

# Biopsie du nerf périphérique

J.-M. Vallat, B. Funalot, L. Magy

*La biopsie nerveuse est un geste relativement invasif qui permet, dans de nombreux cas de neuropathies d'étiologie indéterminée, d'affirmer le mécanisme de l'atteinte nerveuse. Les indications sont difficiles à préciser tant les situations cliniques menant à la biopsie nerveuse sont variées. Il est important pour le clinicien qui en fait la demande de connaître dans les grandes lignes les techniques et les résultats attendus, afin de pouvoir au cas par cas décider de l'indication de cet examen. Cet article détaille les lésions élémentaires et les résultats de la biopsie nerveuse dans un grand nombre de pathologies susceptibles d'atteindre le système nerveux périphérique, qu'elles soient acquises ou héréditaires. Dans tous les cas, la biopsie doit être pratiquée en respectant des règles strictes de traitement des prélèvements, indispensables à leur analyse. Il faut également rappeler qu'un échantillon de biopsie nerveuse peut également se conserver pendant des années, et peut être adressé pour analyse à un centre de référence habitué à interpréter cet examen.*

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Biopsie nerveuse ; Système nerveux périphérique ; Vascularite ; Dysglobulinémie ; Infiltrats ; Amylose

## Plan

■ Introduction	1
■ Techniques	2
■ Résultats : lésions microscopiques	2
Fibres nerveuses	2
Tissu interstitiel (épinèvre, périnèvre, endonèvre)	2
■ Résultats : neuropathies acquises	3
Vascularites	3
Causes infectieuses	3
Sarcoidose	3
PIDC	3
Maladies métaboliques	4
Neuropathies toxiques	4
Gammopathie monoclonale et polyneuropathie	4
■ Résultats : neuropathies génétiques	6
CMT forme dominante	6
CMT forme récessive	7
Forme liée à l'X : CMTX	7
Neuropathies congénitales	7
Autres neuropathies génétiques	7
■ Conclusion	8

## ■ Introduction

Bien que seulement quelques patients présentant une neuropathie périphérique relèvent d'une biopsie nerveuse, cet acte peut être indispensable pour affirmer certains diagnostics et/ou préciser un ou des mécanismes lésionnels dont la connaissance peut être indispensable à l'adaptation d'une thérapeutique spécifique. Ses indications précises ne sont pas aisées à définir ; elles sont

décidées au cas par cas, en fonction de critères variés comme l'histoire de la neuropathie, la sévérité du handicap, l'évolution, ainsi que la possibilité supposée de mettre en évidence des modifications caractéristiques, orientant vers une cause éventuellement curable. Au cours des dernières années, les indications de la biopsie nerveuse ont diminué significativement du fait de l'amélioration des techniques neurophysiologiques, de l'accessibilité plus facile à d'autres tissus (comme les glandes salivaires accessoires pour le diagnostic de l'amylose par exemple), et des progrès de la biologie moléculaire.

Dans cette mise au point, nous souhaitons rappeler aux cliniciens les contraintes techniques de préparation du tissu nerveux. De plus, comme la biopsie nerveuse est pratiquée désormais dans peu de centres, beaucoup de cliniciens ne sont probablement pas au courant des résultats qu'il est possible d'en attendre et donc de son intérêt réel.

Des critères variés peuvent aider à décider de réaliser une biopsie nerveuse dans le contexte d'une neuropathie acquise telle qu'une distribution inhabituelle des signes cliniques, la nécessité d'établir un lien entre les manifestations cliniques et une anomalie biologique (par exemple une dysglobulinémie monoclonale), la possibilité de proposer un traitement spécifique éventuellement coûteux et non dénué d'effets secondaires potentiels. Par exemple, il peut être utile de réaliser une biopsie nerveuse pour confirmer le diagnostic d'une forme cliniquement atypique de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Dans le contexte d'une neuropathie héréditaire possible ou suspectée, alors que les tests génétiques les plus accessibles sont négatifs, des modifications ultrastructurales particulières du nerf périphérique peuvent orienter vers des mutations spécifiques de certains gènes<sup>[1-3]</sup>.

Il est aussi important de signaler que des techniques particulières sont utiles ou désormais disponibles pour améliorer la valeur diagnostique de la biopsie nerveuse telles que des investigations moléculaires sur nerf congelé pour détecter la clonalité de cellules

anormales morphologiquement dans un contexte de lymphome malin, des techniques d'immunocytochimie en microscopie électronique, l'intérêt dans certaines indications de réaliser des études ultrastructurales sur des sections longitudinales, etc.

