

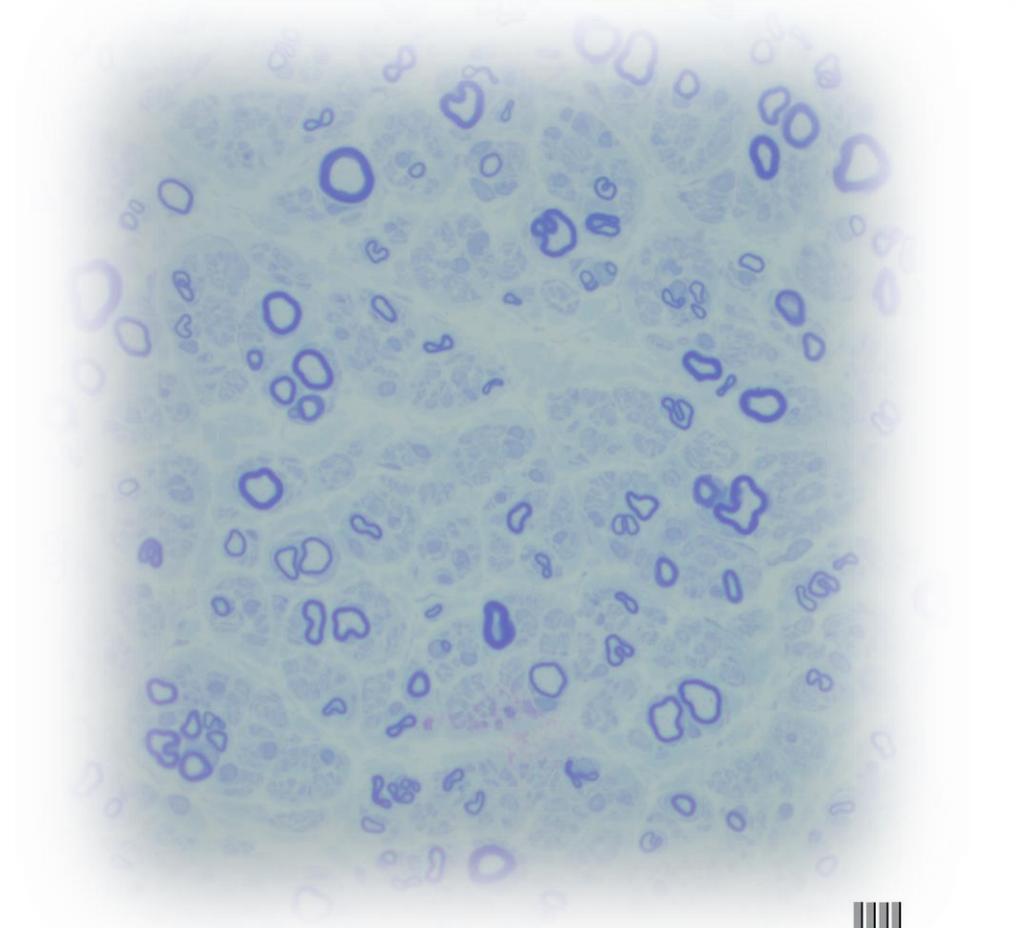
Biopsie nerveuse et cutanée Pourquoi et comment ?

L Magy

Service de Neurologie

CRMR neuromusculaire AOC, FILNEMUS

Limoges



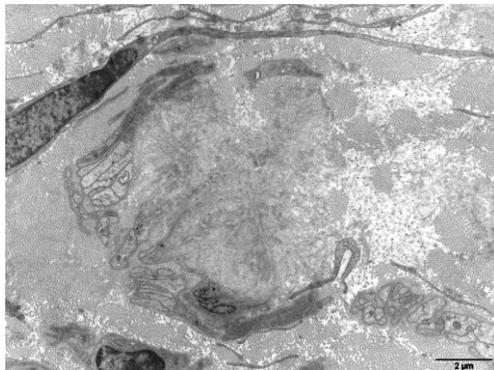
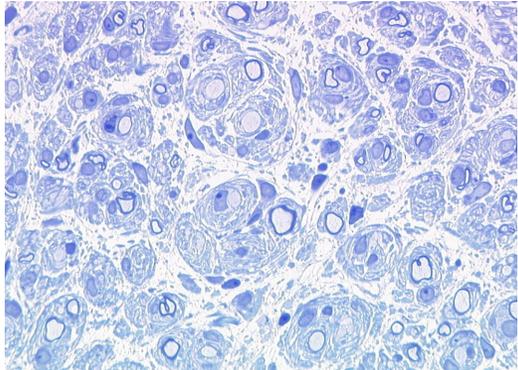
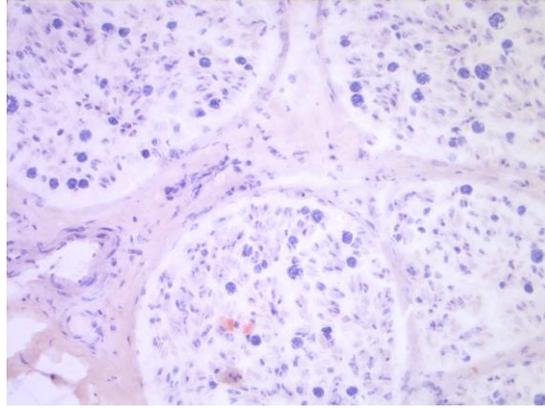
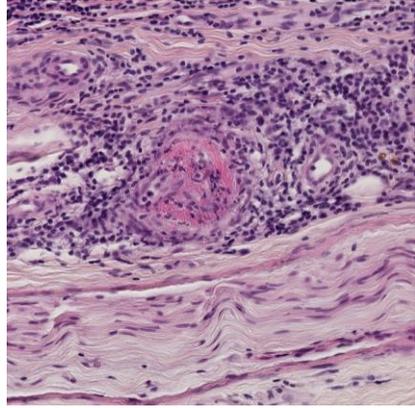
Biopsie nerveuse

Pourquoi ?

- Pour la confirmation d'un diagnostic
 - Ex : vascularite, lymphome, granulomatose, amylose
- Pour la confirmation d'un mécanisme
 - Ex : recherche de signes de démyélinisation si l'ENMG n'est pas probant mais une PIDC est suspectée
- Les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte +++

Indications for Nerve Biopsy

It may be easier to rationalize when nerve biopsy should not be done than when it should be done. It should not be done (1) before adequate characterization of the neuropathy by history, neurologic examination, and other test approaches have been done and thought about; (2) when the cause of the neuropathic process is known; (3) when the cost and side effects of the procedure cannot be justified by the information that is likely to be obtained; (4) when the disease process appears to be self-limited or improving; and (5) when, in previous cases of a similar kind, nerve biopsies have repeatedly not been helpful.



Quels renseignements avec
quelles techniques ?

• Tissu interstitiel (paraffine):

- présence de cellules inflammatoires/malignes
- dépôts de matériel anormal
- autres

• Fibres nerveuses (résine):

- Perte axonale
- Démyélinisation
- Autres



NB : microscopie
électronique

• Teasing :



- **Diagnostic** d'une maladie donnée (ex: vascularite)
- **Indices** pour le diagnostic (ex: démyélinisation macrophagique)

