez 8 patients sur ces 9 mêmes patients en séquence MEDIC. Les colonnes latérales n'étaient pas différentes d'un groupe à l'autre.

2) Autres anomalies

Les études d'imagerie ont montré d'autres anomalies. En effet, il a été retrouvé une atrophie de la moelle épinière, des ganglions rachidiens postérieurs ainsi que du cervelet chez les patients souffrant d'une neuropathie sensitive chronique.

Bao et al. (2012) ont trouvé des résultats analogues avec les images en séquence MEDIC. L'aire de la moelle spinale en C7 était significativement plus petite chez les patients avec neuropathie sensitive que dans le groupe contrôle. Il existe également une réduction significative du diamètre antéro-postérieur et du diamètre gauche-droit. Cette étude a été réalisée à partir de ganglionopathies d'étiologies différentes. Cependant une évaluation de la corrélation entre l'étiologie et l'extension de l'atrophie médullaire n'a pas été réalisée du fait de la taille de la cohorte. Marcondes et al. ont également retrouvé une réduction de taille de

l'aire de la moelle spinale au niveau C3 dans le groupe des neuropathies sensitives (16 patients) par rapport au groupe contrôle (14 volontaires sains). De plus, les résultats ont démontré que l'atrophie semblait corrélée à la sévérité des troubles cliniques et neurophysiologiques. En effet, les patients présentant un score d'ataxie proprioceptive (Sensory Ataxic Scale) sévère (supérieur à 3) avaient une moyenne d'aire de moelle significativement plus petite que chez les patients dont le score était inférieur ou égal à 3 ($p < 0.01$) et que chez le groupe contrôle ($p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence significative avec la durée de la maladie et le sexe. Enfin la moyenne de l'aire de la moelle était également plus petite chez les patients présentant un plus grand nombre de potentiels nerveux sensitifs absents.

L'atrophie de la moelle épinière semble corrélée avec les troubles cliniques et avec l'extension des anomalies neurophysiologiques. En effet, dans l'étude de França et al. (2008), l'aire moyenne de la moelle épinière en C3 était significativement plus petite chez les patients avec un score d'ataxie (Sensory Ataxia Scale) plus élevé. Pour les patients avec un score plus faible, l'aire de la moelle était similaire à celle du groupe contrôle.

Toujours dans l'étude de Bao et al. , la séquence MEDIC a permis de visualiser les ganglions rachidiens postérieurs. Ils ont montré que les ganglions rachidiens postérieurs de niveau C7 étaient plus petits que ceux du groupe contrôle (volontaires sains et sujets malades).

Enfin, une atrophie du cervelet a été décrite par quelques auteurs. Cette faible fréquence (15%) pourrait être due à une sous-estimation. Damasceno et al. (2011) ont utilisé une méthode semi-automatisée pour mesurer le volume complet du cervelet et le lobe antérieur du cervelet. Les valeurs étaient ensuite normalisées au volume complet du cerveau et comparées entre le groupe sain et les patients. Ils n'ont pas identifié de différence entre les groupes mais certains patients avaient des volumes très réduits (plus petit que 2 déviations standards du groupe contrôle). Cela suggère que l'atrophie cérébelleuse n'est pas commune mais possible pour certains patients ce qui expliquerait la faible prévalence.

D'autres modifications ont également été mentionnées : un hypersignal des racines cervicales avec des colonnes postérieures normales sur une IRM précoce; un signal significativement plus intense, en séquence MEDIC, du ganglion rachidien postérieur en C7 chez les patients atteints d'une neuropathie sensitive (Bao et al. 2012). Ce n'est pas retrouvé en séquence T2* mais le ganglion rachidien postérieur n'était pas distinctement visualisé.

VI/ Analyses anatomopathologiques

1) Biopsie du ganglion rachidien postérieur

La biopsie avec l'étude histologique du ganglion rachidien postérieur est la meilleure méthode diagnostique pour les ganglionopathies sensitives. Elle fournit la preuve définitive de l'existence de la maladie. Cependant cette procédure est invasive, traumatique et nécessite une anesthésie générale. Elle n'est donc pas recommandée en tant qu'investigation de routine. Etant donné que sa réalisation présente de nombreux risques, celle-ci doit être pratiquée par des chirurgiens expérimentés.

a) Techniques chirurgicales

Colli et al. (2008) ont décrit la procédure de biopsie du ganglion rachidien postérieur. Le chirurgien pratique une hémilaminectomie thoracique associée à une forminotomie. La racine émerge alors du canal médullaire sous la facette supérieure de l'articulation. Le ganglion rachidien postérieur apparaît alors comme un renflement. Le sac dural est ensuite séparé du ganglion. Dans leur étude, six patients font l'objet d'une résection "en bloc" : le chirurgien prélève la racine antérieure et postérieure et la dure-mère qui les entoure. Pour les neuf autres patients, le ganglion seul est prélevé après incision longitudinale de la dure-mère et dissection de la racine dorsale de la racine ventrale et des artères radiculaires. Aucun patient n'a présenté de complications chirurgicales ni de déficit neurologique post-opératoire (cf ci-après).

La région dorsale est préférentiellement choisie du fait de la faible profondeur de la lame vertébrale et de la possibilité de réséquer la racine motrice sans causer de déficit neurologique significatif.

Hormis les troubles neurologiques liés à l'exérèse des racines, les études rapportent d'autres complications. Une fuite durale peut être observée mais n'est pas habituelle lors de l'ouverture de la gaine de dure-mère de la racine. Si nécessaire une ligature de la dure-mère est réalisée. Enfin, la circulation sanguine de la moelle épinière, assurée par l'artère spinale antérieure et les deux artères spinales postérieures, peut être atteinte. L'artère spinale antérieure reçoit à certains niveaux, qui sont alors plus vulnérables, des artères radiculo-médullaires venant des artères vertébrales et cheminant avec les racines nerveuses. Elles peuvent être lésées lors de la procédure et avoir un retentissement sur la circulation artérielle de la moelle épinière, provoquant alors une ischémie médullaire. L'ouverture de la dure-mère avec dissection des différents composants semble plus sûre car elle permettrait une meilleure reconnaissance de l'artère radiculo-médullaire et donc son intégrité.

b) Examen anatomopathologique

Après réalisation de la procédure, les éléments sont fixés puis sectionnés et soumis à diverses colorations. Colli et al. (2008) ont étudié des patients présentant une neuropathie sensitive. Ils ont déterminé chez 13 patients (Deux biopsies n'ont pas intéressé le ganglion) que la caractéristique principale de la ganglionopathie est une perte neuronale visualisée par la réduction de la densité neuronale et la prolifération des cellules satellites formant des nodules de Nageotte. Une infiltration de cellules mononucléaires a été retrouvée dans trois cas. Ces patients ont été soumis à une thérapie immunosuppressive. Deux d'entre eux ont présenté une amélioration significative de leurs symptômes. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'absence de cet infiltrat dans les autres cas est due à leur phase de chronicité, c'est-à-dire une phase sans inflammation active. D'autre part, ils n'ont pas retrouvé de corrélation entre la perte des cellules ganglionnaires et la sévérité clinique des patients. En effet, un patient en chaise roulante et quatre avec une ataxie majeure ne présentaient finalement qu'une petite perte cellulaire, ce qui suggère une nature multifocale des ganglionopathies.

Waddell et al., rapportent le cas d'un homme de 54 ans souffrant d'une ganglionopathie à priori idiopathique puisque tous les examens réalisés étaient négatifs. Il a reçu de façon consécutive de la méthylprednisolone et des immunoglobulines par voie intraveineuse sans effet et même avec une détérioration clinique. Une biopsie du nerf radial a révélé une perte axonale sans activité inflammatoire. Une biopsie du ganglion rachidien postérieur a mis en évidence une réaction immunitaire médiée par des macrophages avec atteinte de la myéline. Du fait du processus inflammatoire visible, le patient a été traité par immunosuppresseurs (cyclophosphamide puis azathioprine). Ce traitement a permis une stabilisation des symptômes sans régression.

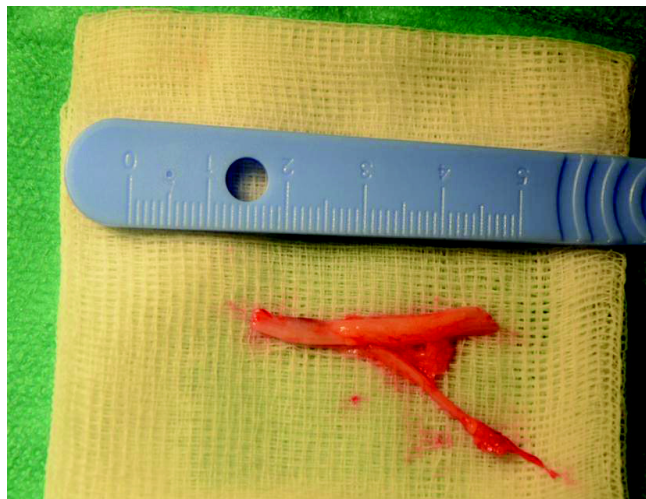
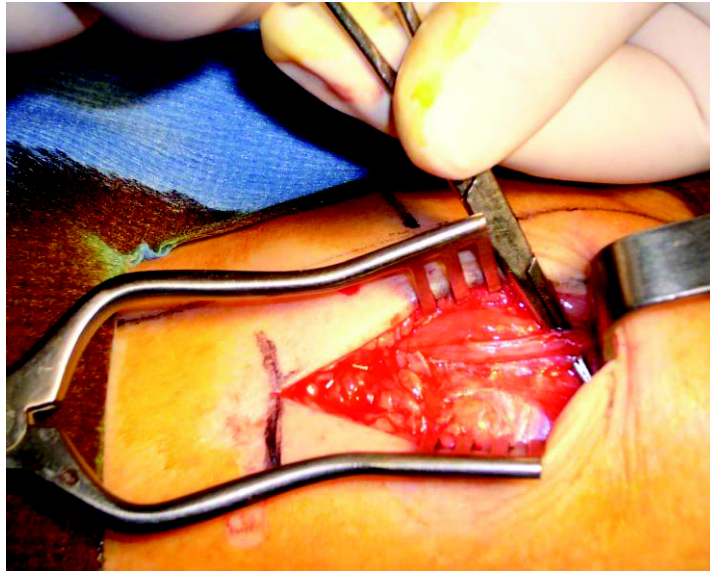
2) Biopsie du nerf périphérique

Dans de nombreux cas, la biopsie nerveuse s'avère utile pour confirmer l'atteinte du nerf périphérique, et préciser le mécanisme et l'étiologie. Pourtant, cette procédure n'est pas nécessaire pour toutes les neuropathies périphériques d'autant que le développement et la pratique d'examens complémentaires comme l'EMG, les PES, l'IRM, le bilan biologique et la ponction lombaire permettent, dans la majorité des cas, de poser un diagnostic. La biopsie nerveuse s'avère quand même déterminante pour préciser les étiologies et les mécanismes dans des cas incertains.

a) Technique et analyses anatomo-pathologiques

D'après l'article du Pr Vallat (2001), la biopsie nerveuse est réalisée et examinée comme suit. Le prélèvement est pratiqué dans des conditions rigoureuses d'asepsie par un opérateur entraîné et sous anesthésie locale. Le nerf biopsié varie suivant les équipes. Il s'agit toujours d'un nerf sensitif parlant sur le plan clinique et électrophysiologique, le plus souvent prélevé au niveau de la jambe : nerf saphène externe (sural) ou nerf musculo-

cutané, ce qui, dans ce dernier cas, permet de biopsier un fragment du muscle court péronier latéral. Plus rarement, le nerf radial ou encore le nerf crural sont prélevés en fonction d'indication spécifique. Dans l'idéal, la pièce mesure entre 3 et 5 cm et est fasciculaire, laissant en place quelques fascicules pour éviter des déficits sensitifs trop importants ou la constitution secondaire de névromes.



Dès que le fragment est biopsié, il est découpé en différentes parties dans la salle d'opération pour les techniques suivantes :

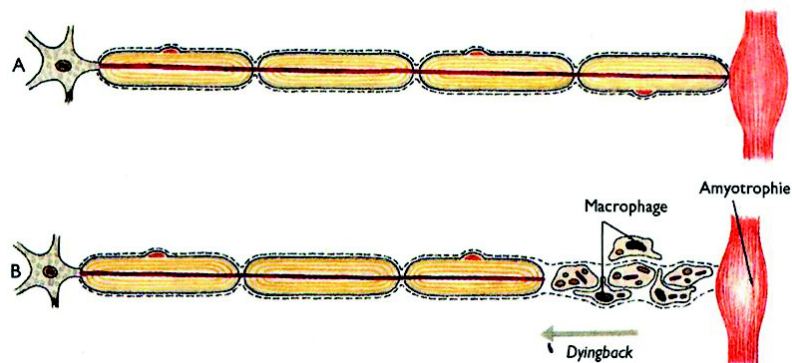
- Fixation dans du formol à 10% pour l'inclusion dans la paraffine, ce qui permet surtout l'étude des artérioles, la mise en évidence de cellules inflammatoires, de dépôts de substance anormale type amylose, donc d'une anomalie de l'endonèvre. Il est également possible d'étudier épinèvre et périnèvre ou encore de caractériser l'infiltrat cellulaire à partir de nombreux marqueurs.
- Fixation dans du glutaraldéhyde, suivant les conditions habituelles pour inclusion dans l'épon (résine polymère) permettant l'étude en coupes semi-fines et fines. La fixation du filet nerveux doit être immédiate et réalisée dans le bloc opératoire. Il est nécessaire d'éliminer le maximum d'épinèvre pour faciliter la pénétration du fixateur. De petits fragments de fascicules nerveux, de 3 à 4 mm de long, sont coupés et isolés. Deux rinçages dans le tampon Soerensen sont ensuite effectués, puis les fragments sont laissés dans ce tampon pendant 2 heures au réfrigérateur à 4°C. Une postfixation est alors réalisée pendant 1 heure dans un mélange de quantité équivalente de solution osmique et de tampon Palade puis plusieurs rinçages dans ce tampon. Ces techniques permettent une étude satisfaisante des fibres myéliniques et amyéliniques, de l'espace endoneural contenant le tissu collagène, les capillaires, des fibroblastes et d'éventuelles cellules anormales. Un immunomarquage peut également être réalisé.
- Congélation pour réaliser une immunofluorescence et/ou une analyse chimique. L'immunofluorescence est réalisée en utilisant les anticorps spécifiques pour pouvoir objectiver des dépôts anormaux d'immunoglobulines par exemple ou encore pour caractériser le type de cellules inflammatoires présentes.

Une technique de dissociation des fibres appelée teasing peut également être réalisée. Elle consiste à isoler par microdissection un certain nombre de fibres myélinisées sur une

longueur d'environ 1 cm. La fixation au glutaraldéhyde est similaire mais la postfixation dans la solution osmique ainsi que le rinçage dans le tampon Palade sont plus longue. En microscopie optique, on peut alors visualiser la position des nœuds de Ranvier les uns par rapports aux autres et repérer les lésions par démyélinisation et par atteinte axonale ou dégénérescence wallérienne.

b) Résultats

Le type lésionnel caractéristique des neuropathies est la dégénérescence axonale ou "dying back" (Vallat et al. 2001). Ce type lésionnel est dû au dysfonctionnement du corps neuronal (lésion directe de l'axone ou trouble du transport axonal).



Les lésions ressemblent à celles décrites dans la dégénérescence wallérienne c'est-à-dire une accumulation de corps denses, lysosomes et mitochondries du fait de l'interruption du transport rapide et ceci à la partie initiale des fibres distales. Puis les axones se rétractent et se désintègrent, alors que disparaissent les vésicules synaptiques. Au 3^e jour environ, les débris myéline-axonaux sont réduits à l'état de globules ou d'ovoïdes et phagocytés tandis que les cellules de Schwann se multiplient et s'assemblent en bandes cytoplasmiques

aplaties : les bandes de Büngner. L'intégrité de ces structures permet l'apparition de bouquets de régénérescence axonale.

Dans les neuronopathies, les lésions concernent surtout les fibres de gros calibre, les plus longues, et progressent habituellement vers la région proximale, non pas de façon régulière mais par des atteintes épisodiques, multifocales. Les petites fibres sont également atteintes. Une chromatolyse des cellules nerveuses peut survenir dans des cas sévères. Le péricaryon apparaît alors pâle et hypertrophié, avec un noyau et des corps de Nissl (agrégats de réticulum endoplasmique granuleux) excentrés après accumulation d'une grande quantité de neurofilaments (Stevens and Lowe). Il n'est pas rare que coexistent une atteinte des fibres centrales cordonnales postérieures des neurones des ganglions rachidiens postérieurs. De rares infiltrats périvasculaires de cellules mononuclées peuvent également être présents. Bien que les lésions visualisées soient similaires à celles retrouvées dans les neuropathies longueur-dépendantes, l'absence ou la présence en petite quantité de bouquets de régénération, comparé aux nombres de fibres perdues, orienterait vers le diagnostic de neuronopathie (Sghirlanzoni et al.).

Dans une étude sur 15 patients souffrant d'une neuropathie sensitive ataxiante chronique, Dalakas et al. ont réalisé une biopsie neuromusculaire du nerf sural pour 13 d'entre eux. Cliniquement, les patients avaient une force musculaire normale et il existait un trouble marqué de la sensibilité proprioceptive et plus modéré de la sensibilité épicrotique. Les réflexes ostéo-tendineux étaient absents. Les potentiels d'action moteurs étaient normaux tandis que les potentiels d'action sensitifs étaient tous absents. La biopsie a révélé une perte modérée ou marquée des fibres myélinisées de gros calibre de façon qualitative et quantitative (nombre et diamètre des fibres). Seuls trois patients présentaient des bouquets de régénération au niveau des fibres de petit calibre. Aucun signe de régénération n'a été retrouvé dans les cas avancés de la maladie ; le nerf est apparu sévèrement appauvri en fibres myélinisées avec seulement une à deux fibres myélinisées de petit calibre survivant

par fascicule. Les vasa nervorum étaient normaux et aucun infiltrat inflammatoire n'a été identifié.

c) Risques et limites

La biopsie de nerf est cependant invasive et de réalisation parfois douloureuse. Les complications post-biopsiques sont en général rares. Une hypoesthésie, des paresthésies dans le territoire du nerf sensitif prélevé, dans environ un tiers des cas 6 mois après (Gabriel et al.), sont souvent signalées. La cicatrisation peut être difficile et nécessite une surveillance notamment chez les patients diabétiques, artéritiques ou sous corticothérapie au long cours. La biopsie nerveuse expose également au risque de développement de névromes à l'emplacement du prélèvement. Il s'agit d'une prolifération tourbillonnante de cellules périneurales normales.

Les limites de cet examen concernent sa réalisation. En effet, par définition, seule la partie distale d'un nerf sensitif est prélevée sur une courte portion et le plus souvent au membre inférieur. La négativité de l'analyse n'infirme donc pas l'existence d'une neuropathie. De plus, cette technique nécessite des compétences solides et ne peut pas être réalisée par une équipe non spécialisée.

3) Biopsie cutanée

A l'heure actuelle, le principal rôle de la biopsie cutanée dans le diagnostic des douleurs neuropathiques est de déterminer la densité en fibres nerveuses intraépidermiques (Walk 2009). Ces douleurs neuropathiques peuvent provenir de polyneuropathies longueur-dépendante, mononeuropathies multiples ou enfin de ganglionopathies. La biopsie cutanée est généralement réalisée chez les patients présentant un tableau clinique d'atteinte des petites fibres pure ou prédominant sur celle-ci. Ainsi, chez les sujets avec une

ganglionopathie à petites fibres pure, une biopsie cutanée peut démontrer une distribution non-longueur dépendante de la pathologie (Graham et al. 2015, Sheikh et al. 2010). Elle n'a pas un rôle diagnostique majeur dans les ganglionopathies.

a) Techniques

Dans la majorité des cas, le prélèvement cutané est réalisé sous anesthésie locale à la jambe (10 cm au-dessus de la malléole externe) et à la cuisse (20 cm en dessous de l'épine iliaque) à l'aide d'un emporte-pièce de 3 à 4 mm de diamètre. Le cylindre obtenu est ensuite fixé, le plus souvent dans du paraformaldéhyde (PFA à 2 à 4%) ou dans du paraformaldéhyde-lysine périodate (PLP) à 2%, ou dans du Zamboni (paraformaldéhyde à 2 % et acide picrique), puis congelé pour être coupé perpendiculairement à la surface de l'épiderme. Les coupes de 50 µm sont ensuite incubées avec un anticorps dirigé contre la protéine neuronale ubiquitaire PGP 9.5 marquant les fibres nerveuses, puis révélées à l'aide d'un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome pour être observées en immunofluorescence ou à un autre marqueur observable en lumière blanche.

b) Analyses anatomo-pathologiques

La quantification de l'innervation cutanée s'effectue en comptant les fibres nerveuses intra-épidermiques (FNIE) issues des fibres sous-épidermiques et cheminant perpendiculairement à la surface de l'épiderme. Par convention, sont comptées uniquement les fibres franchissant la jonction dermo-épidermique, tout le long de la coupe concernée. Ces fibres sont généralement peu ramifiées lors de leur trajet épidermique, hormis lors de phénomènes de régénération. La longueur d'épiderme de la coupe est mesurée et le résultat est alors exprimé en nombre de FNIE par millimètre. Généralement, au moins trois coupes sont

évaluées et c'est la densité moyenne des FNIE issues de ces trois comptages qui est prise en compte, en raison de la variabilité possible de densité entre les échantillons.

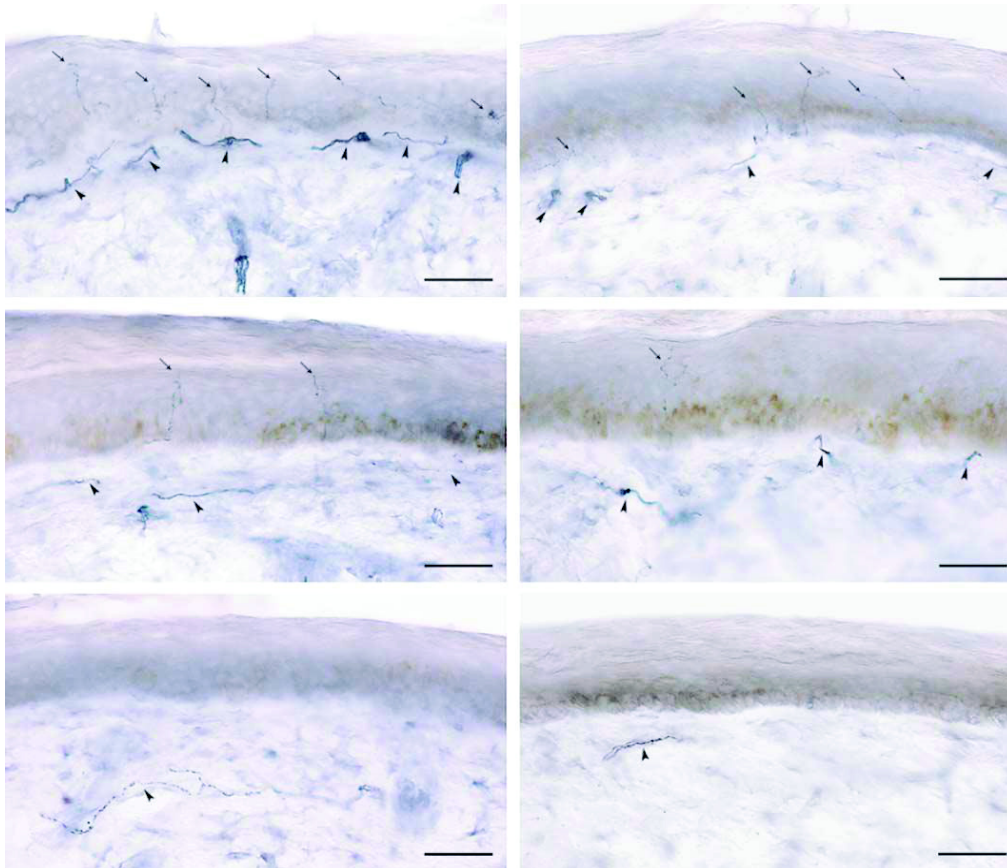
Dans l'idéal, le résultat doit être comparé à des données normatives établies sur des sujets sains, la difficulté étant que ces données normatives varient selon les séries publiées dans la littérature d'après Magy et al. (2012). Ces variations peuvent être expliquées par des populations d'origines différentes, les méthodes de sélection des sujets témoins, les techniques de marquage utilisées et le recours éventuel à des méthodologies telles que la microscopie confocale. Ainsi, il est recommandé d'apprendre la technique auprès d'un laboratoire de référence et par ailleurs, de réaliser des normes propres à chaque laboratoire et un contrôle qualité sur la reproductibilité du comptage. De plus, les normes doivent théoriquement être validées par sexe et par tranche d'âge. En effet, différents travaux suggèrent une densité des FNIE plus élevée chez les femmes, et une diminution de cette densité avec l'âge.

c) Résultats

L'épiderme est composé de quatre couches cellulaires contenant de très nombreuses terminaisons nerveuses libres cheminant perpendiculairement à sa surface et issues de plexus sous-épidermiques. Plus profondément dans le derme, se trouvent les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome innervant les vaisseaux et autres annexes épidermiques, telles que glandes sudoripares et muscles pilo-érecteurs. Les autres terminaisons nerveuses de fibres myélinisées et amyéliniques, situées dans le derme et l'hypoderme concernant la sensibilité. Il s'agit des corpuscules de Meissner (mécanorécepteurs impliqués dans le toucher), de Vater-Pacini et de Krause (mécanorécepteurs de la sensibilité vibratoire) et de Ruffini (impliqués dans la perception de la pression et de l'étirement).

