



Actualités

Neuropathies périphériques

Tanya Stojkovic
Centre de référence des maladies neuromusculaires Paris Est



Neuropathies dysimmunes

Nouveautés
Les biomarqueurs

Antifibroblast growth factor receptor 3 antibodies identify a subgroup of patients with sensory neuropathy

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; **86**:1347–1355.

van-Christophe Antoine,^{1,2,3,4,5} Nadia Boutahar,^{2,5,6} François Lassablière,⁷ Veronique Reynaud,⁶ Karine Ferraud,¹ Véronique Rogemond,^{4,5} Stéphane Paul,^{2,4,8} Jérôme Honnorat,^{4,5,9} Jean-Philippe Camdessanché^{1,2,3,4,5}

Etude en Elisa (FGF3) de sérums de 317 patients (protéine candidate sélectionnée parmi 8000 testés en panel)

Anti-FGF3 détectés chez 17 patients
 Cas avec neuropathies: neuropathies sensitives ou neuropathies long. dépendantes

11 contexte auto-immun: G-Sjögren, lupus, polyarthrite rhumatoïde, RCH

5 neuropathies dites idiopathiques

1 control (Lupus)

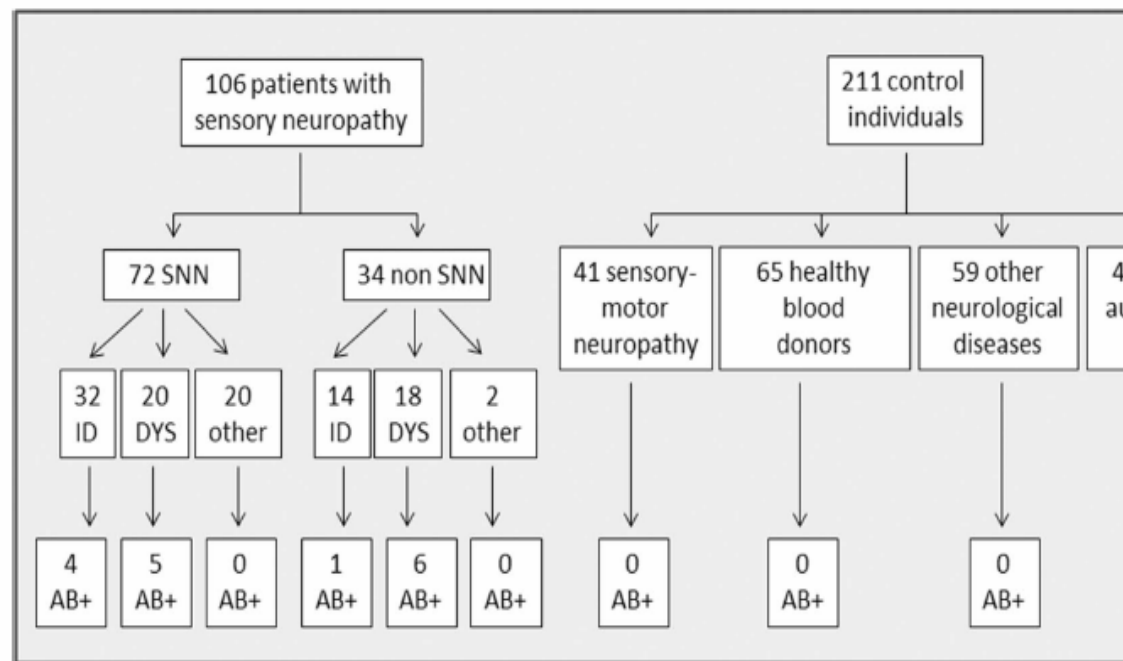
Technique: moy. d'âge= 40 ans (18-73), femmes

de l'aiguë à chronique,

neuropathie non longueur dépendante,

nerf sensitive: face et thorax

Prévalence AC FGF3 neuropathies sensitives= 19%
 Spécificité= 99%; sensibilité= 19%



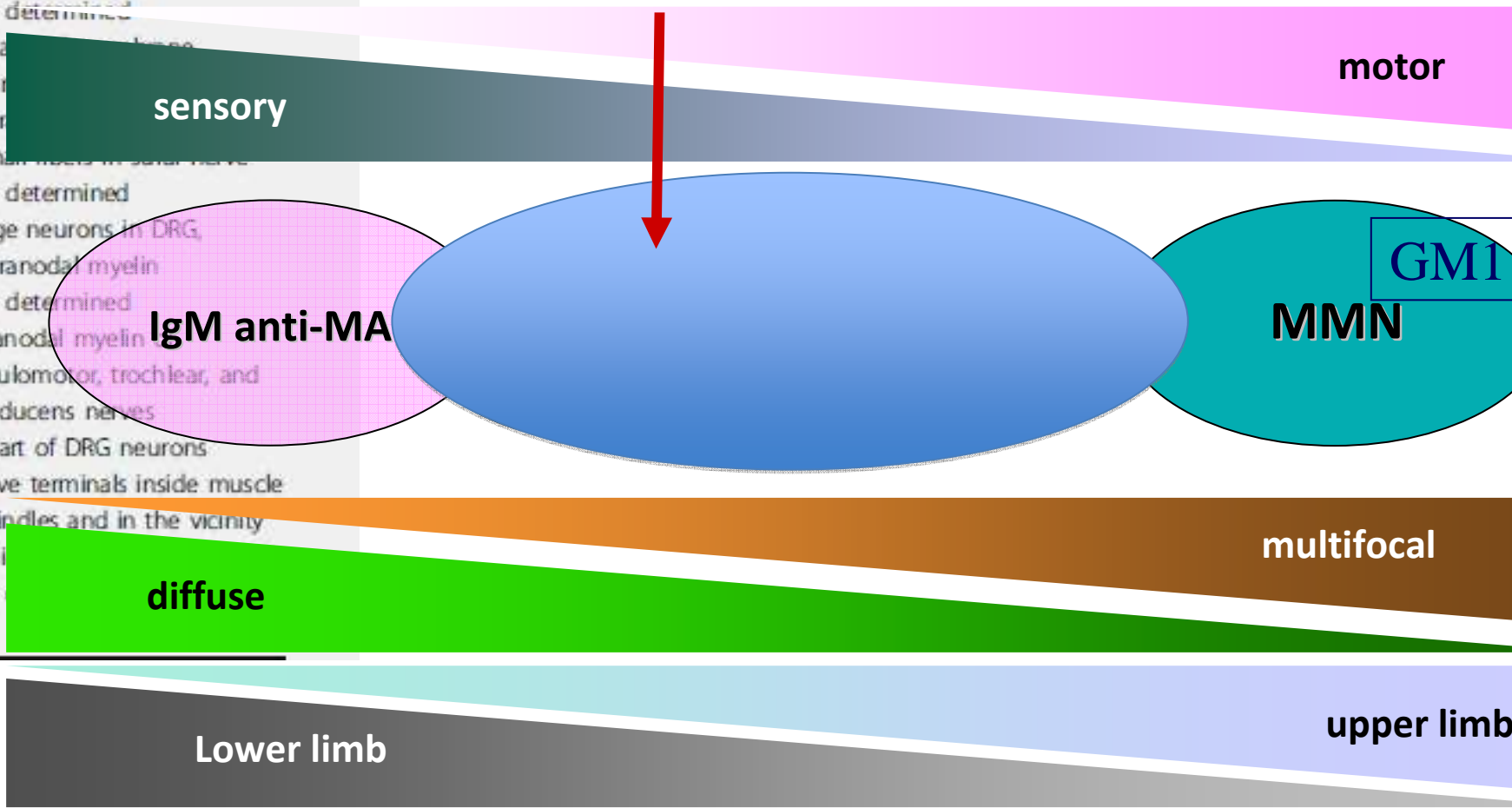
FGF3 exprimé dans les neurone sensitives gg rachidien pos

Biomarqueurs

Neuropathies dysimmunes (Magy 2008)

Ac anti-gangliosides

Antibodies	Clinical features	Localization in human peripheral nervous system
AMAN, pure motor GBS		Not determined
AMAN		Not determined
c-GD1a	AMAN, pure motor GBS	Periaxonal localization of paranodal myelin segments in motor nerve
Pure motor GBS		Not determined
Ataxia in GBS		Large neurons in DRG, paranodal myelin
AIDP, CIDP		Not determined
FS GBS with ophthalmoplegia		Paranodal myelin of oculomotor, trochlear, and abducens nerves
		A part of DRG neurons
		Nerve terminals inside muscle spindles and in the vicinity of
Bulbar palsy in GBS PCB-GBS		Not



Progrès dans la caractérisation des PIDC

Biomarqueurs

- Identifier des sous types à réponses thérapeutiques particulières

- outils pour mesurer l'activité de la maladie: guider le traitement

- Mieux comprendre les mécanismes de PIDC

- **Biomarqueur pour identifier des sous types à réponses thérapeutiques particulières**

Antibodies to Contactin-1 in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Luis Querol, MD,^{1,2} Gisela Nogales-Gadea, PhD,^{1,2} Ricard Rojas-Garcia, MD, PhD,^{1,2}

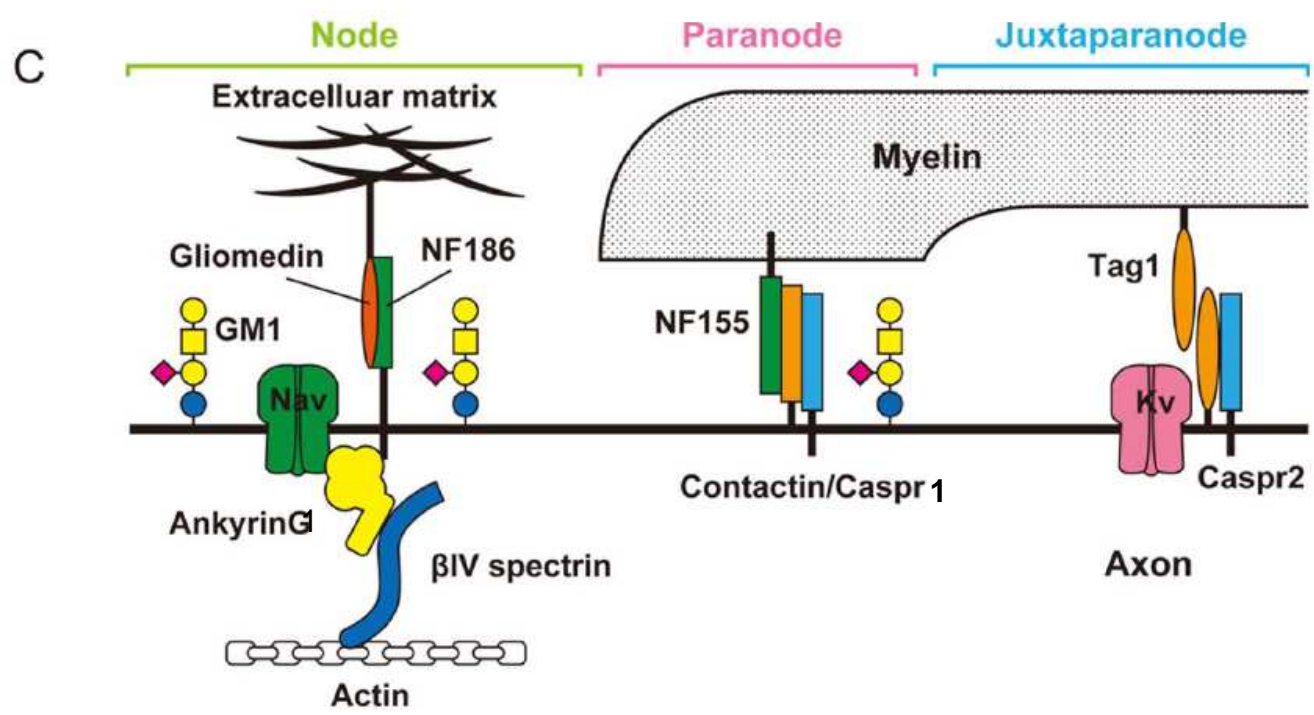
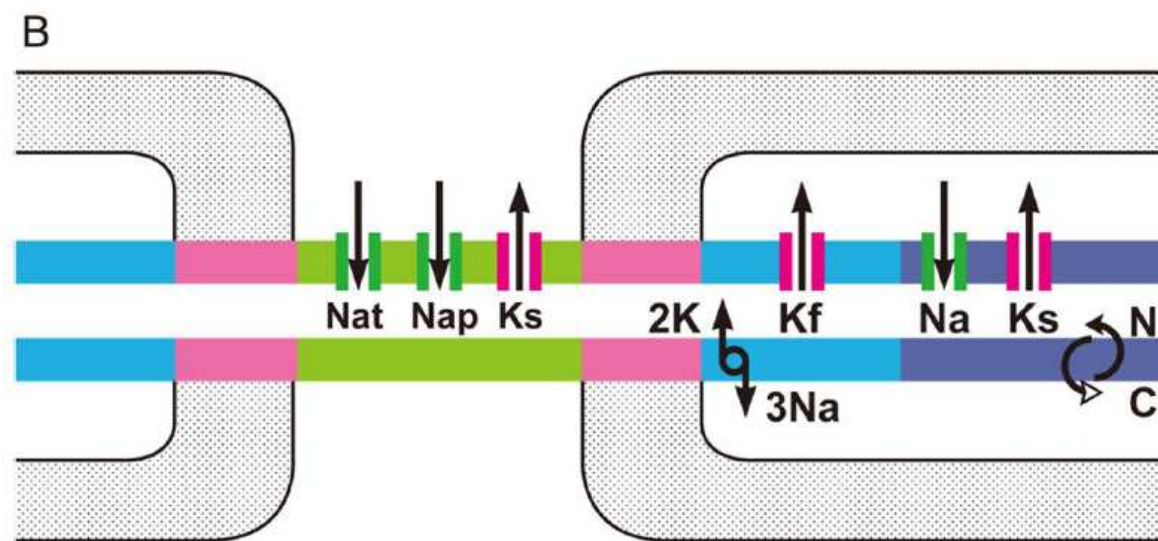
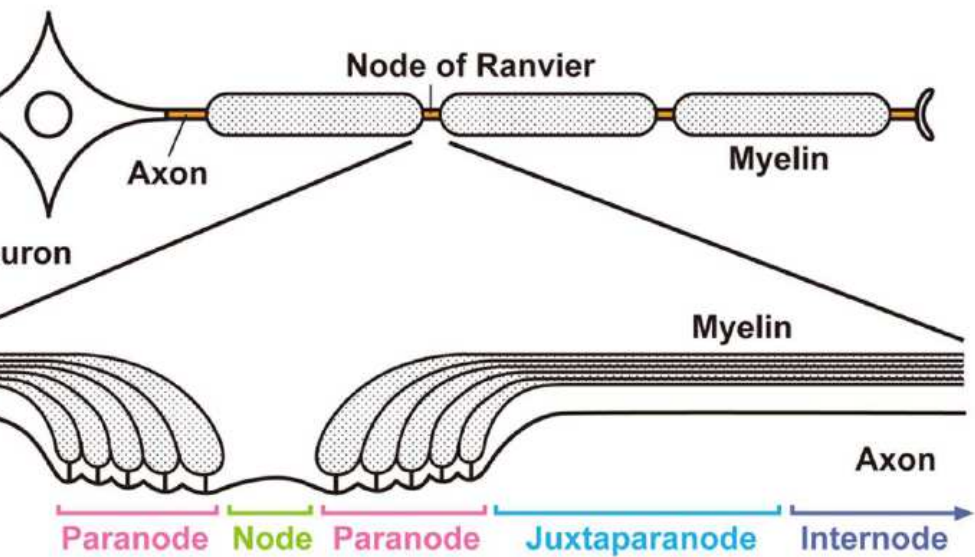
Eugenia Martinez-Hernandez, MD,^{1,2} Jordi Diaz-Manera, MD,^{1,2}