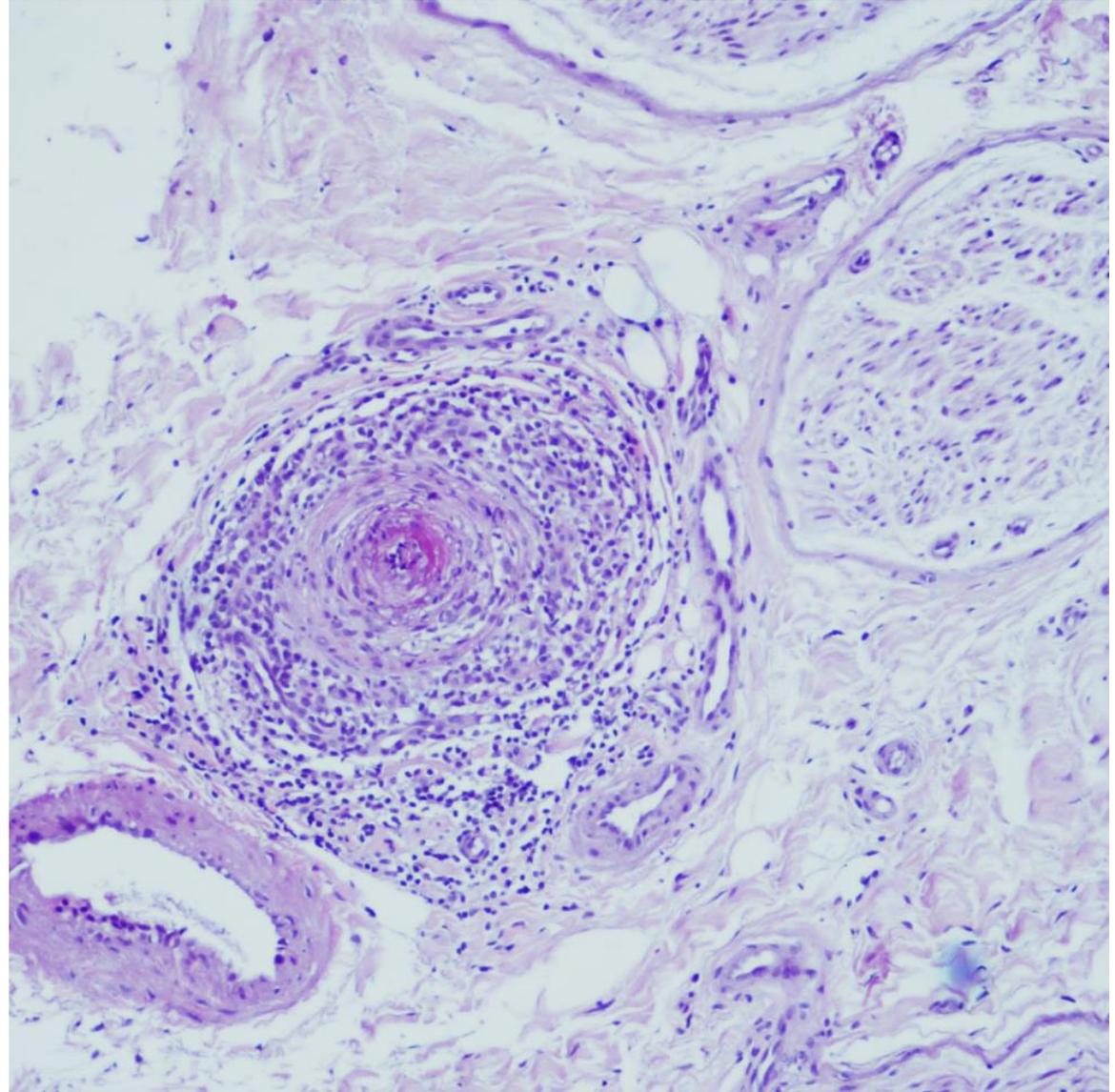
beau

VS

intéressant

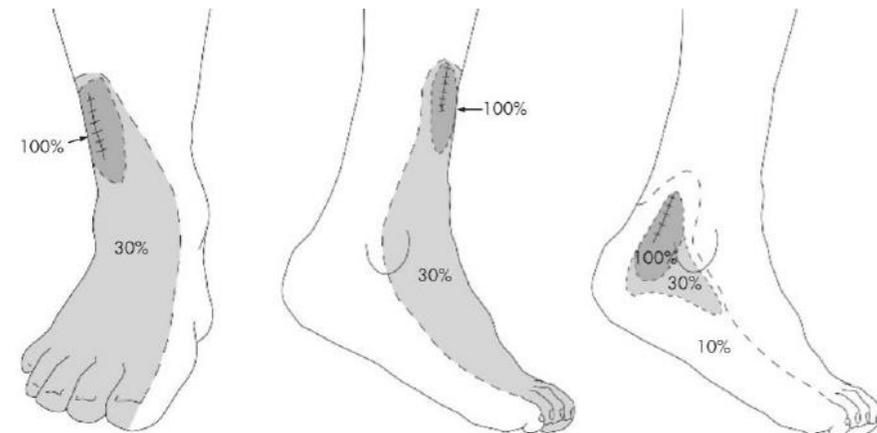
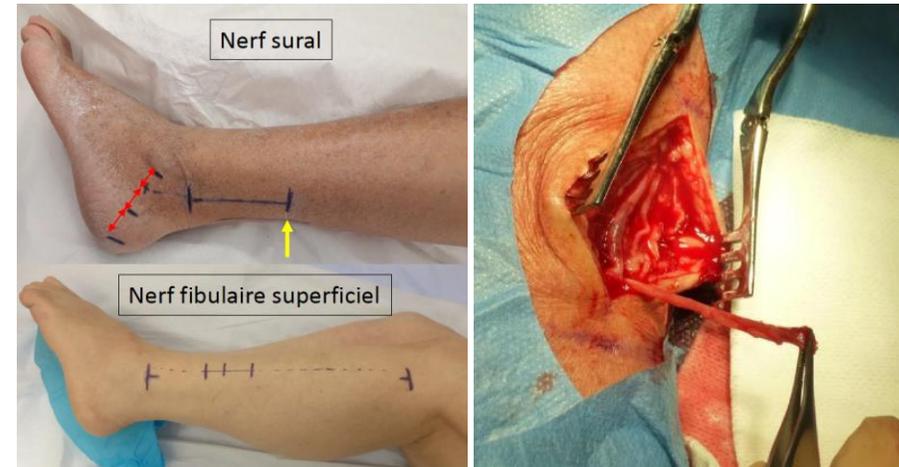
VS

utile/informatif



Que doivent savoir le prescripteur et le patient ?

- Geste chirurgical sous anesthésie locale
- Pas d'anticoagulant
- Immobilisation partielle après le geste
- Séquelles sensibles systématiques
- Possibilité de douleurs neuropathiques séquellaires, retard de cicatrisation, infection
- Risque de ne pas aboutir à un diagnostic !



Biopsie nerveuse ou neuromusculaire ?

- Intérêt de prélever un fragment de muscle adjacent au nerf (muscle court péronier latéral et nerf musculo-cutané par exemple) surtout si on suspecte une pathologie
 - Avec infiltrats cellulaires ou granulomes (vascularite, lymphome, sarcoïdose)
 - Avec dépôts de substance anormale (amylose)
- Dans les autres situations une biopsie nerveuse est suffisante

Quelques détails techniques

Tableau II. Éléments du compte-rendu en fonction des différents types de conditionnement de la biopsie.

Type de conditionnement	Techniques utilisées	Éléments analysés
Coupes en paraffine	HE/HES, trichrome de Masson, immunohistochimie, colorations spéciales	Analyse du tissu conjonctif : – Infiltrat inflammatoire – Infiltrat tumoral – Dépôts d'amylose – Agents pathogènes infectieux – Vascularites – ...
Coupes en congélation	HE/HES, trichrome de Masson, immunohistochimie, colorations spéciales Immunofluorescence	Idem paraffine Dépôts d'immunoglobulines Dépôts de chaînes légères (κ , λ) Dépôts de complément
Coupes semi-fines	Bleu de toluidine	Analyse de la perte de fibres (sauf fibres amyéliniques) : quantification, type de fibres myélinisées atteintes Mécanisme axonal ou démyélinisant Atteinte aiguë ou chronique Atteinte systématisée (en faveur d'un processus vasculaire) Régénérescence axonale : présence ou absence de bouquets de régénérescence
Coupes ultrafines	Microscopie électronique : ultrastructure, immunoélectronique	Mécanisme lésionnel Étiologie de la neuropathie Analyse des fibres amyéliniques (petites fibres C)

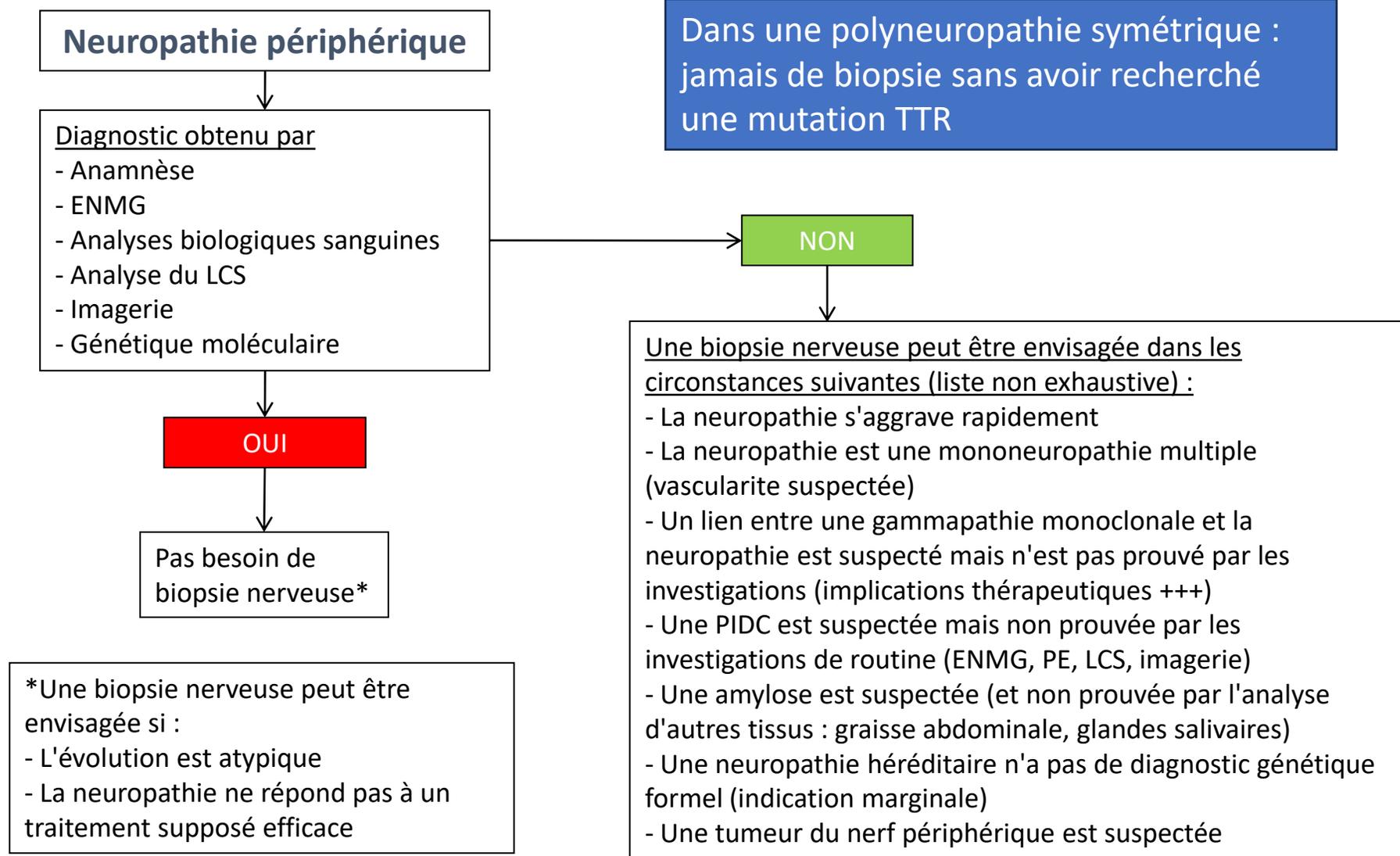
Quel nerf (muscle) prélever ?

- Toujours un nerf atteint
- Si les symptômes/signes prédominent au membre inférieur
 - Nerf musculocutané (si biopsie musculaire concomitante du muscle court péronier latéral)
 - Nerf sural si biopsie nerveuse seule
- Si les symptômes/signes prédominent au membre supérieur
 - Nerf radial
 - Plus rarement branche dorsale sensitive du nerf ulnaire
- Si suspicion de tumeur nerveuse ou infiltration proximale (lymphome +++)
possibilité de biopsie fasciculaire (d'un contingent sensitif) du plexus brachial par exemple (guidée par l'imagerie +++)

Quand est-ce inutile ?