Une diminution de la densité des FNIE aux membres avec un pattern non longueur-dépendant a été observé chez les patients souffrant de neuropathie sensitive. Dans une étude rétrospective sur 23 patients atteints de ganglionopathies dites "à petites fibres", Gorson et al. déterminent un seuil de normalité de la densité moyenne supérieur au cinquième percentile de précédentes données normatives, soit une densité supérieure à 5.0/mm au mollet, 8.0/mm à la partie proximale de la cuisse et 4.0/mm à l'avant-bras. Dix-sept sujets ont subi une biopsie cutanée mais l'analyse quantitative n'a été réalisée que pour 15 d'entre eux. Les examens ont révélé une diminution de la densité des FNIE au niveau de la cuisse équivalente ou plus sévère qu'au niveau du mollet ce qui est cohérent avec le caractère non longueur-dépendant. Lauria et al. ont comparé les résultats de 16 ganglionopathies versus 16 neuropathies axonales sensibles et 15 sujets sains. Les sujets sains présentaient typiquement un gradient proximo-distal de la densité des FNIE (24,37/mm +/- 5,8 à la cuisse et 14,46/mm +/- 4,45 à la jambe) de même que les patients avec une neuropathie axonale sensitive (17,07/mm +/- 8,55 à la cuisse et 3,64/mm +/- 2,78 à la jambe); les valeurs étaient significativement plus basses au site distal de la jambe pour les neuropathies ($p=0,02$), confirmant la perte longueur-dépendante de l'innervation cutanée. Au contraire, les ganglionopathies ne montraient pas de différence de densité entre la partie proximale de la cuisse et la jambe (10,37/mm +/- 10,11 à la cuisse et 10,41/mm +/- 10,46); dans ce groupe, la densité des FNIE au niveau de la cuisse était significativement plus basse ($p<0,01$) que dans les autres groupes (sujets sains et neuropathies).

Enfin, certains auteurs ont analysé le tissu interstitiel à la recherche, par exemple, de lésions de vascularite, d'infiltrats inflammatoires ou de dépôts. Cependant ces travaux n'ont pas été réalisés dans le cadre des ganglionopathies.



Partie proximale

Partie distale

Photographie de biopsie cutanée de jambe issue de la revue de littérature de Sghirlanzoni et al. : *Sensory neuron diseases*.

Utilisation de la protéine neuronale ubiquitaire PGP 9.5; Epaisseur de sections de 50 μm prélevées de la partie proximale de la cuisse gauche et la partie distale de la jambe droite. Les flèches classiques indiquent les fibres nerveuses intra-épidermiques et les têtes de flèches montrent les paquets de nerfs dermiques.

En haut : innervation cutanée normale, montrant typiquement le gradient proximal-distal de diminution de densité des fibres nerveuses intra-épidermiques.

Au milieu : Patient souffrant d'une polyneuropathie axonale sensitive: la biopsie montre une réduction de la densité d'innervation cutanée. La densité d'innervation épidermique est plus faible à la jambe, reflétant le tableau de dégénérescence de type dying-back. Les fibres nerveuses présentent une immunofixation faible et fragmentée indiquant une dégénérescence axonale.

En bas : Patient souffrant de ganglionopathie sensitive. Dénervation complète de l'épiderme à la cuisse et à la jambe. Les paquets de nerfs dermiques présentent également une immunofixation faible et fragmentée reflétant une dégénérescence axonale.

d) Limites

Nous avons déjà énoncé la problématique des variations de densité moyenne en fonction des caractéristiques du patient ainsi que des techniques de laboratoires. L'interprétation des résultats doit être prudente et se référer aux normes établies par chaque laboratoire puisqu'il n'existe pas de données normatives issues d'une population française.

Par ailleurs, la biopsie cutanée dans le cadre de l'analyse de l'innervation dermo-épidermique n'est pas réalisée en routine dans tous les laboratoires.

VII/ Analyses du liquide cérébro-rachidien

L'analyse du liquide céphalo-rachidien peut présenter une hyperprotéinorachie et une pléïocytose dans certains cas. Dans une étude sur 20 patients, Damasceno et al. ont examiné les données cliniques et électrophysiologiques. Quatorze personnes ont eu une ponction lombaire. Seuls trois présentaient une hyperprotéinorachie : une neuropathie dysimmunitaire et deux neuropathies idiopathiques. Ils ont mis en évidence une corrélation significative ($p=0,008$) entre le moment de la réalisation de la ponction et le taux de protéines. Ainsi, le taux de protéines dans le LCR diminuerait avec le temps ce qui suggère que la réalisation d'une ponction lombaire devrait être précoce. La numération cellulaire était modérément élevée chez deux patients : un patient présentant une neuropathie idiopathique (5 lymphocytes/mm³) et un patient présentant une neuropathie dysimmunitaire (8 lymphocytes/mm³). Aucun pic d'immunoglobulines ni bande oligoclonale n'a été noté.

VIII/ Etiologies et traitements

1) Ganglionopathies d'origine paranéoplasique

Les neuropathies sensitives font partie des syndromes paranéoplasiques neurologiques les plus communs. La neuropathie sensitive subaiguë est fréquemment associée à la présence d'anticorps anti-Hu. Cliniquement, elle est classiquement distale, asymétrique et douloureuse. Sur une cohorte de 20 patients souffrant d'un syndrome paranéoplasique avec anticorps anti Hu positifs (Camdessanché et al. 2002), 14 patients présentaient une NNS subaiguë (70%), cinq patients une neuropathie sensitivo-motrice (25%) et un patient une atteinte motrice pure (5%). Parmi les 14 patients NNS subaiguë, 13 patients rapportaient des douleurs (92,8%).

Le reste des manifestations repose sur l'atteinte du système nerveux central et du système nerveux autonome qui surviennent dans environ 20% des cas. En effet, de nombreux patients présentent de façon concomitante une dégénérescence cérébelleuse ou cérébrale, une encéphalite limbique, d'autres neuropathies voire neuropathie motrice par atteinte de la corne antérieure. Chez Camdessanché et al., cinq patients sur les 14 NNS paranéoplasiques (soit 35,7%) présentent une encéphalomyélite paranéoplasique associée (surdité, ataxie cérébelleuse, nystagmus, épilepsie temporale). De même, chez Oh et al., deux patients sur sept NNS paranéoplasiques (soit 28,6%) ont également une encéphalomyélite (ataxie cérébelleuse, confusion).

L'atteinte dysautonomique, incluant la gastroparésie, la pseudo-obstruction digestive, est fréquente mais apparaît également dans d'autres étiologies des ganglionopathies.

Dans le cadre des ganglionopathies sensitives paranéoplasiques (ou NSS), il a été mis en évidence deux anticorps : anti Hu (aussi appelé « antineuronal nuclear antibody de type 1 » ANNA-1 soit anticorps dirigé contre le noyau neuronal) et anti CRMP-5 (ou anti CV-2) qui est une phosphoprotéine de la membrane neuronale. La présence de ces derniers semble être

associée à des dommages plus diffus au niveau des nerfs périphériques en plus de l'atteinte du ganglion rachidien postérieur. Molinuevo et al. ont cherché à évaluer l'utilité du dosage des anticorps anti-Hu dans le diagnostic des neuropathies sensitives paranéoplasiques. Ils ont recruté 126 patients souffrant de neuropathie sensitive et ont dosé les anticorps anti-Hu. Les anticorps étaient positifs chez 40 patients sur les 49 neuropathies paranéoplasiques et chez un patient sur les 77 neuropathies relevant d'autres causes. Ils ont ainsi déterminé une sensibilité de 81,6% et une spécificité de 98,7%. Malgré cela, 18% des neuropathies sensitives paranéoplasiques ne présentaient pas d'anticorps anti-Hu. Ainsi, la négativité du dosage n'infirme pas le diagnostic de syndrome paranéoplasique ce qui signifie que le bilan d'une neuropathie sensitive doit être similaire quel que soit le résultat de ce dosage. Pour cela, une radiographie thoracique ou encore une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ne révèlent pas la néoplasie sous-jacente dans plus de la moitié des cas. C'est pourquoi une tomographie par émission de positron au ¹⁸F-DG du corps entier est nécessaire si les examens conventionnels sont négatifs. Il n'a pas été démontré de corrélation entre le taux d'anticorps et la progression/intensité de la maladie.

Le cancer pulmonaire à petites cellules est la cause la plus fréquente des ganglionopathies sensitives paranéoplasiques bien que les tumeurs neuroendocrines soient également fréquemment incriminées. D'autres néoplasies ont aussi été rapportées : cancer du sein, de l'ovaire, maladie de Hodgkin, cancer de la vessie, de la prostate, tumeur müllérienne ou encore sarcome.

Le diagnostic de neuropathie sensitive peut précéder de plusieurs mois le diagnostic de cancer (jusqu'à 60 mois pour un patient de la cohorte de Camdessanché et al. 2005). L'intervalle médian est de 3 à 8 mois.

En 2004, Graus et al. ont proposé des critères diagnostiques des neuropathies sensitives paranéoplasiques :

- Début subaigu avec un score de Rankin ≥ 3 avant 12 mois d'évolution ;

- Début par engourdissement et souvent des douleurs ;
- Asymétrie des symptômes au début ;
- Atteinte des membres supérieurs ;
- Atteinte proprioceptive dans les territoires affectés ;
- Atteinte sensitive prononcée aux examens électromyographiques avec au moins 1 potentiel d'action nerveuse sensitive absent.

Une anomalie au niveau moteur ou d'une autre portion du système nerveux n'exclut pas le diagnostic.

Du fait de la faible prévalence des neuropathies paranéoplasiques, il y a peu d'essais thérapeutiques randomisés, contrôlés pour guider le traitement (Gwathney et al. 2015). La prise en charge des ganglionopathies paranéoplasiques repose sur le traitement anti-tumoral, les traitements immuno-modulateurs et les traitements asymptomatiques. Bien que des cas d'amélioration sous immunosuppresseurs (Chalk et al. 1994) et notamment en cas de positivité des anticorps anti-Hu ont été rapportés (Graus et al. 2001), d'autres n'ont pas démontré de bénéfice évident avec des immunoglobulines polyvalentes, échanges plasmatiques, cyclophosphamide ou rituximab seuls ou en association. Dans une étude rétrospective sur 200 patients avec une encéphalomyélite paranéoplasique/neuronopathie sensitive paranéoplasique, l'analyse multivariée a déterminé que le traitement anti-tumoral, associé ou non à une immunothérapie (immunoglobulines intraveineuses, corticoïdes, cyclophosphamide, plasmaphérèse) était un facteur prédictif indépendant d'amélioration/stabilisation des troubles neurologiques contrairement à l'immunothérapie seule.

2) Maladies dysimmunitaires

L'association entre ganglionopathie sensitive et inflammation ou maladie auto-immune a été initialement décrite lors du syndrome de Gougerot Sjögren mais a été, par la suite, retrouvée dans d'autres pathologies, telles que polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé ou encore hépatite auto-immune.

a) Syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune communément associée aux neuropathies sensitives. La présentation clinique caractéristique est celle du syndrome sicca : xérophtalmie et xérostomie du fait de l'infiltration mononucléaire et la destruction des glandes lacrymales et salivaires. Il affecte 1 à 2% de la population.

Cette pathologie affecte également d'autres organes : poumon (bronchiolite), pancréas (pancréatite), rein (acidose rénale tubulaire).

Les manifestations neurologiques sont variées. Les atteintes du système nerveux central varient entre myélite aiguë, neuromyéélite optique, encéphalite et peuvent mimer une sclérose en plaques. Le système nerveux périphérique est touché chez environ 50% des patients avec un syndrome de Sjögren (Kuntzer et al. 2004) et peut donner lieu à polyneuropathie sensitive, une neuropathie sensitive, une polyneuropathie sensitivo-motrice, une neuropathie à petites fibres, une mononeuropathie multiple, une polyradiculoneuropathie, une atteinte des nerfs crâniens ou encore une neuropathie dysautonomique.

Les neuropathies sensitives représentent 15 à 39% des neuropathies associées au syndrome de Sjögren (Kuntzer et al., Graham et al.). Elles sont, dans la majorité des cas, diagnostiquées avant le syndrome de Sjögren. Dans ce contexte, les troubles sensitifs sont généralement unilatéraux ou strictement asymétriques. Les membres supérieurs sont atteints de façon prédominante mais le tronc, la face et les membres inférieurs sont souvent

lésés. De façon spécifique, des douleurs sont présentes dans la moitié des cas et une atteinte trigéménée a été rapportée chez 30% des sujets. Les symptômes dysautonomiques sont aussi fréquents dans le cadre des ganglionopathies associées au syndrome de Sjögren et contribuent à l'incapacité : hypo/anhidrose, pupille tonique d'Addie et dysfonction gastro-intestinale ou cardio-vasculaire. Il n'existe pas de marqueur sérologique spécifique lors des ganglionopathies associées au syndrome de Sjögren mais les anticorps anti-Hu sont utiles pour les distinguer des neuropathies paranéoplasiques dont le tableau peut être similaire.

Le diagnostic de syndrome de Sjögren repose sur des données cliniques et des examens complémentaires : test de Shirmer, test Rose Bengall. Il est confirmé par l'analyse anatomopathologique sur biopsie des glandes salivaires accessoires (infiltrats inflammatoires dans des glandes salivaires de petite taille). La recherche des anticorps anti-SSA/SSB doit également être réalisée mais est peu sensible.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, il n'y a pas de protocole particulier dans le contexte de neuropathie sensitive sur syndrome de Sjögren. Le traitement introduit est celui du syndrome lui-même. Dans la littérature, il a été rapporté des cas où certains traitements ont pu être efficaces (immunoglobulines intraveineuses, corticoïdes, plasmaphérèse, infliximab et interféron- α) (Pavlakis et al. 2012). Par exemple, Griffin et al., en 1990, rapportent 13 cas de ganglionopathie sur syndrome de Sjögren. La durée d'évolution moyenne était de 41,2 mois. Durant leur suivi, dix patients ont reçu des corticoïdes, des immunosuppresseurs (azathioprine ou cyclophosphamide) ou les deux à différents moments. Pour un seul patient, il a été observé une amélioration significative après cinq semaines sous corticoïdes (prednisone 60 mg/j). Lors de la décroissance, les symptômes se sont réaggravés. Dans une observation plus récente (2016), Pereira et al. ont décrits 13 patients (12 femmes et un homme) souffrant de neuropathie sensitive sur syndrome de Sjögren. La durée moyenne de suivi était de 3 ans (range 2-17 ans). Deux patients n'ont pas reçu de traitement spécifique étant donné que les symptômes et incapacités étaient mineurs. La réponse au traitement était déterminé sur le score de

Rankin ou sur les amplitudes des potentiels sensitifs. Certains patients ont reçu plusieurs traitements concomitants ou successivement parmi azathioprine (AZA), corticoïdes (CTC), cyclophosphamide (CYC), hydroxychloroquine (HCQ), immunoglobulines (IgIV), mycophenolate mofetil (MMF). La réponse est variable sous IgIV, CTC et HCQ. Deux patients se sont améliorés sous MMF seul. En association avec d'autres traitements, le MMF provoquait une stabilisation ou une amélioration chez quatre patients sur cinq. De même, la cyclophosphamide seule ou en association a permis une amélioration pour deux patients, une stabilité pour un patient et une dégradation pour un patient. Un patient a reçu AZA en association avec CTC et HCQ. Une dégradation a été observée. Ainsi, une grande variabilité de réponse au traitement a été mise en évidence. Des études thérapeutiques randomisées contrôlées sont nécessaires pour avoir plus de données sur l'efficacité.

b) Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est une pathologie hépatique inflammatoire chronique caractérisée par une réaction immunitaire médiée par les lymphocytes T contre des antigènes hépatiques. L'inflammation provoque une fibrose. Les femmes sont plus affectées que les hommes mais la maladie est vue dans tous les groupes ethniques et tous les âges. Le diagnostic repose sur des critères cliniques et des explorations complémentaires spécifiques ainsi que sur l'exclusion de cause toxique, virale ou génétique. Il a été rapporté de nombreux cas de neuropathies sensitives avec une hépatite auto-immune ce qui suggère une vraie association entre ces deux pathologies. Cependant, il n'existe pas, à ce jour d'explication sur ce lien : si cela relève d'une relation de cause-à-effet ou si cela relève d'un trouble dysimmunitaire systémique avec des atteintes organiques spécifiques.

c) Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une pathologie auto-immune liée à une intolérance aux protéines contenues dans le gluten chez des patients sensibilisés. Cette susceptibilité est due à des facteurs héréditaires prédisposants qui incluent des gènes HLA et non HLA. Plus de 90% des patients avec une maladie cœliaque présentent les allèles à haut risque : HLA-DQ2 et HLA-DQ8. La maladie cœliaque est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme. La prévalence en Europe est estimée entre 1/100 et 1/200, mais la majorité des cas sont peu ou asymptomatiques. Les symptômes classiques de maladie cœliaque sont : diarrhée chronique par malabsorption, flatulence, anémie ferriprive, perte de poids ainsi que manifestations extra-intestinales : ostéopénie, aphtose buccale, arthrite, insuffisance hépatique et trouble neurologique ou psychiatrique. Ces manifestations peuvent apparaître avant ou même en l'absence des symptômes digestifs.

Les troubles neurologiques impliquent aussi bien le système nerveux central que périphérique et sont retrouvés chez 10 à 28% des patients atteints. Au niveau périphérique, les tableaux sont variés : neuropathie axonale sensitivomotrice symétrique, mononeuropathie multiple, neuropathie dysautonomique, neuropathie motrice pure, neuropathie à petites fibres et neuronopathie sensitive. Les manifestations neurologiques les plus communes sont l'ataxie et la neuropathie qui est habituellement axonale symétrique et sensitivomotrice. La plupart des patients qui présentent des manifestations neurologiques de sensibilité au gluten n'ont pas de symptômes gastro-intestinaux. La preuve histologique de la maladie cœliaque est obtenue par des biopsies duodénales au cours d'une endoscopie digestive haute, mettant en évidence :

- une atrophie villositaire totale ou subtotale ;
- une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux ;
- une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion avec présence de polynucléaires éosinophiles.

Cependant une sensibilité au gluten peut provoquer des changements histologiques allant d'une muqueuse normale, puis d'une entéropathie sus-décrite à un stade pré-lymphomateux. Cette variabilité rend le diagnostic difficile puisqu'il repose actuellement sur les anticorps sériques anti-endomysium de type IgA (vérifier qu'il n'existe pas de carence en IgA) et anti-transglutaminases (anti-TG) qui sont les plus sensibles et les plus spécifiques du diagnostic de maladie cœliaque mais ne sont pas toujours retrouvés. Par exemple, l'anticorps anti TG2 de type IgA est spécifique de la présence d'une entéropathie et un excellent marqueur de la maladie cœliaque mais est souvent indétectable chez les patients présentant des manifestations neurologiques. De même, l'anticorps anti TG3 semble être prédominant dans la dermatite herpétiforme.

La prévalence des neuropathies sensitives dans la sensibilité au gluten est de 8 % (Hadjivassiliou et al.). Dans une étude observationnelle sur 53 patients présentant une ganglionopathie sensitive clinique et neurophysiologique, Hadjivassiliou et al. ont identifié 17 cas avec des preuves sérologiques de sensibilité au gluten soit 32%, 11 syndromes paranéoplasiques (21%), 10 syndromes de Sjögren (19%) et 15 idiopathiques (28%). La moyenne d'âge des patients avec une sensibilité au gluten au début des symptômes était de 58 ans (range 40 - 80). Une entéropathie sur la biopsie n'a été retrouvée que chez sept patients sur 17. Les potentiels d'action nerveux moteurs étaient soit absents soit diminués au moment du diagnostic pour chacun des patients. 15 patients ont choisi de suivre un régime sans gluten. Les neuropathies des deux autres patients n'ayant pas adopté le régime sans gluten ont progressé : le premier est devenu de plus en plus handicapé et est mort de pneumonie 10 ans après le diagnostic et le deuxième est devenu progressivement plus ataxique et est devenu infirme. Sur les 15 patients soumis au régime sans gluten, quatre personnes ont continué à s'aggraver en dépit de l'observance. Parmi eux, deux patients se sont stabilisés après l'introduction d'un immuno-suppresseur (mycophénolate mofétil). Des biopsies duodénales répétées ont montré un aspect compatible avec une exposition continue au gluten. De façon simultanée aux biopsies, un patient ne présentait ni IgA ou IgG

anti-gliadine, mais une persistance des anticorps anti-endomysium, anti TG2 et anti TG6 transglutaminases circulants. Les deux autres patients non répondeurs au régime sans gluten ont présenté une persistance des anticorps antigliadines ce qui suggère une mauvaise adhésion au régime. Ces données suggèrent que le régime sans gluten bien suivi permet une stabilisation voire une amélioration de la neuropathie sensitive si elle est accompagnée par une négativation des marqueurs sérologiques. Cependant la rémission ne semble pas complète et des troubles peuvent persister. Un examen anatomopathologique post-mortem a été réalisé chez trois sujets dont deux sous régime sans gluten révélant une dégénérescence de la colonne dorsale avec perte de la myéline dans tous les niveaux ainsi qu'une perte axonale modérée, une perte de la myéline au niveau des racines spinales avec des infiltrats inflammatoires de lymphocytes et de macrophages et enfin, au niveau des ganglions rachidiens postérieurs, une perte cellulaire avec infiltrats lymphocytaires diffus.

d) Autres

Dans la littérature, il existe d'autres causes rapportées de neuropathie sensitive telle que polyarthrite rhumatoïde ou lupus érythémateux disséminé.

3) Causes toxiques

a) Agents chimiothérapeutiques

Certaines molécules antinéoplasiques sont particulièrement toxiques pour le ganglion rachidien postérieur et notamment les sels de platine (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine) mais aussi le paclitaxel, docetaxel, bortezomid, doxorubicine et thalidomide.

En fonction de l'agent utilisé, les symptômes peuvent apparaître longtemps après l'arrêt du traitement ; phénomène connu sous le nom de « coasting ». Dans tous les cas, la

neurotoxicité joue un rôle significatif dans la poursuite du traitement et l'impact sur la qualité de vie.

En général, le système nerveux périphérique possède une grande capacité de régénération en réponse aux blessures. Mais pour que la régénération se produise, le corps cellulaire doit être intact. En fonction de la molécule administrée et de la dose, les symptômes peuvent disparaître spontanément. Dans la plupart des cas, la neurotoxicité périphérique chimio-induite n'est que partiellement réversible (Kuntzer et al. 2004).

La concentration des sels de platine dans le tissu nerveux périphérique est similaire à celle présente dans la tumeur tandis que les concentrations dans le cerveau sont plus basses. Ceci est expliqué par la faiblesse de la barrière hémato-nerveuse contrairement à la barrière hémato-encéphalique. Ces molécules s'accumulent ainsi dans le ganglion rachidien postérieur et induisent des complexes de haute affinité pour l'ADN nucléaire ou mitochondrial ce qui provoque l'apoptose de celui-ci et la réduction du transport axonal.

La neurotoxicité du carboplatine et de la cisplatine est largement documentée. Les premiers signes de neuropathie sensitive apparaissent près de un mois après l'initiation du traitement. L'extension de celle-ci est corrélée à la dose cumulée de platine mais aussi à la dose reçue à chaque administration. Le cisplatine est utilisé comme traitement de nombreux cancers solides. Plusieurs patients ont présenté un engourdissement dans les membres après des doses cumulés de 300 mg/m². La neurotoxicité périphérique est apparue pour des doses supérieures à 400-500 mg/m² à 3-6 mois du début du traitement. L'atteinte des grosses fibres est importante et peut progresser en une ataxie sévère. Un signe de Lhermitte peut être observé du fait de l'irritation des cordons postérieurs.

Le carboplatine seul est moins neurotoxique mais la combinaison avec le paclitaxel peut provoquer une sévère neuronopathie sensitive.

La neurotoxicité est aussi l'un des facteurs limitants pour l'oxaliplatine. Elle est habituellement réversible et apparaît dans les 30 à 60 minutes après le début de

l'administration du médicament. Elle provoque paresthésies dans la gorge, la bouche, la face et les mains. Environ 30 % des patients développent un déficit sensitif persistant similaire à celui vu avec le cisplatine. Cette altération est liée à la dose cumulée administrée et devient généralement patente à partir de 800 mg/m².

