

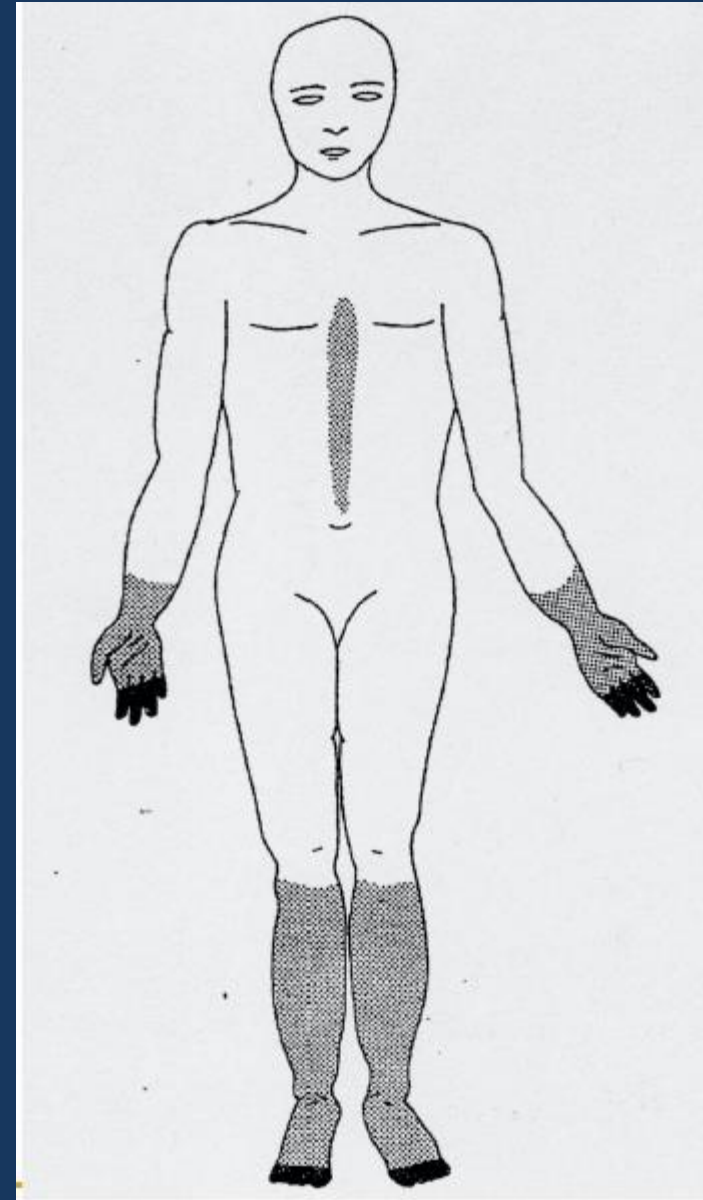
Neuropathies infectieuses



Nantes, 14 mars 2014

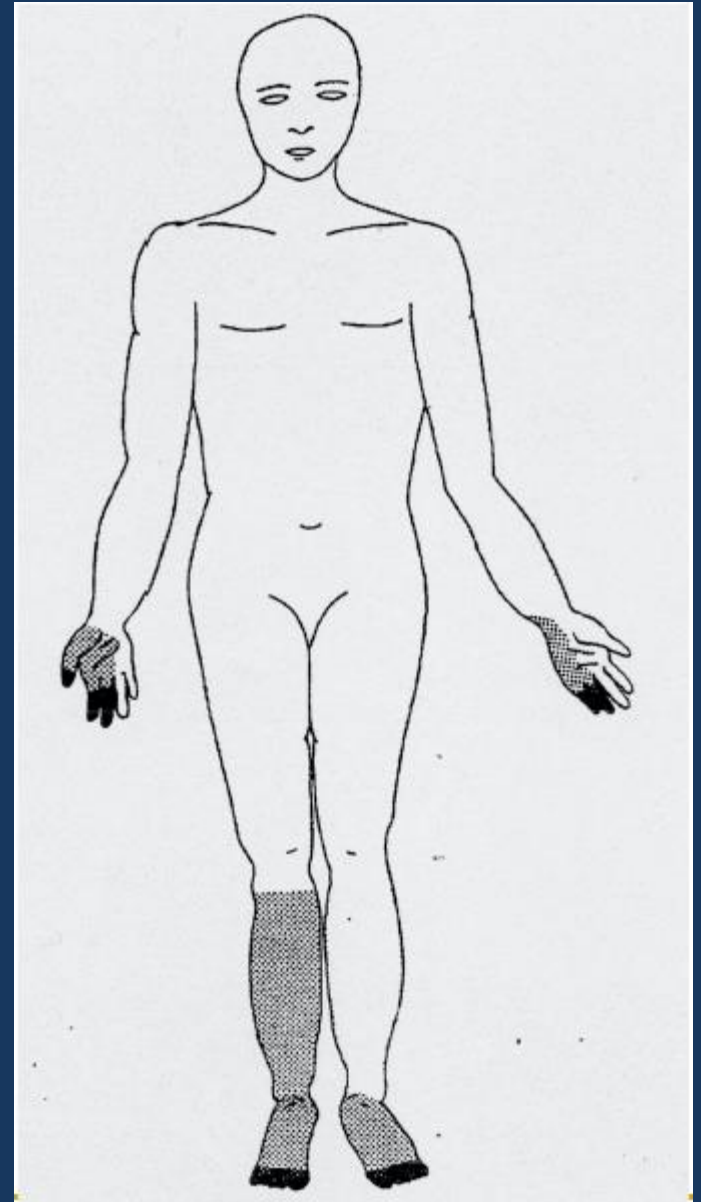
Polyneuropathies

- Déficit est topographique
- Bilatéral symétrique
- Non systématisé d'un point de vue anatomique