- Si l'ENMG est normal (la règle est de prélever un nerf/muscle affecté)
- Si une étiologie a déjà été trouvée (attention à la concordance entre le phénotype clinico-électrique et l'étiologie supposée)
- Si le tableau est très évocateur d'une neuropathie héréditaire (ex : Charcot-Marie-Tooth ou neuropathie amyloïde familiale +++)
- S'il s'agit d'une polyneuropathie axonale chronique sensitive distale peu évolutive non atypique des membres inférieurs chez un sujet de plus de 65 ans sans cause retrouvée

Pour qui ?

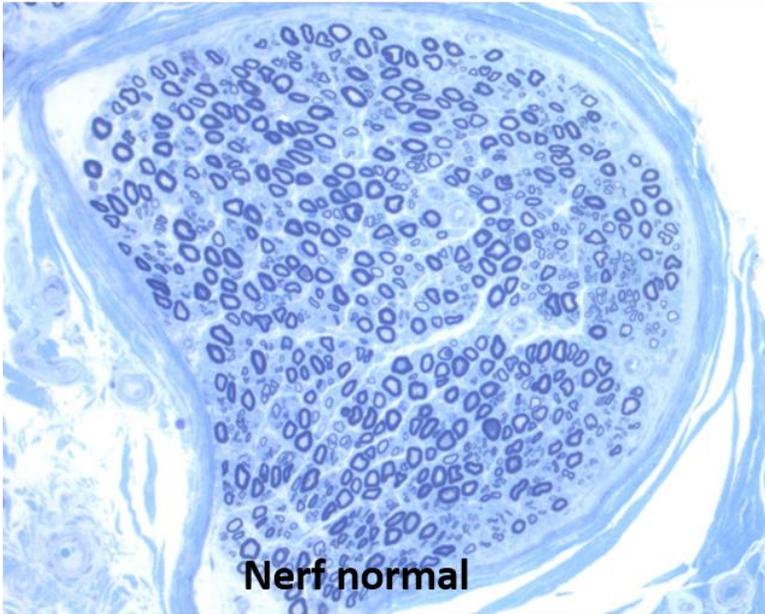


Que faire après ?

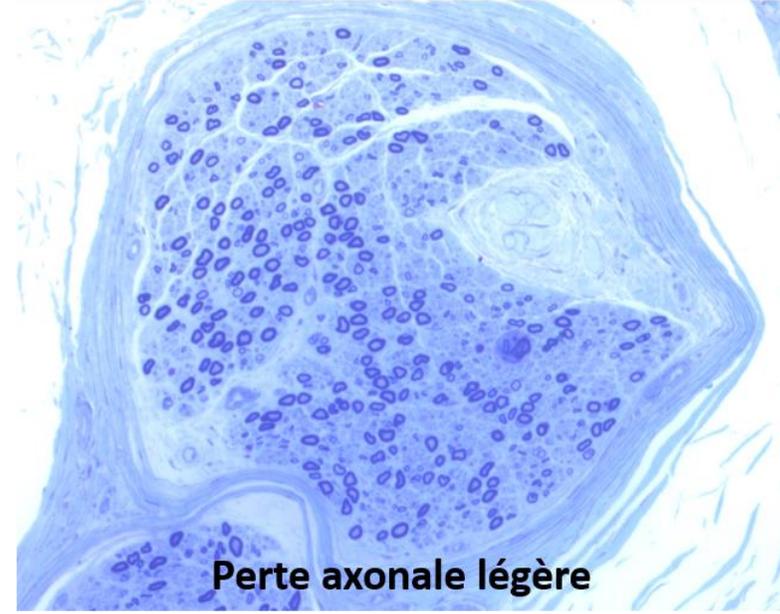
1. Si un diagnostic est posé directement par la biopsie, agir en conséquence
2. Si l'analyse histologique montre des anomalies orientant fortement vers une étiologie, discuter du dossier et compléter éventuellement les explorations
3. Si l'analyse histologique ne montre qu'une perte en fibres aspécifique, revoir le dossier pour vérifier que toutes les hypothèses ont été évoquées et mettre en place la surveillance

Utilité parfois d'une RCP d'amont et d'une RCP d'aval

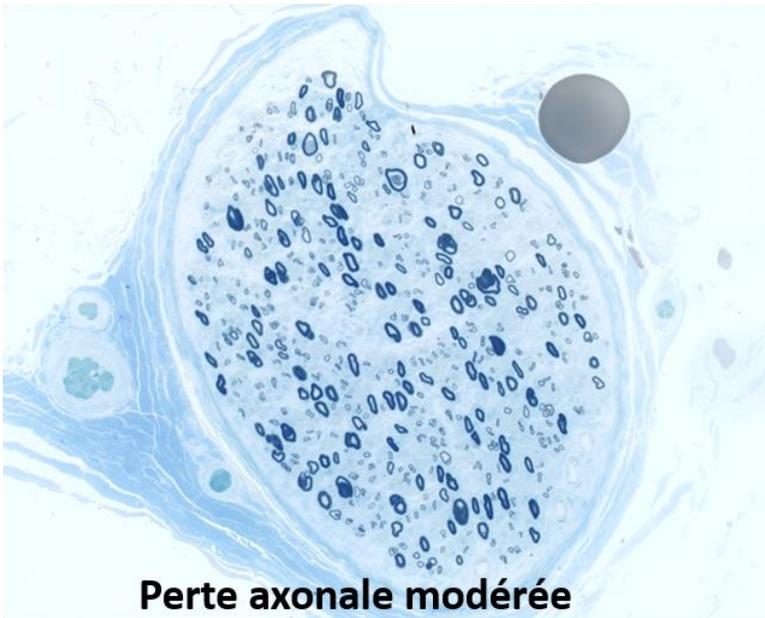
Evaluation de la perte en fibres = atteinte axonale primitive ou secondaire