Le paclitaxel, un alcaloïde, est largement utilisé en tant qu'agent de chimiothérapie. Les neuropathies périphériques apparaissent après des cycles répétés de dose standard de paclitaxel (cycles de 135-250 mg/m² toutes les 3 semaines) ou après une simple haute dose (500-800 mg/m²). Initialement, les symptômes sensitifs apparaissent selon une distribution distale aux 4 membres, résultant d'une pseudo-axonopathie par « dying-back » : rupture du transport axonal par la toxicité de la molécule sur l'architecture des microtubules. Des symptômes minimes s'améliorent habituellement avec la réduction de la dose mais la neuropathie induite par le paclitaxel peut persister des mois voire des années après l'arrêt du traitement. Dans une étude sur les neuropathies induites par les taxanes, Osmani et al. (2011) ont observé 56 patients sous docetaxel (cycles de 75 à 100 mg/m²), 10 patients sous paclitaxel (cycles de 150 mg/m²) et 3 patients sous ces deux traitements. Une neuropathie sensitive est apparue dans 64% des cas et de façon plus importante dans le groupe paclitaxel (sept patients sur dix soit 70%) que dans le groupe docetaxel (34 patients sur 56 soit 60%). Les symptômes ont totalement disparu en quelques mois dans seulement 14% des cas après arrêt du traitement. Parmi les 44 patients symptomatiques, trois patients considéraient leurs symptômes comme sévères.

Dans tous les cas, l'arrêt du traitement est primordial dès la suspicion d'une neuropathie sensitive pour éviter l'aggravation des lésions et permettre une stabilisation. Actuellement, il n'existe pas de traitement améliorant les symptômes d'une ganglionopathie chimio-induite (Kuntzer et al. 2011). La récupération peut être longue pouvant s'échelonner sur plus d'un an. Toutefois des manifestations résiduelles peuvent persister malgré l'arrêt du traitement.

b) Antibiotiques

Les antibiotiques tels que la pénicilline ainsi que d'autres semblent être responsables du développement d'une neuropathie sensitive. En effet, Sterman et al. rapportent trois cas de ganglionopathie aiguë survenant dans les 4 à 12 jours suivant l'initiation d'un traitement antibiotique pour une maladie infectieuse. Chacun d'eux avait reçu de la penicilline ou un dérivé semisynthétique (ampicilline, carbenicilline) et deux patients avaient également reçu un aminoside (kanamycine, gentamycine) et un patient avait reçu une céphalosporine. Du fait de l'apparition précoce de la symptomatologie suivant l'administration des traitements, il a été supposé l'action de ceux-ci dans la pathogénèse. Cependant, la rareté d'autres cas dans la littérature ne permet pas d'établir la causalité. D'autre part, ces trois cas s'inscrivaient au sein d'une infection probablement virale qui, à elle-seule, a pu provoquer les symptômes. Malgré l'arrêt des traitements, aucun patient n'a totalement récupéré : deux n'ont présenté aucun changement tandis que le troisième a bénéficié d'une amélioration fonctionnelle (marche avec aide) modérée mais un examen clinique stable.

c) Vitamine B6

Les ganglionopathies toxiques associées aux vitamines ont principalement été décrites suite à des intoxications à la vitamine B6 dont le premier signalement date des années 80 avec sept cas rapportés par Schaumburg et al. Cliniquement, les patients présentaient : une ataxie progressive, une atteinte de la sensibilité proprioceptive (pallesthésie et sens de position), atteinte de la sensibilité thermoalgique de façon moins sévère, réflexes ostéotendineux absents ou diminués et une absence de trouble du système nerveux central hormis un signe de Lhermitte transitoire.

Il existe 3 formes naturelles de vitamine B6 : pyridoxine qui est la forme la plus communément utilisée dans les préparations pharmacologiques, le pyridoxal et la pyridoxamine. La vitamine B6 est une vitamine essentielle en tant que coenzyme pour de

nombreuses décarboxylations et réactions de transamination et est également utilisée comme traitement des neuropathies périphériques associées à l'isoniazide ou l'hydralazine. Contrairement aux plantes, champignons et bactéries, les mammifères ne peuvent pas la synthétiser. La quantité journalière recommandée est environ 2 à 4 mg/j. Les sources alimentaires de vitamines B6 sont la viande et les légumes. De plus, la flore intestinale humaine produit une portion de la pyridoxine requise par l'organisme. Par conséquent un excès d'apports est facilement absorbé. La pyridoxine est ensuite converti en sa forme active : pyridoxal-5-phosphate par le foie (Ghavanini et al.). Considérée anciennement comme une substance saine et inoffensive, la vitamine B6 a été utilisée à de hautes doses (supérieures à 3g/j) dans des régimes alimentaires ou comme traitement de pathologies variées allant du syndrome prémenstruel, du canal carpien à la schizophrénie. L'excès de pyridoxine provoque une atteinte dose-dépendante du système nerveux périphérique confirmé par de nombreuses expérimentations animales : axonopathie sensitive réversible à dose faible et intermédiaire et une ganglionopathie irréversible à haute dose (Perry et al.). La durée d'administration est également un facteur de risque d'atteinte nerveuse. Schaumburg et al. ont décrit sept cas de neuropathies sensitives induites par la vitamine B6. L'âge moyen était 31,4 ans (range : 20 – 43 ans) et la durée moyenne d'ingestion de pyridoxine était de 13,8 mois (range : 2 – 40 mois) à une dose comprise entre 2 et 6 g/j. Kulkantrakorn a rapporté le cas d'une ganglionopathie toxique à la vitamine B6 chez un patient de 80 ans ayant pris de la pyridoxine à la dose de 600 mg par jour pendant 3 ans ainsi que deux autres cas de polyneuropathies toxiques à la même dose de B6. Ghavanini et al. ont comparé plusieurs études et ont établi qu'une supplémentation en vitamine B6 à des doses supérieures à 50 mg/j pendant plus de 6 mois était probablement nocive. L'exact mécanisme est inconnu et il a été suggéré la vulnérabilité du ganglion rachidien postérieur aux toxines circulantes du fait de la perméabilité des vaisseaux sanguins ganglionnaires. L'atteinte primaire semble débiter dans les ganglions sensitifs (dorsaux et trigéminal) avec une dégénérescence secondaire des axones des cellules affectées. Les neurones à longs axones seraient donc plus susceptibles. Les changements du périkaryon se manifestent par

des altérations cytoplasmiques : vacuolisation, agrégations de neurofilaments et chromatolyse. Les atteintes neurotoxiques avancées mènent à une mort neuronale et à la phagocytose de celle-ci par les cellules satellites. Perry et al. ont injecté 400 mg/kg de pyridoxine trois fois par jour à sept rats et un placebo à sept rats. Les rats du groupe vitamine B6 ont présenté instabilité et agressivité de façon immédiate. L'instabilité a progressé durant la période d'injection : initialement cliniquement évidente en post-injection, elle est devenue permanente lors de la deuxième semaine. Sur le plan électrophysiologique : les rats du groupe pyridoxine ont présenté une diminution ou une perte du réflexe H associée à une réduction de la vitesse de conduction sensitive sans anomalie des potentiels d'action nerveux moteur ni de l'EMG. L'analyse anatomopathologique a mis en évidence une atteinte préférentielle des cellules de grande taille dans le ganglion rachidien postérieur avec une atrophie axonale secondaire des fibres myélinisées de gros diamètre dans le nerf sciatique examiné. Le nombre de cellules satellites est également augmenté dans le ganglion.

L'effet de l'arrêt du traitement est aléatoire. En effet, Kulkantrakorn a observé une stabilité des symptômes chez les trois patients malgré un suivi de 2 ans. Au contraire, Schaumburg et al. ont rapporté une amélioration évidente dans tous les cas décrits durant les mois après l'arrêt du traitement. Un rétablissement de la marche et une diminution de l'inconfort aux extrémités a été noté dans les 2 mois. Cependant, des troubles sensitifs ont persisté : perception distale, pallesthésie. Seuls deux cas suivis pendant 3 et 7 ans et ayant ingéré 2 g de vitamine B6 pendant 40 mois et 4 mois, ont récupéré en quasi-totalité.

4) Métaboliques

D'autres cas de neuropathies sensitives ont été décrits avec une carence en vitamine PP ainsi qu'en vitamine E (cf ci-après). La carence en vitamine B12 en tant qu'étiologie des ganglionopathie est encore discuté (Franques et al.). En effet, il existe une

ataxie proprioceptive, un déficit sensitif et un hypersignal T2 à l'IRM médullaire au niveau des cordons postérieurs parfois réhaussé par le gadolinium lors d'une carence en vitamine B12, ce qui est commun aux neuropathies. Cependant le diagnostic de sclérose combinée de la moelle est souvent posé malgré l'absence de syndrome pyramidal. Dans ce tableau, les potentiels évoqués moteurs sont également anormaux ce qui permettrait de le différencier d'une neuropathie sensitive. Il peut exister un faux négatif au dosage de la vitamine B12. En cas de doute, d'autres dosages peuvent être réalisés et indiqués une carence en B12 : augmentation de l'homocystéinémie, diminution de la succinyl-CoA, augmentation de l'acide méthylmalonique dans le sang et les urines. En cas de déficit, le traitement est la supplémentation. Dans le cas d'une ganglionopathie qui est une destruction des corps cellulaires des neurones sensitifs, la correction de la carence ne permettrait pas, à priori, de récupération complète contrairement à la sclérose combinée de la moelle.

5) Infections

Tout d'abord, le VIH est la principale cause infectieuse de ganglionopathie. Il est associé à de nombreuses présentations neurologiques différentes que ce soit dans le système nerveux central ou périphérique. L'atteinte périphérique peut se présenter de diverses façons (mononeuropathie, plexopathie, ...) bien que la polyneuropathie longueur-dépendant soit la plus fréquente. La physiopathologie est l'infiltration de lymphocytes T dans le ganglion rachidien postérieur et la fibrose de la colonne dorsale jusqu'au noyau gracile, visible à l'IRM (Lauria et al. 2000), ce qui indique un processus de dying-back après dégénérescence du neurone sensitif. Dans une étude sur 14 patients séropositifs au VIH avec ou sans signe clinique de neuropathie périphérique, Scaravilli et al. ont décrit les modifications histologiques dans le ganglion rachidien postérieur et la moelle épinière sur des prélèvements post-mortem. L'anomalie la plus évidente était l'augmentation du nombre de nodules de Nageotte au sein du ganglion de l'ordre de 50% chez sept sujets dont trois des quatre patients avec des signes de neuropathie périphérique. Ainsi, l'atteinte sensitive

dans l'infection au VIH est associée à la perte des cellules ganglionnaires mais l'inverse n'est pas correct : moins de la moitié des cas avec des changements dans le ganglion présentait des signes cliniques sensitifs. De même, seul un patient avait les caractéristiques faisant diagnostiquer une ganglionopathie. Celui-ci avait la plus haute densité de nodules de Nageotte (plus de 20%). Le nombre de lymphocytes T dans le ganglion était également augmenté chez les VIH+ par rapport aux sujets sains (29,8 cellules/mm³ vs 4,06 cellules/mm³) contrairement aux lymphocytes B qui n'ont été détectés dans aucun groupe. Au niveau de la moelle, les auteurs ont observé une pâleur du tractus gracile dans sept cas incluant les quatre sujets avec des troubles sensitifs : raréfaction des fibres myélinisées et augmentation minimale des macrophages sans signes de dégénérescence.

Une neuropathie sensitive a aussi été décrite dans le cadre de l'infection HTLV-1. Shimazaki et al. ont rapporté le cas de deux patients avec une ganglionopathie chronique qui avaient des anticorps anti-HTLV-1 dans le sang et le LCR sans argument pour une myélopathie.

D'autres virus ont été associés aux NS incluant le virus varicelle zona (VZV) et le virus Epstein Barr (EBV) (Rubin et al.). Le mécanisme de l'atteinte nerveuse n'est pas totalement connu également. Rubin et al. émettent différentes théories de la pathogénie de l'EBV : infiltration du tissu neural par les cellules infectées par l'EBV qui affectent directement les neurones ou provoquent une réaction inflammatoire secondaire, production d'anticorps dirigés contre le tissu neural et enfin une réponse immunitaire à l'EBV avec réaction croisée contre des antigènes du tissu neural.

6) Maladies héréditaires non métaboliques avec dégénérescence du DRG

De nombreuses pathologies neurologiques héréditaires présentent une destruction du ganglion rachidien postérieur. Tout d'abord, la maladie de Friedreich, les mutations de la polymérase γ (POLG), CANVAS et FOSMN sont caractérisées par une dégénérescence du

ganglion rachidien postérieur. Cependant il existe une atteinte primaire du ganglion dans d'autres pathologies telles que les HSN, le CMT2, la maladie de Fabry, la maladie de Tangier, certaines ataxies spino-cérébelleuses et le déficit héréditaire en vitamine E. Contrairement aux présentations cliniques présentées précédemment, les patients atteints d'une ganglionopathie héréditaire ont d'autres symptômes neurologiques associés.

a) Maladie de Friedreich

La maladie de Friedreich est une pathologie autosomique récessive due à l'expansion d'un trinuéclotide instable GAA répété dans le gène *STM7/X25* du chromosome 9q codant pour une protéine mitochondriale : la frataxine. Le déficit en frataxine résultant de cette mutation induit une maladie progressive affectant le système nerveux périphérique et central, le cœur (cardiomyopathie), le squelette et la fonction pancréatique endocrine (diabète). Plus l'expansion GAA est importante, plus sévère est le tableau clinique et plus précoce est le décès. Dans cette pathologie, le ganglion rachidien postérieur présente une hyperplasie des cellules satellites, la destruction des cellules nerveuses atteintes dans des nodules résiduels et une atrophie neuronale. Cela provoque un affinement des racines, une dégénérescence des colonnes postérieures, une atrophie de la colonne de Clarke et des fibres dorsales spinocérébelleuses, une atrophie du noyau gracile et cunéiforme ainsi qu'une neuropathie axonale sensitive. En association avec la destruction du tractus cortico-spinal et du noyau dentelé, ces différentes lésions provoquent le tableau neurologique caractéristique : ataxie, dysmétrie, marche pseudo-ébrioise, faiblesse et atrophie distale, signe de Babinski, abolition des réflexes ostéo-tendineux, trouble de la proprioception et de la sensibilité vibratoire, déficit sensitif longueur-dépendant, et spasticité.

b) Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrom (CANVAS)

Le CANVAS est une pathologie définie par la triade : trouble cérébelleux, atteinte vestibulaire bilatérale et déficit sensitif et initialement décrite dans les années 90. Le marqueur clinique de la maladie est une anomalie du réflexe vestibulo-oculaire. Les patients ont une ataxie (qui peut être attribuée à la dysfonction du système sensitif, vestibulaire et cérébelleux), une dysarthrie, des troubles oculomoteurs centraux, un réflexe vestibulo-oculaire anormal, des dysesthésies et une allodynie. L'étiologie de cette pathologie est inconnue, mais six familles différentes ont été rapportées ce qui suggère une étiologie génétique de transmission autosomique récessive. Les troubles sensitifs ont récemment été rapportés histologiquement à une ganglionopathie (Szmulewicz et al. 2014 et 2015). Dans une étude récente à propos de 14 patients avec un CANVAS, une étude neurophysiologique détaillée a été réalisée. Les potentiels d'action sensitifs étaient absents aux membres inférieurs et supérieurs dans la totalité des cas. Douze patients présentaient un blink réflexe anormal. Lors des examens autopsiques, il a été identifié des changements pathologiques des nerfs crâniens avec perte des neurones du ganglion rachidien postérieur et une perte des axones myélinisés dans les colonnes postérieures. Les cornes antérieures et les colonnes latérales étaient normales. Il n'a pas été retrouvé de cellules satellites dans les ganglions rachidiens postérieurs. Les principaux changements histologiques ont été vus dans le cervelet et la moelle épinière. De même, le ganglion trigéminal présentait une atrophie des cellules ganglionnaires, une atrophie des fibres nerveuses et la présence de nodules de Nageotte. Le cervelet présentait une atrophie généralisée et un émoussement mineur des angles des ventricules latéraux. L'analyse microscopique a révélé une perte neuronale des cellules de Purkinje associée à une gliose de la couche de Bergmann.

Récemment, il a été rapporté une dysautonomie chez les cas de CANVAS. Wu et al. ont réalisé des tests évaluant l'atteinte du système nerveux autonome chez 23 patients pour établir la fréquence de ces symptômes. Les patients ont rempli un questionnaire validé pour l'évaluation des neuropathies autonomes et ils ont bénéficié d'un monitoring cardiaque avec

manœuvre de Valsalva, respiration profonde et debout ainsi qu'un test d'hypotension orthostatique. 83% des patients ont présenté une fonction anormale sympathique ou parasympathique ou les deux. Tous les patients se sont plaints d'au moins un symptôme dysautonomique et 91% en avaient plus de 2. L'atteinte du système nerveux autonome semble être un symptôme majeur dans le CANVAS. Ces résultats sont importants pour la prise en charge des patients. L'hypothèse physiopathologique de la dysautonomie repose sur l'implication de la ganglionopathie dans le fonctionnement du système nerveux autonome. Actuellement, la prise en charge thérapeutique repose sur la gestion des symptômes.

c) FOSMN

FOSMN ou Facial Onset Sensory and Motor Neuronopathy est un syndrome neurologique rare, neurodégénératif et possiblement auto-immun décrit initialement en 2006 par Vucic et al. grâce à quatre patients. Le tableau clinique caractéristique est un engourdissement et des paresthésies faciaux lentement progressifs s'étendant au scalp, au cou, aux épaules et aux bras en 2 à 6 ans, suivi de symptômes bulbaires (dysarthrie, enrouement, dysphagie...) 4 à 9 ans plus tard avec une faiblesse diffuse des membres supérieurs. Dans la description de Vucic et al., un patient a présenté des paresthésies aux pieds 14 ans après le début des symptômes. Crampes et fasciculations ainsi que faiblesse musculaire et atrophie ont été observés chez trois patients parmi les quatre (75%) à un stade plus tardif de la maladie. Les auteurs ont rapporté également une atteinte des réflexes du tronc cérébral : réflexe cornéen absent dans la moitié des cas, réflexe nauséux absent chez trois patients ; les réflexes ostéo-tendineux aux membres supérieurs étaient diminués ou absents dans tous les cas. L'IRM médullaire a révélé une atrophie de la moelle cervicale chez trois patients et aucun signe de syrinx. Par ailleurs, les IRM cérébrales étaient toutes normales ainsi que les ponctions lombaires (absence de bandes oligoclonales, PCR whipple négative...). Les examens neurophysiologiques ont mis en évidence une neuronopathie sensitive et motrice

dont la sévérité était décroissante dans le sens caudal chez les quatre patients. Une autopsie a été réalisée sur un seul patient mais a démontré une perte neuronale des cornes antérieures de la moelle cervicale mais aussi du ganglion rachidien postérieur et des noyaux facial, trigéminal et hypoglosse avec regroupement de cellules satellites. Pour mieux définir les mécanismes physiopathologiques en cause dans le FOSMN, Vuvic et al. (2012) ont examiné les données cliniques, biologiques, neurophysiologiques et anatomopathologiques de cinq patients avec un syndrome FOSMN. Un mécanisme neurodégénératif des neurones sensitifs et moteurs semble être la cause du syndrome. En effet, les résultats anatomopathologiques mettent en évidence la dégénérescence diffuse des neurones sensitifs (ganglions rachidiens postérieurs) et moteurs (cellules de la corne antérieure) sans signe d'inflammation, dépôts amyloïdes, ou inclusion intra-neuronale.

Dans l'article de Vuvic et al.(2006), tous les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur pendant au moins 6 mois : prednisone et azathioprine, et immunoglobulines polyvalentes ou encore plasmaphérèse et rituximab. Les auteurs n'ont rapporté aucun bénéfice de ces traitements mais au contraire une progression de la maladie.

Camdessanché et al. (2011) ont décrit le cas d'un homme de 72 ans qui a présenté un déficit moteur avec amyotrophie et des symptômes sensitifs dans la main gauche 4 ans après l'apparition de paresthésies dans le même territoire. Les symptômes se sont installés lentement pour atteindre le membre inférieur gauche 6 ans plus tard. Les potentiels d'action sensitifs et moteurs dans les membres supérieurs étaient réduits ou absents. Les potentiels évoqués sensitifs étaient également absents dans les quatre membres hormis au niveau du nerf médian droit. Le diagnostic de neuropathie sensitive et motrice a été posé dont l'étiologie retrouvée était une mutation du gène *TDP43* (*p.A382P*, exon 6). Le gène code pour la protéine TDP 43 est une protéine impliquée dans le traitement de l'ARN. La protéine TDP43 est produite et séquestrée dans le cytoplasme du périkaryon et des neurites. Elle a été initialement mise en cause pour jouer un rôle déterminant dans la physiopathologie de la

sclérose latérale amyotrophique (Van Deerlin et al.). Dans l'étude de Vucic et al. (2012), les auteurs ont voulu comparer l'excitabilité corticale dans le syndrome de FOSMN et dans la SLA. En effet, l'hyperexcitabilité corticale est un mécanisme neurodégénératif intrinsèque de la SLA. Ils ont réalisé une stimulation magnétique transcrânienne chez leurs cinq patients : le cortex moteur a été stimulé avec enregistrement des réponses évoquées motrices. Le seuil moteur de repos est défini comme l'intensité de stimulus requise pour produire et maintenir la réponse cible (de 0,2 mV). Plus le seuil est bas, plus le cortex moteur est facilement excitable. Ce seuil était significativement plus élevé chez les patients FOSMN et groupe contrôle que chez les patients SLA. Ces résultats ont amené les auteurs à réfuter le lien physiopathologique possible entre SLA et FOSMN du fait de l'absence d'hyperexcitabilité corticale dans le FOSMN.

d) HSAN

Les neuropathies sensitives et dysautonomiques héréditaires regroupent des maladies cliniquement et génétiquement hétérogènes caractérisées par une diminution ou une absence totale de sensation douloureuse d'origine congénitale. Ce sont des pathologies rares qui touchent les neurones sensitifs et autonomes voire les neurones moteurs. La classification de ces maladies par Dyck et al. les sépare en deux groupes : HSAN de type I dont la transmission est autosomique dominante et HSAN de type II, III, IV et V dont la transmission est autosomique récessive. Ces dernières débutent généralement à la naissance et la petite enfance et ne comprennent pas la ganglionopathie dans leur phénotype.

L'HSAN de type I est un trouble neurologique lentement progressif caractérisé par une perte de la sensibilité distale, une dysautonomie, ainsi qu'un début juvénile ou à l'âge adulte jusqu'à la 5^e décennie. Actuellement, il n'existe pas de données épidémiologiques valables. Plus de 30 familles ont été identifiées à ce jour. Le tableau clinique typique présente

initialement des douleurs à type de brûlures des pieds et extrémités avec diminution ou abolition de la sensibilité douloureuse et thermique de début distale avec progression en proximal. De façon variable en fonction des gènes impliqués mais aussi au sein d'une même famille, il a été observé une amyotrophie et un déficit moteur. Les troubles dysautonomiques sont toujours présents. Les troubles de la sensibilité douloureuse se compliquent de plaies cutanées, d'ulcères cutanés chroniques voire de mutilations, amputations. Des complications infectieuses et orthopédiques sont fréquentes : fractures spontanées, ostéomyélite nécrosante, arthropathie neurogène... Il a également été rapporté dans certaines familles hypoacousie, surdité, toux et reflux gastro-oesophagien.

L'existence d'une histoire familiale et d'une observation clinique évocatrices permettent de suspecter le diagnostic. De même que la clinique, le tableau électrophysiologique est variable dans l'HSAN de type I de façon inter et intra-familial. L'électroneuromyographie met en évidence une absence des potentiels sensitifs aux membres inférieurs et une normalité ou une diminution de ceux-ci aux membres supérieurs. Les vitesses de conduction motrices sont normales ou subnormales au début puis évoluent avec la perte axonale au fil du temps. Au niveau anatomopathologique, il existe une perte des fibres myélinisées de petit diamètre ainsi que des fibres non myélinisées visible sur la biopsie cutanée. Initialement, la perte axonale débute au niveau des ganglions rachidiens postérieurs et plus tardivement au niveau des neurones moteurs.

Le diagnostic est confirmé est par séquençage des gènes. Génétiquement, plusieurs gènes ont été identifiés dans l'HSAN de type I : *SPTCL1*, *RAB7*, *SPTCL2*, *SPG3*, *DNMT1*. La bonne évaluation clinique et la confirmation génétique sont nécessaires pour le conseil génétique.

La prise en charge de l'HSAN I repose sur les recommandations données pour le pied diabétique (suppression de l'appui sur l'ulcère, éradication de l'infection, port de chaussures spécifiques) et commence par des conseils précoces et précis aux patients sur les facteurs

prédisposant aux ulcérations des pieds. La maladie est lentement progressive et ne modifie pas l'espérance de vie mais, après une longue évolution, elle est souvent très invalidante.

e) Maladie de Charcot-Marie-Tooth autosomique dominante de type 2B (CMT 2B) ou HSAN IC

En 1995, Kwon et al. ont décrit une grande famille américaine avec une maladie CMT 2B. Dans cette famille, les individus atteints présentaient une faiblesse musculaire prédominante en distal, une amyotrophie, une atteinte sensitive ainsi que des ulcérations fréquemment compliquée d'amputation des doigts et des orteils. Un séquençage complet du génome a identifié une mutation du gène *RAB7* (locus 3q13-q22). Devant la prépondérance des complications ulcéro-mutilantes, la classification de ce tableau dans les CMT a été remise en question. La maladie a alors été reclassée dans les HSAN (Auer-Grumbach 2008).

f) Ganglionopathie, toux et RGO

Récemment, il a été rapporté dans la littérature des cas de ganglionopathies associées à une toux chronique sans explication génétique. En effet Barros et al. décrivent quatre membres d'une famille portugaise. L'âge moyen au moment de l'évaluation est de 72,7 ans. Les signes fonctionnels rapportés sont : engourdissement, paresthésies et douleur aux niveau des pieds, chutes surtout dans l'obscurité. Cliniquement, il a été retrouvé une atteinte sensitive à toutes les modalités, un signe d'Arnold positif. Les EMG détaillés pour deux d'entre eux ont montré une neuropathie axonale sensitive pure. Pour ces quatre patients, les auteurs ont retrouvé une histoire de toux sèche paroxystique prolongée pouvant être induite par l'inhalation de fortes odeurs (fumée de cigarette) ou par la pression d'objets dans le conduit auditif externe (coton-tige) ainsi qu'un pyrosis majeur et des brûlures d'estomac. Ces symptômes ont précédé les troubles sensitifs : âge moyen d'apparition des symptômes

digestifs et pulmonaires : 50,7 ans vs 60,5 ans pour les symptômes neurologiques. Au travers des différents rapports, il a été mis en évidence une grande hétérogénéité génétique. L'identification de ces familles est importante pour découvrir la mutation génétique sous-jacente.