Mononeuropathie

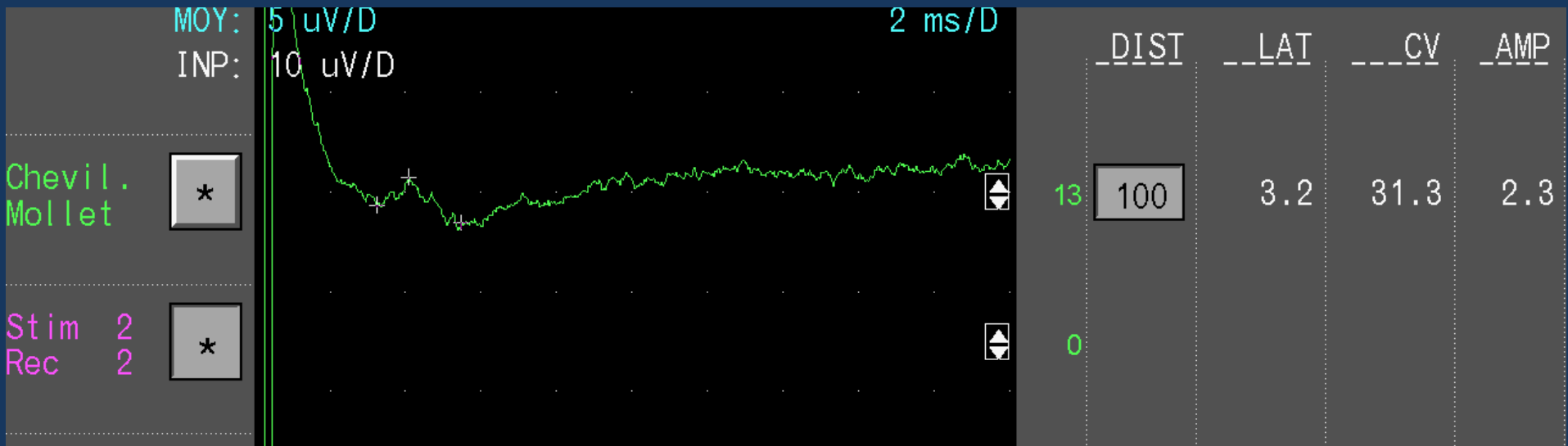
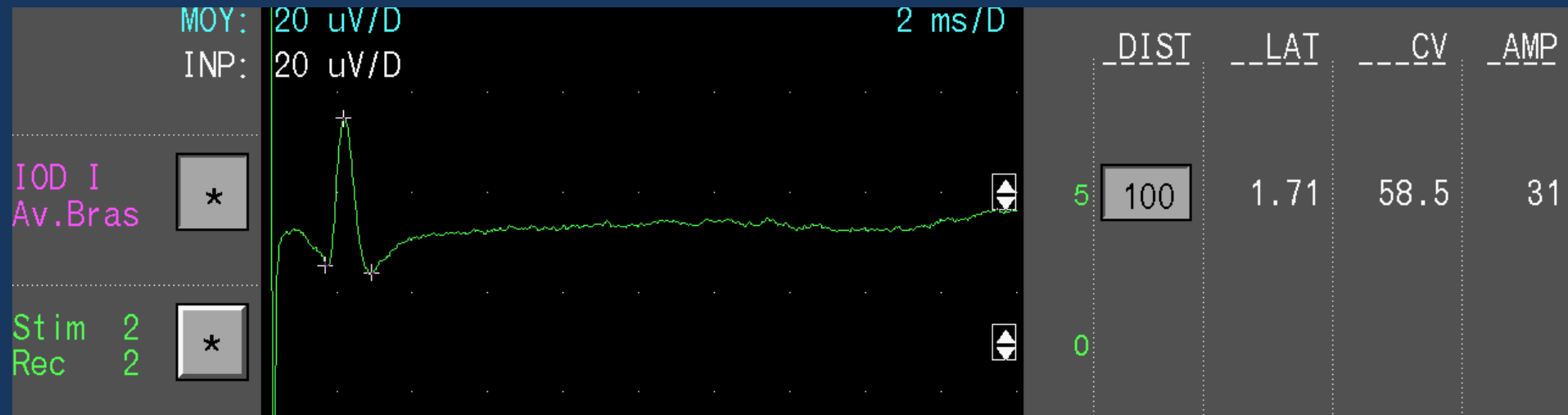
- Déficit est fonctionnel
- Systématisation tronculaire:
- Atteinte isolée: Simple
- Atteinte successive ou simultanée de plusieurs troncs nerveux, racines ou plexus: Multiple



Quel type lésionnel? Données ENMG

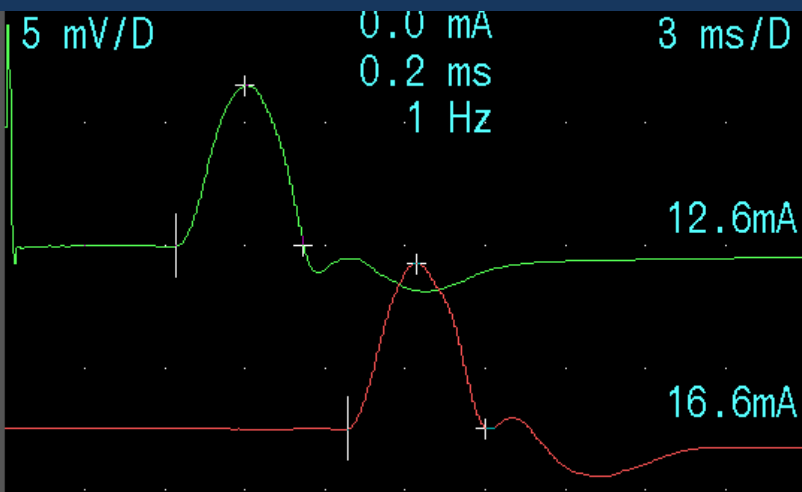
- Axonal?
- Démyélinisant?
- Corps cellulaire
 - Motoneurone
 - Ganglion rachidien postérieur

Neuropathie axonale



Neuropathie démyélinisante:

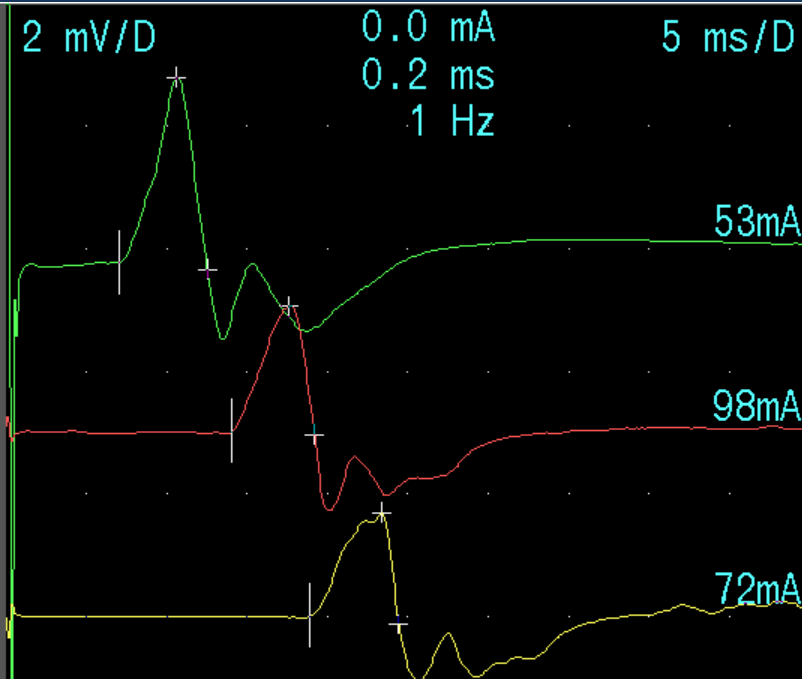
Rec: C.Abd.I



Long

LAT/VC	AMP	SURF.	DUR
6.4	6.5	18.3	4.8
51.6 m/s	3 %	7 %	9 %
12.8	6.7	19.7	5.2

Rec: Add.V



Long

LAT/VC	AMP	SURF.	DUR
7.1	3.0	7.7	5.4
30.0 m/s	-32 %	-24 %	-6 %
14.1	2.0	5.8	5.1
30.2 m/s	-18 %	-9 %	8 %
18.9	1.7	5.3	5.5