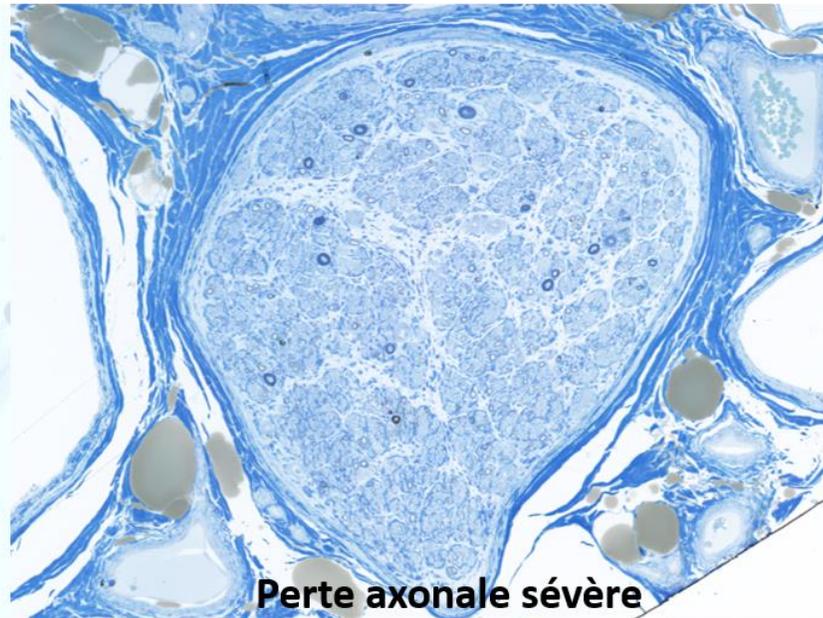
Nerf normal



Perte axonale légère

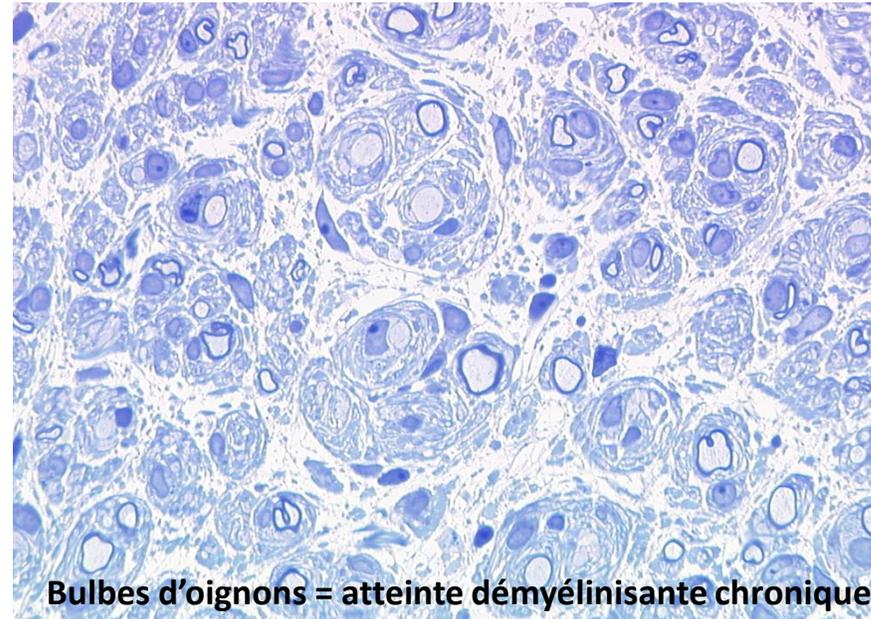
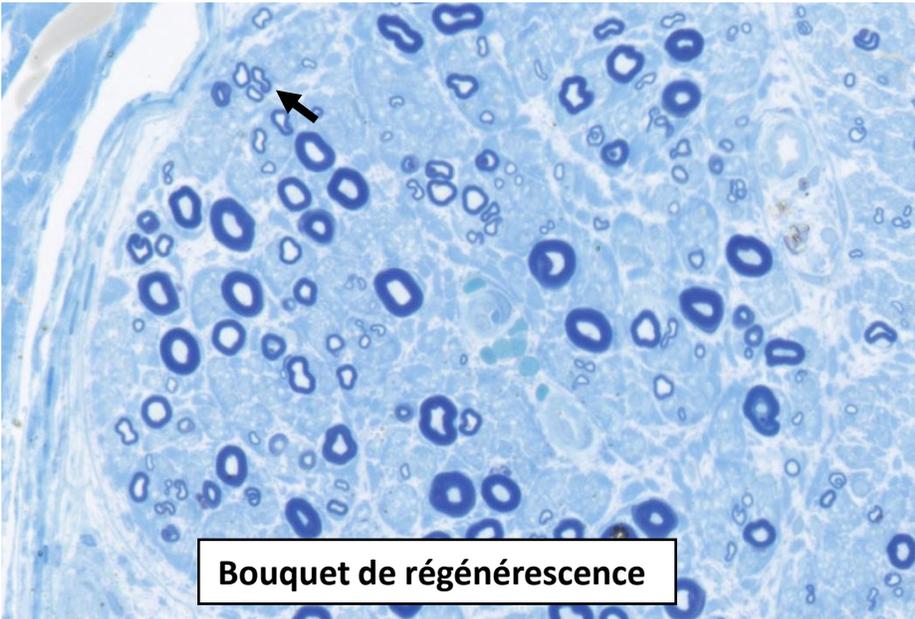
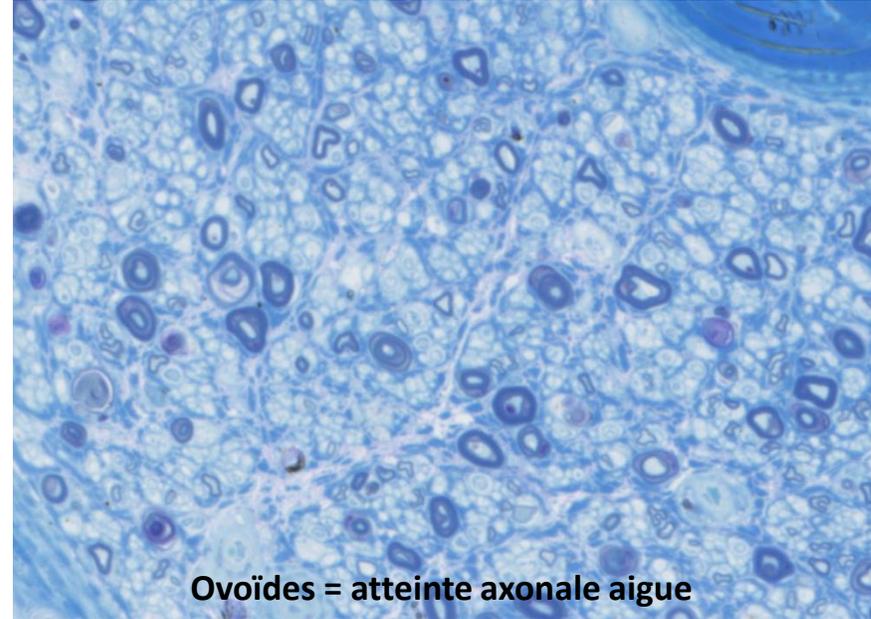