7) Maladies métaboliques héréditaires avec dégénérescence du DRG

Les maladies héréditaires du métabolisme représentent un groupe d'affections génétiques ayant en commun la dysfonction d'enzymes ou d'autres protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire. Ces maladies sont très rares (1/5000 à 1/ 500000). Ces pathologies peuvent affecter n'importe quel organe mais touchent le système nerveux dans la majorité des cas : troubles psychiatriques, encéphalopathies, ataxie cérébelleuse, neuropathie... Une neuropathie sensitive peut être observée dans les troubles du métabolisme énergétique mitochondrial mais aussi dans les troubles du métabolisme lipidique (Sedel 2012).

a) Mitochondriopathies par mutations du gène *POLG* codant pour l'ADN polymérase gamma mitochondrial (POLG)

La protéine POLG ou ADN polymérase gamma mitochondriale permet de conserver et répliquer le génome mitochondrial contenant 16569 paires de bases. La protéine POLG est un complexe enzymatique constitué de larges sous-unités catalytiques contenant les activités de polymérase, d'exonucléase ainsi que deux sous-unités accessoires de 55 kDa qui améliorent la processivité (capacité d'une enzyme à catalyser des réactions successives sur une même molécule sans la relâcher). Le domaine catalytique de la protéine POLG est codé par le gène *POLG*, qui est un gène nucléaire, localisé sur le chromosome 15q25. Il y a actuellement plus de 150 mutations de *POLG1* connues. Ces mutations provoquent des

erreurs au niveau de l'ADN mitochondrial. Ces erreurs s'accumulent et causent des dysfonctions de la chaîne respiratoire au niveau de la phosphorylation oxydative. Le mode de transmission de ces mutations peut être autosomique récessif ou autosomique dominant.

Les mutations du gène *POLG* englobent un large spectre de maladies neurologiques dégénératives allant du syndrome d'Alpers-Huttenloch dans l'enfance à une encéphalopathie mitochondriale avec acidose lactique et épisodes ischémiques (MELAS). Dans les mutations autosomiques récessives, les symptômes neurologiques peuvent être variés. Cependant la neuronopathie sensitive semble être le tableau commun à tous les tableaux. Chez la plupart des patients, les symptômes sensoriels prédominent bien que des symptômes moteurs modérés puissent être présents. Dans une série récente de 11 patients avec une mutation *POLG* autosomique récessive, Lax et al. ont réalisé des tests neurophysiologiques et une évaluation anatomopathologique chez deux d'entre eux. Au moment de la présentation, cinq patients avaient des signes en faveur d'une ganglionopathie : ataxie proprioceptive mais seuls trois d'entre eux avaient une neuronopathie sensitive pure à l'EMG. Les autres patients présentaient une atteinte motrice associée. Six patients ont développé une neuronopathie sensitive plus tardivement : entre 1 et 14 ans après. Les EMG de ces patients retrouvaient une atteinte mixte : sensitive et motrice. L'étude histologique réalisée chez deux patients a mis en évidence une perte neuronale et une réduction du corps cellulaire au niveau du ganglion rachidien postérieur. Les colonnes postérieures présentaient une démyélinisation plus importante dans le tractus gracile au contraire du tractus cunéiforme. Cette atteinte de la myéline a été visualisée à tous les niveaux de la moelle chez un patient. Associé à cela, les régions médullaires pathologiques présentaient également une perte axonale majeure. Les auteurs ont également analysé l'expression des protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les tissus médullaires chez ces deux patients. La distribution et la densité de mitochondries dans la moelle épinière étaient comparables chez les patients et chez les sujets sains mais un sujet présentait une morphologie et un fonctionnement mitochondrial anormal. Les neurones restant dans le ganglion rachidien postérieur

présentaient une dysfonction mitochondriale impliquant les complexes I et IV de la chaîne respiratoire.

Le SANDO (Sensory Ataxia Neuropathy Dysarthria and Ophthalmoplegia) est une mitochondriopathie rare et héréditaire qui peut débuter à l'âge adulte jeune ou à un stade plus tardif de la vie et qui peut être associée à une dysfonction multiorgane requérant une prise en charge conjugée par plusieurs spécialités. La neuropathie sensitive dans le SANDO est progressive et sévère avec handicap important ; la marche étant instable et devenant petit à petit impossible. Les réflexes ostéo-tendineux sont généralement absents, la sensibilité proprioceptive et vibratoire sont altérées et le signe de Romberg est présent. Ce syndrome se caractérise également par une dysarthrie et une ophtalmoplégie externe progressive chronique. Les sujets atteints peuvent également présenter d'autres manifestations : dysphagie, épilepsie, encéphalopathie, hépatopathie, troubles psychiatriques, céphalées et ptosis. La physiopathologie du SANDO résulte le plus souvent de mutations dans le gène *POLG1*. Le SANDO est de transmission soit autosomique récessive soit sporadique. Rarement, ce syndrome a été rapporté à une transmission autosomique dominante résultant d'une mutation du gène *TWINKLE* (hélicase) (Lovan et al.).

Des arguments en faveur du SANDO peuvent être apportés par des examens histologiques et électrophysiologiques. La biopsie nerveuse révèle souvent une perte des fibres myélinisées de petit et gros calibre et des formations en bulbe d'oignon. La biopsie musculaire peut mettre en évidence la présence de fibres musculaires rouges déchiquetées (red ragged fibres) qui sont caractéristiques des mitochondriopathies. Le diagnostic de SANDO nécessite une confirmation par analyse génétique du gène *POLG1* et *TWINKLE*. En cas de positivité de cette recherche chez un patient présentant des symptômes cohérents avec la maladie, un conseil génétique est proposé.

b) Maladies métaboliques héréditaires autres que les mitochondriopathies

Les troubles du métabolisme énergétique regroupent un ensemble de défauts métaboliques conduisant directement ou indirectement à un défaut de production d'ATP par la mitochondrie, soit par un défaut de fonctionnement de la chaîne respiratoire elle-même (POLG et SANDO décrits précédemment), soit par dysfonctionnement des voies métaboliques situées en amont (β oxydation des acides gras, cycle de Krebs, pyruvate déshydrogénase) ou encore des voies métaboliques impliquées dans la synthèse, le recyclage ou le transport de certains co-facteurs (thiamine, biotine, riboflavine, coenzyme Q10 notamment). On en rapproche également les déficits en vitamine E (AVED et abétalipoprotéïnémie) compte tenu du rôle de cette vitamine dans la détoxification des radicaux libres générés par la chaîne respiratoire.

b1- L'ataxie par déficit en vitamine E

L'ataxie par déficit en vitamine E (AVED) est une maladie neurodégénérative appartenant aux ataxies cérébelleuses héréditaires. Elle est principalement caractérisée par une ataxie spinocérébelleuse progressive, une perte de la proprioception, induisant une maladresse et un déséquilibre perceptibles, et une aréflexie, et est associée à un déficit prononcé en vitamine E. La prévalence peut être extrapolée à environ 1/300 000. L'AVED se présente généralement entre l'âge de 5 et 20 ans, avec un phénotype et une sévérité variables. Les patients peuvent présenter des tremblements caractéristiques de la tête. Les réflexes tendineux sont absents et les signes de Babinski sont fréquents. Une diminution de l'acuité visuelle avec rétinite pigmentaire peut être observée. Dans certains cas, la maladie apparaît tardivement (>30 ans) et son évolution est plus modérée. Au contraire, dans les cas d'apparition précoce, l'évolution de la maladie est plus sévère avec un risque accru de cardiomyopathie associée.

L'AVED est causée par des mutations du gène de la protéine de transfert de l'alpha-tocophérol (*TTPA* ; 8q13). Cette protéine se lie à l'alpha-tocophérol (un isomère de la vitamine E) et aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) dans le foie. Lorsqu'elle est mutée, la *TTPA* empêche la vitamine E de se lier aux VLDL, l'empêchant ainsi de rejoindre la circulation générale. Plusieurs mutations ont été identifiées, mais p.His101Gln et c.744delA sont responsables des formes modérées (d'apparition tardive) et sévère (d'apparition précoce) de la maladie, respectivement.

Le diagnostic est basé sur l'examen clinique, le dosage plasmatique de la vitamine E et l'exclusion de causes connues de malabsorption. Les données de laboratoire révèlent un déficit en vitamine E très prononcé dans le plasma, mais des taux normaux de lipides et de lipoprotéines. La neuro-imagerie ne montre pas d'atrophie cérébelleuse évidente lors des premiers stades de la maladie. L'électromyographie révèle généralement une neuropathie sensorielle pure (ganglionopathie). L'analyse moléculaire confirme le diagnostic.

Le traitement repose sur la supplémentation quotidienne de fortes doses de vitamine E. Lorsqu'ils sont traités précocement, certains symptômes peuvent être réversibles et chez les patients plus âgés, la progression de la maladie peut être ralentie. Il n'a pas encore été déterminé si un traitement préventif en vitamine E pour la famille du cas index peut être administré aux individus pré-symptomatiques pour prévenir le développement de l'AVED. Même s'ils sont traités, les patients ont généralement un mauvais pronostic, et entre l'âge de 8 et 20 ans, un fauteuil roulant devient nécessaire.

b2- l'abêtalipoprotéinémie/hypobêtalipoprotéinémie sévère précoce

L'abêtalipoprotéinémie / hypobêtalipoprotéinémie sévère précoce est une forme sévère d'hypobêtalipoprotéinémie familiale de transmission récessive caractérisée par une baisse permanente, sous le seuil du 5ème percentile de la population, du taux d'apolipoprotéine B (ApoB) et de cholestérol LDL et par un retard de croissance, une malabsorption avec

diarrhée, une hépatomégalie avec stéatose et des manifestations neurologiques ou neuromusculaires. Elle se manifeste dès la première année de vie ou la petite enfance. Elle est très rare, avec une prévalence estimée inférieure à 1/1 000 000. Une ataxie spinocérébelleuse, une rétinite pigmentaire atypique, une acanthocytose, un taux bas de vitamines liposolubles, une cytolysse majeure, voire une cirrhose, peuvent survenir. L'abêtalipoprotéïnémie est due à des mutations des deux allèles du gène *MTTP* (MTP ; 4q24). Les autres HBLF sévères précoces sont de transmission codominante et sont dues à des mutations des deux allèles du gène *APOB* (2p24-p23).

Le diagnostic repose sur le bilan lipidique après 12h de jeûne, effectué chez le patient et ses parents, qui mesure les taux sériques de LDL (<0,10 g/L), de triglycérides (<0,20 g/L), et d'ApoB (<0,10 g/L). Une charge orale en lipides avec recherche de stéatorrhée et d'ApoB tronquée, un dosage des vitamines liposolubles (A, E, K), une recherche d'acanthocytose (sur lame), un examen neurologique complet, une échographie hépatique et un fond d'oeil peuvent également être réalisés. La mise en évidence de mutations sur les gènes *MTP* ou *APOB* confirme le diagnostic. Le diagnostic prénatal est possible lorsque les mutations causales sont connues chez les deux parents.

La prise en charge des formes modérées comprend une réduction des apports alimentaires en graisses et une supplémentation en vitamine E. La prise en charge des formes sévères se fait dans des centres spécialisés.

Le pronostic est sévère, l'espérance de vie est très réduite.

c) Troubles du métabolisme lipidique

Les troubles du métabolisme lipidique responsables de l'installation de ganglionopathies sont la maladie de Fabry et la maladie de Tangier.

c1- La maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie progressive multisystémique héréditaire de surcharge lysosomale, caractérisée par des symptômes neurologiques, dermatologiques, rénaux, cardiovasculaires, cochléo-vestibulaires et cérébro-vasculaires. La maladie de Fabry est une maladie liée à l'X. Une prévalence d'environ 1 sur 3000 est estimée (maladie d'apparition tardive). La maladie de Fabry est pan-ethnique.

Le tableau clinique recouvre tout un spectre de sévérité allant des formes légères (chez les femmes hétérozygotes), aux formes graves (chez les hommes hémizygotés) présentant toutes les manifestations caractéristiques : neurologiques (douleurs), dermatologiques (angiokératomes), rénales (protéinurie et insuffisance rénale), cardiovasculaire (cardiomyopathie et arythmie), cochléo-vestibulaires et cérébro-vasculaires (accidents vasculaires cérébraux) de la maladie. La présentation clinique est variable chez la femme. La douleur chronique est un symptôme fréquent au début de la maladie (paresthésies et sensations de brûlure avec des crises atroces). La douleur peut disparaître à l'âge adulte. Une anhidrose ou une hypohidrose peut être présente, conduisant à une intolérance à la chaleur et à l'effort physique. Les autres symptômes incluent : des modifications de la cornée, des acouphènes, une fatigue chronique, des anomalies cardiaques et cérébro-vasculaires (hypertrophie ventriculaire gauche, arythmie, angine de poitrine), une dyspnée, et une néphropathie.

La maladie de Fabry est un trouble du métabolisme des glycosphingolipides due à une activité déficiente (ou absente) de l'alpha-galactosidase A lysosomale liée à des mutations dans le gène *GLA* (Xq21.3-q22) codant pour l'enzyme alpha-galactosidase A. L'activité enzymatique déficiente entraîne l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les lysosomes, déclenchant ainsi la cascade d'événements cellulaires. Le diagnostic de laboratoire définitif implique la démonstration d'un déficit enzymatique accentué chez les hommes hémizygotés. L'analyse enzymatique peut aider à détecter les

hétérozygotes (souvent peu concluant dû à l'inactivation X-chromosomique aléatoire), ce qui rend les tests moléculaires (génotypage) obligatoires pour les femmes.

Le diagnostic prénatal est basé sur la détermination de l'activité enzymatique ou par des tests ADN des villosités chorales ou des cellules amniotiques cultivées uniquement pour les fœtus mâles. Un diagnostic préimplantatoire est possible. L'existence de variantes atypiques et les nouvelles options thérapeutiques compliquent le conseil génétique.

Une thérapie spécifique de la maladie : l'enzymothérapie substitutive (ETS) utilisant une alpha-galactosidase A recombinante in vitro a été récemment introduite et des études prometteuses à long terme sont en cours pour les deux préparations disponibles. L'amélioration enzymatique avec des chaperones pharmacologiques est aussi actuellement à l'étude. La prise en charge comporte également le traitement de la douleur par des analgésiques, la néphroprotection (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), le traitement antiarythmique, les pace-makers ou un défibrillateur implantable, la dialyse et la greffe rénale.

Avec l'âge, la détérioration progressive peut mener à la défaillance organique. L'insuffisance rénale terminale et des complications cardio- et cérébro-vasculaires, mettant en danger le pronostic vital, réduisent l'espérance de vie des hommes et des femmes de 20 et 10 ans respectivement par rapport à la population générale.

c2- La maladie de Tangier

La maladie de Tangier (MT) est un trouble rare du métabolisme des lipoprotéines, caractérisé au niveau biochimique par une absence quasi complète de lipoprotéines de haute densité (HDL) plasmatiques. Au niveau clinique, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie et une hypertrophie des amygdales sont observées, accompagnées d'une neuropathie périphérique chez les enfants et les adolescents, et occasionnellement, d'une

maladie cardiovasculaire chez les adultes. Environ 100 cas ont été décrits dans le monde. La transmission de la MT suit un mode autosomique récessif.

La présentation clinique et la sévérité des symptômes varient grandement entre les patients. Un taux de cholestérol-HDL plasmatique extrêmement bas peut être détecté de manière fortuite à la naissance, mais le signe le plus caractéristique de la maladie est l'augmentation du volume et la coloration typique jaune-orange des amygdales chez les enfants, due à un dépôt de cholestérol dans les lymphocytes et les monocytes. Les patients peuvent aussi présenter une hépatosplénomégalie asymptomatique, une lymphadénopathie et une douleur abdominale. Une accumulation de cholestérol est aussi observée dans la muqueuse rectale. Une anémie est parfois présente. Les symptômes d'athérosclérose et de la maladie cardiovasculaire ne sont pas toujours présents, et le cas échéant, ils sont associés à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires majeurs (hypertension, surpoids, tabagisme). Une neuropathie périphérique isolée est rapportée dans plus de 50% des cas, sous deux phénotypes majeurs : une mono/polyneuropathie cyclique motrice et sensorielle apparaissant pendant l'enfance et l'adolescence, et un syndrome de type syringomyélie avec une diplégie faciale chez les adultes ayant un antécédent d'amygdalectomie dans l'enfance. Une opacité cornéenne peut également être observée dans des cas atypiques.

La maladie est due à des mutations du gène *ABCA1* (9q31) codant pour le transporteur à ATP-binding cassette (ABC1), une protéine régulatrice de l'efflux de cholestérol capable d'orienter le cholestérol intracellulaire vers la surface et de faciliter son transfert vers le pool de HDL. Les mutations dans le gène *ABCA1* résultent en un déficit sévère de cholestérol-HDL plasmatique et en un dépôt d'esters rétinyl et cholestéryl et de caroténoïdes dans les tissus non-adipeux (nerfs périphériques, racines dorsales, foie, rate, amygdales, ganglions lymphatiques, cornée et muqueuse intestinale).

Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'un profil lipoprotéique anormal caractérisé par un déficit isolé en HDL (<5 mg/dL) et des taux très bas en apolipoprotéine A-I (ApoA1) (<5 mg/dL), avec uniquement le pré-beta1-HDL retrouvé par électrophorèse bidimensionnelle

du plasma. Une hypertriglycéridémie, une diminution des taux de cholestérol-LDL, et de manière occasionnelle, une diminution du cholestérol plasmatique total sont notés. Les tests de la fonction hépatique sont généralement normaux. Une anémie, une thrombocytopénie et une légère inflammation peuvent être observés. La biopsie cutanée ou de la muqueuse rectale révèle des cellules spumeuses dans les tissus atteints. Le diagnostic est confirmé par test génétique.

Un diagnostic prénatal est possible, mais n'est généralement pas réalisé.

La maladie n'a pas de traitement spécifique. Une amygdalectomie peut être nécessaire en cas d'hypertrophie significative des amygdales. Un régime alimentaire pauvre en graisse aide à réduire l'hépatomégalie et à prévenir l'athérosclérose. Les médicaments réduisant le taux de LDL sont nécessaires en cas de symptômes manifestes d'athérosclérose carotidienne ou de maladie cardiovasculaire. Les thérapies améliorant l'efflux du cholestérol par le HDL (comme le HDL reconstitué ou les inhibiteurs de la protéine CETP) peuvent réduire les complications neuropathiques et cardiovasculaires.

Le pronostic est généralement bon et dépend surtout de la progression de la neuropathie périphérique. Les patients ayant un très faible taux de cholestérol-HDL (<20 mg/dL) ont un risque augmenté de maladie coronarienne à l'âge adulte et doivent faire l'objet d'une surveillance neurologique et cardiovasculaire régulière.

8) Neuronopathie sensitive idiopathique

En dépit des investigations, aucune étiologie n'est retrouvée dans près de 50% des cas. La maladie est ainsi considérée comme idiopathique. Le tableau est généralement indolent avec une évolution lentement progressive contrairement à la présentation subaiguë de nombreuses étiologies. La neuronopathie sensitive idiopathique est un diagnostic d'exclusion. Dalakas et al. ont suivi 15 patients souffrant de neuronopathie sensitive idiopathique durant une période de 17,4 ans (range 4 – 41 ans). Tous les patients sauf deux

ont été traités avec de hautes doses de prednisone (100mg/j) suivant le schéma thérapeutique d'une polyradiculoneuropathie chronique. Parmi eux, certains patients ont également reçu des traitements immunosuppresseurs : trois avec de l'azathioprine 3mg/kg, deux avec du chlorambucil. Deux patients ont également bénéficié d'échanges plasmatiques bi-hebdomadaires. Cependant aucun traitement n'a démontré une efficacité. Au contraire, le tableau clinique des patients a continué à se détériorer lentement. Takeuchi et al. (2000) ont rapporté les résultats du traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses chez quatre patients souffrant d'une neuropathie chronique idiopathique. La durée moyenne d'évolution était 6 ans (range : 1,5 – 15). Ils avaient reçu un traitement par prednisolone à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 4 à 8 semaines sans amélioration observée. Les quatre patients ont reçu des immunoglobulines polyvalentes à la dose de 400 mg/kg/j pendant 5 jours. Pour trois d'entre eux dont celui avec la durée d'évolution la plus longue, une amélioration de la sensibilité superficielle et profonde a été observée. L'évaluation de l'équilibre par stabilimétrie s'est améliorée chez tous les patients. Au niveau électrophysiologique, les potentiels d'action sensitifs sont devenus détectables chez deux patients et l'amplitude a augmenté chez un patient. Cependant pour maintenir cette amélioration chez les trois patients, une cure additionnelle a dû être réalisée 4 à 8 mois après la première. Les auteurs supposent que les immunoglobulines polyvalentes peuvent être efficaces dans les NNS idiopathiques par action sur la réaction immunitaire responsable de la dysfonction neuronale. Dans la littérature, ce bénéfice n'est pas forcément évident de même qu'avec d'autres traitements (plasmaphérèse, corticoïdes, cyclosporine).

9) Cas particulier de la maladie de Kennedy

La maladie de Kennedy est une pathologie particulière puisqu'elle associe ganglionopathie et neuropathie motrice. La maladie de Kennedy, ou amyotrophie bulbo-spinale est une affection neuroendocrine rare liée à une mutation du gène *RA*, de

transmission récessive liée à l'X, caractérisée par une atrophie musculaire proximale et bulbaire.

La prévalence de la maladie est de 1/30.000 naissances masculines avec une incidence annuelle de 1/526.000.

L'amyotrophie bulbo-spinale est décrite initialement comme une maladie du motoneurone. La maladie se manifeste entre 30 et 60 ans. Le tableau classique comporte :

- une atteinte motrice progressive des quatre membres avec crampes musculaires, fasciculations, fatigabilité à l'effort, tremblement; avec l'évolution de la maladie apparaissent faiblesse et amyotrophie proximale.
- une atteinte bulbaire avec dysarthrie, dysphonie, mâchoire tombante, atrophie de la langue, difficultés de mastication et de déglutition
- une atteinte endocrinienne avec gynécomastie et hypogonadisme (entraînant infertilité et impuissance) et plus rarement une contracture de Dupuytren ou une hernie inguinale

Il y n'a pas de déclin cognitif notable. En fin d'évolution, dans quelques cas, la déglutition ou la respiration peuvent devenir impossible. Il peut exister une diminution ou une abolition des réflexes ostéo-tendineux et des signes sensitifs chez 50% des patients.

Le pattern électrophysiologique est évocateur et met en évidence une atteinte mixte sensitive et motrice de type neuropathie. Au niveau moteur, les patients atteints présentent une diminution des vitesses de conduction ou des amplitudes des potentiels d'action, et des signes de dénervation et réinnervation aiguës ou chroniques au niveau des quatre membres prédominant en proximal, du tronc et des muscles bulbaires. Au niveau sensitif, l'altération des amplitudes et des vitesses de conduction des potentiels sensitifs est prédominante aux membres inférieurs. Il existe souvent une dissociation électro-clinique entre la sévérité de l'atteinte sensitive à l'ENMG et l'atteinte clinique.

La maladie est due à une expansion de triplets CAG répétés instables (de 40 à 62 répétitions) dans l'exon 1 du gène *AR* (pour androgen-receptor) sur le chromosome Xq11-12 codant le récepteur des androgènes (RA). L'expansion pathologique de triplets CAG répétés provoque un allongement d'un homopolymère de glutamines (nommés polyglutamines) dans la protéine RA ce qui aboutit à une conformation anormale du récepteur aux androgènes, le rendant insensible aux androgènes (Ravache et al. 2010). Dans le noyau, ces expansions de polyglutamines s'accumulent en agrégats susceptibles de provoquer une dysrégulation de la transcription d'autres protéines aboutissant alors à la dégénérescence des motoneurones.

Le diagnostic repose sur les antécédents, l'examen clinique, l'élévation de la créatine-phosphokinase (CPK) et des taux hormonaux (testostérone, progestérone, folliculostimuline, hormone lutéotrope), l'électromyographie et l'identification de la mutation.