- Dist
- Poignet
- Dist 330
- coude

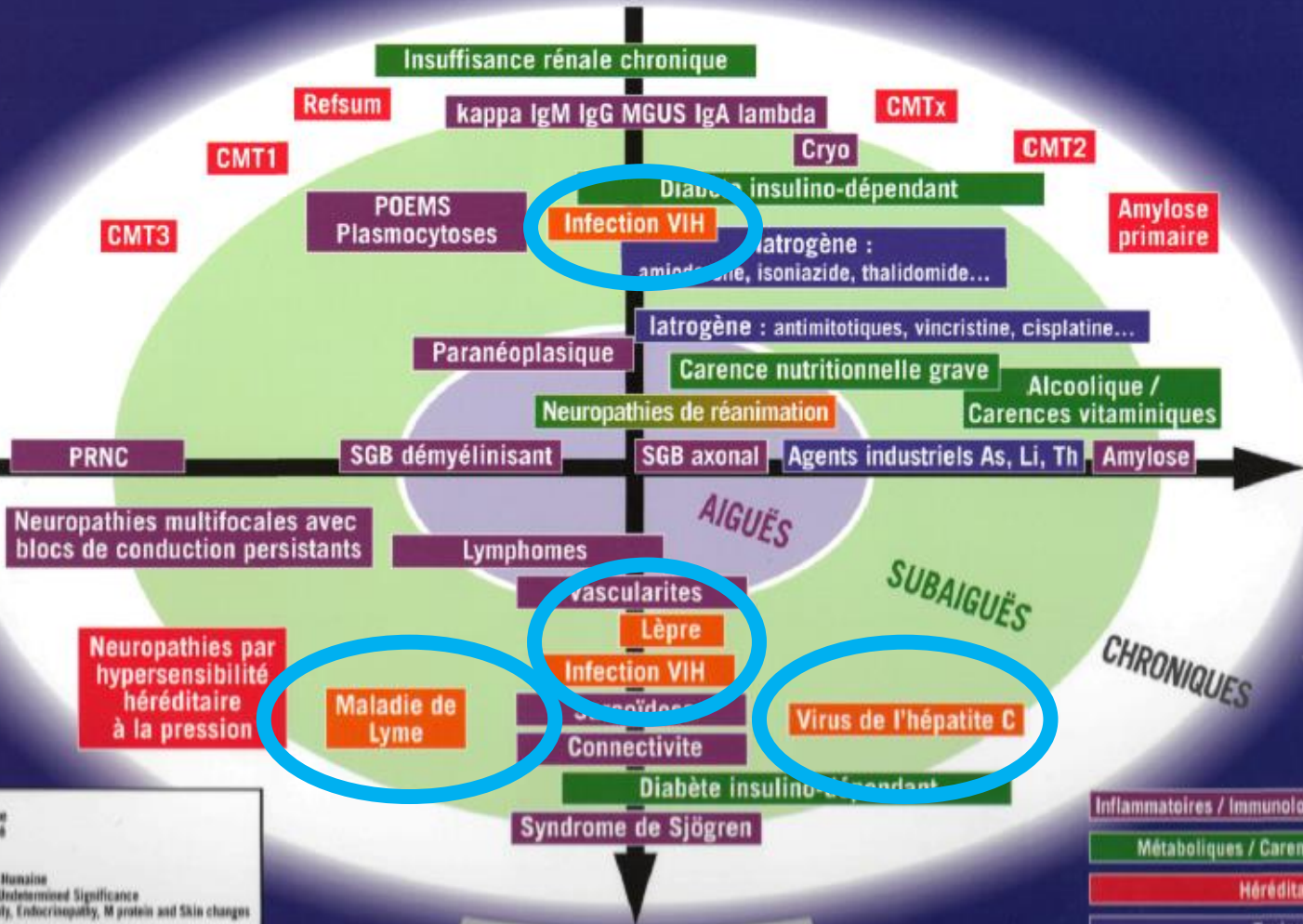
- Dist
- Poignet
- Dist 210
- < Coude
- Dist 145
- Coude >