Perte axonale modérée

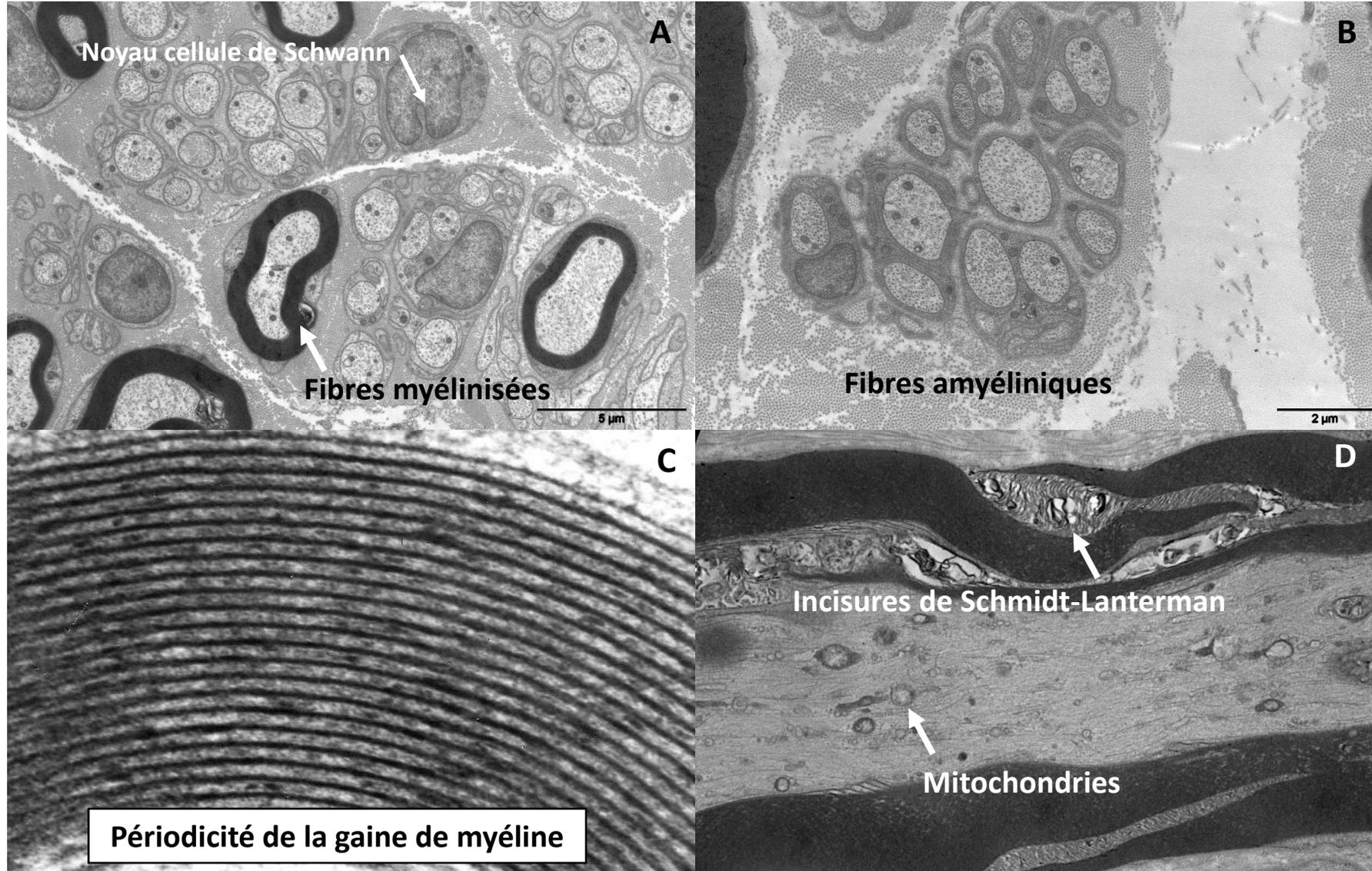


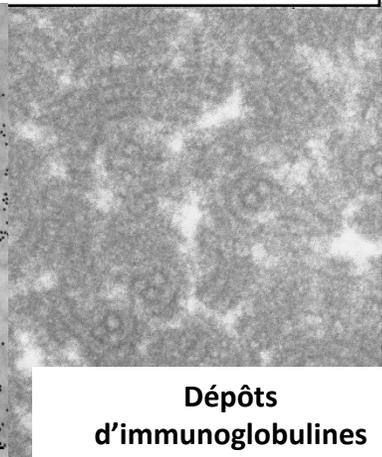
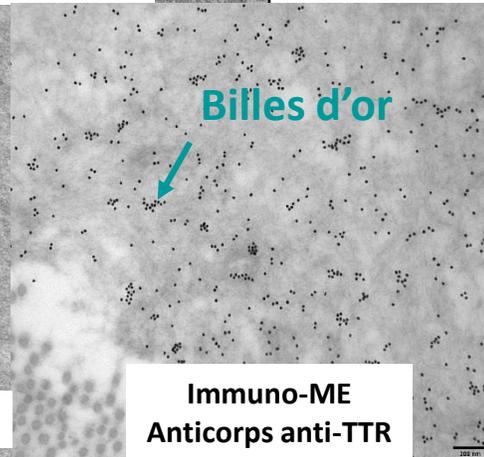
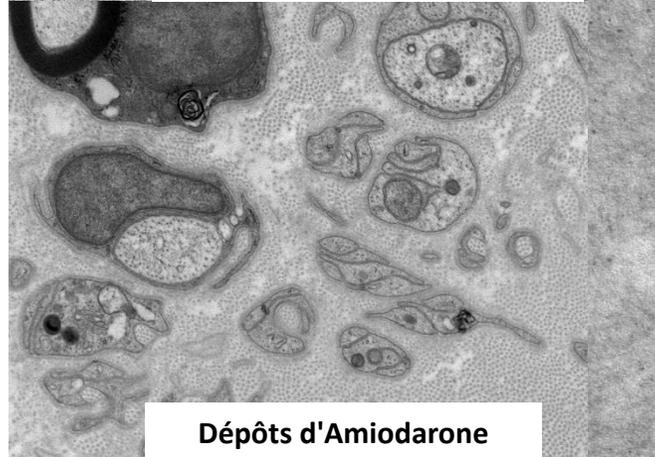
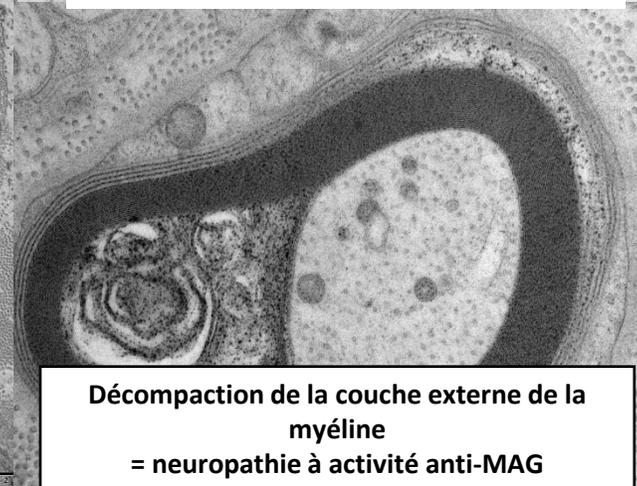
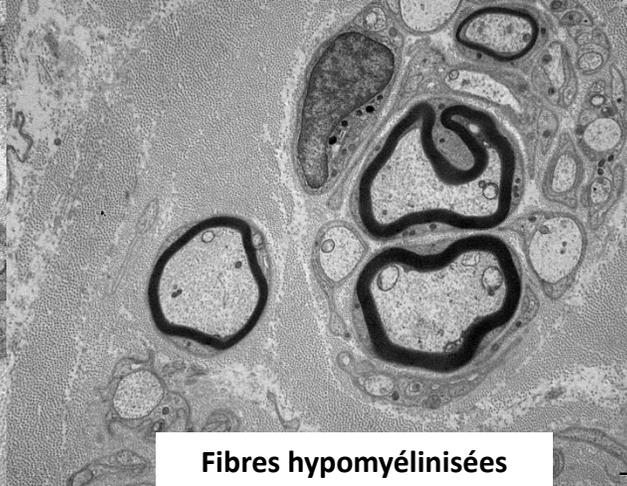
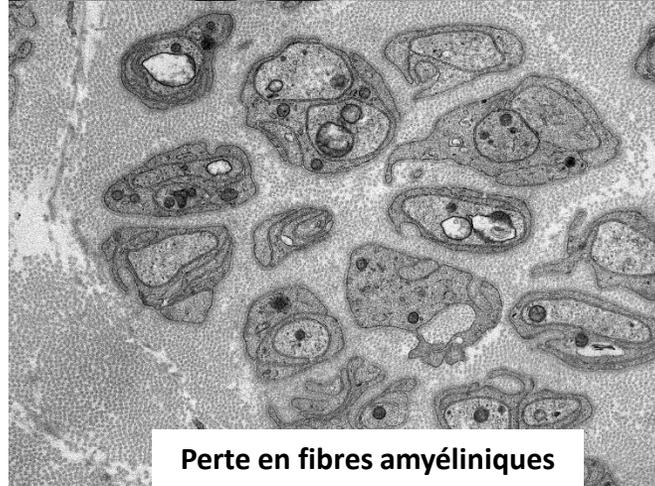
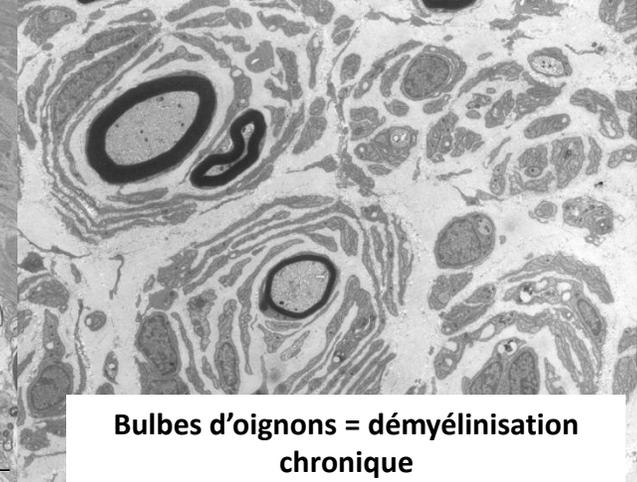
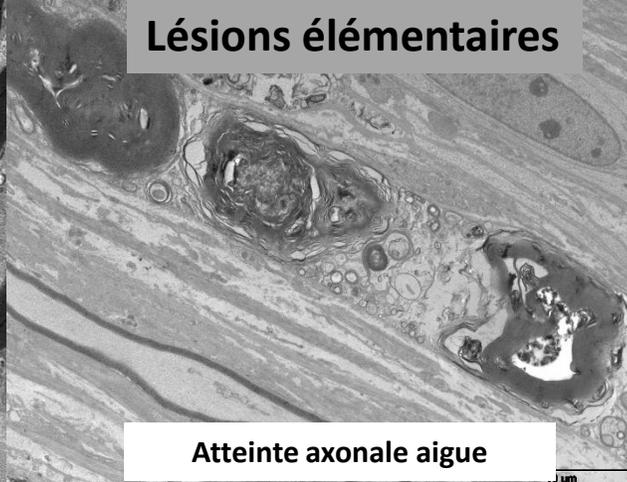
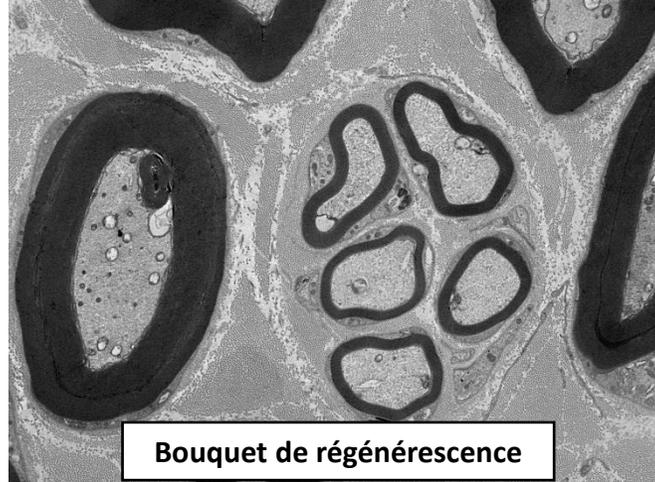
Perte axonale sévère

Lésions élémentaires



Microscopie électronique : nerf normal





Le circuit de la BN

Organigramme Biopsie de Nerf

Réunion conjointe Société Francophone du Nerf Périphérique
Société Française de Neuro-Pathologie, FILNEMUS
Paris, les 16 & 17 octobre 2024

Je souhaite une biopsie
de nerf pour un(e)
patient (e)

Je remplis la fiche
biopsie de nerf

Dans un centre référent



OU

Dans une RCP
Partenaire SFNP

Je présente la fiche
biopsie de nerf pour
validation

Biopsie de nerf validée

Je contacte un
biopsieur
Partenaire SFNP

Le nerf est conditionné
avant d'être envoyé
dans un autre centre ;
une fiche est adressée
au pathologiste

La biopsie est réalisée

Le nerf est
échantillonné ; une
partie est conditionnée
pour envoi dans un
autre centre ; le reste
du nerf sera étudié sur
place selon les
recommandations ;
une fiche est adressée
aux pathologistes

Le nerf est
échantillonné et
conditionné pour être
étudié selon les
recommandations ;
une fiche est adressée
au pathologiste



Fiche RCP Neuropathie périphérique
et demande de biopsie nerveuse ou
neuromusculaire

Service, département, centre de référence :

Médecin référent

Nom : []	Téléphone : []
Hôpital/clinique/ville : []	e-mail : []
Service : []	Date de la RCP : []

Patient	Nom : []	Patient informé de la discussion de son dossier en RCP Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Prénom : []	
	Date de naissance : []	

Antécédents

Diabète Cancer solide Dysimmunité Hémopathie

Si gammopathie IgG IgM IgA kappa lambda Anti-MAG

Autres antécédents et précisions si nécessaire :	[]
--	-----

Traitements (si approprié)	[]
----------------------------	-----

Histoire de la maladie (résumé succinct)

[]

Présentation clinique

Installation

aiguë subaiguë chronique

Ancienneté des premiers symptômes

> 10 ans 5-10 ans 2-5 ans 1-2 ans < 1 an

Évolution actuelle

amélioration stabilité aggravation lente aggravation rapide

Topographie

MI MS MI+MS symétrique asymétrique distale proximale

Forme clinique

sensitive (pure ou prédominance) sensitivomotrice motrice (pure ou prédominance)

Typologie



Fiche RCP Neuropathie périphérique
et demande de biopsie nerveuse ou
neuromusculaire

Service, département, centre de référence :

polyneuropathie polyradiculonévrite neuronopathie mononeuropathie
mononeuropathie multiple radiculopathie plexopathie

Déficit sensitif

absent léger modéré sévère

Déficit moteur

absent léger modéré sévère présence d'un déficit proximal ?

Réflexes

normaux achilléens abolis abolis MI abolis 4 mbres abolis MS autre

Ataxie

absente légère modérée sévère

Autres

dysautonomie tremblement douleurs toux

Résumé ENMG (joindre séparément l'examen complet)

[]

Examens complémentaires réalisés et leurs résultats

[]

Question(s) posée(s) à la RCP

Participants à la RCP

[]	[]
-----	-----

Propositions de la RCP

[]

		Formulaire de demande de biopsie nerveuse ou neuromusculaire
Service, département, centre de référence :		

		Formulaire de demande de biopsie nerveuse ou neuromusculaire
Service, département, centre de référence :		

Médecin référent	
Nom : []	Téléphone : []
Hôpital/clinique/ville : []	e-mail : []
Service : []	Date de la demande : []

Patient	Nom : []	Étiquette
	Prénom : []	
	Date de naissance : []	
	Adresse : []	
	Téléphone : []	
	Patient ambulatoire oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	

Indication de la biopsie discutée en RCP d'amont
 Oui Non
 Si oui, joindre systématiquement la fiche de RCP et les données de l'ENMG

Si dossier non discuté en RCP d'amont (urgence), joindre obligatoirement
 -Histoire de la maladie (résumé succinct) comprenant au moins : ancienneté des symptômes et diagnostics évoqués
 -Résultats complets de l'ENMG

Si approprié, examens complémentaires réalisés et leurs résultats
 []

Un diagnostic particulier a-t-il été évoqué ?
 Aucun Vascularite Lymphome Sarcoidose Amylose PIDC Autre

Site de biopsie souhaité ou discuté en RCP			
Type de biopsie	Site	Côté	
		Droit	Gauche
Neuromusculaire	Nerf fibulaire superficiel		
	+ Muscle court fibulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nerveuse	Nerf sural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nerf radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Autre, à préciser : []	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Check list (répondre obligatoirement à toutes les questions)	
Allergies ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Anesthésiques locaux	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Désinfectants à base d'iode (Bétadine), de chlorexidine (Biseptine, Diaseptyl) ou d'hexamidine (Hexomédine)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Adhésif	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Latex	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Autres	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Traitement par anticoagulant ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si oui, stoppé avant le geste ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Traitement antiagrégant ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Trouble de coagulation connu ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Bilan de coagulation de moins de 2 semaines ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Maladie infectieuse connue (VHB, VHC, VIH, HTLV, COVID, suspicion MCJ). Préciser éventuellement []	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non testé <input type="checkbox"/>

La présente fiche est destinée au préleveur et au neuropathologiste. Elle a été conçue pour être remplie informatiquement directement dans le document (et non à être imprimée et remplie à la main). Merci de votre compréhension.