Le diagnostic prénatal est possible chez les mères conductrices. Les femmes vectrices sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent parfois souffrir de fatigabilité, de crampes, de tremblement, de fasciculations de début tardif. Une élévation des CPK n'est pas inhabituelle (Quenardelle et al. 2013).

La prise en charge reste symptomatique et repose sur la kinésithérapie et la rééducation, le traitement médicamenteux des tremblements et des crampes musculaires, et le traitement hormonal ou chirurgical de la gynécomastie. Le traitement par anti-testostérone (leuproréline) a montré une efficacité limitée. Aux stades avancés de la maladie, l'alimentation par sonde et l'assistance ventilatoire peuvent être indiqués.

La progression de la maladie est lente et après 20 ans d'évolution le recours à un fauteuil roulant n'est nécessaire que dans un tiers des cas. Le pronostic est en général bon et l'espérance de vie n'est que peu diminuée. Les facteurs de mauvais pronostiques sont la sévérité de l'atteinte bulbaire et respiratoire.

IX/ Diagnostics différentiels

Faire le diagnostic différentiel implique de distinguer les neuropathies sensitives des autres polyneuropathies sensitives.

1) Neuropathies démyélinisantes

Devant une ataxie d'apparition subaiguë, le variant sensitif du syndrome de Guillain Barré et du syndrome de Miller Fischer doit être exclu. La forme sensitive pure du Guillain Barré est rare. Elle est caractérisée par une neuropathie démyélinisante avec un allongement de latence des ondes F et une hyperprotéinorachie avec dissociation albumino-cytologique dans le LCR. Les anticorps antigangliosides peuvent être positifs. Le syndrome de Miller Fischer associe une ataxie proprioceptive, une ophtalmoplégie et une possible dysphagie. L'ENMG montre une neuropathie sensitivo-motrice démyélinisante. Enfin, il existe un fort taux d'anticorps anti GQ1b.

En cas de tableau progressif, le variant sensitif de la Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique (PIDC ou PRNC), la neuropathie anti MAG et le syndrome de CANOMAD doivent être infirmés.

La PIDC est une neuropathie démyélinisante sensitivo-motrice avec aréflexie diffuse, allongement des ondes F et hyperprotéinorachie tandis que la neuropathie anti MAG est caractérisée par des troubles sensitifs symétriques aux extrémités (engourdissement, paresthésie...), un tremblement, une ataxie, la positivité des anticorps anti MAG et un pic IgM monoclonal. Dans la neuropathie anti MAG, l'ENMG montre une démyélinisation distale que l'on met en évidence par le calcul de l'index de latence distale qui est alors très bas. Les amplitudes distales motrices et sensitives sont effondrées aux membres inférieurs.

Le syndrome CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold Agglutinin and antiDisialosyl gangliosides antibodies) est une neuropathie ataxique axono-démyélinisante qui évolue de façon chronique et lentement progressif mais peut aussi se développer par poussée. Ce syndrome affecte les fibres de gros calibre et est caractérisé par des paresthésies distales, engourdissement, ataxie proprioceptive, aréflexie, atteinte motrice absente ou minime et occasionnellement ophtalmoplégie et symptômes bulbaires. Sur le plan biologique, les anticorps antigangliosides, dirigés contre des sphingolipides enchassés dans la membrane plasmique, sont positifs ainsi qu'un pic monoclonal.

2) Neuropathies axonales

Certaines neuropathies ont une présentation incomplète ou irrégulière pouvant mimer une neuropathie multiple ou une plexopathie. Ces neuropathies sont généralement associées au diabète, virus de l'hépatite C et maladies systémiques. L'ENMG retrouve une neuropathie axonale sensitivo-motrice asymétrique avec des potentiels d'action motrice et des potentiels d'action sensitive de faible amplitude. Généralement, l'ataxie et l'aréflexie diffuse ne sont pas les symptômes précurseurs.

X/ Détermination de critères diagnostiques

Dans les chapitres précédents, nous avons détaillé l'ensemble des signes cliniques et paracliniques décrits dans le cadre des ganglionopathies. Ces différents éléments sont nombreux mais aucun d'eux ne semble obligatoire pour le diagnostic. Pourtant, différencier une neuropathie sensitive ou ganglionopathie d'une neuropathie sensitive longueur-dépendante est indispensable pour orienter les investigations étiologiques et ainsi mettre en place la thérapeutique adaptée si nécessaire. Cette distinction n'est pas toujours facile d'autant plus qu'il n'existait pas de critères diagnostiques précis de ganglionopathie jusqu'à récemment.

En 1987, Asbury a repris les données de la littérature concernant les ganglionopathies quelles que soient leurs étiologies (paranéoplasique, inflammatoire, toxique, idiopathique, héréditaire). Il a ainsi proposé pour le diagnostic de ganglionopathie un tableau d'atteinte sensitive de topographie distale et diffuse, habituellement bilatérale et symétrique, associée à une absence de déficit moteur. Le diagnostic reposait alors sur une diminution d'amplitude ou une absence de potentiels d'action nerveux sensitifs sans argument pour une démyélinisation. Asbury a rappelé également la différence majeure entre axonopathie et neuropathie sensitive qui est la possibilité de récupération complète dans le premier cas contrairement au deuxième cas.

La mise en évidence d'anomalies à l'IRM médullaire et à la biopsie cutanée dans les ganglionopathies a poussé les auteurs à rechercher des critères diagnostiques précis. En 2009, Camdessanché et al. ont publié une étude rétrospective sur des patients souffrant de neuropathie sensitive pure sur le plan clinique. Ils ont comparé 78 patients souffrant d'une neuropathie sensitive à 56 patients souffrant d'une neuropathie sensitive. Ils ont considéré comme neuropathie certaine celles dûes à une toxicité du cisplatine (11 patients sur 78) et celles d'origine paranéoplasique (33 patients sur 78). Ils ont classé les patients

souffrant de neuropathie sensitive en fonction de la probabilité du diagnostic : la ganglionopathie était certaine en cas de neuropathie sensitive paranéoplasique et/ou de neuropathie sensitive aiguë ou subaiguë secondaire à un traitement par cisplatine; la ganglionopathie était considérée comme probable si les patients présentaient une neuropathie sensitive pure non longueur-dépendante associée à des anomalies sensitives pures ou prédominantes à l'ENMG. Tout d'abord, ils ont comparé le groupe neuropathie certaine et neuropathie probable pour établir les similarités entre ces deux groupes. Les caractéristiques partagées par plus de 80% des patients quel que soit leur groupe étaient les anomalies sensitives touchant la partie distale des quatre membres, la distribution non longueur dépendante et la présence de paresthésies. La distribution asymétrique n'était présente que dans 42% des cas. Les présentations rares étaient : l'atteinte exclusive des membres supérieurs ou des membres inférieurs, l'atteinte sensitive restreinte aux petites fibres et la distribution multifocale. Etant donné les faibles différences retrouvées entre ces patients, ils les ont regroupés pour les comparer au groupe contrôle. Ils ont calculé les rapports de vraisemblance positifs et négatifs. Ces rapports de vraisemblance indiquent dans quelle mesure le résultat du test ou la présence d'un élément clinique réduit l'incertitude d'un diagnostic. C'est-à-dire qu'en cas de rapport de vraisemblance positif élevé, la présence de tel signe clinique ou de tel résultat d'examen a une valeur importante pour le diagnostic de la maladie. Au contraire, un rapport de vraisemblance négatif faible et proche de 0 permet d'exclure le diagnostic. Parmi les différents items étudiés, Camdessanché et al. ont noté que l'ataxie présente dès le début de la maladie (RVP à 4,74) ou au maximum du développement (RVP à 2,82), l'asymétrie (RVP à 3,69) et la dysautonomie (RVP à 4,07) étaient les éléments cliniques avec le plus fort rapport de vraisemblance positif et donc que leur présence était en faveur de ganglionopathie. De même, l'atteinte des membres supérieurs était un marqueur important du diagnostic avec un rapport de vraisemblance positif à 1,87 mais surtout un rapport de vraisemblance négatif à 0,13. Au niveau électrique, la comparaison entre le groupe ganglionopathie et le groupe contrôle a permis de définir comme principales caractéristiques l'absence d'au moins un potentiel d'action nerveux

sensitif aux membres supérieurs (RVP à 4,92) et l'association d'au moins un potentiel d'action nerveux sensitif aboli ou trois potentiels d'action nerveux sensitifs inférieurs à 30% de la limite inférieure de la norme aux membres supérieurs (RVP à 4,76) et aucune ou une anomalie minime de la conduction d'un nerf moteur aux membres inférieurs. Aucun de ces items n'a atteint un niveau discriminatif. Les auteurs ont donc testé plusieurs modèles de critères combinés en utilisant une analyse en régression logistique de façon prospective sur une population test présentant une neuropathie sensitive pure cliniquement. Ils ont ainsi déterminé le meilleur modèle de critères diagnostiques présentés dans le tableau ci-dessous.

Annexe 1. Critères diagnostiques de neuropathies sensitives

Critère	Présent	Points
Ataxie	<input type="checkbox"/>	+ 3,1
Symptômes asymétriques	<input type="checkbox"/>	+ 1,7
Anomalies sensitives non limitées aux membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	+ 2,0
≥ 1 nerf sensitif non enregistrable ou 3 nerfs sensitifs avec PAS < 30 % LIN au niveau des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	+ 2,8
< 2 nerfs moteurs anormaux au niveau des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	+ 3,1
NNS possible si score		> 6,5
NNS probable si score > 6,5 et si :		
1 – le bilan initial n'a pas mis en évidence d'anomalies biologiques ou électrophysiologiques excluant une NNS et ;		
2 – le patient a l'une des pathologies suivantes : anticorps onconeural ou cancer dans les 5 ans, traitement incluant des sels de platine, syndrome de Gougerot-Sjogren [9,10] ;		
3 – ou IRM montrant un hypersignal T2 des cordons postérieurs de la moelle.		

D'après Camdessanché et al., 2009 [3].

LIN : limite inférieure de la normale ; NNS : neuropathie sensitive ; PAS : potentiel d'action sensitif.

Ils ont ainsi différencié deux niveaux de certitude pour le diagnostic : possible et probable. Les premiers critères pour atteindre le diagnostic de ganglionopathie possible associent des éléments cliniques et électrophysiologiques et permettent de retenir un diagnostic de ganglionopathie possible si le score est supérieur à 6,5. Dans un second temps, des critères

complémentaires sont appliqués (biologiques, radiologiques, pathologies associées) pour savoir si le diagnostic de ganglionopathie possible peut passer au diagnostic de ganglionopathie probable. Le diagnostic certain ne peut être établi que sur la mise en évidence anatomopathologique de la dégénérescence du ganglion rachidien postérieur.

Antoine et al. ont publié (en 2014) une étude multicentrique française dans laquelle ils ont testé ces critères pour les valider. Ils ont inclus 210 patients présentant une neuropathie sensitive pure cliniquement quel que soit le résultat de l'ENMG. Le bilan étiologique devait avoir été réalisé et le diagnostic final devait avoir été posé. Les cliniciens qui les avaient examinés ont été sollicités pour classer le diagnostic final en non-NNS, NNS ou NNS suspectée et cela sans s'appuyer sur les critères. Au final, 9/61 (16,4%) des patients non-NNS, 23/36 (63,9%) des patients NNS suspectée et 102/113 (90,3%) des patients NNS selon l'expertise des cliniciens ont été classés neuropathie sensitive selon les critères diagnostiques. Vingt cas ont nécessité une réévaluation du fait de la contradiction entre l'avis des experts et les critères. Après leur reclassement dans telle ou telle catégorie, la sensibilité des critères était de 94,7% et la spécificité de 95%. Les critères ont aidé à poser le diagnostic de ganglionopathie pour 64% des patients pour lesquels les cliniciens hésitaient. Ils semblent donc être performants pour le diagnostic de NNS.

Dans une seconde étude en 2012, Camdessanché et al. ont conçu une stratégie adaptée pour diagnostiquer la cause sous-jacente de ganglionopathie. Ils ont testé cet algorithme sur une population contrôle. La stratégie proposée a permis d'approcher le diagnostic correct pour 58 patients sur 60 (96,7%).

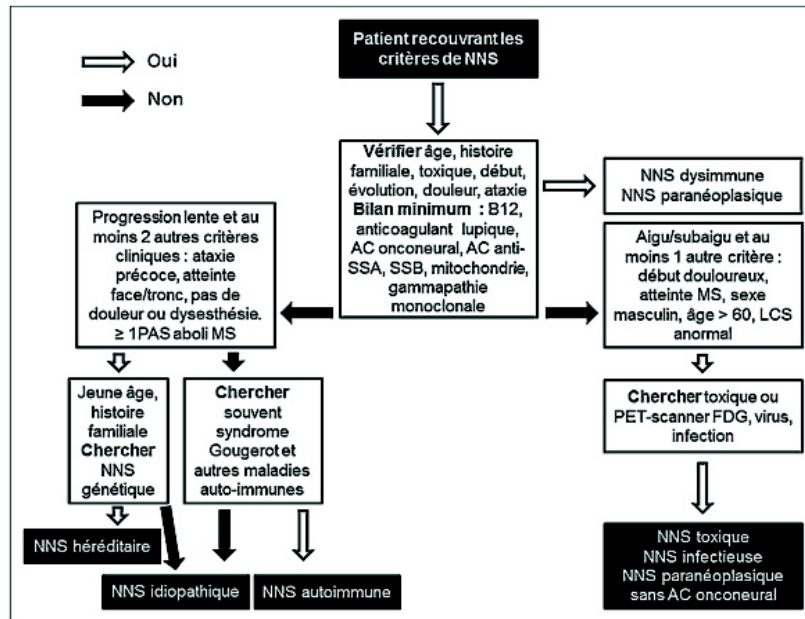


FIGURE 1

Stratégie diagnostique devant une neuropathie sensitive

AC : anticorps ; FDG : fluorodéoxyglucose ; LCS : liquide cérébro-spinal ; NNS : neuropathie sensitive ; PAS : potentiel d'action sensitive.

Ces différentes études ont permis d'obtenir des critères cliniques et électrophysiologiques simples de neuropathie sensitive et de déterminer une stratégie d'investigation adaptée permettant d'aboutir au diagnostic étiologique de celle-ci : toxique, dysimmune, paranéoplasique, infectieuse ou idiopathique.

2^{ème} partie : Application des nouveaux critères diagnostiques sur la cohorte du CHU de ROUEN

I/ Objectifs

Nous avons souhaité appliquer les critères diagnostiques de Camdessanché et al.(2009) sur une cohorte de patients avec le diagnostic de ganglionopathie ou fortement suspects d'être atteints afin d'évaluer notre pratique.

II/ Patients et méthodes

1) Sélection des patients

La cohorte a été établie de façon rétrospective à partir des patients ayant fait l'objet d'un ENMG dans le service de neurophysiologie du CHU de Rouen. Lors de l'examen, les patients sont codés en fonction des résultats de celui-ci. Nous avons récupéré la liste des patients qui ont été codés "ganglionopathie" (PA7) de 1998 à 2015 (N= 205) et "neuropathie sensitive pure" (PA3) (N=179) pour 2014 et 2015 soit 384 patients au total.

Un premier tri a été fait à l'aide des critères d'exclusion suivants : absence de données cliniques, absence de données ENMG suffisantes, syndromes canaux multiples gênant l'interprétation, neuropathie avec atteintes motrices prédominantes, neuropathie ayant un caractère longueur dépendant, signes électriques en faveur d'une neuropathie démyélinisante, erreurs de codage.

Une seconde lecture des ENMG a été réalisée par un médecin expert neurophysiologiste permettant un second tri.

2) Données recueillies

a) Données cliniques

Les données cliniques suivantes ont été relevées et analysées à partir du dossier informatique ainsi que du dossier papier :

- sexe, âge, notion d'histoire familiale, âge de début de la maladie, modalité d'installation (aiguë \leq 1 mois, subaiguë $>$ 1 mois et \leq 6 mois, et chronique $>$ 6 mois)

- signes cliniques initiaux : présence de dysesthésie/paresthésie, douleur, ataxie, localisation de l'atteinte et caractère asymétrique
- signes cliniques au pic de la maladie : topographie des symptômes : membre inférieur et/ou membre supérieur en distal ou proximal, face et tronc, dysesthésie/paresthésie, atteinte de la sensibilité superficielle ou profonde, douleur, ataxie, asymétrie et réflexes ostéo-tendineux
- signes cliniques associés : examen neurologique complet et systémique.

b) Données électroneuromyographiques

Lorsqu'il y avait plusieurs ENMG pour un même patient, nous avons retenu l'ENMG le plus altéré. La réalisation de l'examen ne relevait pas d'un protocole précis établi et la démarche de l'analyse relevait de la pratique et de l'expertise du neurophysiologiste. Les potentiels d'action sensitifs étaient enregistrés en orthodromique pour le nerf ulnaire et le nerf médian, et en antidromique pour les nerfs radial, saphène externe, musculo-cutané sural, musculo-cutané brachial et brachial cutané interne. Les paramètres recueillis pour chaque nerf testé, moteur ou sensitif, étaient : latence en milliseconde (ms), amplitude en millivolt (mV) pour les nerfs moteurs et en microvolts (μ V) pour les nerfs sensitifs, vitesse de conduction en mètre par seconde (m/s). La réalisation des ondes F n'était pas obligatoire mais les résultats ont été enregistrés. La détection à l'aiguille a également été analysée.

Nous avons appliqué les critères de Camdessanché suite à la deuxième lecture de l'ensemble des données ENMG avec un médecin expert Neurophysiologiste.

c) Données des examens complémentaires

Aucun examen complémentaire n'était requis pour l'étude. Cependant, nous avons recueilli les résultats des examens suivants : protéinorachie, potentiels évoqués somesthésiques,

Tomographie par Emission de Positons au flurodésoxyglucose (TEP FDG)/
Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, IRM médullaire.

d) Données sur les étiologies

Les patients ont ensuite été classés en six catégories étiologiques : paranéoplasique en cas de positivité des anticorps anti-Hu ou anti CV2 ou de cancer avant ou après le diagnostic, toxique en cas de traitement par sels de platine, thalidomide ou consommation d'alcool importante, dysimmunitaire en cas de maladie inflammatoire (Gougerot Sjögren, Polyarthrite rhumatoïde, Lupus), héréditaire en cas de pathologie génétique identifiée ou d'histoire familiale établie et enfin idiopathique.

3) Analyses

Tout d'abord, nous avons comparé les patients provenant du groupe "ganglionopathie" à ceux du groupe "neuropathie sensitive pure". Les différences ont été déterminées par le test exact de Fisher pour les données qualitatives et par le test de Student ou de Mann-Whitney pour les données quantitatives.

Dans un second temps, nous avons appliqué les nouveaux critères diagnostiques de Camdessanché (2009) afin de comparer notre pratique avec l'utilisation de ceux-ci.

Annexe 1. Critères diagnostiques de neuropathies sensitives

Critère	Présent	Points
Ataxie	<input type="checkbox"/>	+ 3,1
Symptômes asymétriques	<input type="checkbox"/>	+ 1,7
Anomalies sensitives non limitées aux membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	+ 2,0
≥ 1 nerf sensitif non enregistrable ou 3 nerfs sensitifs avec PAS < 30 % LIN au niveau des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	+ 2,8
< 2 nerfs moteurs anormaux au niveau des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	+ 3,1
NNS possible si score		> 6,5
NNS probable si score > 6,5 et si : 1 – le bilan initial n’a pas mis en évidence d’anomalies biologiques ou électrophysiologiques excluant une NNS et ; 2 – le patient a l’une des pathologies suivantes : anticorps onconeural ou cancer dans les 5 ans, traitement incluant des sels de platine, syndrome de Gougerot-Sjogren [9,10] ; 3 – ou IRM montrant un hypersignal T2 des cordons postérieurs de la moelle.		

D’après Camdessanché et al., 2009 [3].

LIN : limite inférieure de la normale ; NNS : neuropathie sensitive ; PAS : potentiel d’action sensitif.

Les normes retenues pour considérer une amplitude anormale sensitive ou motrice étaient celles recommandées par E. Fournier (Atlas d’électromyographie, édition médecine sciences) (cf annexe). Pour être considérée comme inférieure à 30% de la limite inférieure basse, l’amplitude du PANS devait être inférieure à 5 µV sur le nerf médian, à 5,6 µV sur le nerf cubital, inférieure à 7 µV pour le nerf radial, et inférieure à 5 µV pour les nerfs brachial cutané interne et musculo-cutané brachial.

III/ Résultats

1) Caractéristiques

Parmi les 384 patients sélectionnés d'après le codage comme expliqué précédemment, 232 patients ont été exclus pour les raisons déjà citées (erreur de codage, syndromes canaux, données ENMG insuffisantes...).

Sur les 152 patients sélectionnés, 51 patients ont été exclus en raison de données cliniques non disponibles. Nous avons à notre disposition deux groupes : 66 patients diagnostiqués "ganglionopathie" et 35 patients diagnostiqués "neuropathie sensitive pure".

Les résultats ont été classés dans le tableau 1. L'âge de début moyen de la maladie était de 53,3 ans (range 7-80) pour les ganglionopathies versus 54,8 ans (range 4-76) pour le groupe "neuropathie sensitive pure". En ce qui concerne les données épidémiologiques, seul le sex ratio était significativement différent entre les deux groupes (cf tableau 1) avec davantage d'hommes que de femmes dans le groupe « neuropathie sensitive pure » contrairement à l'âge de début, à l'âge actuel et à l'existence d'une histoire familiale.

En ce qui concerne les données cliniques, il existait une différence significative sur la présence d'une ataxie dès le début de la maladie ($p=0,05$ cf tableau 1), ainsi que sur l'atteinte simultanée aux quatre membres ($p=0,02$) plus fréquentes dans le groupe « ganglionopathie ». Lors du développement maximal de la maladie, l'ataxie restait significativement plus fréquente dans le groupe ganglionopathie ($p=0,005$ cf tableau 1 bis). De plus, l'existence de symptômes aux membres supérieurs ($p=0,001$), l'atteinte de la sensibilité profonde ($p=0,0003$) et l'atteinte de la sensibilité superficielle ($p=0,02$) étaient également significativement différentes au développement maximal de la maladie, plus fréquentes dans le groupe « ganglionopathie ».

La majorité des patients gardaient des réflexes ostéo-tendineux présents. Dans le groupe « ganglionopathie », 26 patients avaient tous les réflexes perceptibles, quatre avaient les achilléens abolis et neuf avaient les réflexes des membres inférieurs abolis. Seuls 17 patients (25,7%) avaient une aréflexie diffuse. Dans le groupe « neuropathie sensitive pure », cinq patients avaient une aréflexie diffuse (14,3%).

Caractéristiques cliniques	Ganglionopathie (n / 66 patients)	Neuropathie sensitive pure (n / 35 patients)	p
Sexe	34F / 31M	8F / 27M	0,002
Age de début de la maladie	53,3	54,8	0,14
Age actuel	59,4	59,8	0,46
Histoire familiale	3 (4,5%)	2 (5,7%)	1
Installation chronique	20 (30,3%)	8 (22,8%)	0,49
Installation subaiguë	20 (30,3%)	11 (31,4%)	0,81
Installation aiguë	17 (25,7%)	8 (22,8%)	1
Asymétrie	12 (18,2%)	6 (17,1%)	1
Atteinte aux membres supérieurs	14 (21,2%)	7 (20%)	1
Atteinte de la face	3 (4,5%)	0	0,55
Atteinte aux membres inférieurs	26 (39,4%)	19 (54,3%)	0,2
Atteinte simultanée des 4 membres	19 (28,8%)	3 (8,6%)	0,02
Dysesthésie/Paresthésie	42 (63,6%)	17 (48,6%)	0,2
Douleur	21 (31,8%)	8 (22,8%)	0,36
Ataxie	20 (30,3%)	4 (11,4%)	0,05

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques entre le groupe "ganglionopathie" et le groupe "neuropathie sensitive pure" **au début de la maladie avant l'application des critères de Camdessanché.**

Caractéristiques cliniques	Ganglionopathie (n / 66 patients)	Neuropathie sensitive pure (n / 35 patients)	p
Atteinte aux membres supérieurs	44 (66,7%)	11 (31,4%)	0,001
Atteinte aux membres inférieurs	51 (77,3%)	21 (60%)	0,1
Atteinte de la face	5 (7,6%)	0	0,16
Atteinte du tronc	2 (3%)	1 (2,9%)	1
Asymétrie	10 (15,1%)	3 (8,6%)	0,37
Ataxie	33 (50%)	7 (20%)	0,005
Douleur	18 (27,3%)	7 (20%)	0,47
Sensibilité profonde anormale	40 (60,6%)	9 (25,7%)	0,0003
Sensibilité superficielle anormale	33 (50%)	9 (25,7%)	0,02
Dyesthésie/paresthésie	31 (47%)	14 (40%)	0,53
ROT absents	17 (25,8%)	5 (14,3%)	0,21
ROT présents	26 (39,4%)	13 (37,1%)	1
Achilléens absents	4 (6,1%)	8 (22,8%)	0,021
ROT des membres inférieurs absents	9 (13,6%)	3 (8,6%)	0,53

Tableau 1 bis. Comparaison des caractéristiques cliniques **au développement maximal de la maladie** entre le groupe ganglionopathie et le groupe neuropathie sensitive pure **avant l'application des critères de Camdessanché.**

2) Etiologies

Parmi les 66 patients diagnostiqués "ganglionopathie" à l'issue de l'ENMG, cinq patients avaient une pathologie dysimmunitaire (trois syndromes de Gougerot-Sjögren isolés et deux syndromes de Gougerot-Sjögren associés l'un à une polyarthrite rhumatoïde et l'autre à un lupus), un patient avait un cancer ORL, trois patients avaient une maladie génétique identifiée (maladie de Friedreich, maladie de Kennedy, mitochondriopathie par mutation *POLG*), quatre patients étaient suspectés d'avoir une maladie génétique non encore identifiée. Pour quatre patients, l'origine infectieuse était privilégiée : trois hépatites virales C dont deux dans un contexte d'alcoolisme chronique et une infection non identifiée.