Xavier Suárez-Calvet, MSc,^{1,2} Miquel Navas,^{1,2} Josefa Araque, RPN,^{1,2}

Eduard Gallardo, PhD,^{1,2} and Isabel Illa, MD, PhD^{1,2}

ANN NEUROL 2013;73:370-380

- 4/46 CIDP (8,6%)
- Sujet âgé
- Forme motrice prédominante, subaiguë
- Symptômes agressifs: douleur lombaire, déficit moteur
- EMG démyélinisé mais perte axonale rapide
- IgIV résistance



Phénotype clinique et réponse au traitement associé à l'anti-contactin1

Disruption of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies

Doppler,¹ Luise Appeltshauser,¹ Kai Wilhelmi,¹ Carmen Villmann,² An D Dib-Hajj,^{3,4} Stephen G Waxman,^{3,4} Mathias Mäurer,⁵ Weishaupt,¹ Claudia Sommer¹ Doppler K, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;0:1-9.

Patients (sur 50): 7%

Début aigu

Moteur > sensitif

Sévère

Tremblement d'action (3patients)

CV répondeur initialement puis résistants

Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia

Brain 2015

Yumako Miura,^{1,*} Jérôme J. Devaux,^{2,*} Yuki Fukami,¹ Constance Manso,² Ma Anna Hiu Yi Wong¹ and Nobuhiro Yuki^{1,3} for the CNTNI-CIDP Study Group

- 13 patients CIDP (parmi 533 CIDP= 2.4%)
- Début subaiguë ou chronique
- Ataxie, dysphagie, dysgeusie
- Tremblement (2/16)
- Sévère
- Ac type **IgG4** anti-contactin1 (CIDP)
- # Guillain- Barré ont des IgG2 seulement
- Ac IgG4 fixent les régions paranodales sont
et n'activent pas la voie du complément
=> résistance IGIV, sensibilité au Rituximab

Comparaison: Phénotype clinique, réponse au traitement CIDP anti-contactin1+/CIDP contactin -

100% ataxie proprioceptive vs 20%

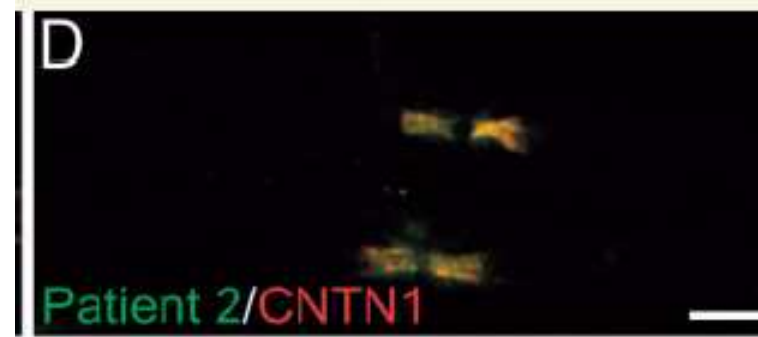
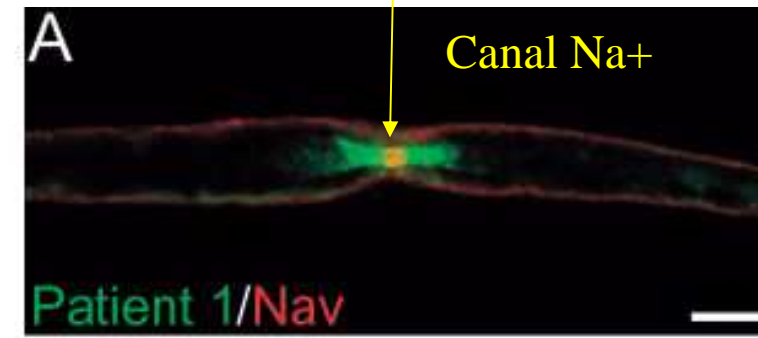
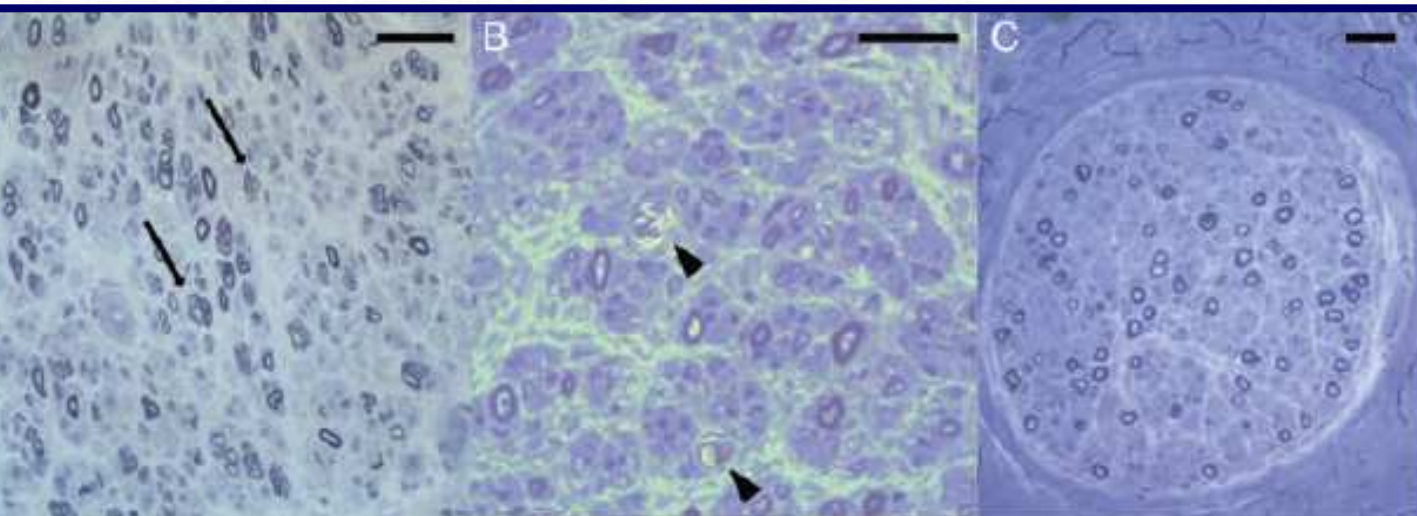
60% non répondeur aux IGV vs 30%

73% répondeur aux corticoïdes vs 48%

profil EMG très démyélinisant (Querol et al, Doppler et al,)

conduction axonale rapide (Querol et al)

Mais peu de signe de démyélinisation sur la biopsie nerveuse



Fibres nerveuses de souris

IgG4 anti-contactin

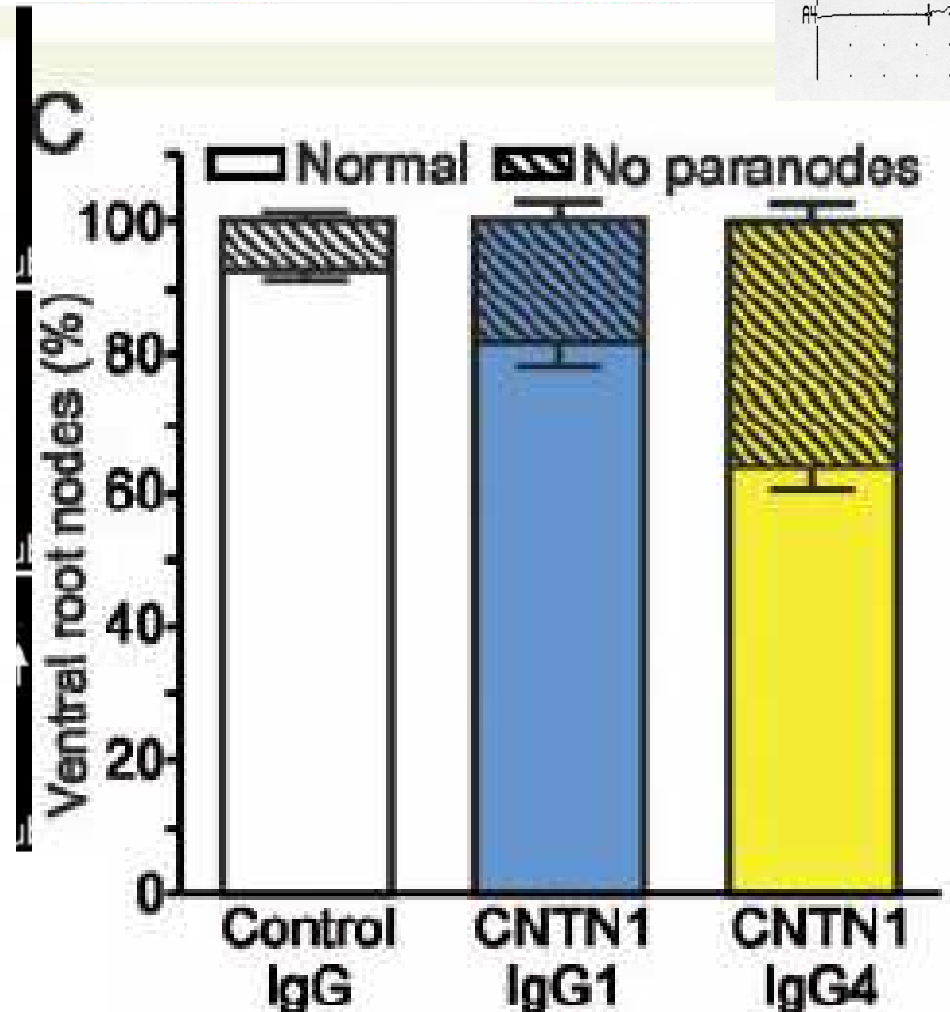
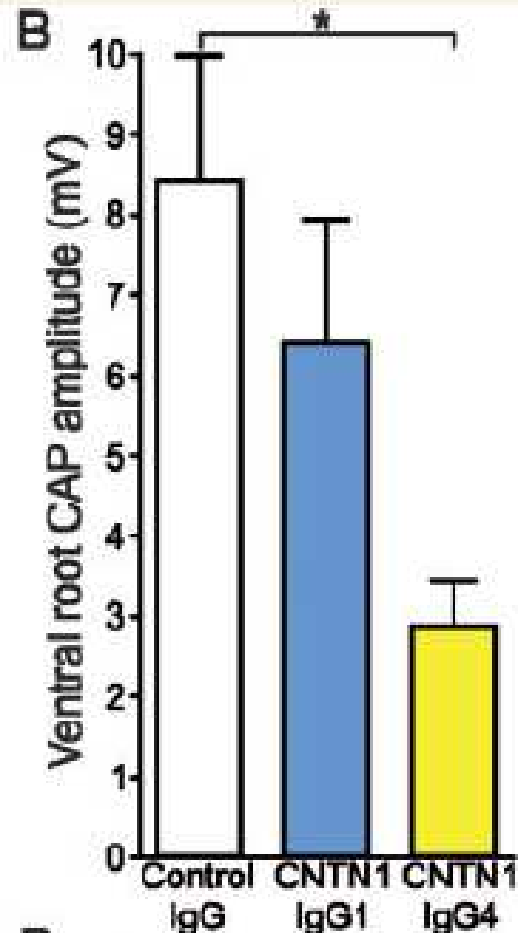
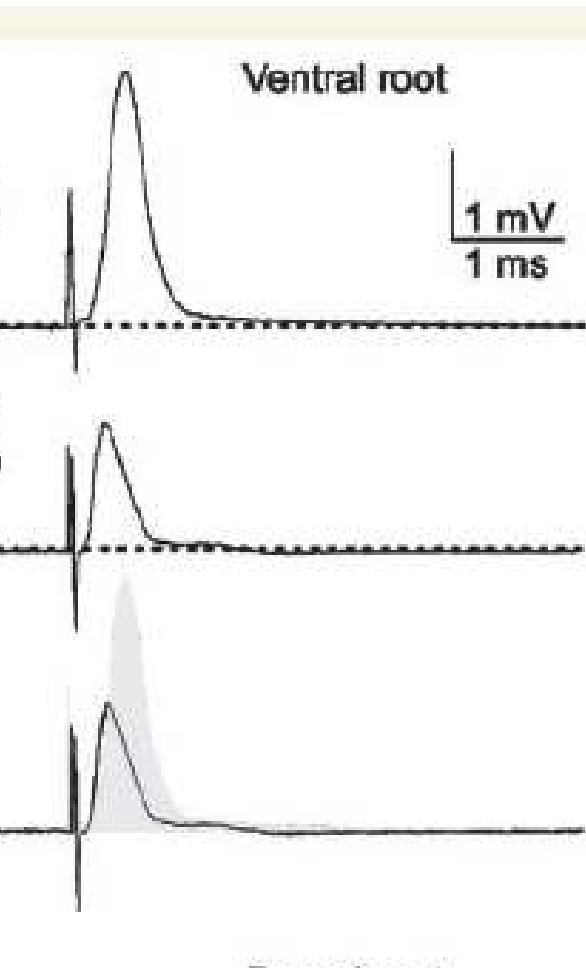
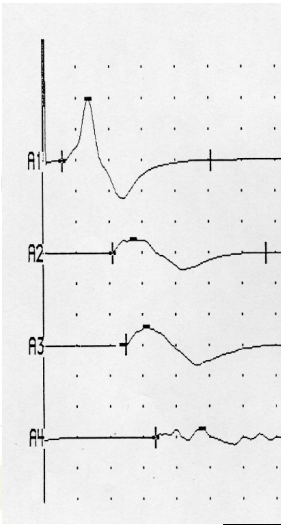
fixation paranodale encadrant les canaux

Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects

BRAIN 2016; 139; 1700–1712 | 1700

Constance Manso,¹ Luis Querol,² Mourad Mekaouche,¹ Isabel Illa² and Jérôme J. Devaux¹

Anti-contactin1 => Paranodopathie



Biomarqueur NF155 : neurofascin 155

Neurology®

fascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disability, tremor and poor response to IVIg
Luis Querol, Gisela Nogales-Gadea, Ricardo Rojas-Garcia, et al.
Neurology published online February 12, 2014
DOI 10.1212/WNL.0000000000000205

résistance aux IGIV

forme sévère

déficit moteur distal (steppage)

axiale

ensemblement postural et d'action

mas de forme asymétrique

IG: très démyélinisé, plutôt distal

hyperprotéinorachie 3g/l vs 1g/l CIDP NF155-

T= taux de répondeurs= 61%

corticoides et immunosuppresseurs, Rituximab parfois

ANNALS
of Clinical and Translational Neurology

Open Access

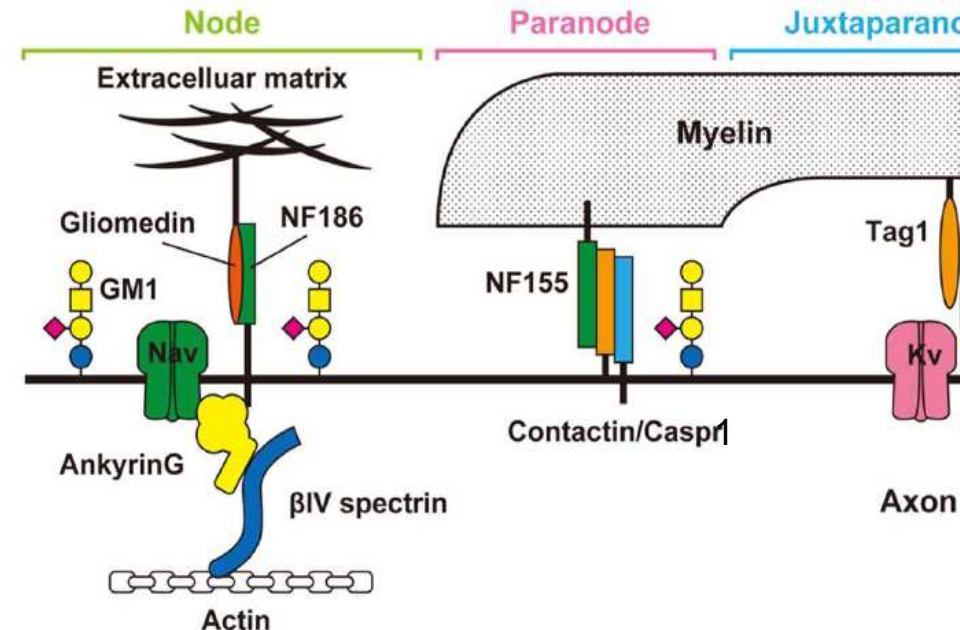
RESEARCH ARTICLE

Ann Clin Transl Neurol. 2014

Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibodies in IgG4 positive polyneuropathy

Hidenori Ogata¹, Ryo Yamasaki², Akio Hiwatashi³, Nobuyuki Oka⁴, Nobutoshi Kawamura⁵, Dai Matsuse¹, Motoi Kuwahara⁶, Hidekazu Suzuki⁶, Susumu Kusunoki⁶, Yuichi Fujimoto⁷, Koji Ikezoe⁷, Hitaru Kishida⁸, Fumiaki Tanaka⁹, Takuya Matsushita², Hiroyuki Murai¹ & Jun-ichi Kira¹

C



Anti-neurofascin antibody in patients with
 combined central and peripheral demyelination Kawamura et al
Neurology® 2013;81:714-722

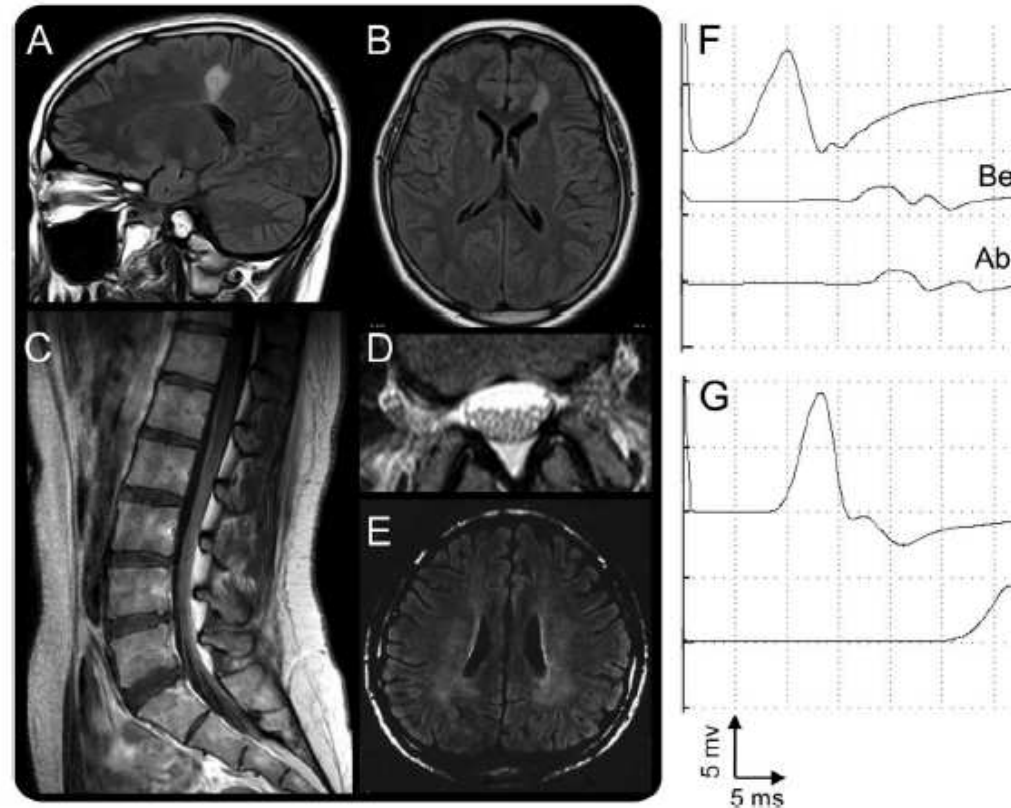
Population

DP et SNC infl. (Mc Donald +)= 7 pts
 P= 20 patients
 DP seul = 16 patients
 Guillain Barré (GBS)= 7 patients

Anti-NF155

DP et SNC= 5/7 (86%)
 LCR= Pas de bande oligoclonale sauf 1 patient
 P= 2/20 (10%)
 DP= 4/16
 S= 1/17 (14%)

neuropathie optique, neuropathie axonale idio, contrôles= 0%



Antibodies to contactin-associated protein (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy

BRAIN 2016; 139; 2617–2630 | 2617

Christian Doppler,¹ Luise Appeltshauer,¹ Carmen Villmann,² Corinna Martin,^{2,3} Elior Peles,⁴ Martin H. Krämer,⁵ Axel Haarmann,¹ Mathias Buttman,¹ and Claudia Sommer¹

Screening 35 CIDP et 22 GB: Anti-Caspr1 (CNTNAP1)?

Patient CIDP:

forme subaiguë, sévère (après infection respi)

patient en fauteuil roulant en qqs mois

neuropathies lombaires et membres +++

IG= démyélinisant et perte axonale

anti Caspr1 type IgG4

résistant IVIG, corticoïdes, EP

T Rituximab. Amélioration progressive sur 20 mois.

ambulatoire à la dernière visite.

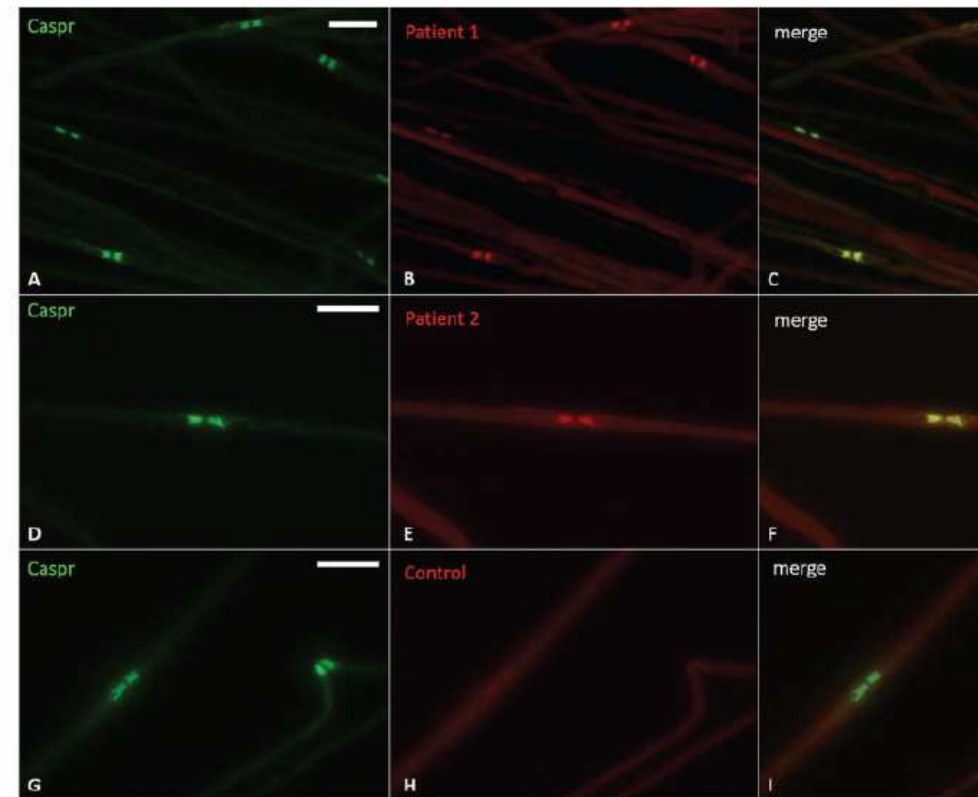
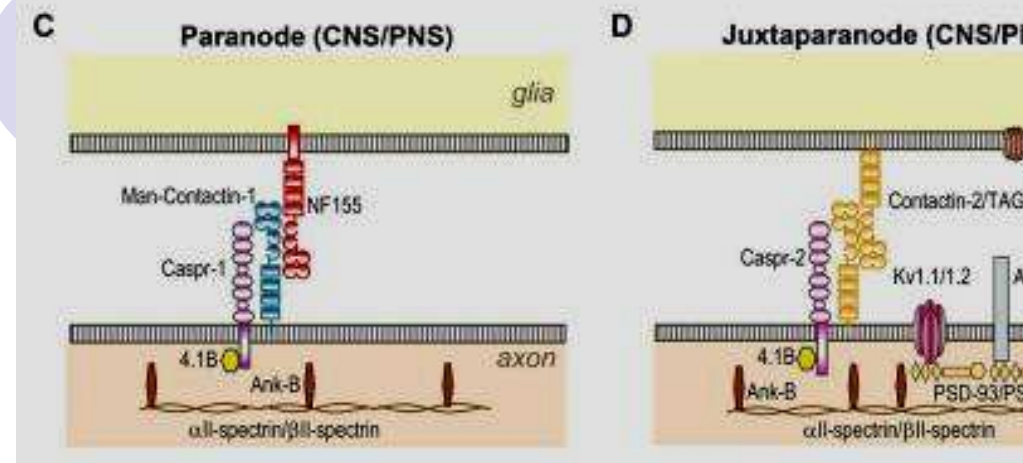
Patient Guillain Barré