Les neuropathies périphériques

SYMÉTRIQUES

DEMYÉLINISANTES

AXONALES

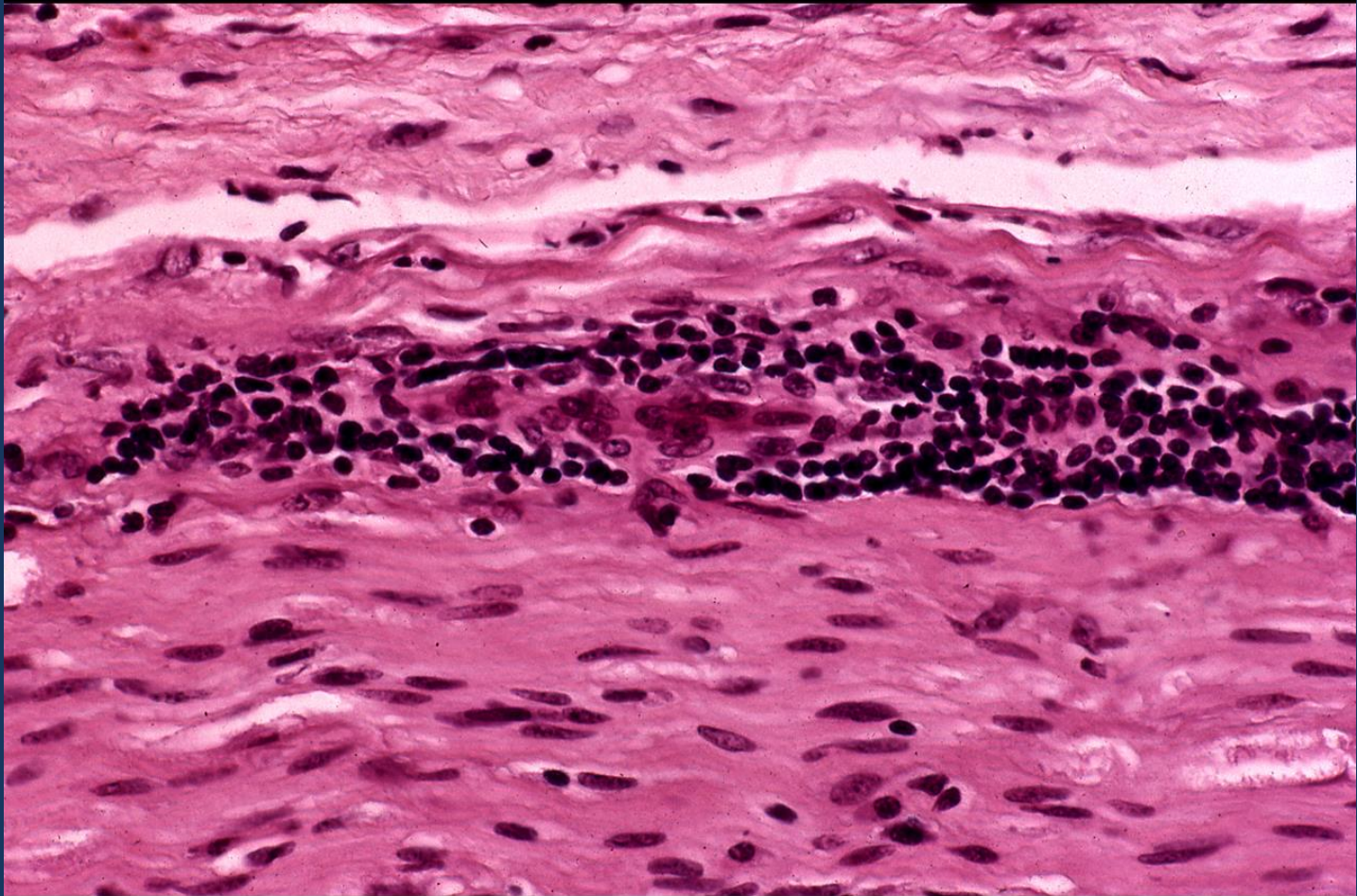


LEGENDE

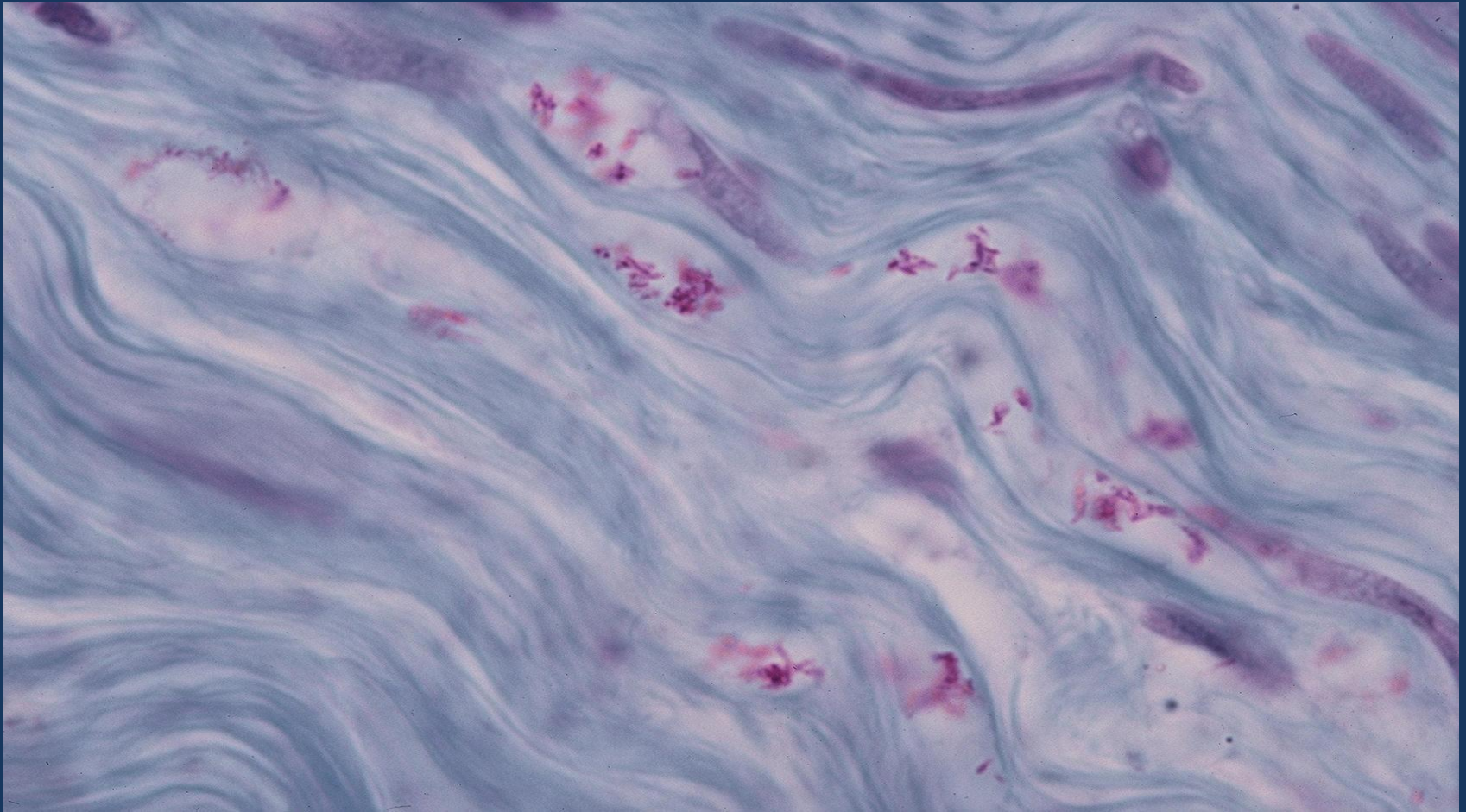
CMT	Charcot Marie Tooth
PRNC	Polyradiculonévrite Chronique
SGB	Syndrôme de Guillain et Barré
Crye	Cryoglobulinémie
Ig	Immunoglobuline
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
POEMS	Polynesopathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein and Skin changes
As	Arsenic
Li	Lithium
Th	Thalium
Refsum	Maladie de Refsum

Inflammatoires / Immunologiques / Néoplasiques
Métaboliques / Carences vitaminiques
Héritaires
Toxiques
Infectieuses

Maladie de Lyme

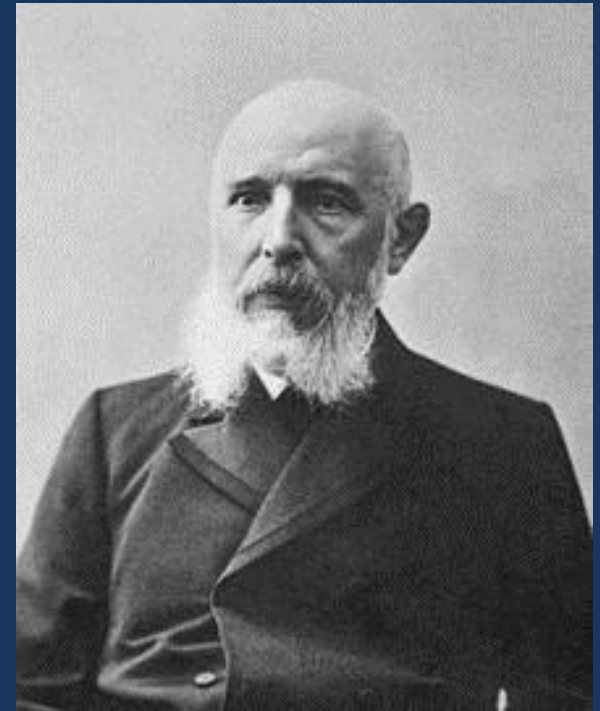


Lèpre : Bacille de Hansen , Ziehl +



Neuropathie et Lèpre

- La plus fréquente des neuropathies infectieuses:
 - 250.000 nouveaux cas/an
 - 1/3 à expression neurologique
- Germe:
 - *Mycobacterium Leprae*
- Incubation:
 - 3 mois-40 ans:
 - Moyenne 7 ans



Gerhard Armauer Hansen

Lèpre: Epidémiologie

- Zones endémiques:
 - **70% des cas: Inde, Indonésie and Myanmar**
 - Afrique
 - South America: Brésil & Colombie
 - **USA:**
 - Foyers endémiques: Hawaii; Floride; Louisiane & Texas (Near Mexico)
 - 85% des cas: Migrants.
- Réservoir:
 - Homme+++
 - Contamination à partir de gouttelettes nasales
 - Tatoo

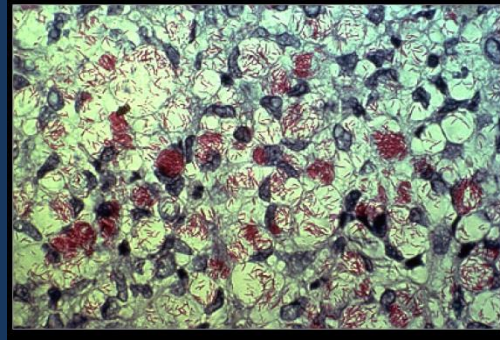
Lèpre:

Tropisme Neurologique et Cutané

- Tropisme neurologique:
 - Neuropathie sensitive à prédominance thermo-algique
 - Hypertrophie des troncs nerveux
 - Dououreux : processus inflammatoire tronculaire
- Tropisme cutané:
 - Taches hypochromes hypo ou anesthésiques

10% des lèpres sont purement neurologiques

Lèpre: Réaction immunologique complexe



Médiation cellulaire

Médiation humorale

Table 1. Spectrum of leprosy.

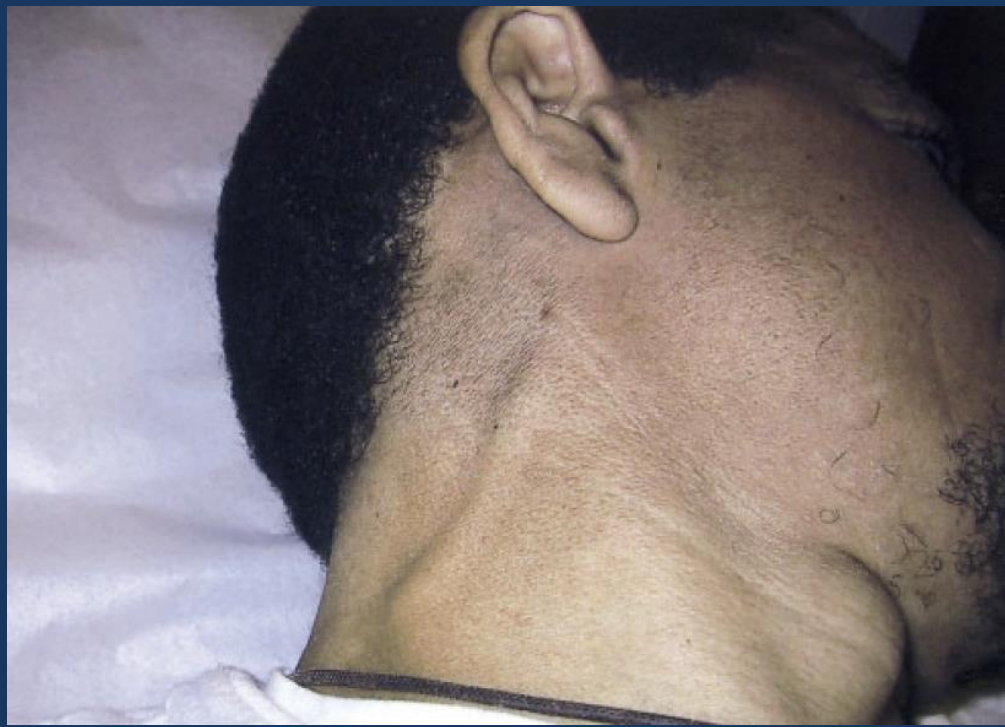
Classification	Leprosy spectrum				
Ridley and Jopling	Tuberculoid	Borderline tuberculoid	Borderline	Borderline lepromatous	Lepromatous
WHO	← Paucibacillary →		← Multibacillary →		
	Higher		Cell Mediated Immunity		Lower