Conclusions

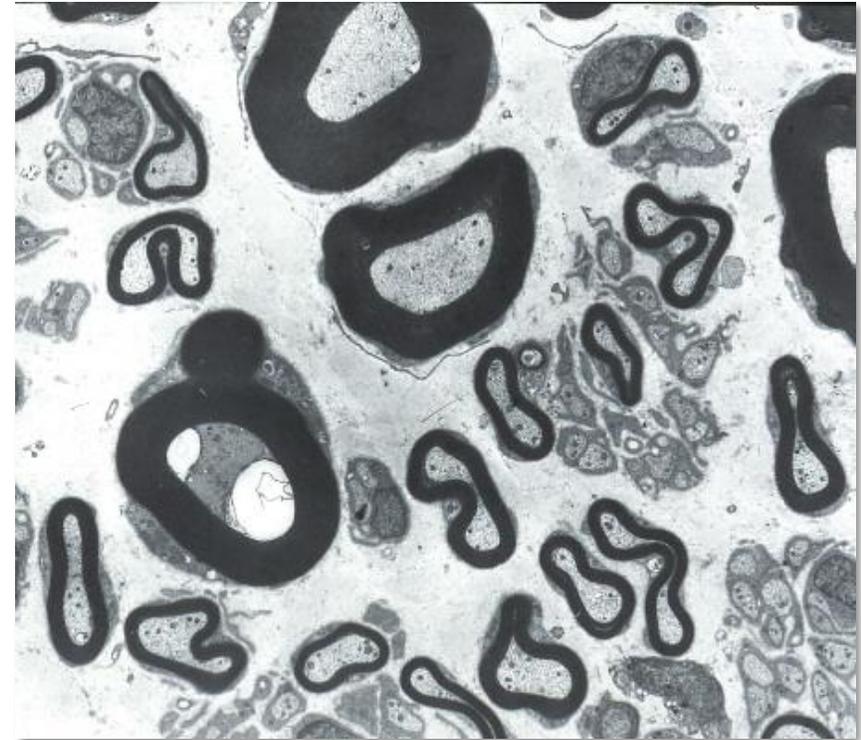
- Examens dont les indications ont diminué, mais gardant un intérêt majeur dans certaines situations (risque de disparition)
- Information du patient (et du prescripteur) +++
- Important de savoir ce qu'on peut attendre de l'examen → bien peser l'indication
- Intégrer l'examen dans la démarche diagnostique
- Confrontation clinique + EMG + biologie + pathologie
 - réunions de concertation
 - centre de référence



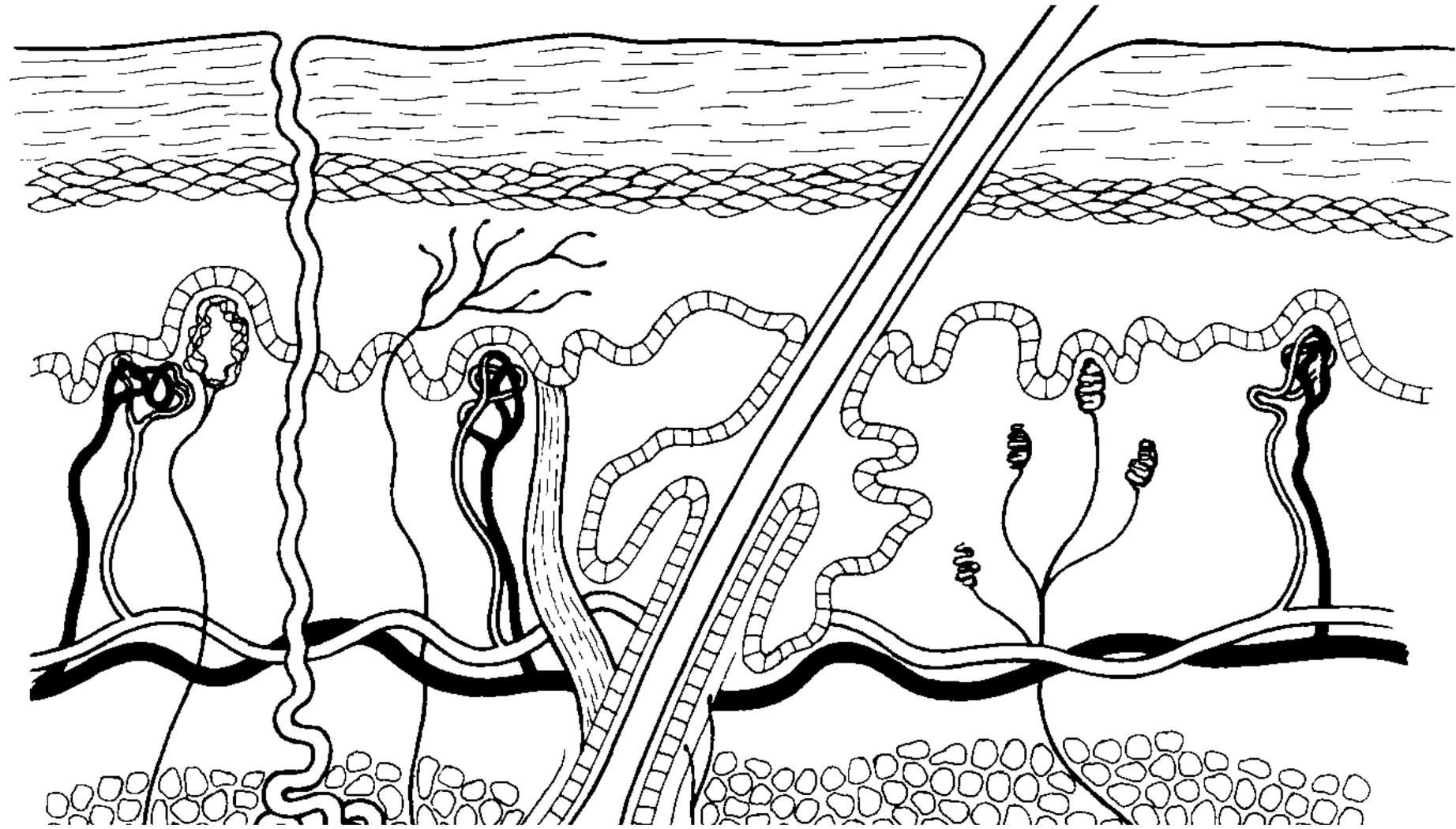
Biopsie cutanée

Différents types de fibres sensibles

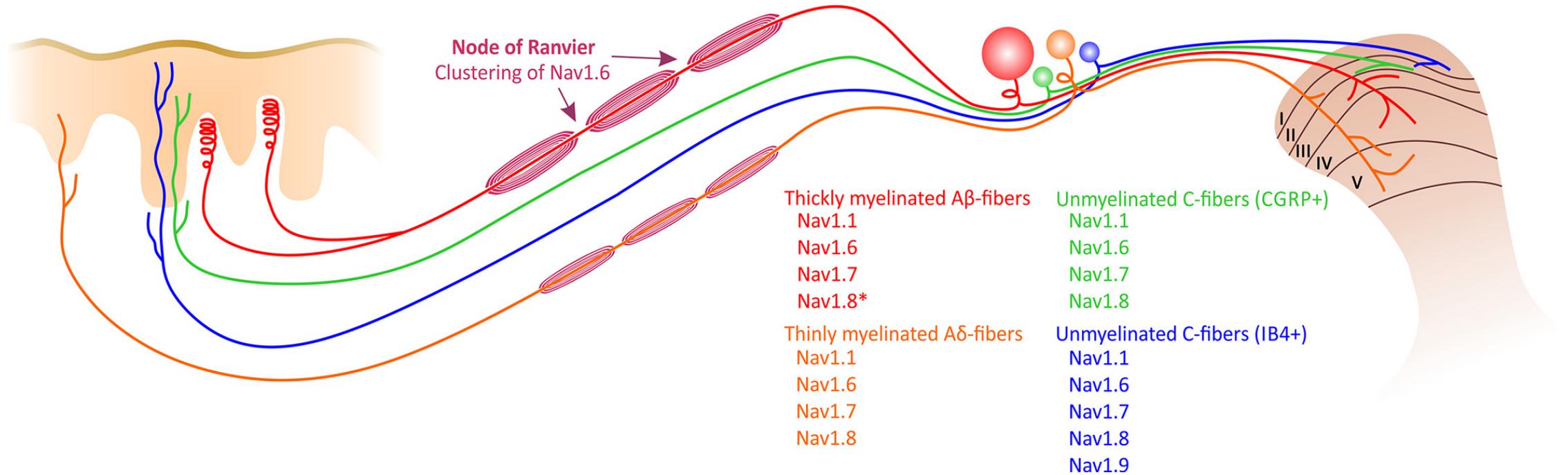
	Diamètre	Vitesse	Sensation
A α	13-30 μ m	80-120 m/s	Proprioception
A β	6-12 μ m	35-75 m/s	Toucher
A δ	1-5 μ m	5-35 m/s	Douleur Température
C <i>Non myélinisées</i>	0,2-1,5 μ m	0,5-2 m/s	Douleur Température



La peau



Neurones sensitifs et petites fibres



Although overabundant and universally distributed, unmyelinated fibers have always eluded morphologists and physiologists, largely because of their almost insignificant size and very modest action potential. For the clinician, unmyelinated-fiber function and disease have often been the object of perplexity, assumption, or straightforward neglect.