28 patients avaient une cause toxique exclusive. 19 patients avaient reçu une chimiothérapie : 11 avaient reçu du cisplatine, cinq du carboplatine, deux de l'oxaliplatine, quatre du paclitaxel, trois du docetaxel, un des sels de platine (sans identification) seul ou en association. Pour un patient, le revlimid administré pour un myélome avait été mis en cause. Un patient alcoolique chronique avait reçu du cisplatine. Cinq patients avaient été traités par thalidomide.

L'origine carencielle avait été mise en évidence pour quatre patients (trois carences en vitamine B9 et une carence en B12). Trois patients associaient carence en B12 et exogénose chronique et un patient associait carence en B9 et exogénose chronique.

Douze patients n'avaient pas eu de cause identifiée et avaient été classés comme idiopathiques. Un patient n'avait pas eu de bilan étiologique.

Parmi les 35 patients du groupe "neuropathie sensitive pure", deux patients présentaient une pathologie dysimmunitaire : un Gougerot Sjögren et une polyarthrite rhumatoïde. Trois patients souffraient d'un cancer (un cancer pulmonaire, un sarcome, un cancer épidermoïde), trois patients avaient une pathologie génétique (une atrophie spino-cérébelleuse ou SCA 2, une maladie de Friedreich et une maladie de Kennedy) et une

maladie n'avait pas été identifiée. L'origine infectieuse était mise en cause chez un patient présentant une infection par VIH associée à une syphilis.

L'origine toxique était largement représentée puisqu'elle était retrouvée pour 16 patients. L'alcool seul était mis en cause pour un patient, le thalidomide pour quatre patients. En ce qui concerne les agents de chimiothérapie, cinq patients avaient reçu du cisplatine, cinq patients du carboplatine, cinq du paclitaxel et un du docetaxel en association ou non. La nelarabine avait été incriminée pour un patient. Une carence en folates avait été retrouvée chez un patient. Aucune cause n'a été identifiée pour six patients. Deux patients n'ont pas bénéficié d'un bilan étiologique.

La répartition des étiologies était similaire dans les deux groupes ganglionopathie et neuropathie sensitive pure.

Etiologies	Ganglionopathie (n / 66 patients)	Neuropathie sensitive pure (n / 35 patients)	p
Idiopathique	13 (19,7%)	6 (17,1%)	1
Dysimmunitaire	5 (7,6%)	2 (5,7%)	1
Paranéoplasique	1 (1,5%)	3 (8,6%)	0,12
Génétique	7 (10,6%)	4 (11,4%)	1
Toxique	32 (48,5%)	17 (48,6%)	1
Carence	8 (12,1%)	2 (5,7%)	0,49
Infection	4 (6%)	1 (2,9%)	0,65

Tableau 2. Etiologies des ganglionopathies et des neuropathies sensibles pures. Certains patients avaient plusieurs causes associées ce qui explique que le total des étiologies est supérieur à 66.

3) Bilan

Une ponction lombaire avait été réalisée chez 29 patients : 18 dans le groupe "ganglionopathies" et 11 dans le groupe "neuropathies sensibles". La protéinorachie moyenne était similaire et dans les limites de la normale à 0,4 g/L dans les deux groupes : 0,395 g/L dans le premier groupe et 0,415 g/L dans le second ($p=0,68$)

Seuls 13 patients avaient passé une IRM médullaire dont deux patients du groupe "neuropathie sensible pure". Il avait été mis en évidence des hypersignaux des colonnes postérieures chez deux patients du groupe « ganglionopathie ».

Une recherche d'anticorps onconeuronaux avait été faite chez 29 patients du groupe ganglionopathie (44,9%) et chez 10 patients du groupe neuropathie sensible pure (28,6%). Aucune n'avait été positive.

Une TDM TAP ou un PET Scan avaient été réalisés pour 51 patients : 32 du premier groupe (48,5%) et 18 du second (51,4%). Pour un seul patient, diagnostiqué neuropathie sensible pure, la découverte d'un cancer sur l'imagerie avait été simultanée à la découverte de la neuropathie. Pour les autres patients, le cancer était déjà connu - d'où la positivité de l'imagerie - et traité.

4) Signes cliniques associés

Les signes associés sont rapportés dans le tableau 3. 23 patients du groupe "ganglionopathie" présentaient des signes cliniques associés. Sept avaient un reflux gastro-œsophagien, six un syndrome sec dont trois chez des patients avec étiologie dysimmunitaire, quatre des signes respiratoires (deux toux et deux dyspnées) en dehors de cancer pulmonaire ou ORL. Six patients avaient des troubles d'ordre dysautonomique : deux diarrhées chroniques, deux troubles sphinctériens, une hypotension orthostatique et deux hypersudations. Un patient dont l'étiologie était idiopathique souffrait d'arthralgies. Quatre

patients présentaient un syndrome cérébelleux rapporté à une intoxication alcoolique pour deux d'entre eux et à une maladie de Friedreich pour l'un d'eux. Pour un patient, il existait une myopathie familiale facio-scapulo-humérale. Pour les sept patients dont l'origine génétique était posée, cinq avaient des signes associés (62,5%). Il existait un ptôsis bilatéral ainsi qu'une ophtalmoparésie pour deux patients dont le diagnostic de mitochondriopathie par mutation *POLG* était posé et dans un cas était également présente une dysarthrie. Le patient souffrant d'une maladie de Kennedy présentait une gynécomastie bilatérale, une dysphagie, une dysphonie et une amyotrophie avec fasciculations. Chez une patiente qui présentait une histoire familiale, une toux ainsi qu'un reflux gastro-œsophagien étaient retrouvés. Un dernier signe associé était une paralysie du XII gauche par compression sur une tumeur ORL. Des pieds creux étaient retrouvés chez le patient avec la maladie de Friedreich et pour un second patient pour lequel la cause était idiopathique.

11 patients du groupe "neuropathie sensitive pure" présentaient des signes cliniques associés : le patient avec une maladie de Kennedy présentait une amyotrophie avec fasciculations et une gynécomastie, celui avec une maladie de Friedreich présentait des pieds creux, le patient avec une SCA2 présentait un syndrome cérébelleux, une dysarthrie et des mouvements choréiformes et enfin celui dont la maladie génétique n'était pas identifiée présentait une paraparésie spastique. Une patiente étiquetée idiopathique avait également de nombreux signes associés : dystonie d'un pied, syndrome cérébelleux statique, reflux gastro-œsophagien, syndrome sec, toux et sudation anormale. Deux patients classés neuropathie toxique présentaient des troubles dysautonomiques : constipation et hypotension orthostatique. Trois patients souffraient d'un reflux gastro-œsophagien, dont un associé avec un syndrome sec et des arthralgies. Il était également rapporté un syndrome restrictif chez un patient sans bilan et une surdité bilatérale chez un autre avec neuropathie d'origine idiopathique.

Etiologies	Neuropathie sensitive pure (n=35)	Ganglionopathie (n=66)
Idiopathique	N= 6 - RGO (N =1) - Surdité bilatérale (N=1) - dystonie du pied, syndrome cérébelleux, RGO, syndrome sec, sudation et toux (N=1) A noter : 2 patients sans étiologie identifiée car pas de bilan réalisé mais dont 1 présente un syndrome restrictif	N=12: - syndrome sec (N=3) - pieds creux (N=1) - RGO (N=3) - Toux (N=1) - Myopathie facio-scapulo-humérale (N=1) - Diarrhées (N=2) - Arthralgies (N=1) - Troubles oculomoteurs (N=1)
Dysimmunitaire	N= 2 - polyarthrite rhumato�ide (N=1) - Gougerot Sjögren (N=1)	N=5 - syndrome de Gougerot-Sjögren (N=3 dont 2 avec un syndrome sec et 1 avec douleurs abdominales et hypersudation) - syndrome de Gougerot-Sjögren et lupus : syndrome sec et dyspnée (N=1) - syndrome de Gougerot-Sjögren avec polyarthrite rhumato�ide sans signe associé (N=1)
Paranéoplasique	N=3 - hypotension orthostatique (N=1)	N=1 -Pas de signe associé
Génétique	N=4 - pieds creux (N=1) - amyotrophie, fasciculations, gynécomastie (N=1) - syndrome cérébelleux, dysarthrie et mouvements choreiformes (N=1) - paraparésie spastique (N=1)	N=7 patients - toux et RGO (N=3) - ptôsis et ophtalmoparésie (N=2) - gynécomastie, amyotrophie, fasciculations (N=1) - syndrome cérébelleux, hypersudation et pieds creux (N=1)

Etiologies	Neuropathie sensitive pure (n=35)	Ganglionopathie (n=66)
Toxique	N=16 - RGO et 1 patient (N=1) - RGO constipation, syndrome sec et arthralgies (N=1)	N = 28 - hypotension orthostatique, syndrome cérébelleux et démence (N=1) - paralysie du XII gauche sur compression (N=1) - dysurie (N=1) - troubles sphinctériens (N=1)
Carentielle	N=1 pas de signe associé	N= 4 - dyspnée (N=1)
Infection	N=1 -Pas de signe associé	N=2 - pas de signe associé
Plusieurs étiologies associées	N=0	N=6 - syndrome cérébelleux, syndrome de Raynaud et RGO (N=1) -dysphagie et un syndrome cérébelleux (N=1)

Tableau 3. Signes associés à la neuropathie selon les étiologies pour les deux groupes de patients **avant l'applications des critères de Camdessanché.**

5) Application des critères de Camdessanché à notre population de patients

A partir des données cliniques et électrophysiologiques, nous avons appliqué les critères diagnostiques de Camdessanché aux deux groupes.

Dans le groupe « ganglionopathie » constitué de 66 patients, seuls 37 patients obtenaient un score supérieur à 6,5 d'après les critères cliniques et ENMG et étaient donc classés comme ganglionopathie possible (56%). Parmi eux, seuls 13 patients avaient les critères pour être classés comme ganglionopathie probable soit 19,7% et, pour la plupart, grâce à l'item traitement par cisplatine/cancer actuel. Une patiente avec une carence en vitamine B12 était classée comme ganglionopathie probable du fait de la positivité de l'IRM médullaire. Au total, nous avons donc dans notre population identifiée comme ganglionopathie avant les critères : 24 patients avec ganglionopathie possible et 13 patients avec une ganglionopathie probable.

Dans le second groupe constitué de 35 patients considérés comme ayant une neuropathie sensitive pure, quatre patients étaient identifiés comme ganglionopathie possible par les critères (>6,5points) soit 11,4% : un idiopathique, un paranéoplasique, un par infection VIH et syphilis et un par prise de carboplatine et paclitaxel pour un cancer pulmonaire. Deux patients avaient les critères suffisants pour aboutir au diagnostic de ganglionopathie probable (5,7%) par l'item cancer actuel. Nous avons donc dans notre population identifiée neuropathie sensitive pure : deux patients avec ganglionopathie possible et deux patients avec ganglionopathie probable.

a) Caractéristiques cliniques

A partir de ces critères, nous avons déterminé trois groupes : « ganglionopathie possible » (26 patients), « ganglionopathie probable » (15 patients) et « neuropathie sensitive » (60 patients n'ayant pas les critères de ganglionopathie de Camdessanché).

Tout d'abord nous avons comparé les groupes ganglionopathie probable et ganglionopathie possible. Enfin nous avons comparé les groupes ganglionopathies ensemble avec le groupe neuropathie sensitive.

Les groupes ganglionopathie possible et probable étaient, dans l'ensemble, similaires pour les caractéristiques cliniques (tableaux 4 et 4bis) hormis l'absence de réflexes ostéo-tendineux plus fréquente dans le groupe « ganglionopathie probable » que dans le groupe « ganglionopathie possible » : 66,7% versus 26,9% ($p=0,02$). De même, il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les caractéristiques ENMG (potentiels d'action sensitifs, potentiels d'action moteurs) (Tableau 6). Les étiologies toxiques et dysimmunitaires étaient plus fréquentes dans le groupe « ganglionopathie probable » : 66,7% versus 23,1% ($p=0,009$) et 20% versus 0% ($p=0,04$). La cause idiopathique était plus fréquente chez les patients souffrant d'une ganglionopathie possible : 38,5% versus 0% ($p=0,006$) (Tableau 8).

Caractéristiques cliniques	Groupe ganglionopathie possible (n / 26 patients)	Groupe ganglionopathie probable (n / 15 patients)	p
Sexe	16F / 10H	7F / 8M	0,51
Age de début de la maladie	52,3	53,8	0,53
Age actuel	58,2	61,1	0,44
Histoire familiale	2 (7,7%)	0	0,52
Installation chronique	11 (42,3%)	3 (20%)	0,18
Installation subaiguë	11 (42,3%)	6 (40%)	1
Installation aiguë	4 (15,4%)	5 (33,3%)	0,24
Asymétrie	6 (23,1%)	3 (20%)	1
Atteinte aux membres supérieurs	6 (23,1%)	2 (13,3%)	0,68
Atteinte de la face	1 (3,8%)	1 (6,7%)	1
Atteinte aux membres inférieurs	13 (50%)	4 (26,7%)	0,19
Atteinte simultanée des 4 membres	7 (26,9%)	7 (46,7%)	0,3
Dysesthésie/Paresthésie	16 (61,5%)	9 (60%)	1
Douleur	14 (53,8%)	3 (20%)	0,33
Ataxie	8 (30,8%)	4 (26,7%)	1

Tableau 4. Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques des patients du groupe ganglionopathie possible et ganglionopathie probable **après application des critères de Camdessanché.**

Caractéristiques cliniques	Groupe ganglionopathie possible (n / 26 patients)	Groupe ganglionopathie probable (n / 15 patients)	p
Atteinte aux membres supérieurs	21 (80,8%)	14 (93,3%)	0,39
Atteinte aux membres inférieurs	23 (88,5%)	13 (86,7%)	1
Atteinte de la face	2 (7,7%)	2 (13,3%)	0,61
Atteinte du tronc	1 (3,8%)	0	1
Asymétrie	8 (30,8%)	2 (13,3%)	0,27
Ataxie	17 (65,4%)	8 (53,3%)	0,52
Douleur	9 (34,6%)	6 (40%)	0,75
Sensibilité profonde anormale	20 (76,9%)	9 (60%)	0,3
Sensibilité superficielle anormale	17 (65,4%)	8 (53,3%)	0,52
Dysesthésie/paresthésie	13 (50%)	9 (60%)	0,74
ROT absents	7 (26,9%)	10 (66,7%)	0,02
ROT présents	9 (34,6%)	2 (13,3%)	0,17
Achilléens absents	3 (11,5%)	1 (6,7%)	1
ROT des membres inférieurs absents	2 (7,7%)	1 (6,7%)	1

Tableau 4 bis. Comparaison des caractéristiques cliniques des patients du groupe ganglionopathie possible et ganglionopathie probable au moment du développement maximal de la maladie après application des critères de Camdessanché.

Lorsque nous comparions le groupe regroupant les ganglionopathies possibles et ganglionopathies probables, on notait des différences significatives (Tableau 5).

Caractéristiques cliniques	Ganglionopathie possible et probable (n / 41 patients)	Neuropathie sensitive (n / 60 patients)	p
Sexe	23F / 18H	19F / 41M	0,02
Age de début de la maladie	52,8	54,9	0,08
Age actuel	59,2	60	0,33
Histoire familiale	2 (4,9%)	3 (5%)	1
Installation chronique	14 (34,1%)	15 (25%)	0,37
Installation subaiguë	17 (41,5%)	14 (23,3%)	0,07
Installation aiguë	9 (21,9%)	19 (31,7%)	0,37
Asymétrie	9 (21,9%)	10 (16,7%)	0,6
Atteinte aux membres supérieurs	8 (19,5%)	13 (21,7%)	1
Atteinte de la face	2 (4,9%)	1 (1,7%)	0,56
Atteinte aux membres inférieurs	17 (41,5%)	28 (46,7%)	0,68
Atteinte simultanée des 4 membres	14 (34,1%)	8 (13,3%)	0,01
Dysesthésie/Paresthésie	25 (61%)	34 (56,7%)	0,68
Douleur	17 (41,5%)	12 (20%)	0,02
Ataxie	12 (29,3%)	11 (18,3%)	0,23

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques démographique et cliniques au sein du groupe ganglionopathie possible + probable et neuropathie sensitive **au début de la maladie après application des critères de Camdessanché.**

Le sex ratio présentait une différence significative avec un nombre de femmes plus important dans le groupe ganglionopathie : sex ratio à 1,28 versus 0,46 ($p=0,02$). Lors de l'installation de la maladie, l'atteinte des quatre membres et la survenue de douleurs étaient plus fréquentes également dans le groupe ganglionopathie. Lors du développement maximal de la maladie, les deux groupes semblaient différents sur la plupart des caractéristiques hormis sur l'atteinte de la face, du tronc, l'existence de paresthésies/dysesthésies et sur les réflexes ostéo-tendineux.

Caractéristiques cliniques	Ganglionopathie possible et probable (n / 41 patients)	Neuropathie sensitive (n / 60 patients)	p
Atteinte aux membres supérieurs	35 (85,4%)	21 (35%)	5,4 *10-7
Atteinte aux membres inférieurs	36 (87,8%)	36 (60%)	0,003
Atteinte de la face	4 (9,8%)	1 (1,7%)	0,15
Atteinte du tronc	1 (2,4%)	2 (3,3%)	1
Asymétrie	10 (24,4%)	4 (6,7%)	0,017
Ataxie	25 (61%)	15 (25%)	0,0004
Douleur	15 (36,6%)	10 (16,7%)	0,03
Sensibilité profonde anormale	29 (70,7%)	20 (33,3%)	0,0026
Sensibilité superficielle anormale	25 (61%)	17 (28,3%)	0,0018
Dysesthésie/paresthésie	22 (53,7%)	23 (38,3%)	0,15
ROT absents	17 (41,5%)	13 (21,7%)	0,045
ROT présents	11 (26,8%)	23 (38,3%)	0,28
Achilléens absents	4 (9,8%)	3 (5%)	0,44
ROT des membres inférieurs absents	3 (7,3%)	7 (11,7%)	0,73
ROT aux membres supérieurs absents	0	1 (1,7%)	1

Tableau 5 bis. Comparaison des caractéristiques cliniques au sein du groupe ganglionopathie possible + probable et neuropathie sensitive au **développement maximal** après application des critères de Camdessanché.

b) Données neurophysiologiques

Les critères de Camdessanché portant sur l'ENMG différenciaient clairement les patients souffrant d'une ganglionopathie possible et probable et ceux souffrant d'une neuropathie sensitive (Tableau 6). En effet, 97,6% des patients du groupe ganglionopathie possible et probable remplissaient les critères portant sur les potentiels d'action sensitifs (1 PANS aboli ou au moins 3 PANS \leq 30% de la limite inférieure normale aux membres supérieurs) et sur les potentiels moteurs (1 potentiel moteur anormal maximum) tandis que seulement 58,3% des patients du groupe neuropathie sensitive remplissaient le critère portant sur les potentiels d'action sensitifs ($p=4,03 \cdot 10^{-6}$) et seulement 36,7% d'entre eux remplissaient le critère portant sur les potentiels d'action moteurs ($p=4,9 \cdot 10^{-11}$).

Critères ENMG	Ganglionopathie possible et probable (n / 41 patients)	Neuropathie sensitive (n / 60 patients)	p
1 PANS aboli ou au moins 3 PANS \leq 30% de la limite inférieure normale aux membres supérieurs	40 (97,6%)	35 (58,3%)	4,03*10-6
1 potentiel moteur anormal maximum	40 (97,6%)	22 (36,7%)	4,9*10-11

Tableau 6. Nombre de patients remplissant les critères neurophysiologiques de Camdessanché dans le groupe ganglionopathie possible + probable et le groupe neuropathie sensitive.

Les patients des groupes ganglionopathie possible et ganglionopathie probable, pris séparément, remplissaient ces critères neurophysiologiques dans la quasi-totalité des cas.

Critères ENMG	Ganglionopathie possible (n / 26 patients)	Ganglionopathie probable (n / 15 patients)
1 PANS aboli ou au moins 3 PANS \leq 30% de la limite inférieure normale aux membres supérieurs	25 (96,1%)	15 (100%)
1 potentiel moteur anormal maximum	25 (96,1%)	15 (100%)

Tableau 7. Nombres de patients remplissant les critères neurophysiologiques de Camdessanché dans le groupe ganglionopathie possible et le groupe ganglionopathie probable.

c) Etiologies

En ce qui concerne les étiologies, les groupes ganglionopathies possibles et probables étaient significativement différents sur les étiologies idiopathique, dysimmunitaire et toxique (Tableau 8).

Etiologies	Ganglionopathie possible (n / 26 patients)	Ganglionopathie probable (n / 15 patients)	p
Idiopathique	10 (38,5%)	0	0,006
Dysimmunitaire	0	3 (20%)	0,04
Paranéoplasique	0	1 (6,7%)	0,36
Génétique	4 (15,4%)	0	0,28
Toxique	6 (23,1%)	10 (66,7%)	0,009
Carence	8 (30,8%)	1 (6,7%)	0,12
Infection	4 (15,4%)	0	0,28

Tableau 8. Répartition des patients du groupe ganglionopathie possible et ganglionopathie probable par catégorie étiologique après application des critères de Camdessanché.

La cause carencielle semblait plus fréquente dans le groupe ganglionopathie possible et probable que dans le groupe neuropathie sensitive : 21,9% versus 3,3% (p=0,006) (Tableau 8bis) après l'application des critères de Camdessanché.

Etiologies	Ganglionopathie	Neuropathie sensitive	p
	possible et probable (n / 41 patients)	pure (n / 60 patients)	
Idiopathique	10 (24,4%)	8 (13,3%)	0,19
Dysimmunitaire	3 (7,3%)	4 (6,7%)	1
Paranéoplasique	1 (2,4%)	3 (5%)	0,64
Génétique	4 (9,5%)	7 (11,7%)	1
Toxique	16 (39%)	33 (55%)	0,15
Carence	9 (21,9%)	2 (3,3%)	0,006
Infection	4 (9,5%)	2 (3,3%)	0,22

Tableau 8 bis. Répartition des patients des groupes ganglionopathie possible + probable et neuropathie sensitive pure par catégorie étiologique après l'application des critères de Camdessanché.

d) Signes associés

Après l'application des critères de Camdessanché et la nouvelle classification des patients, 17 patients parmi les 60 du groupe neuropathie sensitive (28,3%), 12 patients parmi les 26 du groupe ganglionopathie possible (46,1%) et 5 patients parmi les 15 du groupe ganglionopathie probable avaient des signes associés (33,3%) sans différence significative entre les groupes.

Le groupe ganglionopathie (possible et probable) comprenait donc 17 patients qui avaient des signes associés. Deux patients sur les quatre ayant une cause génétique suspectée présentaient toux et RGO pour l'un et ptôsis et ophtalmoparésie pour l'autre. Ce dernier était fortement suspect de souffrir d'une mitochondriopathie par mutation *POLG*. D'autres signes associés étaient retrouvés : un syndrome sec chez quatre patients, un reflux gastro-oesophagien chez six patients, une toux chez deux patients, des douleurs articulaires chez

un patient, un syndrome de Raynaud chez un patient, une dyspnée chez un patient, des douleurs abdominales chez un patient et une surdité bilatérale chez un patient. Six patients avaient des troubles d'ordre dysautonomique (deux diarrhées chroniques, deux troubles sphinctériens, une hypotension orthostatique et une hypersudation). Un patient avec une origine  thylocarentielle présentait un syndrome cérébelleux. Une patiente avec une suspicion de mitochondriopathie par mutation *POLG* présentait un ptôsis bilatéral et une ophtalmoparésie. Trois patients étiquetés ganglionopathie idiopathique présentaient respectivement d'autres signes : pieds creux, une myopathie facio-scapulo-humérale et des troubles oculomoteurs.

17 patients du groupe neuropathie sensitive présentaient des signes associés. Une patiente étiquetée idiopathique avait de nombreux signes associés : dystonie d'un pied, syndrome cérébelleux statique, reflux gastro-œsophagien, syndrome sec, toux et sudation anormale. Un patient avait une atteinte du XII par compression sur tumeur ORL. Il y avait également trois patients avec un reflux gastro-oesophagien, trois avec un syndrome sec, un avec des douleurs articulaires, deux avec des signes respiratoires (un syndrome restrictif et une dyspnée). Trois patients présentaient des symptômes de dysautonomie (hypersudation, constipation, hypotension orthostatique). Les cinq patients avec une étiologie génétique présentaient des signes associés : gynécomastie, fasciculations, amyotrophie chez les deux patients souffrant d'une maladie de Kennedy; pieds creux chez les deux patients avec une maladie de Friedreich dont un avec syndrome cérébelleux et hypersudation; ptôsis bilatéral, ophtalmoparésie et dysarthrie chez le patient avec mutation *POLG*. Un syndrome cérébelleux, une dysarthrie ainsi que des mouvements choréiformes étaient retrouvés chez le patient SCA2. Le patient avec une cause génétique suspectée mais non identifiée présentait une paraparésie spastique. Un syndrome cérébelleux était également retrouvé chez deux patients sans cause génétique : une exogénose chronique associée aussi à une dysphagie; et un patient avec une cause toxique (Cisplatine) présentait également une démence.