neuropathies des extrémités des 4 membres

déficit sensitivomoteur

anti Caspr1 type IgG3

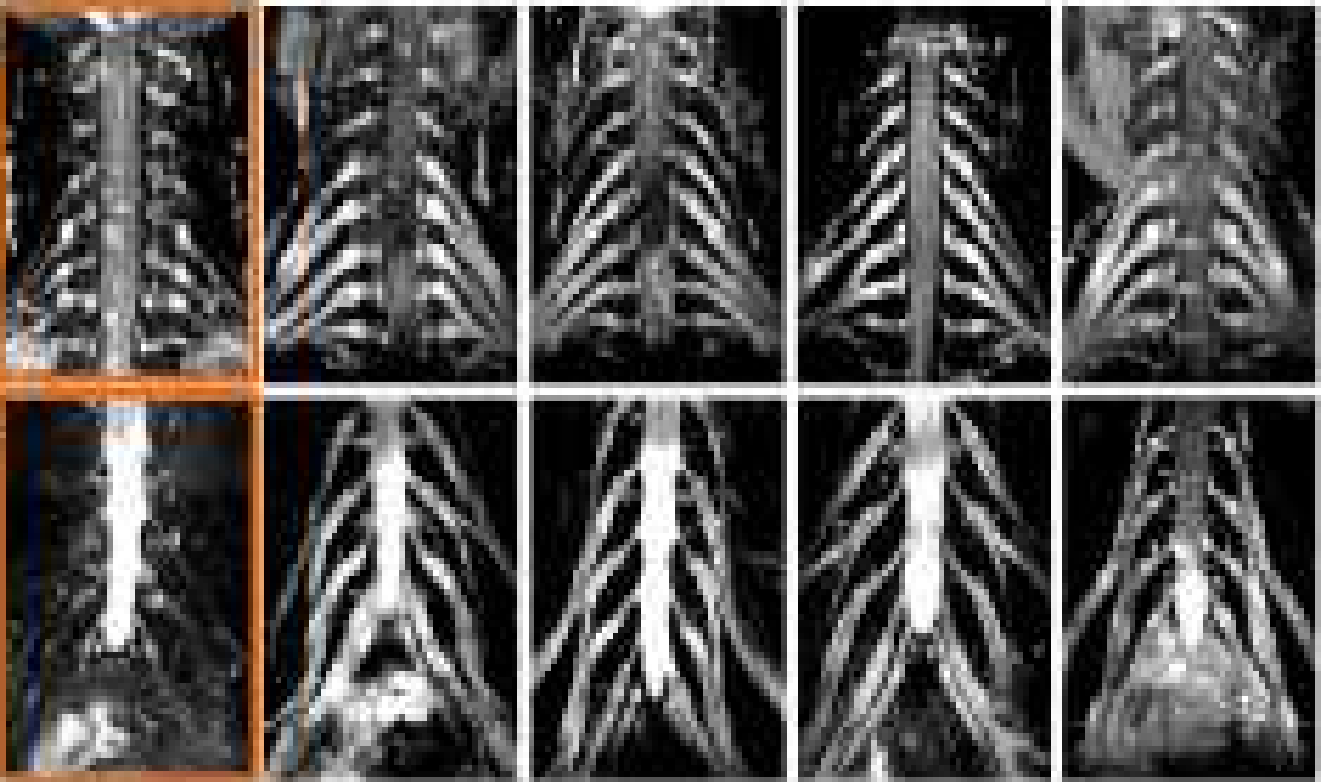
recupération avec EP en 4 semaines



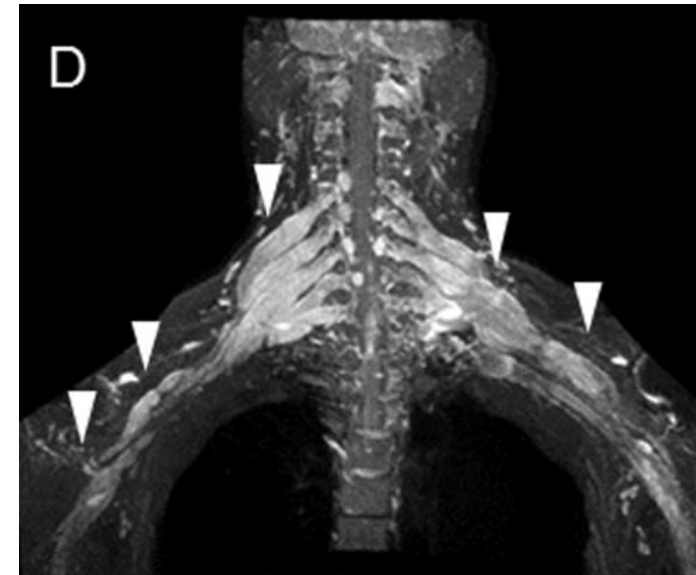
Outil d'agnostic dans les CIDP

IRM racines et plexus

Control



CIDP avec anti-NF155



CIDP sans Ac identifié

Hypertrophie symétrique cervicale 100% vs 25% CIDP 155-

Whole-Body MR Neurography: Prospective Feasibility Study in Polyneuropathy and Charcot-Marie- Tooth Disease

J. MAGN. RESON. IMAGING 2016;44:1513-1521.

Chhabra et al; 2016

Cas

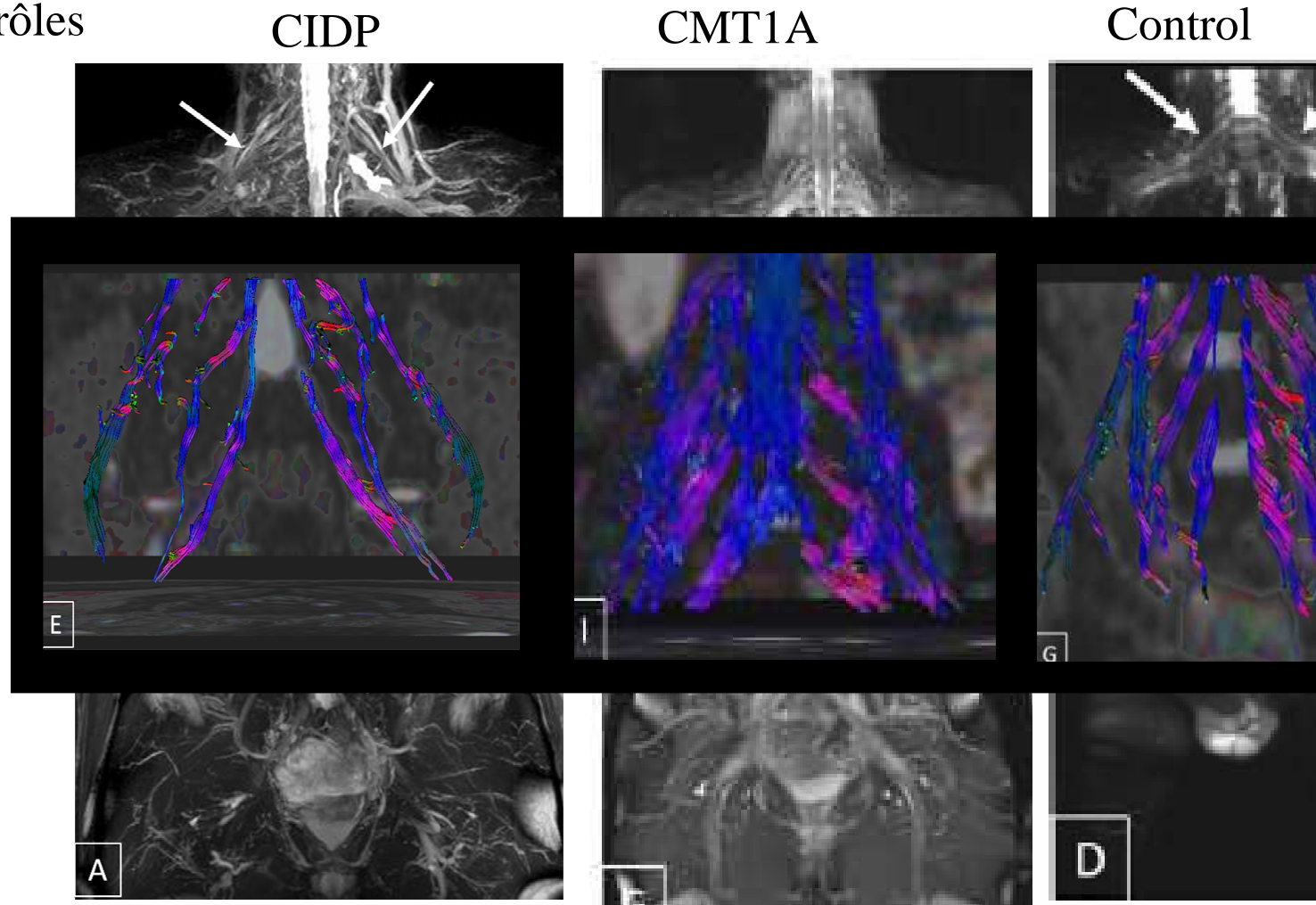
1 CIDP, 9 CMT(1 et 2), 2 HNPP, 9 contrôles

1 : Séquence 3D. Turno spin echo
pour la détection de la neuropathie,
pour la quantification de la neuropathie,
pour la détection de la neuropathie,
pour la détection de la neuropathie,
(temps= 1 - 1h30)

CMT1A=hypertrophie nerveuse
dominante et très importante

CIDP= hypertrophie nerveuse plus
dominante

HNPP= hypertrophie et compression
des nerfs (col du péroné)



Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies (Review)

Lunn MPT, Nobile-Orazio E

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10.

études identifiées (double aveugle)= 236 participants

Traitements testés= IVIG, interféron alpha, EP, cyclophosphamide, corticoïdes et Rituximab (2 études)

Conclusion= Pas de bénéfice....

Sauf IVIG (mais amélioration à 4 semaines post TTT): étude trop courte pour une maladie chronique

Rituximab=80 participants, amélioration signif. Score INCAT à 8 et 12 mois

Maisbiais, critères d'évaluation préalablement définis non respectés en fin d'étude

Authors' conclusions

There is inadequate reliable evidence from trials of immunotherapies in anti-MAG paraproteinaemic neuropathy to form an evidence base supporting any particular immunotherapy treatment. IVIg has a statistically but probably not clinically significant benefit in the short term. The meta-analysis of two trials of rituximab provides, however, low-quality evidence of a benefit from this agent. The conclusions of this meta-analysis await confirmation, as one of the two included studies is of very low quality. We require large well-designed randomised trials of at least 12 months' duration to assess existing or novel therapies, preferably employing unified, consistent well-designed, responsive, and valid outcome measures.