Neuropathie de la lèpre

- Neuropathie douloureuse initialement
- Mononeuropathie simplex (79%):
 - Ulnaire+++ > Median > SPE > SPI > Facial (10%)
 - Prédominance des troubles sensitifs/moteur
 - Thermo-algique>Proprioceptif
 - Atteinte des Nerfs crâniens: #20%
- Mononeuropathie multiplex (10.5%):
 - *Le plus souvent 2 troncs du même membre*
- Polyneuropathie (10.5%):
 - Formes extensives et diffuses de mononeuropathies
 - Neuropathies à petites fibres



MAR 30 2009



Neuropathie lèpreuse de début tardif

- Contexte:
 - Après 40-50 ans
 - **ATCD de lèpre connue et traitée**
- Signes neurologiques:
 - Mononeuropathie simple ou multiple
 - Troubles ataxiques
 - Polyneuropathie en chaussettes et gants
 - Classiquement douloureuse
- Diagnostic: **Biopsie nerveuse**
- Traitement: Immunosuppression ou Immunomodulation

Forme neurologique pure lépreuse

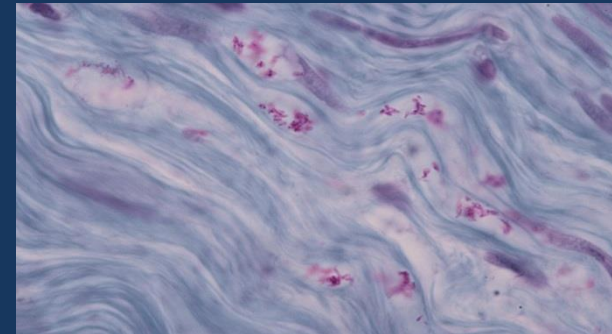
- Contexte:
 - 10% des cas environ
 - Aucune lésion cutanée
- Tableau neurologique:
 - Mononeuropathie- Polyneuropathie
 - Hypertrophie des racines nerveuses
 - Signes dysautonomiques
 - Parfois Neuropathie douloureuse
- Diagnostic: Biopsie Nerveuse
- Traitement: Corticothérapie

Syndrome de réversion

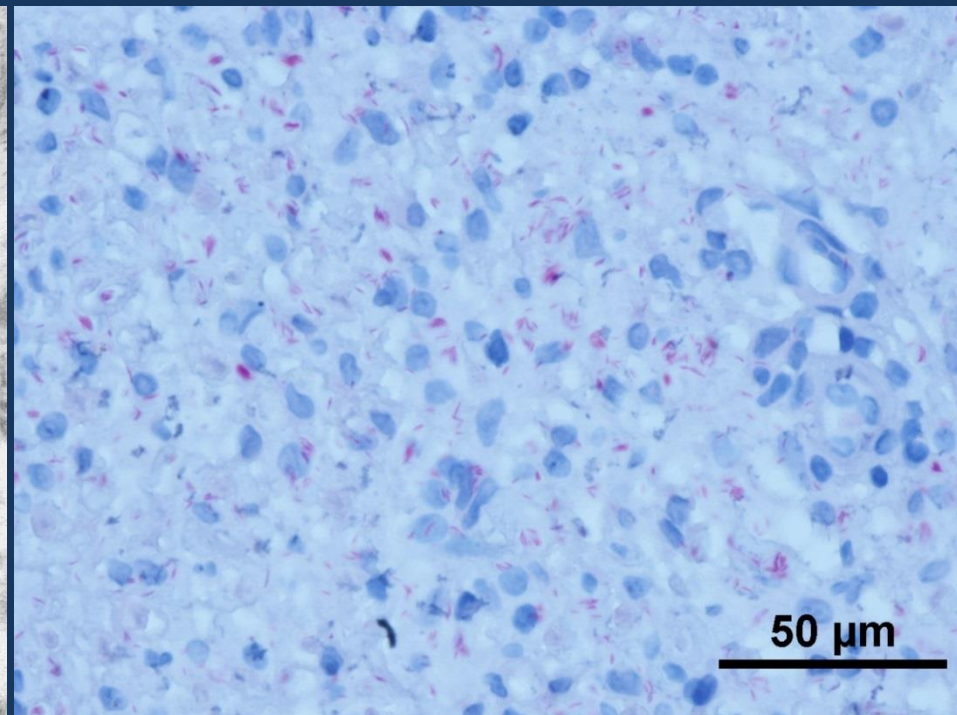
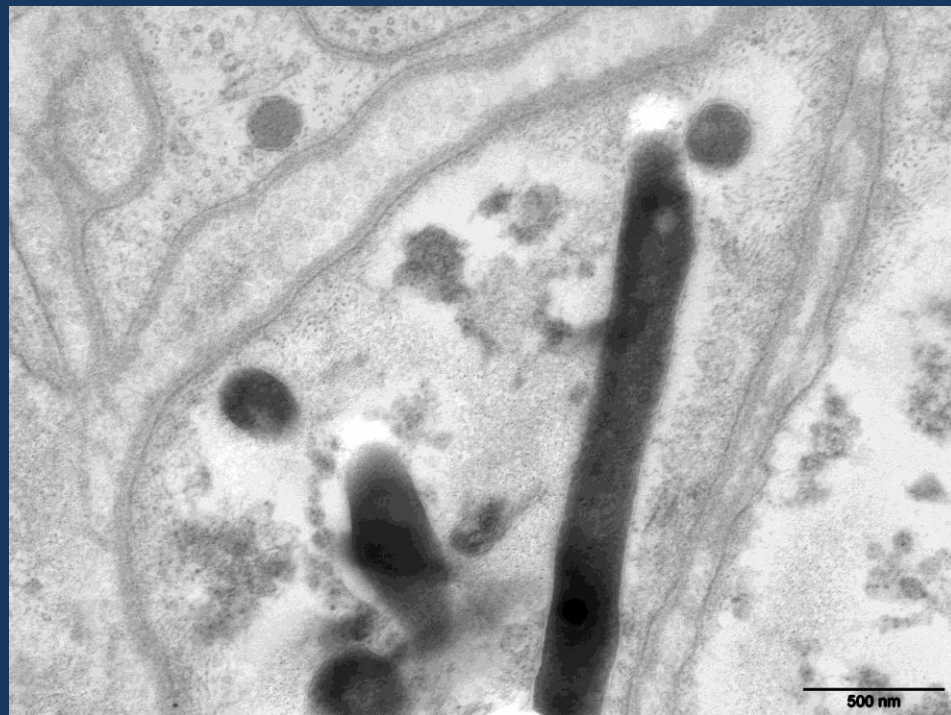
- Contexte:
 - 30-45% des cas de Lèpre BT, BB, BL
 - Dans les deux premiers mois du traitement
- Réponse immunitaire retardée
- Clinique:
 - Poussées oedémateuses des lésions cutanées
 - Neuropathies inflammatoires aiguës
 - Hypertrophie des troncs nerveux:
 - Œdème endoneural
- Traitement:
 - Corticothérapie