Etiologies	Neuropathie sensitive (n=60)	Ganglionopathie possible (n=26)	Ganglionopathie probable (n=15)
Idiopathique	<p>N=8</p> <ul style="list-style-type: none"> - RGO (N=1) - dystonie du pied, un syndrome cérébelleux, un RGO, une constipation, une toux, un syndrome sec, hypersudation (N=1) <p>A noter, 2 patients n'ont pas de cause identifiée car n'ont pas eu de bilan. L'un d'eux présente un syndrome restrictif.</p>	<p>N=10</p> <ul style="list-style-type: none"> -Arthralgies (N=1) -Surdité bilatérale (N=1)- Syndrome sec (N=3) -Diarrhée (N=2) - RGO (N=3) -Troubles oculomoteurs (N=1) -Pieds creux (N=1) -Toux (N=1) -Myopathie familiale facio scapulo humérale (N=1) <p>A noter, 1 patient sans étiologie</p>	0
Dysimmunitaire	<p>N=4</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome de Gougerot Sjögren dont 1 avec un syndrome sec (N=2) - polyarthrite rhumatoïde (N=1) - syndrome de Gougerot Sjögren associé à un lupus qui présente un syndrome sec et une dyspnée (N=1) 	N=0	<p>N=3</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome de Gougerot Sjögren dont un associé à une polyarthrite rhumatoïde (N=1) - Syndrome sec (N=1) - Douleurs abdominales et hypersudation (N=1))
Paranéoplasique	<p>N=3</p> <p>Pas de signe associé</p>	N=0	<p>N=1</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypotension orthostatique (N=1)
Génétique	<p>N=7</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie de Kennedy avec amyotrophie, fasciculatons, gynécomastie (N=2) - SCA2 : syndrome cérébelleux, dysarthrie, mouvements choréiformes (N=1) - maladie de Friedreich : pieds creux (N= 2) un syndrome cérébelleux, une hypersudation (N=1) - ptosis bilatéral, dysarthrie et ophtalmoparésie (N=1) - paraparésie spastique (N=1) 	<p>N=4</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient avec toux et RGO (N=1) - forte suspicion de POLG qui présente RGO, ptosis bilatéral et ophtalmoparésie (N=1) 	N=0

Etiologies	Neuropathie sensitive (n=60)	Ganglionopathie possible (n=26)	Ganglionopathie probable (n=15)
Toxique	N=32 - hypotension orthostatique, un syndrome cérébelleux et une démence (N=1) - RGO, arthralgie, constipation et syndrome sec (N=1) - 3 sous alcool seul - paralysie du XII gauche sur compression (N=1)	N=2	N=10 -troubles sphinctériens (N= 1) - dysurie (N=1)
Carentielle	N=2	N=2 -dyspnée (N=1)	N=1
Infection	N= 1 patient	N=2	N=0
Plusieurs étiologies associées	N=1 -syndrome cérébelleux et dysphagie (N=1)	N=5 - syndrome cérébelleux, RGO et syndrome de Raynaud (N=1)	N=0
Nombre de patients avec des signes associés	17 (28,3%)	12 (46,1%)	5 (33,3%)

Tableau 9. Comparaison des signes cliniques associés au sein du groupe ganglionopathie possible + probable et du groupe neuropathie sensitive après application des critères de Camdessanché.

IV/ Discussion

Dans notre travail, nous avons étudié 101 patients diagnostiqués soit "ganglionopathie" soit "neuropathie sensitive pure" d'après le codage effectué dans le service de Neurophysiologie. Les limites de notre étude reposent principalement sur le recueil des données qui a été réalisé de manière transversale rétrospective et monocentrique. Les patients pour lesquels aucune donnée clinique n'était disponible ont été exclus. L'inclusion des patients a souvent été limitée par le manque de données électriques. En effet, les patients avec un ENMG incomplet ont été exclus. Pour pouvoir appliquer les critères de Camdessanché, il faut que les potentiels d'action moteurs des nerfs aient été testés et qu'un nerf au maximum soit anormal. Il faut également que plusieurs potentiels d'action sensitifs des nerfs des membres supérieurs aient été mesurés puisqu'il est nécessaire d'avoir au moins trois nerfs sensitifs inférieurs à 30 % de la limite inférieure normale aux membres supérieurs pour attribuer les points de la classification. Ces recommandations sont dans l'ensemble bien respectées pour les ENMG de notre étude puisque le nombre moyen de nerfs sensitifs testés était de sept dans le groupe « ganglionopathie » et de six dans celui des « neuropathies sensitives pures ».

Les patients diabétiques dont les données ENMG étaient insuffisantes ont également été exclus. De récentes études suggèrent que le ganglion rachidien postérieur semble être une cible spécifique lors du diabète et pourrait être responsable des complications des neuropathies diabétiques sensitives. Dans une étude anatomo-pathologique, Kishi et al. (2002) ont induit un diabète par injection de streptozotocine (agent alkylant) chez sept rats. Après 12 mois de diabète, ils ont réalisé un électroneuromyogramme chez les sept rats diabétiques ainsi qu'à six rats contrôles puis une analyse histologique du ganglion rachidien postérieur du niveau L5. Une neuropathie diabétique sensitive a été mise en évidence chez

les rats diabétiques avec une diminution significative des vitesses de conduction sensibles. Les amplitudes des potentiels sensitifs étaient, quant à elles, diminuées sans que cette diminution soit significative pour le groupe contrôle. Sur le plan anatomo-pathologique, le compte total de neurones sur les coupes ne montrait pas de différence entre les groupes : 15304 +/- 991 chez les rats contrôles versus 14847 +/- 1524 chez les rats diabétiques. De plus, le ratio des grandes cellules sur les cellules de petite taille était significativement réduit chez les rats diabétiques ($p = 0,01$) sans différence de quantité de cellules de petite taille entre malades et non malades. La réduction du nombre des grandes cellules du ganglion rachidien postérieur mise en évidence par les auteurs est en faveur d'une atteinte de celui-ci dans le diabète. Étant donné que la diminution du nombre de cellules porte sur les neurones de grande taille, cela expliquerait le ralentissement de la vitesse de conduction. En effet, la vitesse de conduction dépend, entre autres, de la taille du neurone.

Camdessanché a établi ses critères de ganglionopathie sur un groupe de patients avec une neuropathie sensitive non longueur-dépendante suspectée de correspondre à une ganglionopathie comparé à un groupe contrôle ayant une neuropathie sensitive qui n'était certainement pas une ganglionopathie. Plusieurs autres profils ENMG peuvent être identifiés comme ganglionopathie tels qu'une perte sensitive asymétrique ou limitée à un membre une atteinte de la face et du tronc, ou une atteinte prédominant sur les petites fibres. Des anomalies modérées de la conduction motrice peuvent également être présentes. L'existence d'une neuronopathie sensitive restreinte aux petites fibres est actuellement débattue. Dans leur étude, Camdessanché et al. (2009) ont considéré que l'association d'un tableau clinique d'atteinte des petites fibres avec des PANS anormaux indiquait l'implication des fibres de diamètre large. Ces patients ont donc été inclus permettant une étude sur une population plus importante.

Dans notre étude, seuls 56% des patients classés comme ganglionopathie remplissaient les critères diagnostiques complets de Camdessanché. Dans l'étude d'Antoine et al. (2014), la

sensibilité des critères est élevée : 85,2%. Le nombre attendu de patients répondant aux critères devrait donc être plus élevé. Il existe plusieurs explications à cela. D'une part, il est possible que certaines données cliniques soient manquantes : asymétrie des symptômes, ataxie... D'autre part, l'électroneuromyographie peut être en défaut si un grand nombre de potentiels sensitifs n'a pas été évalué ou si la diminution des PANS est non significative. Enfin, il semble que le diagnostic de ganglionopathie ait pu être porté avec excès sur la base de l'ENMG. Les critères de Camdessanché permettraient alors de poser avec plus de spécificité le diagnostic de ganglionopathie.

Les critères diagnostiques de Camdessanché sont bien définis et simples à utiliser même par des centres non spécialisés permettant de poser un diagnostic optimal de ganglionopathie. Ils seraient donc intéressants pour le développement de futurs essais cliniques et thérapeutiques sur le plan national. Dans l'étude qui a permis de les établir, les auteurs ont trouvé que les patients avec une neuropathie sensitive probable suivaient pour la plupart les critères d'Asbury. Cependant, les critères d'Asbury ne sont pas spécifiques d'une ganglionopathie puisque, d'une part, il peut être observé une distribution non-longueur dépendante dans d'autres neuropathies (vascularite, lèpre...) et, d'autre part, une anomalie électrophysiologique motrice n'exclut pas le diagnostic. Cette dernière modalité est également une possible limite pour les critères de Camdessanché. En effet, Camdessanché n'octroie des points qu'en cas d'anomalie de la conduction nerveuse motrice restreinte à un seul nerf d'un membre inférieur. L'existence de plusieurs anomalies motrices peut se voir dans certaines pathologies (syndrome canalaire associé) et notamment les pathologies héréditaires : maladie de Kennedy, FOSMN, maladie de Charcot-Marie et Tooth, maladies métaboliques. Pourtant les patients souffrant de neuropathie héréditaire ont été exclus de l'étude de Camdessanché (2009). Dans notre cohorte de 66 patients diagnostiqués ganglionopathie, 17 ont plus d'un nerf moteur anormal. Sur ces 17 patients ayant plus d'un nerf moteur anormal, seul un patient sur les 17 du groupe ganglionopathie obtient quand même les points pour être classé «ganglionopathie possible». Les critères semblent donc

limitatifs en cas d'association d'anomalies motrices. Pour nos sept patients du groupe ganglionopathie avec étiologie génétique, quatre patients remplissent les critères de Camdessanché de ganglionopathie possible sans atteindre la classification «probable» du fait des anomalies motrices souvent associées ou de l'absence d'éléments supplémentaires pouvant permettre d'aboutir au diagnostic de ganglionopathie probable. De même, Camdessanché n'octroie les points qu'en cas d'anomalie sensitive significative (abolition ou $\leq 30\%$ de la limite inférieure basse pour trois nerfs au minimum). Cela pourrait exclure des cas « borderline » comme dans l'étude multicentrique d'Antoine et al. (2014) avec un patient atteint d'une maladie de Friedreich. Une autre limite à ces critères réside dans la classification en ganglionopathie probable en cas de positivité des anticorps onconeuronaux, de cancer dans les 5 ans précédant les symptômes, de traitement par cisplatine, de syndrome de Sjögren. Pourtant, comme nous l'avons vu dans le chapitre introduction, de nombreuses autres étiologies sont à l'origine d'une neuropathie sensitive. A partir de ces critères, le diagnostic ne pourrait alors qu'être "possible". Les auteurs apportent une précision en admettant le diagnostic comme probable, même en l'absence de contexte précédemment cité, si l'IRM médullaire montre un hypersignal des colonnes postérieures de la moëlle épinière. Cela permet d'étendre le diagnostic de probable ganglionopathie à d'autres étiologies. En effet, l'item « IRM médullaire » apporte un poids supplémentaire aux critères diagnostiques puisque les études ont retrouvé une bonne corrélation entre la positivité de cet examen et la présence de la maladie : 75,8% des patients souffrant de ganglionopathie (quelle que soit l'étiologie) avaient un hypersignal des cordons postérieurs sur l'IRM médullaire (Lauria et al. 2000). A noter, la possibilité d'un délai avant l'apparition des hypersignaux (Sghirlanzoni et al.). Ce délai n'est, à ce jour, pas déterminé. Lauria et al (2000) ont décrit l'apparition d'hypersignaux chez un patient atteint du SIDA sur une IRM de contrôle (thoracique et lombaire) réalisée 4 ans plus tard. Waragai et al. (1996) ont réalisé deux IRM médullaires à 6 mois d'intervalle chez un patient ayant déjà 4 ans d'évolution d'une ganglionopathie idiopathique. La première a montré un hypersignal des colonnes postérieures au niveau lombaire. La seconde, réalisée 6 mois plus tard, a montré une

extension de l'hypersignal au niveau médullaire. Cependant, peu de patients de notre cohorte ont bénéficié de cet examen : 12/101, soit 11,9%, et seuls deux patients présentaient cet hypersignal. Il semble donc nécessaire de faire de l'IRM médullaire un examen indispensable dans le bilan d'une neuropathie sensitive potentielle.

Dans notre cohorte, l'application des critères de Camdessanché a induit des différences dans les groupes en ce qui concernait les étiologies. En effet, les causes dysimmunitaires et toxiques étaient plus fréquentes dans le groupe « ganglionopathie probable ». Cela s'explique par le fait que les patients ayant eu l'ensemble des critères cliniques et neurophysiologiques pour être classés « ganglionopathie possible » avaient de plus un item permettant de les classer en « ganglionopathie probable » : syndrome de Sjögren, traitement par cisplatine ou cancer dans les 5 ans précédents. De même, la différence de fréquence de la cause idiopathique entre les groupes ganglionopathie possible et probable s'explique de la même façon : les patients ont les critères cliniques et neurophysiologiques pour être classés ganglionopathie possible mais ne peuvent pas atteindre la classification ganglionopathie probable du fait de l'absence d'un item supplémentaire.

Il pourrait être intéressant d'évaluer l'intérêt d'autres items pour la classification en ganglionopathie probable tels que les différentes maladies inflammatoires déjà décrites précédemment, la toxicité de certains médicaments. En effet, les auteurs n'incluent pas l'intoxication à la vitamine B6 dans leurs critères diagnostiques alors que celle-ci est décrite comme une étiologie de ganglionopathie depuis les années 80 (Schaumburg et al. 1983). De plus, le seul agent chimiothérapeutique évoqué dans les critères diagnostiques est le cisplatine. Pourtant, il a été observé un mécanisme similaire d'accumulation de dérivés du platine dans le corps cellulaire du ganglion rachidien postérieur lors de neuropathies par oxaliplatine (Miltenburg et al. 2014). De même, les taxanes (paclitaxel et docetaxel) sont également mises en cause dans les ganglionopathies. Le mécanisme physiopathologique exact n'est pas encore totalement élucidé. Hormis une atteinte du transport neuronal dans le ganglion sensitif, une hypothèse récente évoque un effet toxique sur les mitochondries des

neurones provoquant une diminution de production d'ATP et une dégénérescence (Miltenburg et al. 2014). Il est difficile dans notre population d'incriminer un agent chimiothérapeutique seul. En effet, la plupart de nos patients ont reçu plusieurs agents. Parmi les malades ayant reçu des agents potentiellement pourvoyeurs de ganglionopathie mais n'ayant pas reçu de cisplatine, trois patients sur les sept du groupe ganglionopathie et un patient sur les cinq du groupe neuropathie sensitive pure obtenaient les points pour être classés comme ganglionopathie possible selon les critères de Camdessanché. Ils pouvaient ensuite être considérés comme ganglionopathie probable puisqu'il y a un cancer. Cet item permettait de retenir le diagnostic malgré l'absence de traitement par cisplatine.

En ce qui concerne le thalidomide, le mécanisme neurotoxique est actuellement inconnu (P. Bouche, Traité de neurologie). Cependant, le tableau clinique et électrophysiologique d'une neuropathie induite par le thalidomide ressemble à celui d'une neuropathie sensitive. Dans notre cohorte, seul un patient sous thalidomide parmi les neuf recensés pouvait être classé comme ganglionopathie possible selon les critères de Camdessanché car le thalidomide n'est pas inclus dans les items de Camdessanché.

Dans notre étude, quatre patients du groupe ganglionopathie avant l'application des critères de Camdessanché avaient une carence en vitamine B12 et trois d'entre eux avaient également un alcoolisme chronique. Aucun d'eux ne présentait de syndrome pyramidal mais deux souffraient d'un syndrome cérébelleux rapporté à l'exogénose chronique. Trois d'entre eux ont bénéficié d'une IRM cérébrale qui était anormale dans un seul cas. Pour les trois patients éthyliques chroniques, les troubles cliniques et électriques ont persisté malgré la supplémentation vitaminique. Pour le dernier patient, la consultation réalisée plus d'un an après le diagnostic et le traitement rapporte une marche normale hormis une boiterie et une pallesthésie quasi normale. Un EMG de contrôle serait intéressant pour évaluer la récupération au niveau électrique.

Avant l'application des critères de Camdessanché, la présence d'une ataxie au début de la maladie était significativement plus fréquente chez les patients ganglionopathie. Ces données étaient similaires à celles retrouvées par Camdessanché et al. (2009). Cependant, la différence portant sur **l'ataxie au début de la maladie** disparaissait après l'application des critères diagnostiques. Malgré cela, les présentations cliniques des patients des groupes « neuropathie sensitive » et « ganglionopathie » (possible et probable) étaient différentes sur d'autres points comme nous le verrons plus loin. Cela peut s'expliquer par le manque de données cliniques lors du recueil ou bien par le manque de données électrophysiologiques permettant de suspecter une ganglionopathie. D'autre part, Camdessanché a étudié une population de neuropathie sensitive pure sur le plan clinique tandis que nous avons inclus des patients considérés comme ayant une neuropathie sensitive à partir des données du codage réalisé à l'ENMG ce qui a constitué au final un groupe extrêmement hétérogène sur le plan clinique.

Toutefois, la comparaison du groupe "ganglionopathie" (possible et probable) avec le groupe « neuropathie sensitive » mettait en évidence une présentation clinique différente. Au début de la maladie, l'atteinte simultanée des quatre membres restait significativement plus fréquente dans le groupe « ganglionopathie » après application des critères, et l'existence de douleurs était aussi plus fréquente dans ce groupe. De façon significative, les patients du groupe « ganglionopathie » présentaient plus fréquemment une atteinte des membres supérieurs, des membres inférieurs, une asymétrie des symptômes, une ataxie, des douleurs, une atteinte de la sensibilité superficielle et profonde et une aréflexie diffuse au développement maximal. Les anomalies ENMG étaient également plus marquées dans le groupe ganglionopathie. Les groupes ganglionopathies possible et probable étaient homogènes sur le plan clinique et neurophysiologique. Seule une aréflexie diffuse était plus fréquente dans le groupe ganglionopathie probable. En ce qui concerne le sex ratio, nous n'expliquons pas la mise en évidence d'une différence significative qui n'est pas retrouvée

dans la littérature par ailleurs. La cause carentielle semblait être plus fréquente dans le groupe « ganglionopathie » (possible et probable) que dans le groupe « neuropathie sensitive ». Lorsqu'on comparait les groupes ganglionopathies possibles et probables entre elles, une différence apparaissait sur les causes idiopathique, dysimmunitaire et toxique. La cause idiopathique était plus fréquente dans le groupe ganglionopathie possible tandis que les causes dysimmunitaire et toxique étaient plus fréquentes dans le groupe ganglionopathie probable.

Hormis une fréquence plus importante de la cause carentielle dans le groupe « ganglionopathie », il n'y avait pas d'autre différence entre le groupe ganglionopathie (possible et probable) et le groupe neuropathie sensitive en terme d'étiologie. Cependant l'application des critères diagnostiques a modifié, de façon marquée, la répartition des patients dont la cause était génétique et toxique. En effet, trois patients avec une cause génétique initialement diagnostiqués ganglionopathie étaient classés en neuropathie sensitive après application de ceux-ci. Après l'application des critères de Camdessanché, seuls restaient classés ganglionopathie des patients avec suspicion de maladie génétique. De façon surprenante, 19 patients diagnostiqués ganglionopathie toxique ont été classés neuropathie sensitive après l'application des critères tandis qu'un patient diagnostiqué neuropathie sensitive pure d'origine toxique a été diagnostiqué ganglionopathie probable après l'application des critères.

Un grand nombre de patients présentait des signes associés : 17 patients du groupes « neuropathie sensitive » (28,3%), 12 patients du groupe « ganglionopathie possible » (46,1%) et 5 patients du groupe « ganglionopathie probable » (33,3%). Il n'y avait pas de différence de fréquence de survenue des signes associés entre les groupes ganglionopathie et neuropathie sensitive que ce soit avant ou après l'application des critères. La recherche de ceux-ci est particulièrement intéressante lors de la suspicion d'une pathologie héréditaire. En effet, neuf patients sur les 11 souffrant de maladie génétique, soit 81,8%, présentaient des signes cliniques associés. Ces différents symptômes orientent le diagnostic. Cependant,

cette orientation n'est possible que si un examen clinique complet, général et neurologique, a été fait.

L'examen électromyographique est l'élément clé du diagnostic de ganglionopathie. La réalisation incomplète de celui-ci fausse l'interprétation. En théorie, il est nécessaire d'obtenir des normes spécifiques à chaque appareil d'enregistrement ENMG pour une interprétation optimale. Pour cela, il faut réaliser des mesures pour chaque nerf moteur et sensitif sur un grand nombre de sujets sains. Les données obtenues permettent de calculer les normes attendues. En ce qui nous concerne, les paramètres ENMG que nous utilisons pour chaque nerf sont les normes standards et non établies spécifiquement sur notre appareil. Il serait nécessaire de les définir pour permettre une analyse plus fine. D'autre part, la réalisation d'un ENMG standard minimum pour tous les patients paraît indispensable pour éviter l'exclusion de patients dont l'examen est incomplet. Si on se base sur les critères de Camdessanché, l'enregistrement de deux potentiels d'action moteurs aux membres inférieurs et d'un potentiel d'action moteur aux membres supérieurs associé à l'enregistrement de trois potentiels d'action sensitifs aux membres inférieurs et de deux potentiels d'action sensitifs aux membres supérieurs constituent un ENMG minimum.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, nous avons vu que des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs avaient été prescrits dans le cadre de neuropathie dysimmunitaire et idiopathique. Cependant, ces études (Takeuchi et al. 2000, James et al. 2015, Ricardo Pereira et al. 2016) sur de petites séries ou sur des cas rapportés n'ont pas démontré d'efficacité significative. Il serait nécessaire de réaliser des études sur une cohorte plus importante et de façon randomisée, contrôlée et en double-aveugle pour évaluer l'efficacité des traitements par Immunoglobulines polyvalentes et Immunothérapie. D'autre part, ces traitements ont pu être administrés à un stade irréversible de dommage du

corps neuronal. En étudiant la courbe de réduction des potentiels sensitifs sur plusieurs mois de patients souffrant de neuropathies sensitives aiguës et subaiguës, Antoine et al. (2016) ont essayé de proposer une fenêtre thérapeutique dans le cadre des neuropathies sensitives inflammatoires aiguës et subaiguës quel que soit le type de traitement administré. Ils ont analysé, de façon rétrospective, 86 patients remplissant les critères diagnostiques de neuropathies sensitives d'origine paranéoplasique, dysimmunitaire ou idiopathique. Ils ont établi une courbe de progression mensuelle de l'incapacité à l'aide du score de Rankin ainsi qu'une courbe de progression de la réduction des PANS et ont démontré une haute corrélation entre ces facteurs (coefficient de corrélation de Spearman $Rho = 0,73$ ($p < 0,001$)). La réduction des PANS était maximale dans les deux premiers mois d'évolution, commençait à ralentir après 7 mois et se stabilisait à partir de 10 mois suivant une courbe parabolique. Ils ont également réalisé une analyse de Kaplan-Meier et ainsi calculé l'intervalle de temps nécessaire pour atteindre les critères électrophysiologiques de neuropathie sensitive de 8,5 mois (IC 95% : 3,2-11,8). Après ces 8,5 mois, 42% des nerfs sensitifs restaient excitables. Ils proposaient ainsi une fenêtre thérapeutique ayant pour but une stabilisation de la maladie dans les 8 premiers mois d'évolution. Une amélioration de la maladie serait possible si les patients étaient traités dans les 2 premiers mois pour une neuropathie sensitive dysimmunitaire, idiopathique ou paranéoplasique. L'établissement rapide d'un diagnostic optimal est donc nécessaire pour pouvoir débuter un traitement et obtenir une stabilisation voir une amélioration de la maladie.

V/ Conclusion

Les neuropathies sensitives sont des atteintes rares du système nerveux périphériques dont il est important de faire le diagnostic pour permettre un traitement adapté si nécessaire. L'application des critères de Camdessanché va nous permettre dans l'avenir de faire un diagnostic de ganglionopathie de façon plus systématique et précise. Pour appliquer ces critères, il est nécessaire de réaliser un ENMG minimum comprenant deux potentiels d'action moteurs aux membres inférieurs et d'un potentiel d'action moteur aux membres supérieurs associé à l'enregistrement de deux potentiels d'action sensitifs aux membres inférieurs et de deux potentiels d'action sensitifs aux membres supérieurs. Un examen clinique complet (général et neurologique) est indispensable car il permet, dans de nombreux cas, de trouver des signes cliniques associés qui guident l'enquête étiologique. Pour éviter un défaut de classement en « ganglionopathie probable », il est conseillé de réaliser une imagerie thoraco-abdomino-pelvienne, une IRM médullaire ainsi qu'une recherche de syndrome de Sjögren.