**RECOGNITION OF
UNMYELINATED FIBER
DISEASE: MORPHOLOGIC
CRITERIA**

JOSÉ OCHOA, MD, PhD

MUSCLE & NERVE 1:375-387 1978

Concept de neuropathie des petites fibres (NPF)

- Neuropathies sensitives pures (forcément)
- Sémiologie douloureuse au premier plan
 - NB : critères de douleurs neuropathiques
- Topographie distale (ou pas)
 - Pieds brûlants
 - Mais aussi parfois proximal
 - Concept de neuronopathie des petites fibres
- Atteinte possible (mais loin d'être constante) du SNA

Quels moyens pour explorer les petites fibres

	TABLEAU		Explorations des petites fibres	
PEL : potentiels évoqués laser, QST : test sensitif quantifié, RCS : réponse cutanée sympathique.				
	Petites fibres sensibles		Petites fibres autonomes	
Type	Peu myélinisées A δ	Non myélinisées C	Non myélinisées C	
Fonction	Froid, douleur	Chaleur, douleur	Système cardiovasculaire, sudation, fonctions urinaires et digestives, etc.	
Explorations fonctionnelles	PEL	QST	RCS, intervalle RR, Sudoscan	
Explorations structurelles	Biopsie cutanée : densité en fibres nerveuses intra-épidermiques			

+ microscopie cornéenne confocale, microneurographie

Pourquoi

**Comment
poser
l'indication ?**

- D'abord (comme toujours) la clinique
 - Si douleurs d'allure neuropathique
 - Interrogatoire orienté
 - Examen clinique soigneux +++
 - ENMG
- Si ENMG normal
 - Évoquer une NPF
 - Biopsie cutanée ± exploration électrophysiologique
 - Bilan étiologique si NPF confirmée

Critères diagnostiques de la NPF

- **The combination of clinical signs and abnormal QST and/or IENFD findings** can more reliably lead to the diagnosis of small fibre neuropathy than the combination of abnormal QST and IENFD findings in the absence of clinical signs
- Sensory symptoms alone should not be considered a reliable screening feature

Table 2 Negative and positive sensory signs in 141 patients with SFN

	Patients, n (%)	Stimulus
Negative signs		
Total	141	
Pinprick and thermal hypoaesthesia	141 (100)	Disposable needle; cold/warm water tube
Mechanical hypoaesthesia	31 (22)	Cotton ball
Positive signs		
Total	111 (78.7)	
Allodynia		
Mechanical – punctate (static)	69 (62)	Stick or pin
Mechanical (dynamic)	46 (41.4)	Flat tip painter's brush
Thermal	55 (49.5)	Cold/warm water tube
Pressure	66 (59.4)	Gentle finger pressure
Hyperalgesia		
Pinprick hyperalgesia	91 (82)	Disposable needle
Pressure-evoked hyperalgesia	79 (71)	Finger pressure
Aftersensation	88 (79)	

In 111 patients we found both negative and positive signs, whereas 30 patients had only negative signs.

Posons l'indication de la biopsie cutanée (hors recherche)

- Devant des troubles sensitifs et/ou des douleurs dont les caractéristiques évoquent une atteinte neuropathique
- Pas si l'ENMG est franchement anormal
- Pas si les symptômes et signes cliniques sont typiques et qu'une cause est évidente (ex : pieds brûlants chez un diabétique)
- Pas si une autre cause aux symptômes sensitifs est possible ou probable (à rechercher !)

Que voit-on à la biopsie cutanée ?

- Terminaisons nerveuses du SNA (amyéliniques) destinées aux vaisseaux et aux annexes de la peau
- Terminaisons nerveuses (myélinisées ou amyéliniques) des voies de la sensibilité
 - Terminaisons nerveuses libres
 - Mécanorécepteurs C
 - Thermorécepteurs
 - Nocicepteurs
 - Terminaisons nerveuses des complexes de Merkel
 - Terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini

Que ne peut pas montrer la biopsie cutanée ?

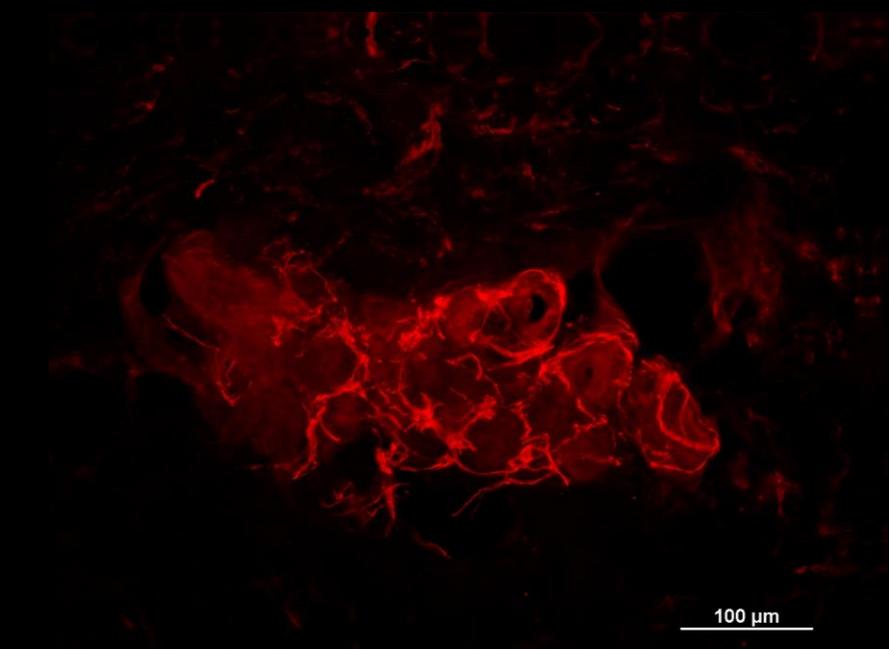
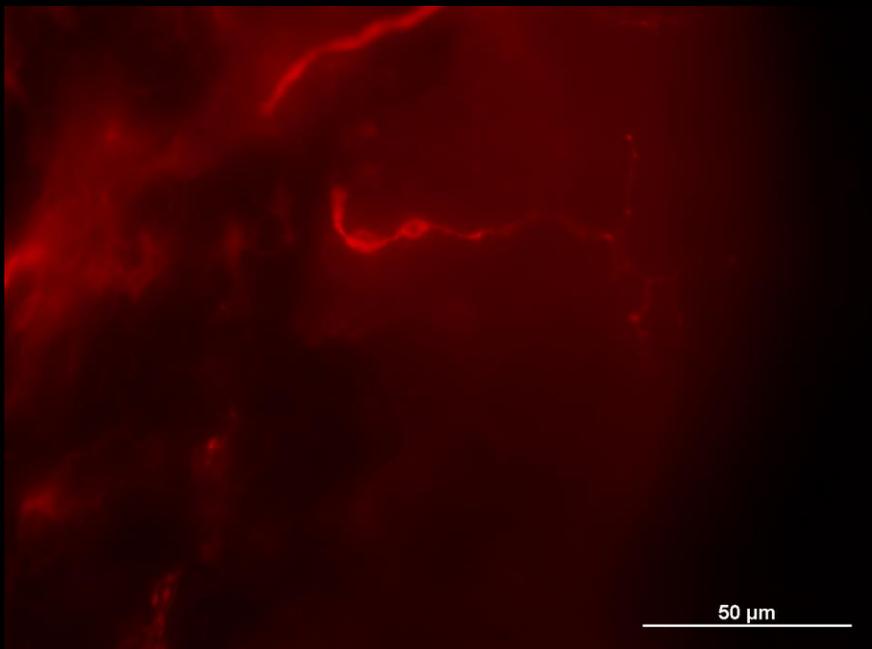
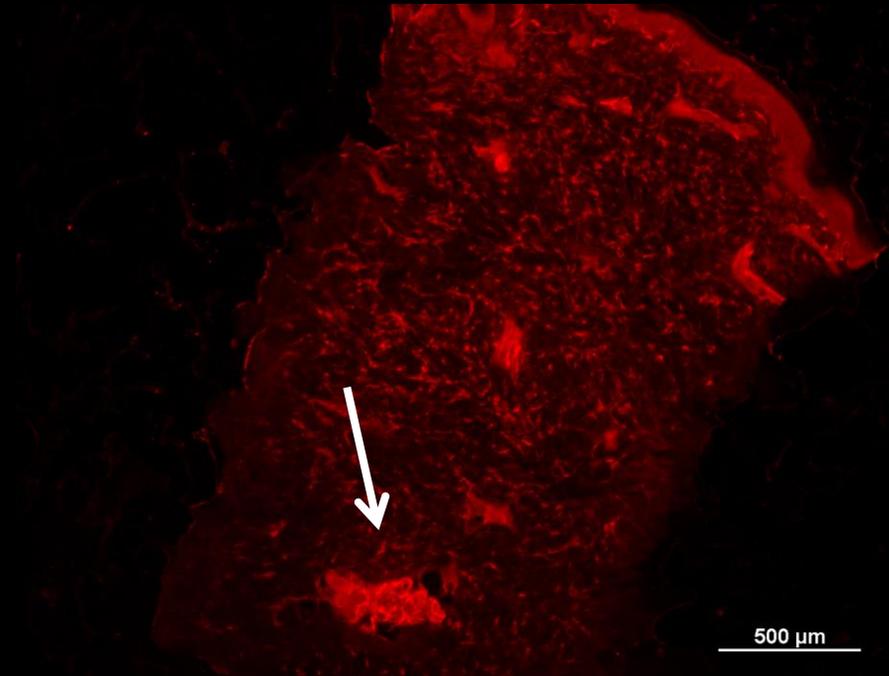
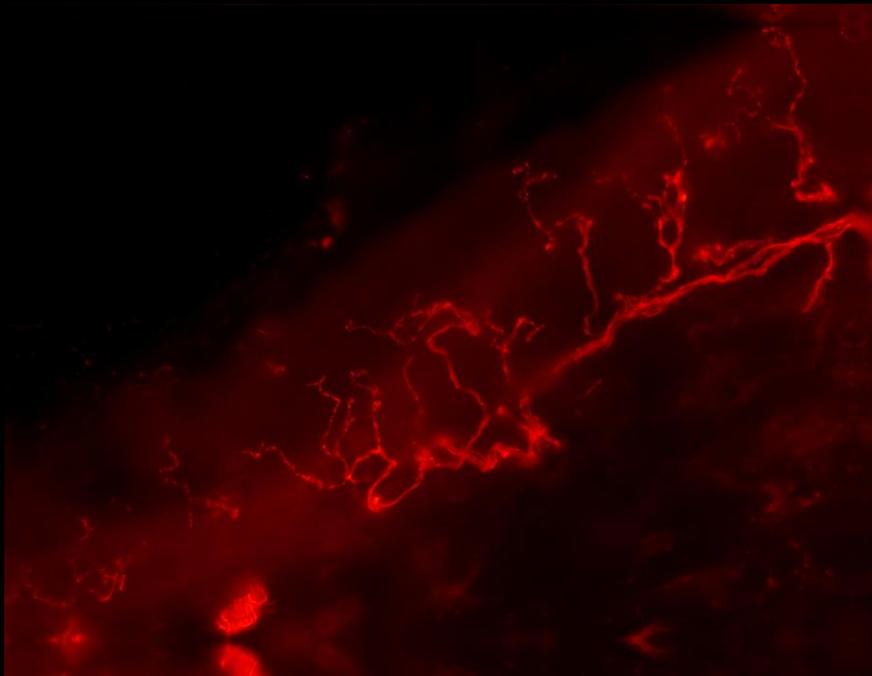
- la douleur !
- L'aspect dynamique de la perte en fibres
 - Sauf en répétant l'examen
- Des anomalies morphologiques fines
- Le fonctionnement des fibres nerveuses sensibles
- Ce qui se passe au-dessus (nerf, ganglion rachidien postérieur...)