UNIVERSITÉ
PIERRE & MARIE CURIE
LA SCIENCE A PARIS

Une meilleure connaissance des phénotypes dans les maladies de Charcot-Marie-Tooth

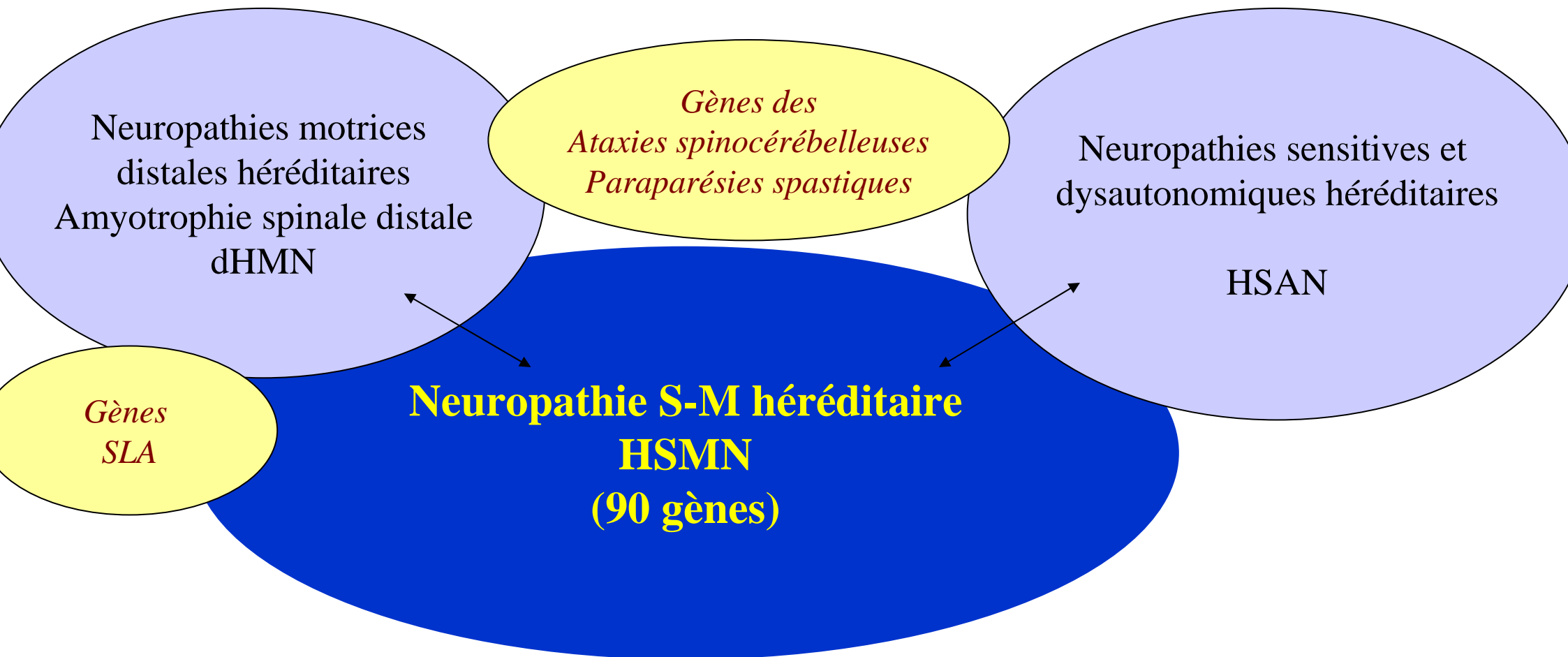
Dr Stojkovic
G-H Pitié-Salpêtrière
Institut de Myologie
Centre de référence des maladies neuromusculaires Paris Est



- Deficit et amyotrophie distale mbs ifs (loge ant>>post)
- Mains: muscles intrinsèques
- Evolution ascendante (quadriceps)
- Ceinture pelvienne/ scapulaire épargnés
- Atteinte symétrique parfois asymétrique



Les neuropathies héréditaires du SNP



Orientation génétique: outils

1

Hérédité

AD, AR, lié à l'X (arbre)
Ethnie (gitane..autre)

2

Phénotype

- CMT classique
- **CMT « plus »**

3

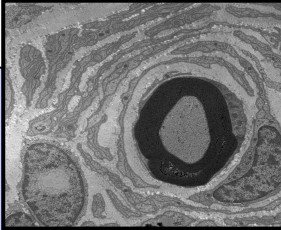
EMG (propositus et si possible parents) VCM Motrice du nerf médian

En cas de nerf inexcitable=
VCM médian (recueil palmaire)
Latence sur le nerf facial, spinal

4

Biopsie nerveuse

- Maladie acquise, métabolique?
- Orientation génétique ...



Démyélinisante = CMT
VCM < 35 m/s
Latence allongée ++

Intermédiaire (CMTI)
35 < VCM < 45 m/s

Axonale
VCM > 45 m/s

AD AR Lié à l'X

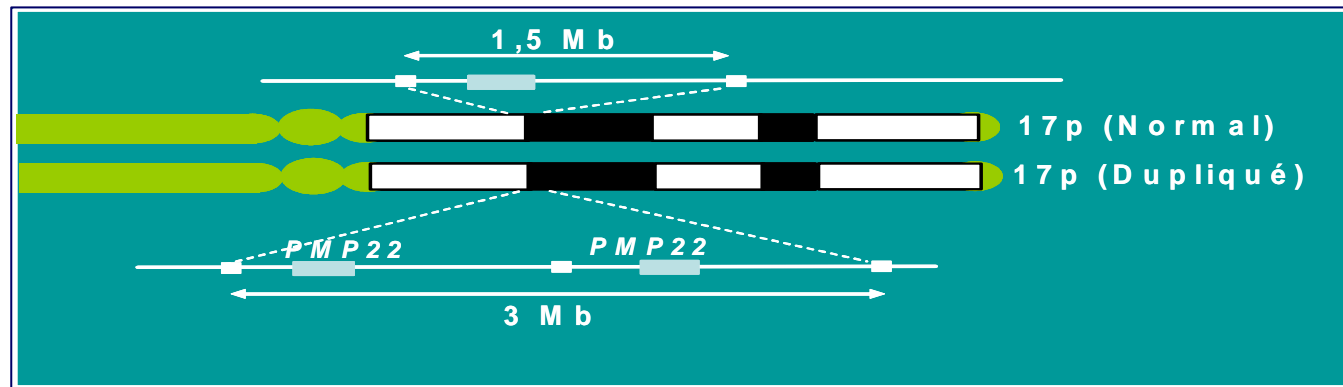
● Latence normale

Configuration: AD, CMT démyélinisant (CMT1)

Phénotype classique de CMT

- VCM médian < 20- 25 m/s , latences distales allongées
- Ralentissement homogène des VCM

PMP22 = 1 gène majeur (70-75% des formes CMT1)



CMT1A

(Lupski; Raeymaekers; 1991)

Recherche de duplication 17p11.2 (PMP22)
puis de mutation *PMP22* ponctuelle (rare++)

P0= 2^{ème} gène à tester si l'analyse PMP22 est normale

10% des CMT1= **CMT1B**

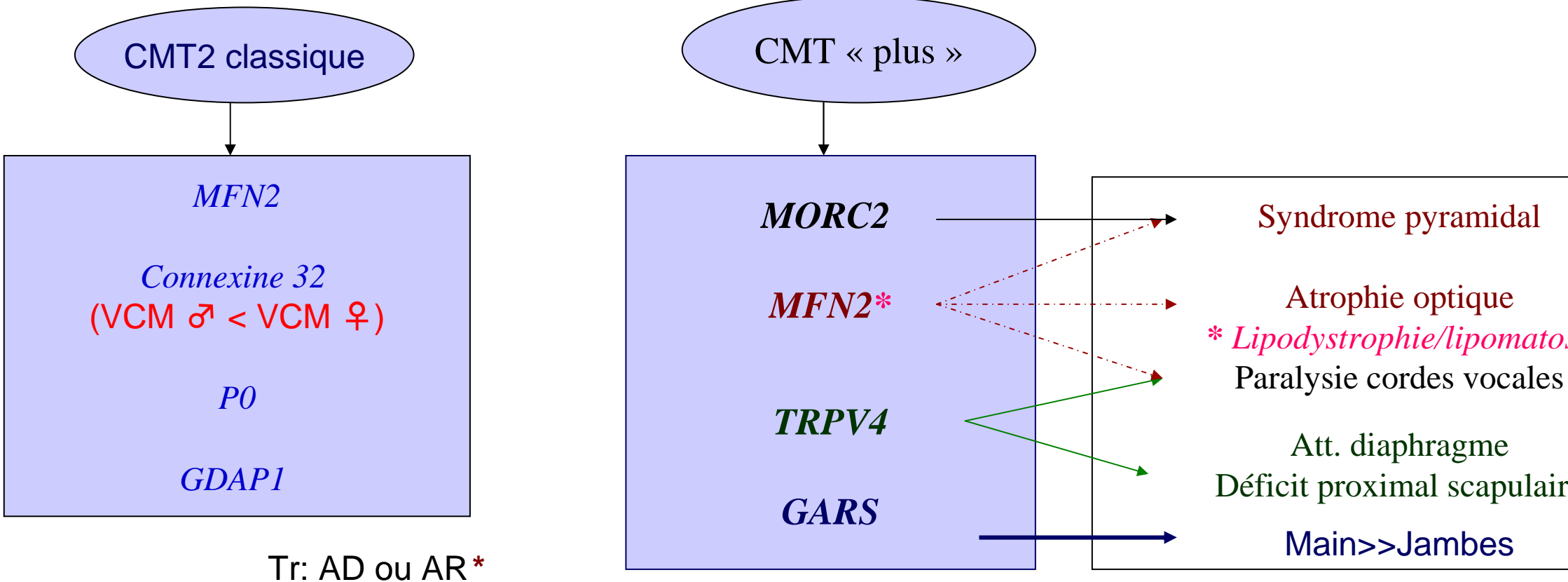
LITAF/SIMPLE= Formes modérées de CMT

2à 4% des CMT1 (CMT1C)

Configuration: EMG Axonal, AD

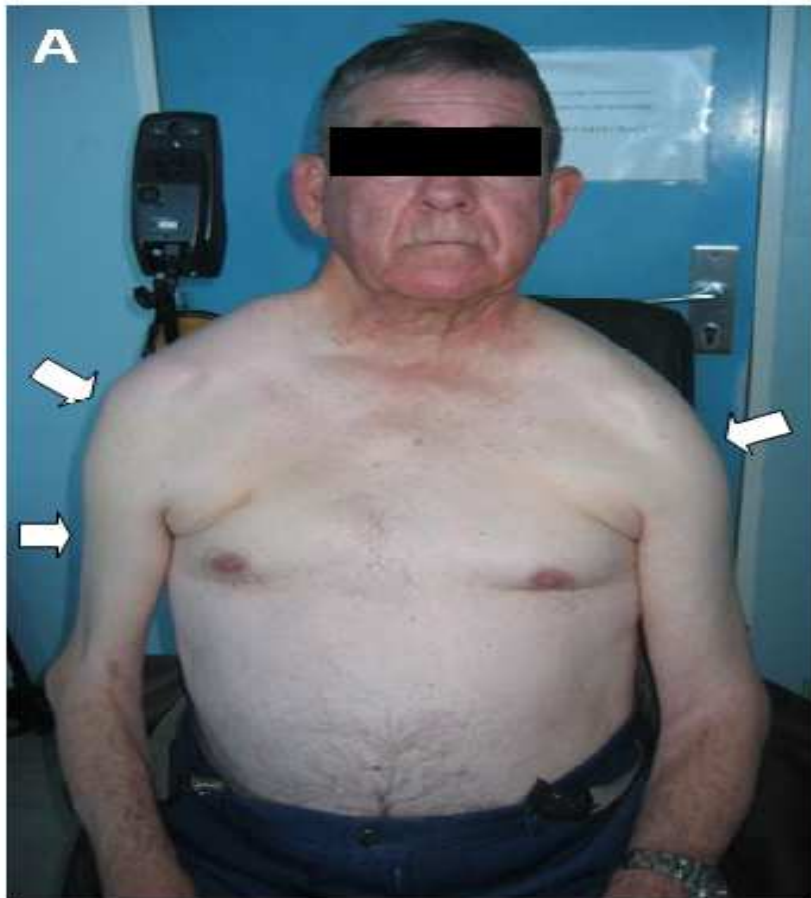
CMT2, AD

- Nombreux gènes= 20 identifiés à ce jour mais
- Solution génétique = **25 à 30% des cas de CMT2**



CMT2 avec signes associés (CMT « plus »)

- Atteinte des **cordes vocales et diaphragme**
- Formes **motrices pures distales avec arthrogrypose**
(Pieds bots ou arthrogrypose plus diffuse)
- Formes **scapulopéronières**



Forme scapulopéronéale

Gène *TRPV4*

CMT2C: 12 cas français
(Echaniz-Laguna *et al*, 201

Homozygous mutation in *MFN2* gene cause multiple symmetric lipomatosis associated with neuropathy, Sawyer et al, 2015 Hum Mol Genetics

Les gènes:

aux far.
pique



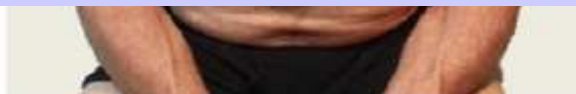
Analyse fonctionnelle: Génétique:

MERRF; MELAS, NARP, LMNA... : absence de mutation

MFN2 (Whole exome sequencing): R707W (Arg797Trp) homozygote
(déjà connue, en association avec une autre mutation)