Critères diagnostiques en faveur d'une lèpre

- Critères cliniques:
 - Lésions maculaires hypochromes ou rosées hypoesthésiques
 - Hypertrophie des troncs nerveux
- Critères paracliniques:
 - Bacilles BAAR dans les sérosités dermiques
 - Ac sériques anti PGL-1 (Phenolic glycolipid-I)
 - Recherche de Myc. Leprae par PCR
 - Cyto-aspiration du nerf à l'aiguille
 - Biopsie nerveuse



Lèpre: Biopsie Nerveuse



Pr Vallat, CHU Limoges

Traitement de la neuropathie lépreuse

- **Forme tuberculoïde:**
 - Rifampicine : 600mg/mois
 - Dapsone :100mg/j
 - pendant 6 mois
- **Forme lépromateuse:**
 - Rifampicine: 600 mg/mois
 - Dapsone: 100 mg/j
 - Clofazimine: 300 mg puis 50 mg/J
 - pendant 12 mois

Classification de Ridley et Jopling (1966)

	Tuberculoïde	Intermédiaire	Lépromateuse
Signes Cutanés	<5 lésions cutanées bien limitées	Nombreuses lésions anesthésiques, hypochrome, aux limites floues	Multiplés papules ou macules symétriques sans troubles sensitifs, infiltrantes
Signes Neurologiques	Mononeuropathies proximales des lésions cutanées		Lésions neurologiques tardives. Polyneuropathies+++
Signes histologiques	Granulomes sans nécrose caséuse		Préservation des structures nerveuses Présence de Bacilles
Immunologie	Expression TH1 TNF a augmenté LIR diminué		Expression TH2 TNF a diminué LIR augmenté
Traitement	Rifampicine + Dapsone pendant 6 mois		Rifampicine + Dapsone + Clofazimine pendant 12 mois

Neuropathie et HIV

- HIV: Virus a fort neurotropisme.
 - Fort tropisme pour le SNP
 - 35% des patients HIV développent une neuropathie
 - 95% des patients ont des signes de neuropathie en post mortem

Neuropathies HIV: Facteurs de risque

- Age >40 ans
- Altération de l'état général
 - Perte de poids
 - Fièvre
 - Syndrome métabolique
- Infections opportunistes: BK, HCV, HTLV1
- Charge virale excessive:
 - >10 000 copies/ml, risque x2.3
- Taux de CD4:
 - <750/mm³, risque x1.4
- Prise INH

Neuropathie et Infection HIV

1 POLYNEUROPATHY

Mainly sensory - HIV (distal sensory polyneuropathy); toxic (ddC, ddI, d4T)

Mainly motor - demyelinating neuropathy (Guillain-Barré syndrome, CIDP)

Sensorimotor - diffuse inflammatory lymphocytosis syndrome (DILS)

2 MONONEURITIS MULTIPLEX

HIV and cytomegalovirus (CMV) associated vasculitis

3 PLEXOPATHY

Brachial neuritis (at seroconversion)

Lymphomatous infiltration

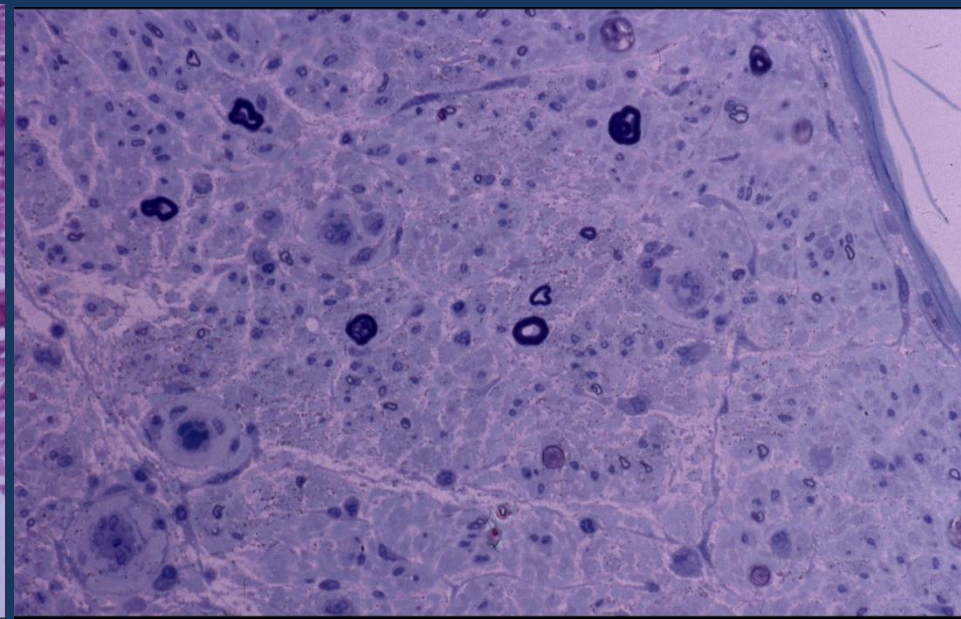
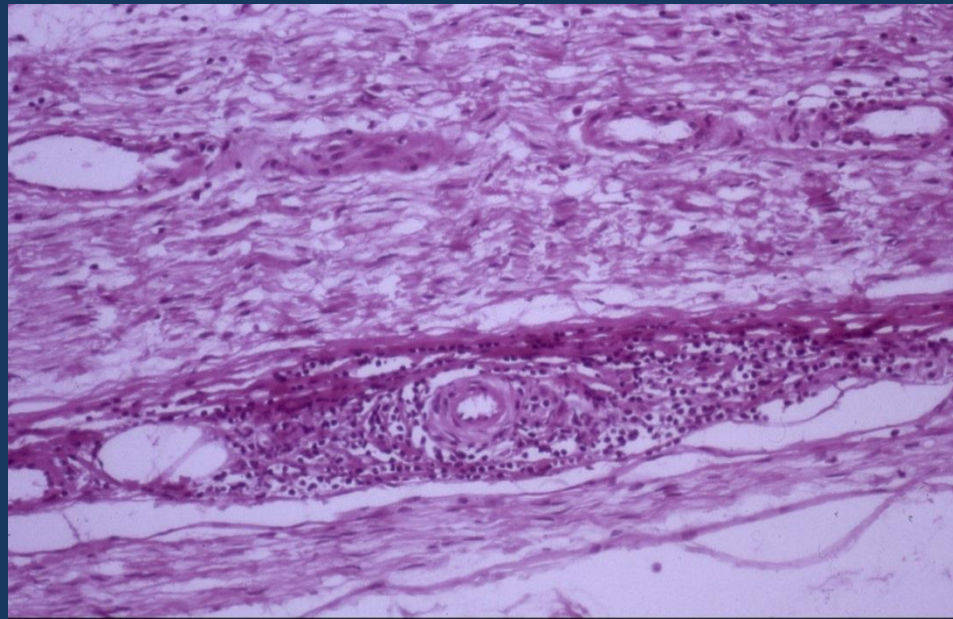
4 POLYRADICULOPATHY

CMV, syphilis, lymphomatous infiltration

Neuropathies symptomatiques du HIV

- Troubles sensitifs touchant toutes les modalités
- Evolution longueur dépendante
- Neuropathie essentiellement axonale
 - Ne pas méconnaître SGB symptomatiques
- Biopsie nerveuse:
 - Infiltration macrophagique
 - Induction de cytokines inflammatoires

Biopsie nerveuse



Mononeuropathie crâniennes:

- Lors d'une séroconversion.
- Atteinte prédominante sur le VII:
 - Risque de diplégie faciale
- Atteinte oculomotrice (IV) et trigéminal
- Eliminer:
 - Lymphome
 - Syndrome d'infiltration lymphocytaire diffus
 - Tuberculose
 - Réactivation zostérienne

Syndrome d'infiltration lymphocytaire diffus:

- Neuropathie:
 - Installation aiguë ou subaiguë
 - Dououreuse
 - Sensori-motrice
 - Distale et symétrique
- Mononeuropathie: 30%
 - Simple ou Multiple
- Neuropathie aiguë douloureuse
- Biopsie nerveuse:
 - Infiltration CD8 épineurale sans nécrose fibrinoïde.