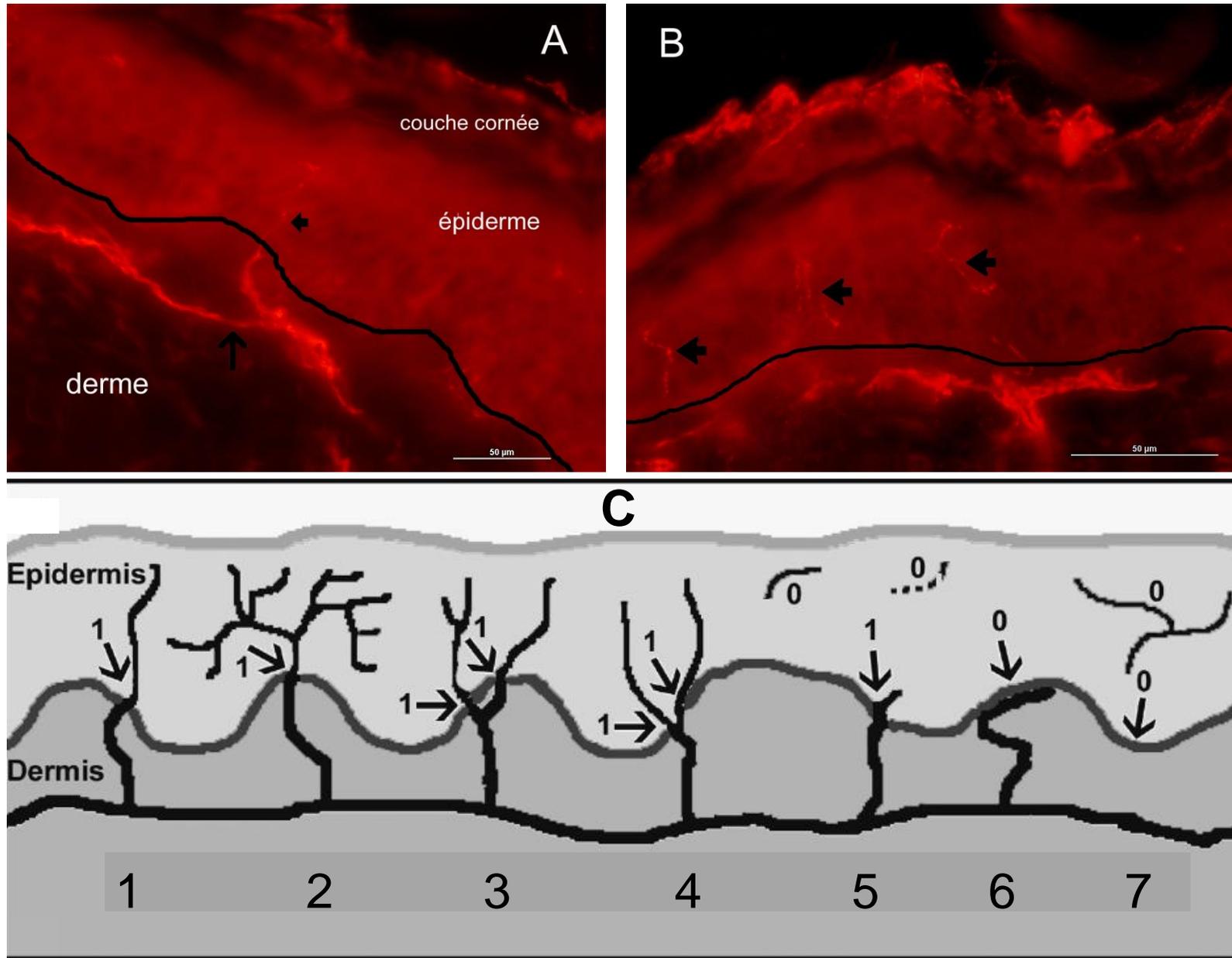
Comment fait-on une biopsie cutanée ?

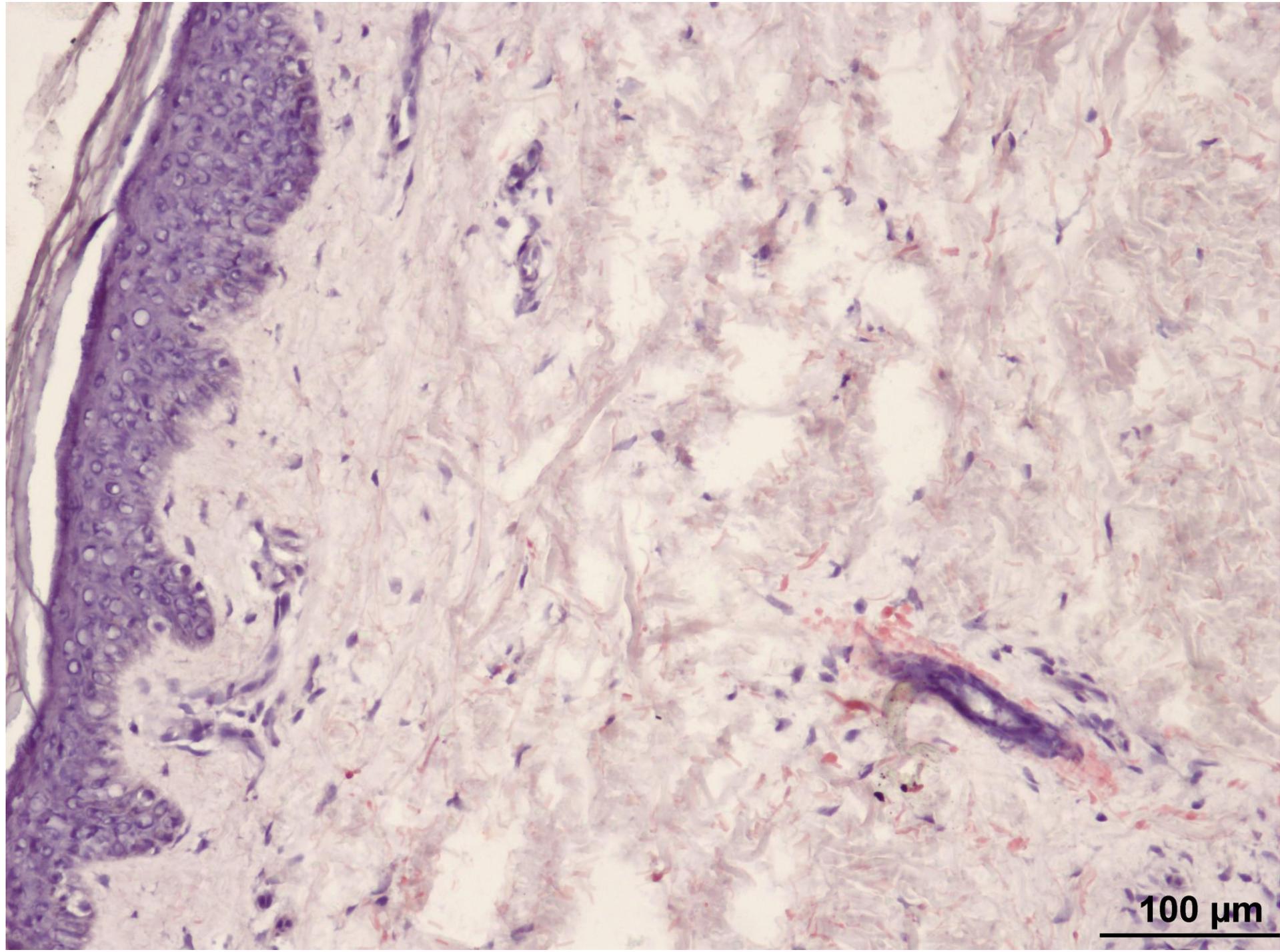


L. Magy, F. Robert, L. Richard, JP. Camdessanché. Biopsie cutanée et neuropathies des petites fibres. Pratique Neurologique – FMC 2012 vol 3(4):296-303



Règles de comptage





100 μ m

**OPEN ACCESS**

Skin biopsy and small fibre neuropathies: facts and thoughts 30 years later

Giuseppe Lauria ,¹ Catharina G Faber,² David R Cornblath³

Reduced IENF in skin biopsy, like many tests, is a finding, not a diagnosis, which in medicine requires at least two clues converging within the clinical context. SFN should not be regarded as an exception.

While skin biopsy for IENF density provides a pathological view of the state of small nociceptive and thermal fibres, the simple reduction of IENF, whatever its degree, when blind to the clinical context makes it impossible to predict symptoms, signs and aetiology of the underlying neuropathic process that could affect DRG nociceptors or their axons.

Conclusions

- Rester clinique !
- Biopsie cutanée parfois faux ami
- La constatation d'une diminution de densité des FNIE ne signifie pas *de facto* qu'il existe une NPF
- Des biomarqueurs arrivent
- Pas d'IgIV !
- Les traitements sont à la traîne...