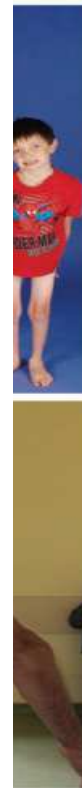
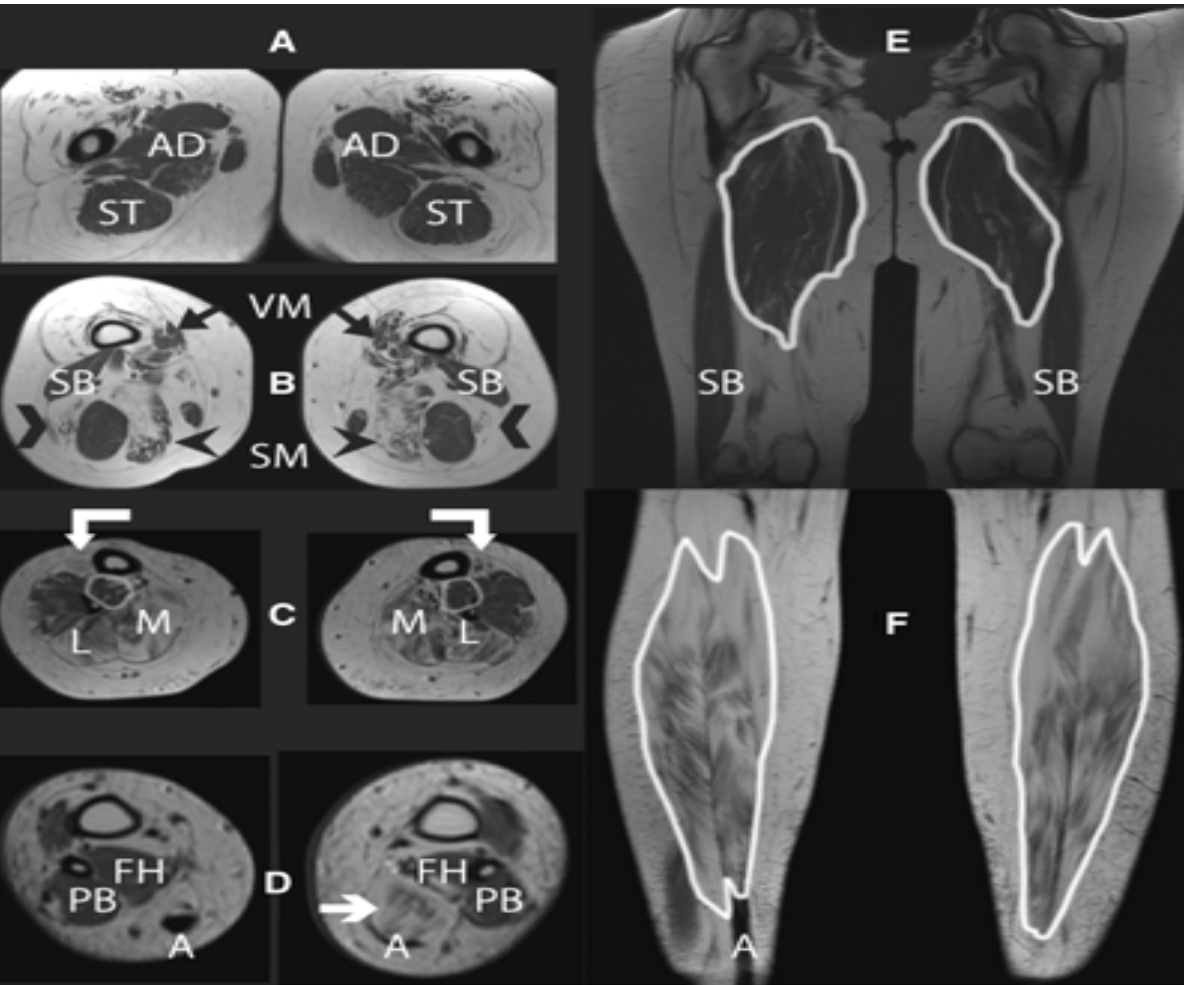
Lipodystrophie signalée chez les pts hétérozygotes composites: R707W/G108R (Calvo et al, 2009)

- 1) mitochondries fibroblastes de patient comparable au témoin
- 2) in vitro, cellules transfectées avec la mutation= réduction de l'agrégation des mito. et anomalies morphologiques des mitochondries



Amyotrophie spinale congénitale distale des mbs inf

BICD2 Rossor et al, Brain 2015



- Début avant 10 ans, ou in utero
Rarement vers 30-40 ans
- Déficit moteur distal prédominant aux membres inférieurs
- Pieds bots, Athrogrypose
- Pieds creux ou pieds plats, valgus du pied
- Hyperlordose
- Atteinte pyramidale parfois
- Atteinte scapulaire
- Anomalies du développement des motoneurons

Les molécules impliquées dans le transport a

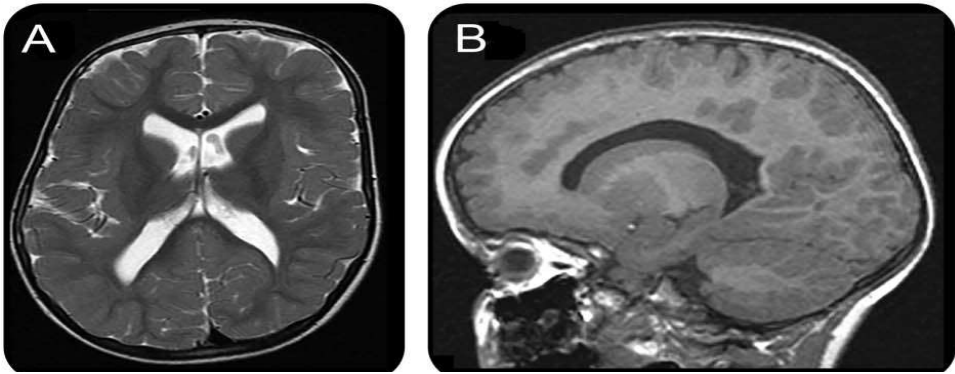
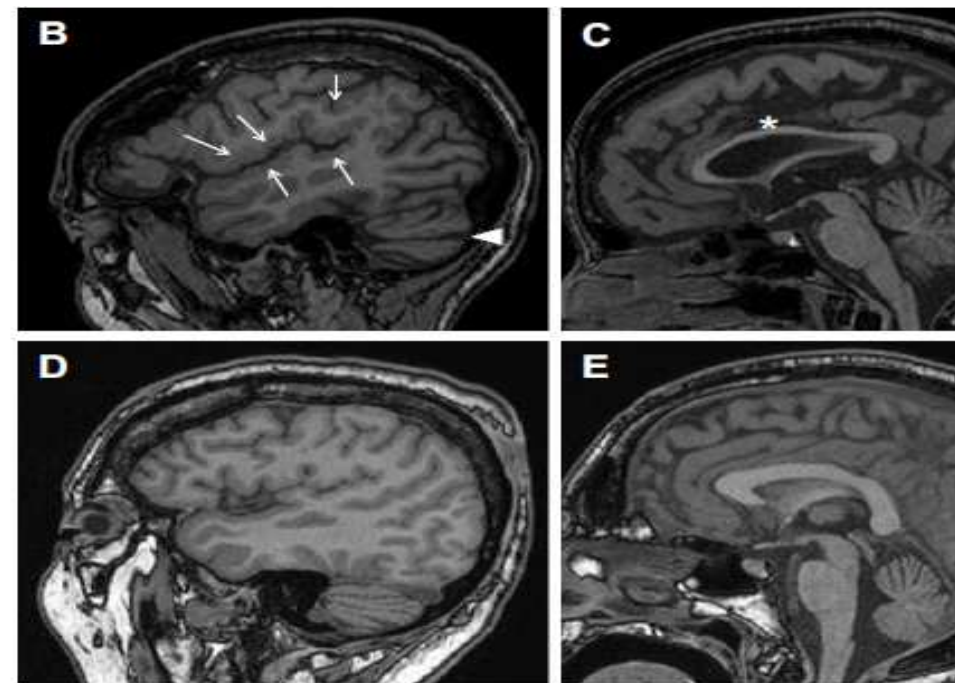
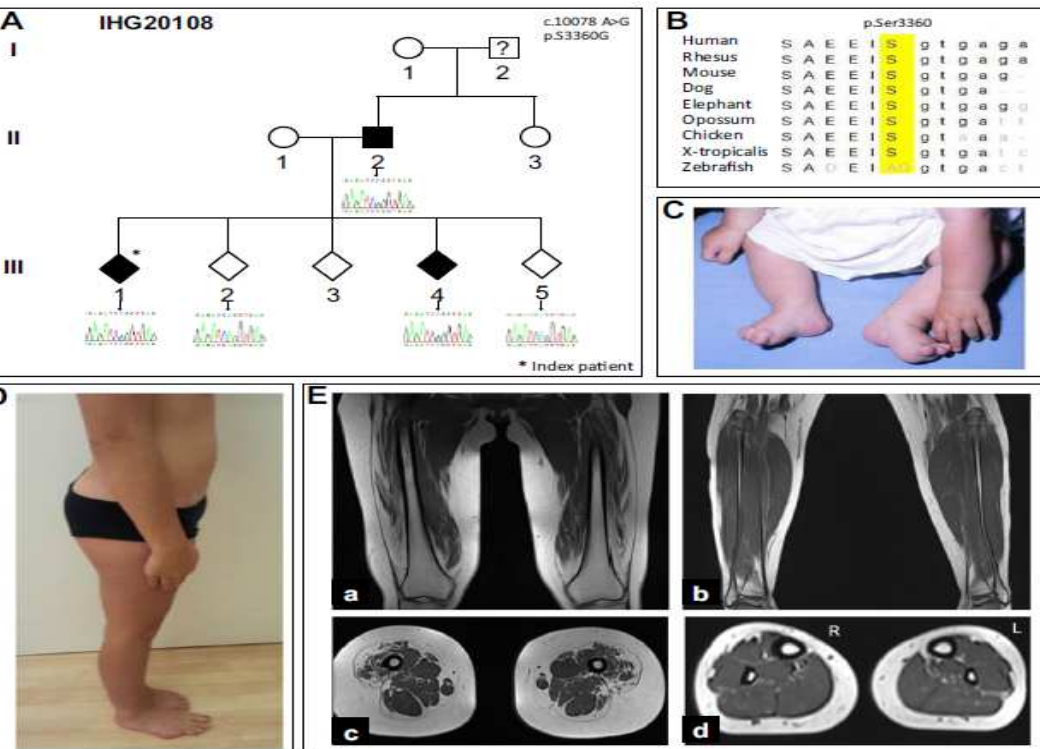
molécules impliquées dans le transport axonal: DYNC1H1

Atrophie spinale distale, arthrogrypose, paraparésie spastique, déficience intellectuelle

(Strickland *et al*, J Neurol 2015; Scoto *et al*. Neurology 2015)

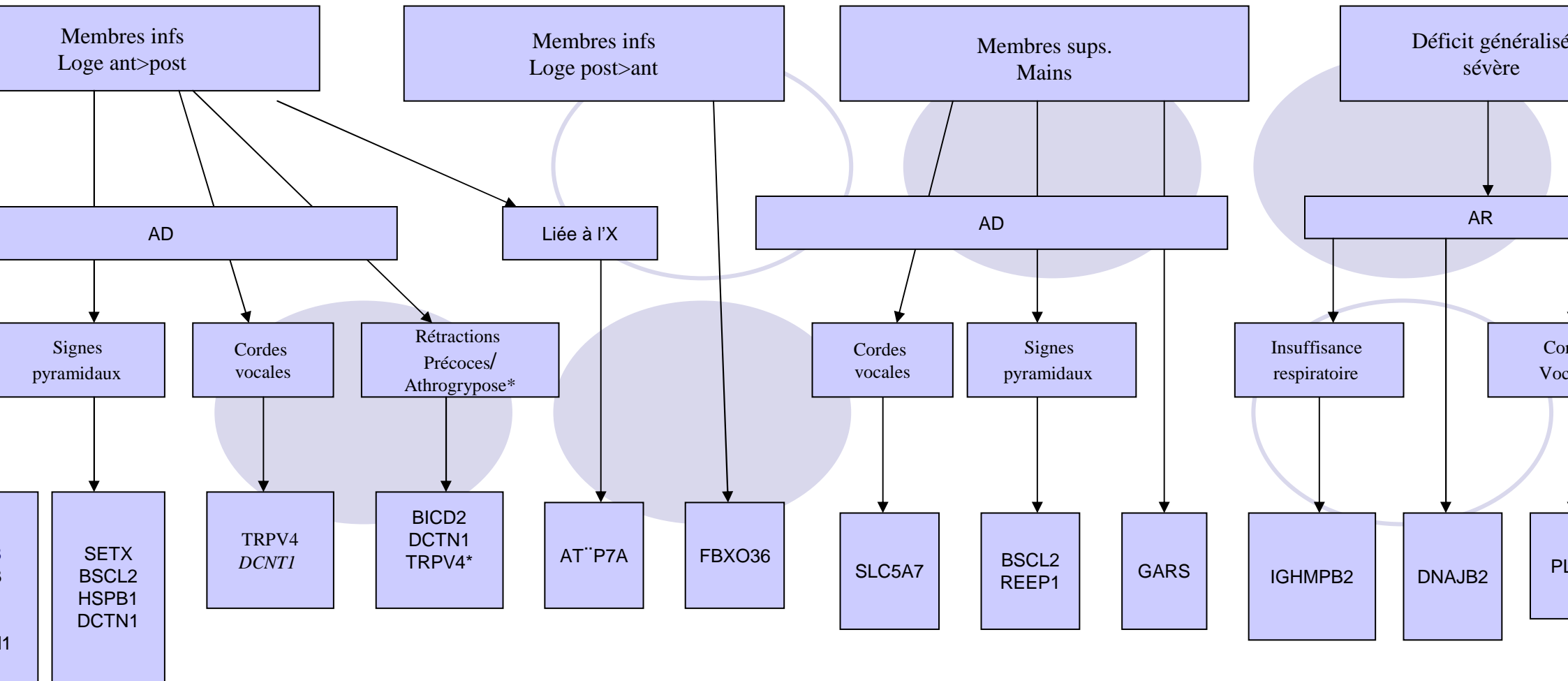
Atrophie spinale distale +/- malformation cortex