Syndrome d'infiltration lymphocytaire diffus

- Hypertrophie des glandes salivaires.
- Syndrome sec:
 - Xérostomie
 - Uvéite, Kérato-conjonctivite.
- **Hyper lymphocytose sanguine: CD8>1000/ μ L.**
- Infiltration lymphocytaire:
 - Glandes salivaires: CD8++
 - Pulmonaire
 - Rénale
 - Digestive.
- Traitement:
 - *Zidovudine + Corticothérapie*

Neuropathie



HIV?

Traitement?

1: Chronologie: Dans les 3 premiers mois+++

2: Neuropathie douloureuse

3: Augmentation des lactates

4: Evolution à l'arrêt du traitement

Neuropathie HIV: Traitement

- Neuropathie douloureuse:
 - Lamotrigine
 - NGF humain recombinant
 - 0.1-0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$

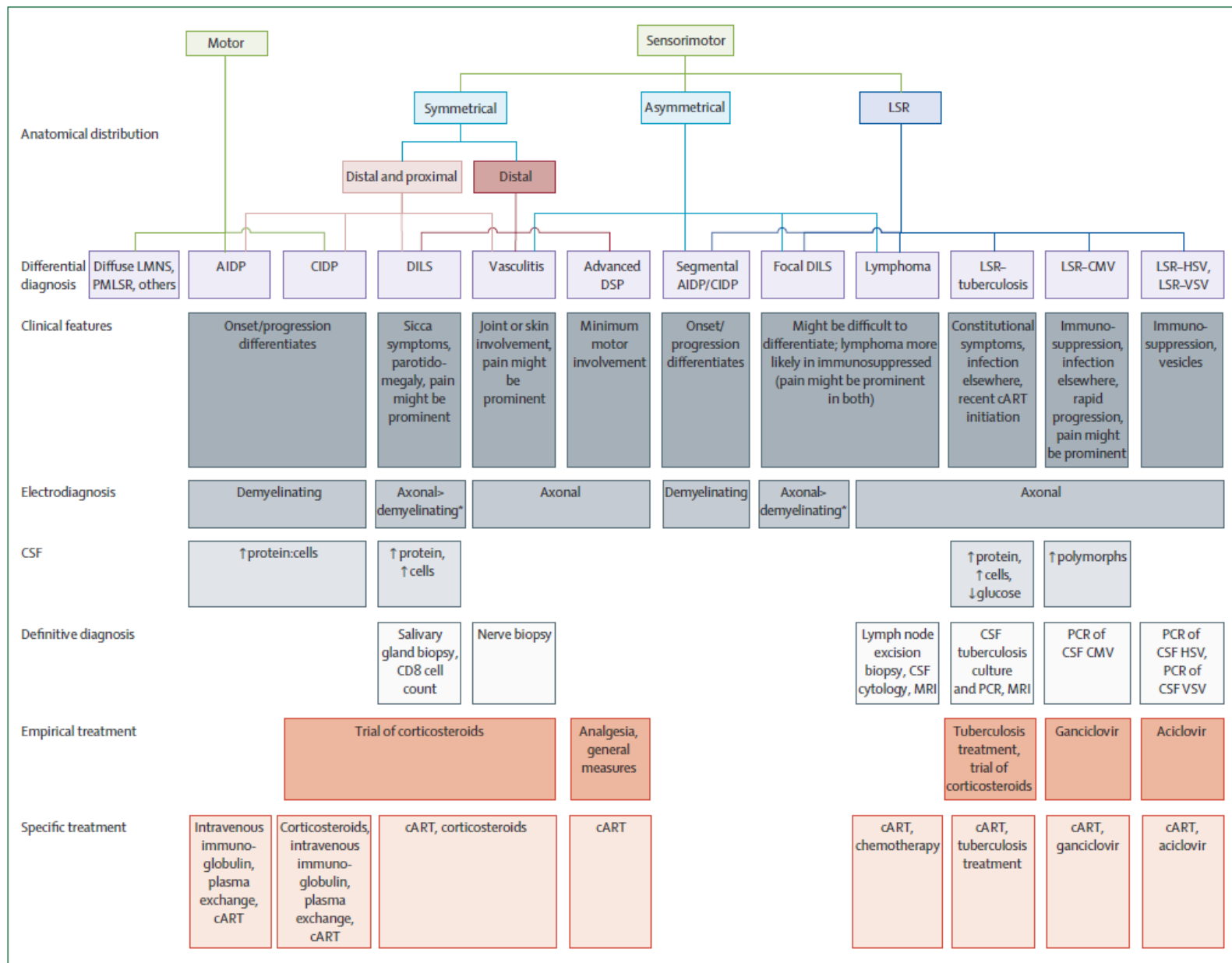


Figure 1: Clinicoanatomical approach to diagnosis and management of motor and sensorimotor neuropathies associated with HIV infection

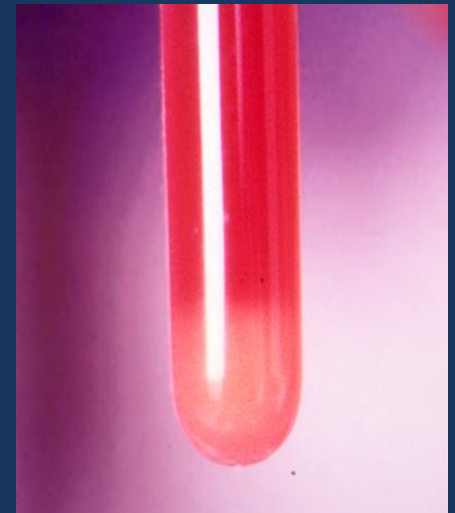
LSR=lumbosacral radiculopathy. LMNS=lower-motor-neuron syndrome. PMLSR=pure motor lumbosacral radiculopathy. AIDP=acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. DILS=diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. CMV=cytomegalovirus. HSV=herpes simplex virus. VSV=varicella zoster virus. DSP=distal sensory polyneuropathy. cART=combination antiretroviral therapy. *Axonal features are more common than are those of demyelination.

Virus HCV: Épidémiologie

- 1% de la population mondiale serait infectée
- 780 000 personnes infectées en France:
 - 12% seulement de la population française dépistés
- Facteurs de risque:
 - ATCD de chirurgie: 69%
 - Endoscopie: 32%
 - Transfusion: 18%
 - Piercing, tatouage: 14%
 - Drogue: 4 %
- Transmission:
 - Sang
 - Relations sexuelles

HCV: Rechercher une Cryoglobulinémie

- Immunoglobulines qui précipitent en $<37^{\circ}\text{C}$.
- 3 types:
 - Type 1: Ig Monoclonale pure
 - Type II: Ig Monoclonale à activité rhumatoïde et Ig polyclonales
 - Type III: Ig polyclonales.
- Etiologies:
 - Primitives: Essentielles
 - Secondaires:
 - Infections dont HCV



Quand pensez à une cryoglobuline?