## ■ Techniques

Même aujourd'hui, des neurologues prenant en charge des patients atteints de polyneuropathie ne sont pas toujours parfaitement au courant des techniques disponibles. Des neuropathologistes expérimentés dans ce domaine doivent donc les conseiller en leur indiquant les techniques morphologiques actuelles, ainsi que les résultats qu'ils peuvent en attendre et leurs limites.

N'importe quel nerf sensitif peut être biopsié. Le nerf sural est celui qui est étudié le plus souvent car beaucoup de polyneuropathies sont longueur-dépendantes, si bien que les lésions sont visibles à la partie distale des nerfs; en cas de suspicion de vascularite dont la distribution lésionnelle est multifocale et aléatoire, il peut être utile de combiner dans le même temps une biopsie de nerf et de muscle, raison pour laquelle la biopsie sera réalisée au niveau du nerf musculocutané d'une jambe avec, dans le même temps, prélèvement du muscle adjacent, le court péronier latéral. La branche superficielle du nerf radial peut être biopsiée quand les symptômes prédominent au niveau des membres supérieurs. Dans des conditions particulières, en cas de lésions focales, la biopsie nerveuse peut être guidée par l'imagerie, ce sera le cas aussi lorsque le processus pathologique concerne plus spécifiquement un plexus ou une racine nerveuse<sup>[4]</sup>.

Il existe dans la littérature peu d'études qui ont rapporté le type et l'incidence des complications de la biopsie nerveuse. Dyck et al. (2005) ont signalé qu'environ 60% des patients n'avaient aucun symptôme fonctionnel après la biopsie nerveuse, alors que 30% souffraient d'anomalies subjectives et objectives qui habituellement, disparaissaient avec le temps<sup>[1]</sup>.

Il est impératif d'avoir la possibilité d'utiliser toutes les techniques suivantes ([www.unilim.fr/neurolim](http://www.unilim.fr/neurolim)), les fragments de nerf et de muscle devant être préparés avec soin immédiatement dans la salle d'opération dès que les prélèvements sont réalisés, par un technicien formé spécifiquement. Les fragments nerveux sont toujours divisés en trois: le premier est mis dans du formol, puis inclus en paraffine pour étudier le tissu interstitiel. Le deuxième est fixé dans du glutaraldéhyde à 2,5% dans le tampon sodium cacodylate à 0,05 M pendant une heure, post-fixé dans du tétroxyde d'osmium à 1%, puis inclus dans de la résine comme l'épon, ainsi que dans du «LR white» pour une étude immunocytochimique en microscopie électronique si nécessaire. Des sections semifines transversales sont alors réalisées, colorées par le bleu de toluidine et examinées en microscopie optique. Des sections ultrafines sont colorées avec de l'acétate d'uranyl et du citrate de plomb pour l'examen en microscopie électronique qui est habituellement réalisé sur des sections transversales; des sections longitudinales peuvent être nécessaires pour étudier des structures comme les nœuds de Ranvier et les mitochondries intraxonales. La densité des fibres myélinisées est déterminée sur les coupes semifines alors que celle des fibres amyéliniques sur les coupes ultrafines.

Une dissociation des fibres nerveuses (teasing) peut être réalisée pour préciser le pourcentage des lésions axonales et démyélinisantes selon la classification de Dyck. Le troisième fragment est congelé pour des études en immunofluorescence et éventuellement biochimiques.

Ces prélèvements correctement préparés peuvent éventuellement être envoyés par courrier à des laboratoires spécialisés. Comme il est difficile d'envoyer des fragments congelés, l'étude immunocytochimique parfois nécessaire peut être réalisée en microscopie électronique au lieu de l'immunofluorescence.

Ces dernières années a été souligné l'intérêt de la biopsie cutanée pour l'étude des fibres intraépidermiques de petite taille, en particulier dans le contexte d'une neuropathie douloureuse et/ou

avec atteinte du système nerveux autonome; néanmoins, cet examen ne peut être utile au diagnostic du mécanisme ou étiologique d'une polyneuropathie.

## ■ Résultats : lésions microscopiques

### Fibres nerveuses

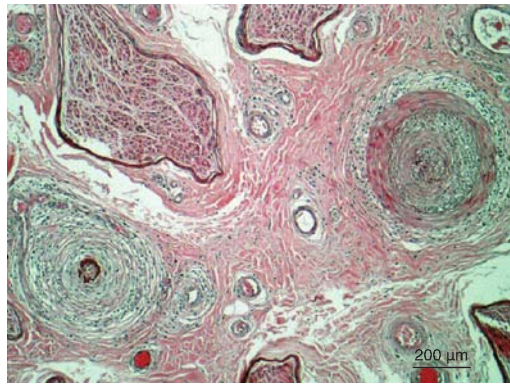
Plusieurs types d'artefacts doivent être connus pour éviter des erreurs d'interprétation; ils peuvent résulter de la technique de la biopsie (compression, étirement du fragment nerveux), d'une fixation inadéquate, d'une osmolarité anormale des fixateurs, d'une congélation insuffisante, d'une inclusion ne respectant pas une orientation parfaite des prélèvements, etc.