2) Paraparésie spastique,
Cataracte
Epilepsie partielle complexe



B,C: pt: polymicrogyrie, corps calleux fin
D, E: contrôle: images cérébrales (même âge)

Neuropathies motrices distales (ancien CMT spinal)



Homozygous mutation in *MFN2* gene cause multiple symmetric lipomatosis associated with neuropathy, Sawyer et al, 2015 Hum Mol Genetics



Analyse fonctionnelle: Génétique:

MERRF; MELAS, NARP, LMNA... : absence de mutation

MFN2 (Whole exome sequencing): **R707W (Arg797Trp) homozygote**

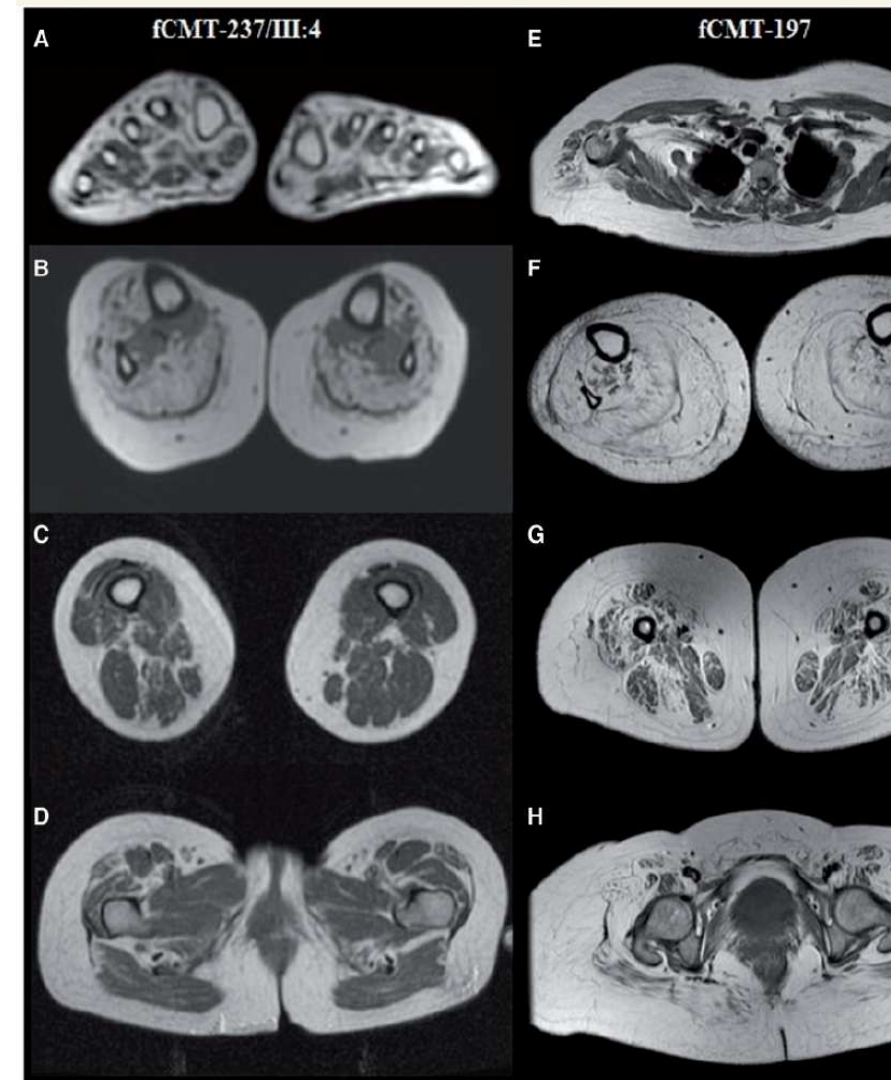
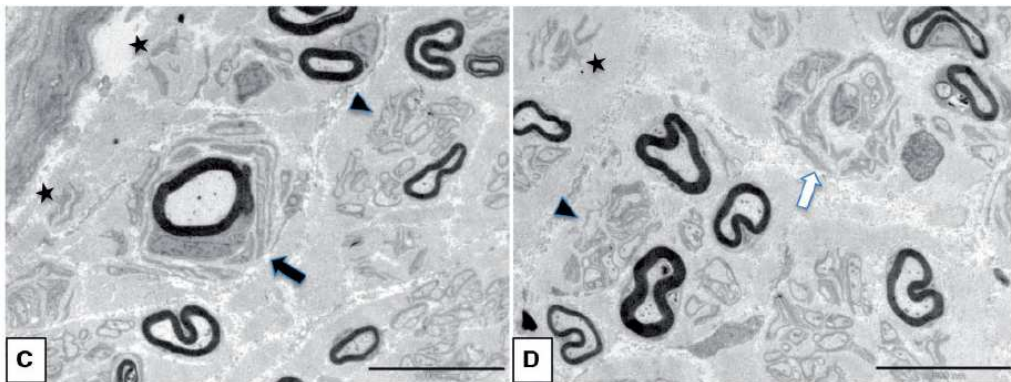
Lipodystrophie signalée chez les pts hétérozygotes composites: R707W/G108R (Calvo et al, 2009)

- 1) mitochondries fibroblastes de patient comparable au témoin
- 2) in vitro, cellules transfectées avec la mutation= réduction de l'agrégation des mito. et anomalies morphologiques des mitochondries

Mutations in the *MORC2* gene cause axonal Charcot–Marie–Tooth disease

Esasa Sevilla,^{1,2,3,*} Vincenzo Lupo,^{2,4,*} Dolores Martínez-Rubio,^{2,4} Paula Sancho,^{2,4} Daniel Sivera,¹ María J. Chumillas,^{2,5} Mar García-Romero,⁶ Samuel I. Pascual-Pascual,⁶ María Muelas,^{1,2} Joaquín Dopazo,^{2,7} Juan J. Vilchez,^{1,2,3} Francesc Palau,^{2,4,8,#} and Carmen Espinós,^{2,4,#}

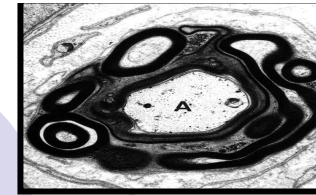
Formes congénitales sévères, Forme Adultes
 Formes CMT2 modérées, distales
 Atteinte proximale et distale (formes sévères)
 Variabilité intrafamiliale
 Syndrome pyramidal chez certains
 MG= forme axonale sensitivomotrice



Différents groupes de CMT

Hérédité	Electrophysiologie (Forme)	Type	Sous-types
D	Demyélinisante	CMT1	A – F (PMP22)
D	Axonale	CMT2	A – L (MFN2)
D	Intermédiaire	DI-CMT	A – F (NEFL)
Ré à l'X	Intermédiaire, axonale, demyélinisante	CMTX	CX 32 ++
R	Demyélinisante	CMT4	A – J (SH3TC2)
R	Axonale	AR-CMT2	A – P (GDAP1, Lamine)
sporadique (dominant de Novo) récessive	Demyélinisante	CMT3 or Déjerine- Sottas	4 genes identifiés et 1 locus

Phénotype CMT récessif (Déjérine Sottas)



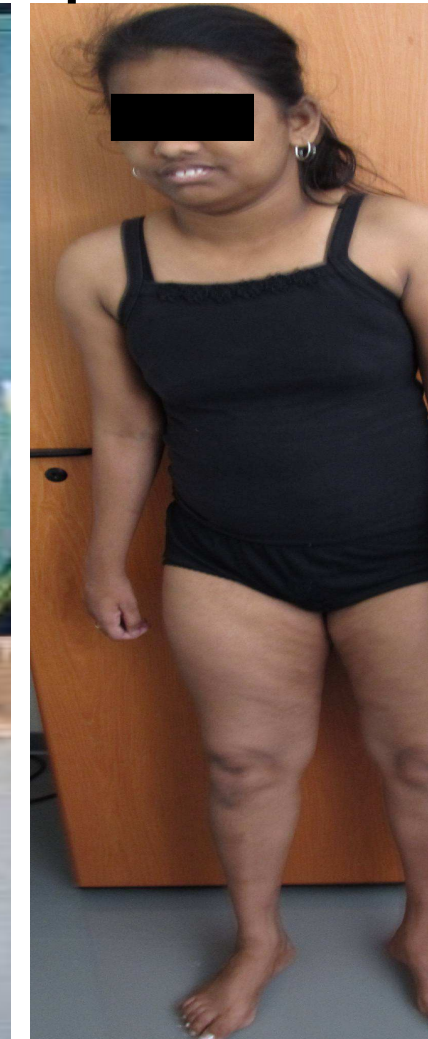
API1, AR-CMT2A
Pre: fauteuil roulant
VCM: 29-45 m/s

NDGR1,
Gitan, surdité
VCM: 10-20 m/s

MTMR2 (CMT4B)
Att. bulbaire, faciale
VCM: 10-20 m/s

CMT4
AR-CMT

PRX, CMT4
VCM < 10 m/s





**Formes tardives de neuropathie héréditaire
associées à une atteinte centrale**

Les neuropathies sensitives et dysautonomiques

Defects of mutant DNMT1 are linked to a spectrum of neurological disorders

Baets *et al*, Brain , 2015

DNMT1 code pour une méthyltransférase

muté dans des formes de neuropathie sensitives ulcéromutilantes (Klein et al, 2011)

Autosom. Dominante

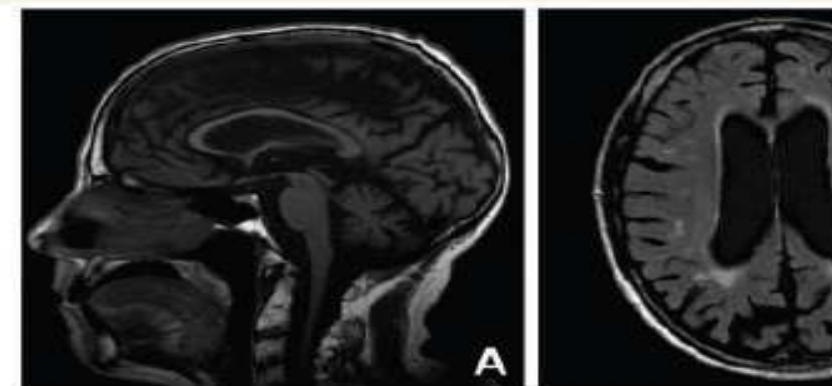
de clinique= début en moy. à 37 ans

- **surdité**
- **neuropathie sensitive avec arthropathie et ulcérations**
- **démence fronto-temporale (entre 40 et 50 ans)**

Extension du phénotype: 45 pts (9 familles)

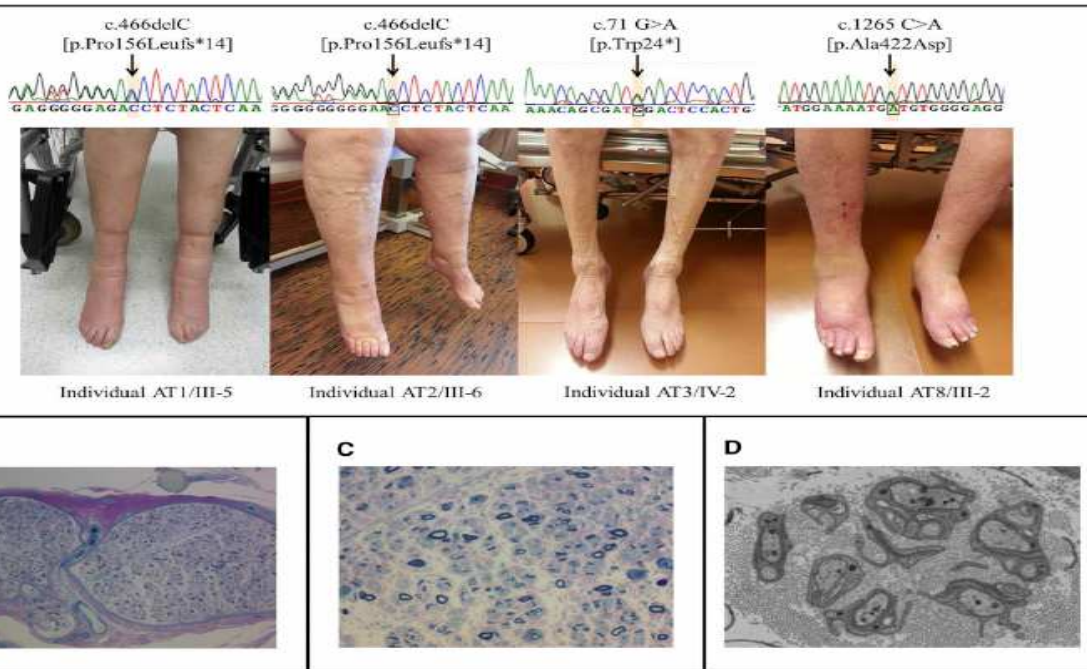
- épilepsie myoclonique
- hallucinations visuelles , auditives, narcolepsie
- Insuffisance rénale
- atrophie cérébelleuse