- Arthralgies.
- Signes cutanés:
 - Livedo,
 - Purpura
 - Syndrome de Raynaud
- Biologie:
 - Baisse du C4, CH50,
 - Ig monoclonale
 - Facteur rhumatoïde +



De l'infection virale à HCV

Prolifération lymphocytaire B

Activité Cryoglobulinémie

Type I

Type II

Type III

Rare:
Plutôt ischémie endoneurale

Lésions ischémiques
Artérite nécrosante

à la Neuropathie

HCV: Neuropathie

- Neuropathie:
 - 9% si HCV+
 - Jusqu'à 30% si HCV⁺ et Cryoglobuline⁺
- 4 tableaux principaux:
 - Polyneuropathie
 - Mononeuropathie simple ou multiple
 - Neuropathies crâniennes
 - Polyneuropathie + Neuropathies crâniennes

Neuropathie et HCV:

- Classiquement:
 - Forme subaiguë
 - Prédominance sensitive
 - Asymétrique
- Signes systémiques:
 - Purpura
 - Glomérulonéphrite
 - Arthralgies
- Signes Biologiques:
 - Cryoglobulinémie type II ou III
 - C4 effondré
 - Facteur Rhumatoïde élevé

Nemni, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003

Table 1 Clinical, serological, and neuropathological data of 51 HCV patients

	CG+ patients	CG- patients
Number	40	11
Sex	20 M; 20 F	5 M; 6 F
Age (y (mean (SD)))	61 (10)	62 (10)
Clinical data (all patients)		
Polyneuropathy, n (%)	18 (45)§	1 (9)
Mononeuritis multiplex, n (%)	16 (40)	4 (36)
Cranial neuropathy, n (%)	3 (7.5)	5 (46)§
Polyneuropathy + cranial neuropathy, n (%)	3 (7.5)	1 (9)
Laboratory data (all patients)		
Rheumatoid factor positive, n (%)	35 (87.5)*	2 (18)
Low C4 levels, n (%)	37 (92.5)**	5 (45.5)
Transaminase activity increase, n (%)	27 (67.5)	5 (45.5)
Morphological data (number of biopsies performed)		
Epineurial vasculitis, n (%)	8 (32)	2 (66)
Differential fascicular loss of axons, n (%)	10 (40)	1 (33)
Demyelination + axonal degeneration, n (%)	7 (28)	0

§p=0.01 (χ^2 test); *p<0.001 (χ^2 test); **p=0.001 (χ^2 test); (significant differences between CG+ and CG- groups).

Physiopathologie: HCV ou Cryoglobuline?



Cryoglobuline positive



- Vascularite
 - Dépôt de Cryo
 - Précipitation en présence de Complément
 - Occlusion fasciculaire
 - Lésions axonales



Cryoglobuline négative



- Activation directe du complément par HCV
- Lésions liées à stimulation des cellules NK par les protéines de HCV
- Interaction HCV-Ac anti HCV

Pas un processus infectieux

Improvement of a CIDP associated with hepatitis C virus infection using antiviral therapy

P. Corcia, MD, PhD; D. Barbereau, MD; A.M. Guennoc, MD; B. de Toffol, MD, PhD; and Y. Bacq, MD

Abstract—A 57-year-old man with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with hepatitis C virus infection was treated successfully with the combination of peginterferon- α -2b and ribavirin. Viral eradication was confirmed during the 4th week of treatment and was followed 3 weeks later by neurologic improvement. The patient resumed normal activity 1 year after the therapy was completed.

NEUROLOGY 2004;63:179–180

CASE OF THE MONTH

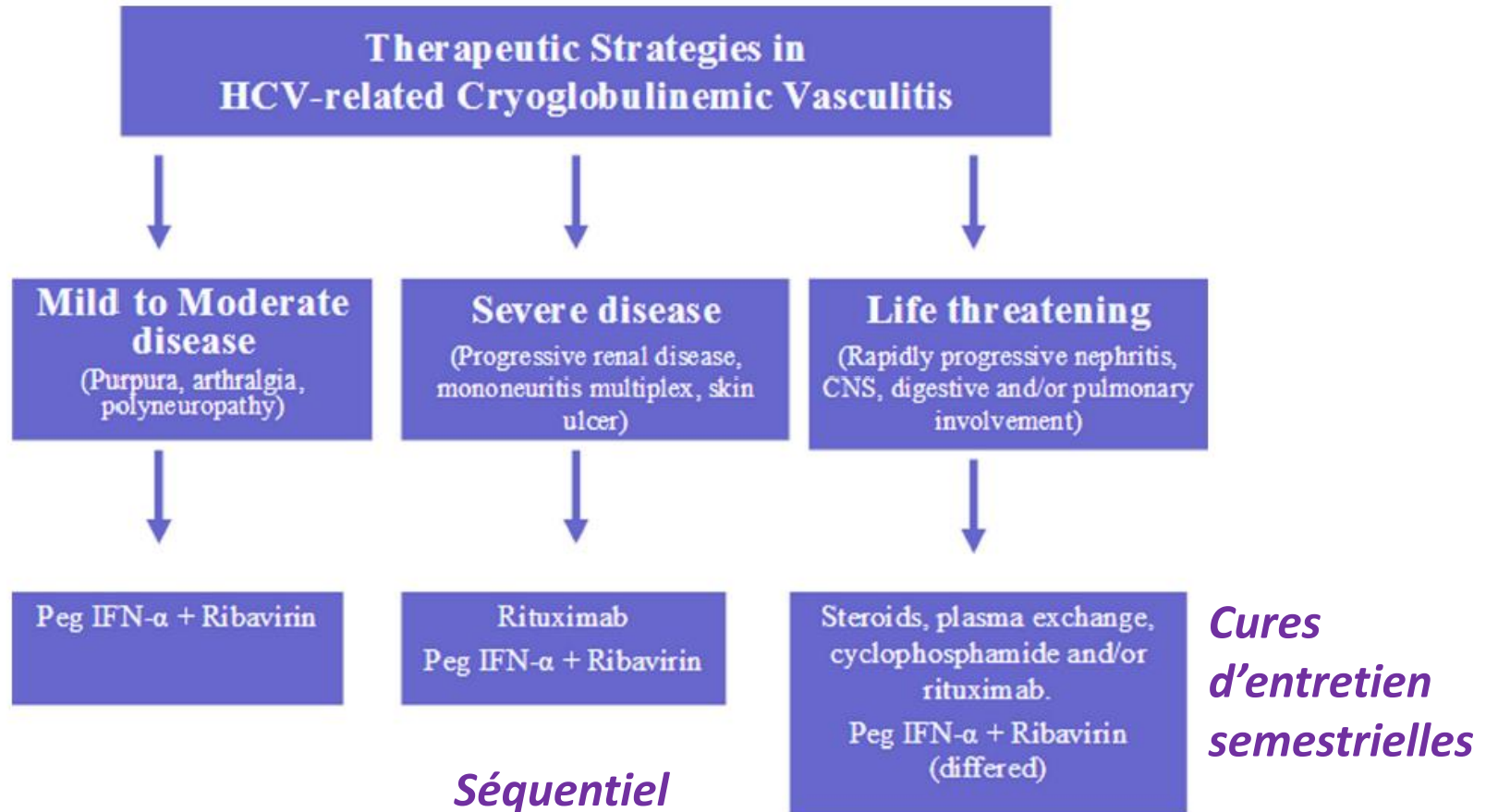
ABSTRACT: Treatment with interferon- α (IFN- α) has been associated with the occurrence of a number of autoimmune disorders. We report a case of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) occurring in a patient with a chronic viral hepatitis C infection who received a novel, long-acting form of IFN- α . After withdrawal of the interferon treatment, this patient responded to a single extended course of plasma exchange that resulted in a complete clinical remission of symptoms without relapse.

© 2000 John Wiley & Sons, Inc. *Muscle Nerve* 23: 433–435, 2000

CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY AFTER TREATMENT WITH INTERFERON- α

MATTHEW N. MERIGGIOLI, MD, and JULIE ROWIN, MD

Neuropathie et HCV: Traitement



Conclusions

- Protection naturelle endoneurale insuffisante pour éviter les infections.
- Tenir compte des signes extra neurologiques
- Neuropathies infectieuses liées:
 - Effet direct du germe: Lèpre
 - Réaction inflammatoire ou dysimmune: HCV
 - Toxicité thérapeutique: anti-retroviral, Interferon.