Liste des abréviations

NNS : Neuronopathie sensitive

DRG : Dorsal Root Ganglion : ganglion rachidien postérieur

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

ENMG : ElectroNeuroMyoGraphie

PANS : Potentiel d'action nerveuse sensitif

PES : Potentiel évoqué sensitif

PUM : Potentiel d'Unité Motrice

QST : Quantitative Sensory Testing : tests sensitifs quantifiés

VIH : Virus de l'Immunodéficience Acquise

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

Séquence MEDIC : Multiple Echo Data Image Combination

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

HTLV-1 : Human T Lymphocytic Virus 1

VZV : Varicelle Zona Virus

EBV : Epstein Barr Virus

HSAN : neuropathie sensitive et dysautonomique héréditaire

CMT : maladie de Charcot-Marie-Tooth

POLG : POLymérase Gamma

CANVAS : Cerebellar Ataxia,Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrom

FOSMN : Facial Onset Sensory and Motor Neuronopathy

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

MELAS : Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke

SANDO : Sensory Ataxia Neuropathy Dysarthria and Ophtalmoplegia

RGO : Reflux Gastro- Oesophagien

Bibliographie

1.
Alam, T., *et al.* Sensory Ganglionopathy and the Blink Reflex: Electrophysiological Features.
Can J Neurol Sci 2016, 1–5
2.
Alix, J. J. P. *et al.* Sensory ganglionopathy with livedoid vasculopathy controlled by immunotherapy. *Muscle Nerve* 2015 51, 296–301.
3.
Antoine, J.-C. & Camdessanche, J.-P. Les neuropathies périphériques paranéoplasiques.
Revue Neurologique 2008 160 (N° 2), 188-198
4.
Antoine, J.-C. *et al.* Testing the validity of a set of diagnostic criteria for sensory neuropathies: a francophone collaborative study. *J. Neurol.* 2014 261 (11), 2093–2100.
5.
Antoine, J.-C. *et al.* Identifying a therapeutic window in acute and subacute inflammatory sensory neuropathies. *J. Neurol. Sci.* 2016 361, 187–191.
6.
Asbury, A. K. Sensory neuropathy. *Semin Neurol* 1987 7, 58–66.
7.
Asbury, A. K. Sensory neuropathy and pure sensory neuropathy. *Cur Op Neuro Neurosurg.* 1990 3, 708-711.
8.
Auer-Grumbach, M. Hereditary sensory neuropathy type I. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008 3, 7.
- 9.

- Auger, R. G., Windebank, A. J., Lucchinetti, C. F. & Chalk, C. H. Role of the blink reflex in the evaluation of sensory neuropathy. *Neurology* 1999 53(2), 407–408. 10.
- Auger, R. G. Role of the masseter reflex in the assessment of subacute sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 1998 21 (6), 800–801. 11.
- Bao, Y.-F. *et al.* Sensory neuropathy involves the spinal cord and brachial plexus: a quantitative study employing multiple-echo data image combination (MEDIC) and turbo inversion recovery magnitude (TIRM). *Neuroradiology* 2013 55(1), 41–48. 12.
- Barohn, R. J. & Amato, A. A. Pattern Recognition Approach to Neuropathy and Neuronopathy. *Neurol Clin* 2013 31 (2), 343–361. 13.
- Barros, P, et al. Clinical and neurophysiologic characterization of an European family with hereditary sensory neuropathy, paroxysmal cough and gastroesophageal reflux. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 72(4), 269-272. 14.
- Benyahia, B. *et al.* Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann. Neurol.* 1999 45(2), 162–167. 15.
- Birnbaum, J. Sensory neuropathy associated with tumor necrosis factor inhibitor therapy. *Neurol Clin Pract* 2014 4 (6), 516–518. 16.

Blair, D. M., Bacsich, P. & Davies, F. The Nerve Cells in the Spinal Ganglia. *J. Anat.* 1935 70 (1), 1–9.

17.

Brannagan, T. H. *et al.* Small-fiber neuropathy/neuronopathy associated with celiac disease: skin biopsy findings. *Arch. Neurol.* 2005 62 (10), 1574–1578.

18.

Braun, J. S., Kaissling, B., Le Hir, M. & Zenker, W. Cellular components of the immune barrier in the spinal meninges and dorsal root ganglia of the normal rat: immunohistochemical (MHC class II) and electron-microscopic observations. *Cell Tissue Res.* 1993 273 (2), 209–217.

19.

Briani, C., Cacciavillani, M. & Gasparotti, R. MRI evidence of trigeminal sensory neuropathy in Sjögren's Syndrome. *Clin Neurophysiol* 2013 124 (8), 1703–1705.

20.

Camdessanché, J.-P. *et al.* Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002 125 (1), 166–175.

21.

Camdessanche, J.-P. & Antoine, J.-C. Stratégie diagnostique devant une neuronopathie sensitive. *La Presse médicale* 2014 43 (11), 1185–1188.

22.

Camdessanché, J.-P. *et al.* Sensory and motor neuronopathy in a patient with the A382P TDP-43 mutation. *Orphanet J Rare Dis* 2011 6, 4.

23.
Camdessanché, J.-P. *et al.* A clinical pattern-based etiological diagnostic strategy for sensory neuropathies: a French collaborative study. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2012 17(3), 331–340.
24.
Casseb, R. F., Martinez, A. R. M., de Paiva, J. L. R. & França, M. C. Neuroimaging in Sensory Neuropathy. *J Neuroimaging* 2015 25 (5), 704–709.
25.
Chalk, C. H., Windebank, A. J., Kimmel, D. W. & McManis, P. G. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuropathy. *Can J Neurol Sci* 1992 19(3), 346–351.
26.
Colan, R. V., Snead, O. C., Oh, S. J. & Kashlan, M. B. Acute autonomic and sensory neuropathy. *Ann. Neurol.* 1980 8 (4), 441–444.
27.
Colli, B. O. *et al.* Dorsal root ganglionectomy for the diagnosis of sensory neuropathies. Surgical technique and results. *Surg Neurol* 2008 69 (3), 266–273.
28.
Czell, D., Baldinger, R., Jochum, W. & Weber, M. [Sensory neuropathy of Sjögren's syndrome. A diagnostic challenge]. *Nervenarzt* 2012 83 (2), 226–235.
29.
Dalakas, M. C. Chronic idiopathic ataxic neuropathy. *Ann. Neurol.* 1986 19 (6), 545–554.
30.
Dalmau, J., Furneaux, H. M., Cordon-Cardo, C. & Posner, J. B. The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Am. J. Pathol.* 1992 141 (4), 881–886.

31.

Dalmau, J. *et al.* Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer* 1995 75 (1), 99–109.

32.

Damasceno, A., França, M. C. & Nucci, A. Chronic acquired sensory neuron diseases. *Eur. J. Neurol.* 2008 15 (12), 1400–1405.

33.

Damasceno, A., Jr, F., C, M., Cendes, F. & Nucci, A. Cerebellar atrophy is frequently associated with non-paraneoplastic sensory neuronopathy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2011 69 (4), 602–606.

34.

Dyck, P. J., Gutrecht, J. A., Bastron, J. A., Karnes, W. E. & Dale, A. J. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. *Mayo Clin. Proc.* 1968 43 (2), 81–123.

35.

Embree, L. J., Hamberger, A. & Sjöstrand, J. Quantitative cytochemical studies and histochemistry in experimental neurofibrillary degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1967 26 (3), 427–436.

36.

França, M. C. *et al.* MRI shows dorsal lesions and spinal cord atrophy in chronic sensory neuronopathies. *J Neuroimaging* 2008 18 (2), 168–172.

37.

Gazulla, J. *et al.* Sensory neuronopathy in ataxia with oculomotor apraxia type 2. *J. Neurol. Sci.* 2010 298 (1-2), 118–120.

38.

Ghavanini, A. A. & Kimpinski, K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014 16 (1), 25–31.

39.

Gorson, K. C. *et al.* Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2008 79 (2), 163–169.

40.

Gratwicke, J. P. *et al.* Paraneoplastic cerebellar syndrome and sensory ganglionopathy with papillary thyroid carcinoma. *J. Neurol. Sci.* 2014 341 (1-2), 183–184.

41.

Graus, F., Campo, E., Cruz-Sanchez, F., Ribalta, T. & Palacin, A. Expression of lymphocyte, macrophage and class I and II major histocompatibility complex antigens in normal human dorsal root ganglia. *J. Neurol. Sci.* 1990 98 (2-3), 203–211.

42.

Graus, F. *et al.* Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001 124 (6), 1138–1148.

43.

Graus, F., Ariño, H. & Dalmau, J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014 123 (21), 3230–3238.

44.

Griffin, J. W. *et al.* Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol.* 1990 27 (3), 304–315.

45.

Gupta, A., Harris, S., Vernino, S. & Naina, H. V. Rituximab-based therapy and long-term control of autoimmune autonomic ganglionopathy. *Clin. Auton. Res.* 2015 25 (4), 255–258.

- 46.
- Gwathmey, K. G. Sensory Neuronopathies. *Muscle Nerve* 2016 53(1), 8-19.
- 47.
- Hadjivassiliou, M. *et al.* Sensory ganglionopathy due to gluten sensitivity. *Neurology* 2010 75 (11), 1003–1008.
- 48.
- Hadjivassiliou, M. *et al.* Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010 9 (3), 318–330.
- 49.
- Hess, A. The fine structure of young and old spinal ganglia. *Anat. Rec.* 1955 123 (4), 399–423.
- 50.
- Hu, P. & McLachlan, E. M. Distinct functional types of macrophage in dorsal root ganglia and spinal nerves proximal to sciatic and spinal nerve transections in the rat. *Exp. Neurol.* 2003 184 (2), 590–605.
- 51.
- Jacobs, J. M., Macfarlane, R. M. & Cavanagh, J. B. Vascular leakage in the dorsal root ganglia of the rat, studied with horseradish peroxidase. *J. Neurol. Sci.* 1976 29 (1), 95–107.
- 52.
- Kane, N. M. & Oware, A. Nerve conduction and electromyography studies. *J. Neurol.* 2012 259 (7), 1502–1508.
- 53.
- Kishi, M., Tanabe, J., Schmelzer, J. D. & Low, P. A. Morphometry of dorsal root ganglion in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2002 51 (3), 819–824.

54.

Koike, H. & Sobue, G. Paraneoplastic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013 115, 713–726.

55.

Kudron, C. Clinical and MRI Findings in Dorsal Root Ganglionopathy After Cisplatin-based Chemotherapy: A Case Report. *ResearchGate* 2013 5 (9), S181.

56.

Kulkantrakorn, K. Pyridoxine-induced sensory ataxic neuronopathy and neuropathy: revisited. *Neurol. Sci.* 2014 35 (11), 1827–1830.

57.

Kuntzer, T. Ganglionopathies: evolving concept and ideas on management. *Rev. Neurol.* 2006 162 (12), 1268–1272.

58.

Kuntzer, T., Antoine, J.-C. & Steck, A. J. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve* 2004 30 (3), 255–268.

59.

Lauria, G., Pareyson, D., Grisoli, M. & Sghirlanzoni, A. Clinical and magnetic resonance imaging findings in chronic sensory ganglionopathies. *Ann. Neurol.* 2000 47 (1), 104–109.

60.

Lauria, G., Sghirlanzoni, A., Lombardi, R. & Pareyson, D. Epidermal nerve fiber density in sensory ganglionopathies: clinical and neurophysiologic correlations. *Muscle Nerve* 2001 24 (8), 1034–1039.

61.

Lauria, G., Pareyson, D. & Sghirlanzoni, A. Neurophysiological diagnosis of acquired sensory ganglionopathies. *Eur. Neurol.* 2003 50 (3), 146–152.

62.
Lax, N. Z. *et al.* Sensory neuropathy in patients harbouring recessive polymerase γ mutations. *Brain* 2012 135 (1), 62–71.
63.
Lecocq, C. *et al.* Delayed-onset Friedreich’s ataxia revisited. *Mov. Disord.* 2016 31(1), 62-69.
64.
Lin, C.-C. & Chiu, M.-J. Teaching NeuroImage: Cervical cord atrophy with dorsal root ganglionopathy in Sjögren syndrome. *Neurology* 2008 70 (7), e27.
65.
Lovan, A., Ihtsham ul Haq, null & Balakrishnan, N. Diagnostic challenges in movement disorders: Sensory Ataxia Neuropathy Dysarthria and Ophthalmoplegia (SANDO) syndrome. *BMJ Case Rep* **2013**
66.
Magistris, M. R. & Soichot, P. [Neuropathy versus neuronopathy: distinctive features]. *Rev Med Liege* 2004 59 Suppl 1, 208–218.
67.
Magy, L., Richard, L. & Vallat, J.-M. [Usefulness of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy]. *Presse Med* 2012 41(6), 575–579.
68.
Makino, M., Hiwatashi, D., Minemura, K. & Kawaguchi, K. Autonomic and sensory ganglionopathy occurring in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus. *Pathol Int* 2016 66 (2),102-107.

69.
Malinow, K. *et al.* Subacute sensory neuropathy secondary to dorsal root ganglionitis in primary Sjögren's syndrome. *Ann. Neurol.* 1986 20 (4), 535–537.
70.
Martinez, A. R. M., Nunes, M. B., Nucci, A. & França, M. C. Sensory neuropathy and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis* 2012, 873587 (2012).
71.
McCabe, J. S. & Low, F. N. The subarachnoid angle: an area of transition in peripheral nerve. *Anat. Rec.* 1969 164 (1), 15–33.
72.
McNamara, P., Costelloe, L., Langan, Y. & Redmond, J. Anti-Yo positive dorsal root ganglionopathy. *J. Neurol.* 2011 258 (3), 519–520.
73.
Miltenburg, N. C. & Boogerd, W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat. Rev.* 2014 40 (7), 872–882.
74.
Molinuevo, J. L. *et al.* Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol.* 1998 44 (6), 976–980.
75.
Mori, K. *et al.* Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2001 71 (4), 488–492.

76.

Nakane, S. *et al.* Clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy and the detection of subunit-specific autoantibodies to the ganglionic acetylcholine receptor in Japanese patients. *PLoS ONE* 2015 10 (3), e0118312.

77.

Nakane, S. Autoimmune autonomic ganglionopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2013 53(11), 1071–1073.

78.

Navinan, M. R. *et al.* Sensory neuronopathy complicating systemic lupus erythematosus: a case report. *J Med Case Rep* 2014 8, 141.

79.

Oaklander, A. L. Immunotherapy Prospects for Painful Small-fiber Sensory Neuropathies and Ganglionopathies. *Neurotherapeutics* 2016 13 (1), 108–117.

80.

Oh, S. J., Gürtekin, Y., Dropcho, E. J., King, P. & Claussen, G. C. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005 116 (1), 28–34.

81.

Okumura, R. *et al.* Degeneration of the posterior columns of the spinal cord: postmortem MRI and histopathology. *J Comput Assist Tomogr* 1992 16 (6), 865–867.

82.

Osmani, K. *et al.* Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: a 1- to 13-year evaluation. *J. Neurol.* 2012 259 (9), 1936–1943.

83.

Oztürk, K., Akgün, H., Cakar, M., Eyi, Y. E. & Aksoy, Y. Follicular lymphoma patient relapsing with paraneoplastic sensory neuronopathy (ganglioneuropathy). *Turk J Haematol* 2013 30 (3), 333–335.

84.

Pavlakis, P. P. *et al.* Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J. Autoimmun.* 2012 39 (1-2), 27–33.

85.

Pereira, P. R. *et al.* Sjögren Sensory Neuronopathy (Sjögren Ganglionopathy): Long-Term Outcome and Treatment Response in a Series of 13 Cases. *Medicine (Baltimore)* 2016 **95** (19), e3632.

86.

Perry, T. A., Weerasuriya, A., Mouton, P. R., Holloway, H. W. & Greig, N. H. Pyridoxine-induced toxicity in rats: a stereological quantification of the sensory neuropathy. *Exp. Neurol.* 2004 190 (1), 133–144.

87.

Quenardelle, V., Fleury-Lesaunier, M.-C., Lagha-Boukbiza, O., Lecocq, C. & Tranchant, C. La maladie de Kennedy ou amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X. *Pratique Neurologique - FMC* 2013 4 (3), 173–177.

88.

Ravache, M., Abou-Sleymane, G. & Trottier, Y. [Neurodegenerative polyglutamine expansion diseases: physiopathology and therapeutic strategies]. *Pathol. Biol.* 2010 58 (5), 357–366.

89.
Rubin, D. I. & Daube, J. R. Subacute sensory neuropathy associated with Epstein-Barr virus. *Muscle Nerve* 1999 22 (11), 1607–1610.
90.
Scaravilli, F. *et al.* The pathology of the posterior root ganglia in AIDS and its relationship to the pallor of the gracile tract. *Acta Neuropathol.* 1992 84 (2), 163–170.
91.
Schaumburg, H. *et al.* Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1983 309 (8), 445–448.
92.
Schöls, L. *et al.* Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997 120 (Pt 12), 2131–2140.
93.
Sedel, F. [Inborn errors of metabolism in adult neurology]. *Rev. Neurol. (Paris)* 2013 169 Suppl 1, S63-69.
94.
Sghirlanzoni, A., Pareyson, D. & Lauria, G. Sensory neuron diseases. *The Lancet Neurology* 2005 4 (6), 349–361.
95.
Sheikh, S. I. & Amato, A. A. The dorsal root ganglion under attack: the acquired sensory ganglionopathies. *Pract Neurol* 2010 10 (6), 326–334.
96.
Shimazaki, R. *et al.* Chronic sensory neuronopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J. Neurol. Sci.* 2002 194 (1), 55–58.

97.

Sobue, G., Yasuda, T., Mitsuma, T. & Pleasure, D. Nerve growth factor receptor immunoreactivity in the neuronal perikarya of human sensory and sympathetic nerve ganglia. *Neurology* 1989 39 (7), 937–941.

98.

Sterman, A. B., Schaumburg, H. H. & Asbury, A. K. The acute sensory neuronopathy syndrome: a distinct clinical entity. *Ann. Neurol.* 1980 7 (4), 354–358.

99.

Szmulewicz, D. J. *et al.* Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology* 2014 82 (16), 1410–1415.

100.

Szmulewicz, D. J., Seiderer, L., Halmagyi, G. M., Storey, E. & Roberts, L. Neurophysiological evidence for generalized sensory neuronopathy in cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome. *Muscle Nerve* 2015 51 (4), 600–603.

101.

Szmulewicz, D. J. *et al.* Clinico-pathological correlates in cerebellar ataxia with neuronopathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *ResearchGate* 2013 333, e632.

102.

Szmulewicz, D. J. *et al.* Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011 76 (22), 1903–1910.

103.

Taieb, G., Lalu, T., Maisonobe, T. & Labauge, P. Une neuropathie sensitive ataxiante d'évolution lente: plus de 16 ans de recul. *La Lettre du neurologue* 2010 14(4), 133–136.

104.

Takeuchi, H., Misu, K., Hattori, N., Nagamatsu, M. & Sobue, G. Immunoglobulin therapy for idiopathic chronic sensory ataxic neuropathy. *Neurology* 2000 54 (4), 1008–1010.

105.

Tomita, M. *et al.* Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013 136 (Pt8), 2563–2578.

106.

Tork, S., Kelley, S. R. & Tymitz, K. M. A novel use of N-acetylcystine for the management of recurrent small bowel pseudo-obstruction in a patient with autoimmune autonomic ganglionopathy. *Am Surg* 2015 81 (5), 226-227.

107.

Truini, A. *et al.* Differential trigeminal myelinated and unmyelinated nerve fiber involvement in FOSMN syndrome. *Neurology* 2015 84 (5), 540–542.

108.

Vallat JM, V.-D. Biopsie du nerf périphérique. *EM-Consulte*

109.

Van Deerlin, V. M. *et al.* TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol* 2008 7 (5), 409–416.

110.

Vialle, E., Vialle, L. R., Contreras, W. & Jacob, C. Anatomical study on the relationship between the dorsal root ganglion and the intervertebral disc in the lumbar spine. *Rev Bras Ortop* 2015 50 (4), 450–454.

111.

Vucic, S. *et al.* Facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN syndrome): a novel syndrome in neurology. *Brain* 2006 129 (Pt12), 3384–3390.

112.

Vucic, S. *et al.* FOSMN syndrome: novel insight into disease pathophysiology. *Neurology* 2012 79 (1), 73–79.

113.

Waddell, B., Farmer, S., Lunn, M. & O’Riordan, J. I. Sensory Neuronopathy; a Case Report and a Review of the Role of Ganglion Nerve Biopsy in Diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 84 (11), e2–e2.

114.

Walk, D. Role of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009 13 (3), 191–196.

115.

Waragai, M., Takaya, Y. & Hayashi, M. Serial MR findings of chronic idiopathic ataxic neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1997 151 (1), 93–95.

116.

Windebank, A. J., Blexrud, M. D., Dyck, P. J., Daube, J. R. & Karnes, J. L. The syndrome of acute sensory neuropathy: clinical features and electrophysiologic and pathologic changes. *Neurology* 1990 40 (4), 584–591.

117.

Wu, T. Y. *et al.* Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia ‘CANVAS’ syndrome. *Brain* 2014 137 (Pt10), 2649–2656.

118.

Wyburn, G. M. The capsule of spinal ganglion cells. *J. Anat.* 1958 92 (4), 528–533.

119.

Zhu, D.-Q. *et al.* Proximally evoked soleus H-reflex to S1 nerve root stimulation in sensory neuronopathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve* 2013 48 (5), 814–816.

120.

Ziso, B. *et al.* Facial Onset Sensory and Motor Neuronopathy: Further Evidence for a TDP-43 Proteinopathy. *Case Rep Neurol* 2015 7 (1), 95–100.

Fournier E. Examen électromyographique

2e édition Lavoisier.

P. Bouche, JM. Léger, JM. Vallat, Neuropathies périphériques

Tomes 1, 2 et 3 Traité de Neurologie

Ganglionopathies : revue de la littérature et application des nouveaux critères diagnostiques sur la cohorte de patients du CHU de ROUEN

Résumé : Les neuronopathies sensitives ou ganglionopathies sont des pathologies du système nerveux périphérique et englobent un groupe de pathologies dysimmunitaires, paranéoplasiques, toxiques, métaboliques, infectieuses, héréditaires et idiopathiques qui touchent le ganglion rachidien postérieur. Camdessanché et al. ont récemment proposé des critères cliniques et électrophysiologiques pour le diagnostic des ganglionopathies.

Nous avons appliqué les critères diagnostiques de Camdessanché sur une cohorte de patients avec un diagnostic de ganglionopathie comparée à une cohorte de patients classés neuropathie sensitive pure afin d'évaluer notre pratique.

Le recueil des données a été réalisé sur une cohorte de 101 patients. 66 patients étaient codés « ganglionopathie » après l'ENMG et 44 patients étaient codés « neuropathie sensitive pure » après l'ENMG. A partir des éléments cliniques et électrophysiologiques recueillis, nous avons ensuite appliqué les critères de Camdessanché. Les examens complémentaires réalisés ainsi que l'étiologie retenue étaient également recueillis. Sur les 66 patients codés « ganglionopathie », seuls 37 patients (56%) étaient classés « ganglionopathie possible ». D'après les critères, 13 patients sur ces 37 (35,1%) pouvaient être ensuite classés « ganglionopathie probable » grâce à l'item traitement par cisplatine/cancer actuel. Parmi les 35 patients (34,6%) codés « neuropathie sensitive pure », quatre patients étaient classés « ganglionopathie possible » dont deux obtenaient le classement « ganglionopathie probable » par l'item cancer actuel. Au total, 26 patients étaient classés « ganglionopathie possible » (25,7%) et 15 patients étaient classés « ganglionopathie probable » (14,8%). Dans le groupe « ganglionopathie » 41,5% des patients présentaient des douleurs au début de la maladie versus 20% dans le groupe « neuropathie sensitive » ($p=0,02$) alors que l'ataxie au début de la maladie n'était pas significativement différente entre les groupes. Au développement maximal de la maladie, les items cliniques des critères de Camdessanché (ataxie, asymétrie des symptômes et anomalies sensitives non limitées aux membres inférieurs) étaient significativement plus fréquents dans le groupe « ganglionopathie ». 97,6% des patients du groupe « ganglionopathie » avaient un potentiel moteur anormal maximum à l'ENMG versus 36,7% dans le groupe « neuropathie sensitive » ($p=4,9*10^{-11}$). De même, 97,6% des patients du groupe « ganglionopathie » avaient un potentiel sensitif aboli aux membres supérieurs ou au moins 3 potentiels sensitifs inférieurs ou égaux à 30% de la limite inférieure normale aux membres supérieurs versus 58,3% des patients du groupe « neuropathie sensitive ». En ce qui concerne les étiologies, seule la cause carencielle était significativement plus fréquente dans le groupe « ganglionopathie » : 21,9% versus 3,3% dans le groupe « neuropathie sensitive » ($p=0,006$).

L'application des critères diagnostiques de Camdessanché permet de poser un diagnostic plus spécifique de ganglionopathie en prenant en compte les données cliniques et paracliniques et en utilisant des critères électrophysiologiques plus précis. Un examen clinique et un ENMG minimum sont nécessaires à leur application.