→ Décès vers 53 ans



Variants in *MME*, Encoding Metalloprotease
Neprilysin, Are Linked to Late-Onset
Autosomal-Dominant Axonal Polyneuropathies

American Journal of Human Genetics 99, 607–623, September 1, 2016



Mutations in *MME* Cause
an Autosomal-Recessive
Charcot–Marie–Tooth Disease Type 2

ANN NEUROL 2016;79:659–672

Étude du gène *MME*

Métalloprotéase ubiquitaire

Code pour la neprilysine enzyme dégradant la protéine beta-amyloïde

Méthodes = Exomes et Sanger

Formes tardives « CMT2 »

Médiane (âge de début= 46 à 55 ans)

Début paresthésies des orteils, hypoesthésie

Diffusion d'un pied à l'autre

Progression ascendante

Déficit moteur → plusieurs années plus tard

Handicap= cannes, fauteuil roulant

Il clinique homogène pour le formes AR

Déficit moteur distal ++

Steppage, signes sensitifs modérés

Neuropathie axonale S-M longueur dépendante

Problématique formes AD (phénotypes)

SLA like +/- démence

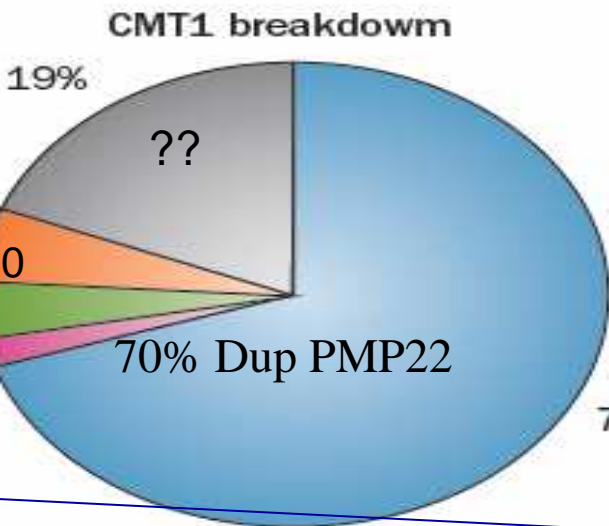
Neuropathie sensitive ataxiante

Neuropathie motrice, SM axonale

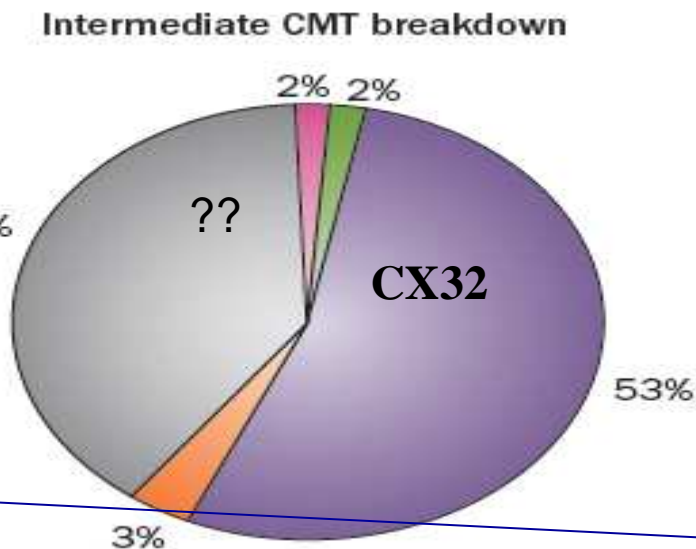
Asymptomatique

Rendement diagnostique en 2016..

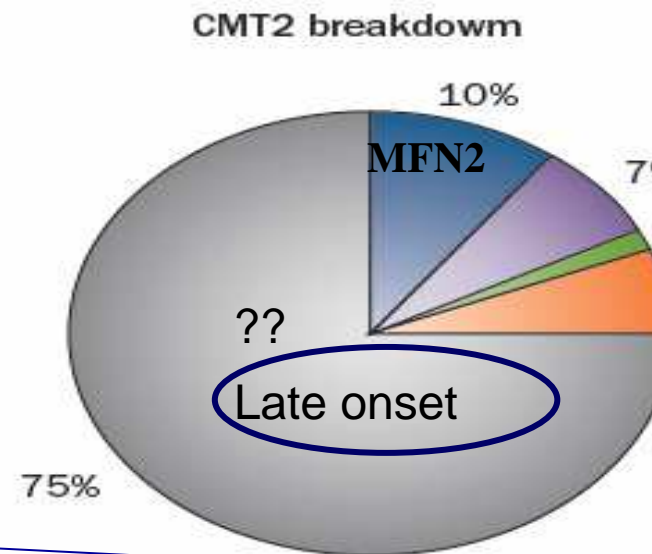
Gagnants (60% des CMT)= PMP22, Cx32, P0, MFN2



Total= 81%



Total= 60%

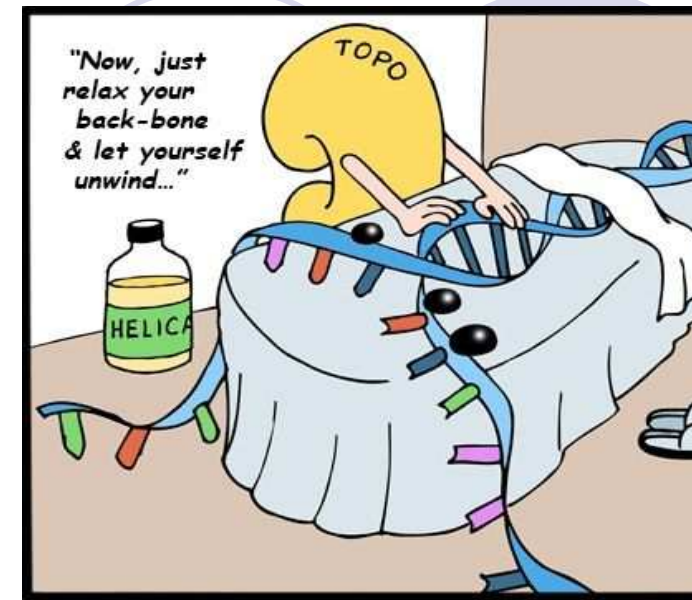


Total= 25%

- | | | | |
|-------|-------|--------|-------------|
| 17p | MFN2 | BSCL2 | NGFB |
| PMP22 | HSPB1 | SMN | FAM134B |
| MPZ | HSPB8 | SPTLC1 | Other |
| GJB1 | GARS | SPTLC2 | Undiagnosed |

Nouvelles techniques...NGS (Next generation sequencing)

- Mesures à façon= Séquençage haut débit
- Souvent difficile d'orienter d'emblée la génétique (CMT2++)
- Permet de séquencer plusieurs gènes connus en même temps
- Gain de temps et d'argent
- Validation nécessaire des variants identifiés,
- Vérifier la ségrégation dans la famille!



**Clinicien CMT
Phénotype!!**

Généticien



MFN2
AARS
PLEKGH5
DNAJB2



Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France.

Mariani *et al*, Ann Neurol. 2015

Étude comparant 84 patients français porteurs de mutations du gène de la *transthyréline* avec 110 patients portugais porteurs de la mutations Val30Met

Patients français: TTR= Ile107Val, Ser77Tyr et formes tardives de Val30Met

Résultats

Âge moyen de début plus tardif de la maladie= 54 à 64 ans / contre 32 pour les patients Portugais (Val30Met)
Histoire familiale plus rarement rapportée (cas sporadiques++)

Signes initiaux: paresthésies, douleurs, déficit moteur

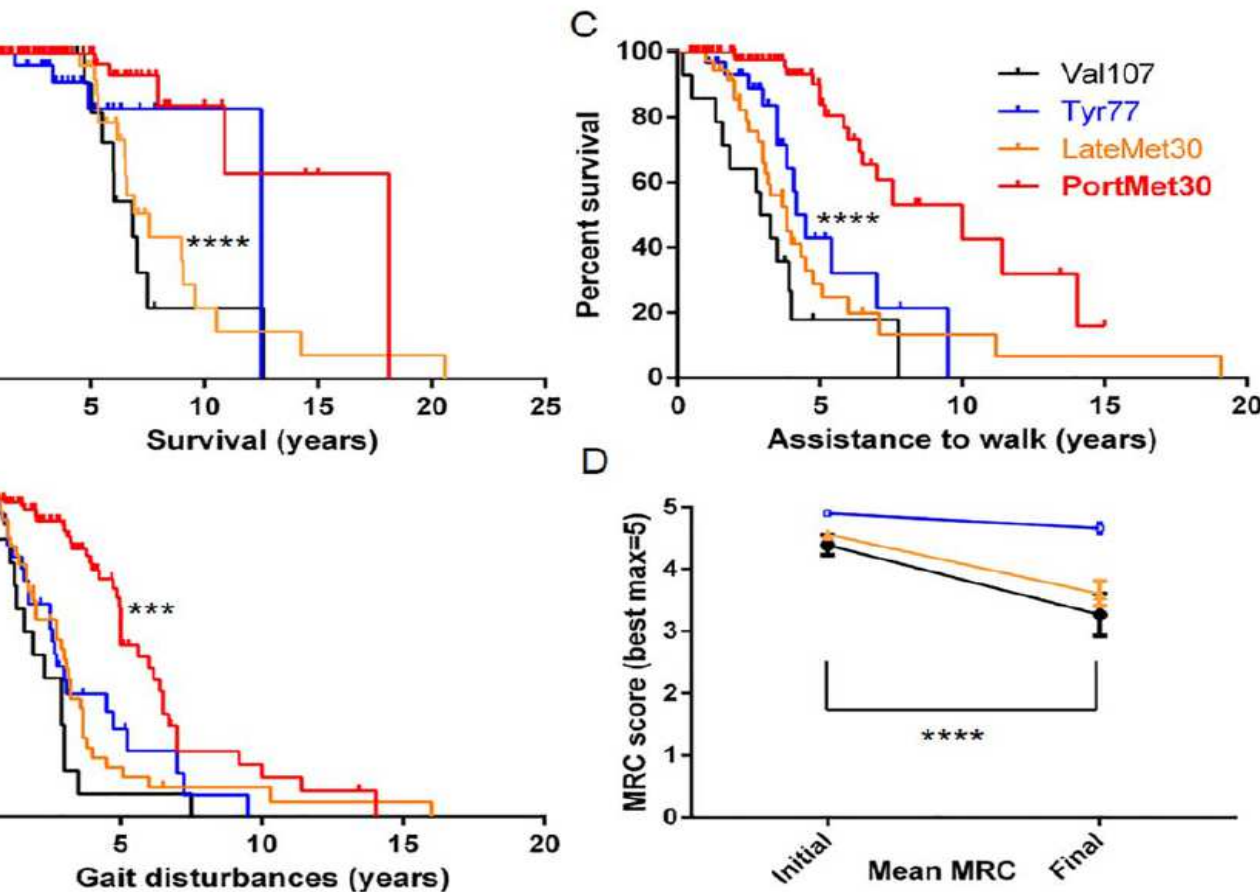
Formes atypiques

- début aux membres supérieurs, amyotrophie sévère, multinévrite
- formes démyélinisantes mimant des CIDP (Ile107Val)
- dysautonomie moins fréquente formes françaises/Formes Portugaises

Diagnostique:

- Plus difficile car dépôts amyloïdes absents parfois des biopsies neuromusculaires chez les patients mutés
TTR français

Courbes de survie patients français TTR/ portugais Met30



Ile107Val: Progression plus rapide et plus péjorative de la maladie

Ile107Val et Val30Met français: associées à l'apparition plus rapide d'une tétraparésie (handicap plus sévère), de troubles de l'équilibre

Survie médiane nettement plus courte pts français//portugais Val30Met

Thérapeutique dans les amyloses TTR, Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study Orphanet Journal of Rare Diseases, 2015

Traitements actuels= Greffe hépatique , Tafamidis (forme orale)

- Le Patisiran = ARN interférant permettant de réduire de façon importante l'expression du gène de la *transthyrétine*.
- 29 patients TTR mutés inclus, 26 ont complété l'étude
- Durée d'étude 4 mois
- Réduction de 85% à 96% de la transthyrétine sauvage et mutée a été observée chez les patients traités, dès le premier mois après le début des perfusion intraveineuse de Patisiran, administrés la dose de 0.3 mg/kg/jour toutes les 3 semaines.
- La tolérance du Patisiran était globalement bonne.
- Les premiers résultats de cette étude permettent l'initiation d'une étude de phase III, multicentrique..en cours