- Les lésions axonales aiguës sont caractérisées par la présence de nombreux ovoïdes alignés, constitués par des débris myéliniques et axonaux. L'atteinte chronique se traduit surtout par une raréfaction généralisée et sévère des fibres nerveuses, parfois associée au développement de petits regroupements de trois ou quatre axones en voie de régénérescence, certains étant en cours de remyélinisation: il s'agit des bouquets de régénérescence. Parfois, la raréfaction axonale est très sévère sans aucun signe de régénérescence. La perte axonale est constante au cours de toute neuropathie chronique. Qu'il s'agisse de polyneuropathies acquises ou héréditaires, les lésions démyélinisantes peuvent être masquées ou discrètes, alors que le processus de démyélinisation est responsable de la perte axonale. Dans de telles conditions, la perte significative des grandes fibres myélinisées explique les constatations électrophysiologiques suggérant une atteinte axonale. En revanche, la perte des petites fibres myélinisées et des fibres amyéliniques sans atteinte significative des grandes fibres myélinisées, ne pourra être détectée que par la biopsie nerveuse, l'examen électrophysiologique classique n'enregistrant que les grosses fibres. Comme nous le discuterons plus tard, des lésions caractéristiques telles que des axones géants, des anomalies mitochondriales suggestives de certaines maladies spécifiques, ne justifient pas toujours une biopsie nerveuse qui peut néanmoins être utile dans certaines conditions pour penser à ces diagnostics.

- La démyélinisation est caractérisée par la présence de fibres dont les gaines de myéline ont disparu ou sont en cours de régénérescence. Les gaines myéliniques sont alors trop fines par rapport au diamètre axonal. Cet aspect est facilement détecté sur les fibres dissociées, technique qui permet aussi de détecter des lésions comme les *tomacule*, les proliférations myéliniques aberrantes et les axones géants. L'examen en microscopie électronique peut détecter des lésions spécifiques comme des anomalies de la compaction myélinique induite par exemple par une dysglobulinémie monoclonale ou une mutation du gène *MPZ*. Une démyélinisation induite par des macrophages est confirmée quand un cytoplasme schwannien est envahi par un histiocyte dont certains processus cytoplasmiques dissocient et détruisent les lamelles myéliniques en respectant l'axone. Des anomalies enzymatiques ou des agents toxiques induisent parfois une accumulation anormale de débris lipidiques dont l'aspect ultrastructural peut être évocateur de tel ou tel toxique, que ce soit au niveau des cytoplasmes schwanniens, des capillaires endoneuraux, des cellules péri-neurales, etc.

### Tissu interstitiel (épinèvre, périnèvre, endonèvre)

Les artérioles de calibre variable et les capillaires endoneuraux seront étudiés à la recherche de lésions inflammatoires, d'une nécrose des parois vasculaires, d'une microangiopathie. Une prolifération anormale du tissu conjonctif interstitiel ainsi qu'un éventuel œdème endoneural sont recherchés, mais toujours difficiles à quantifier. Des dépôts anormaux pourront être détectés dans certaines circonstances, ce qui pourra nécessiter l'utilisation de techniques immunocytochimiques optiques et de microscopie électronique.



**Figure 1.** Coupe en paraffine, section transversale, coloration hématoxyline-éosine. Deux lésions de vascularite nécrosante à des âges différents dans l'épinièvre.

## ■ Résultats : neuropathies acquises

### Vascularites

Les vascularites entraînent habituellement des lésions multi-systémiques, mais parfois peuvent être localisées uniquement au niveau des nerfs périphériques. Les lésions comprennent habituellement des infiltrats mononucléés transmuraux et péri-vasculaires, concernant généralement les vaisseaux de l'épinièvre, qui, lorsqu'ils s'associent à de la nécrose fibrinoïde, justifient l'appellation de vascularites nécrosantes (Fig. 1). L'affirmation de ce diagnostic a des implications thérapeutiques spécifiques. Du fait que le nerf musculocutané est presque toujours touché, il est habituel de proposer une biopsie combinée du nerf musculocutané et du muscle court-péronier latéral qui lui est adjacent. Néanmoins, l'efficacité réelle de cette biopsie combinée n'a jamais été validée par une étude prospective randomisée.

La périartérite noueuse concerne les artérioles de moyen calibre, la polyangéite microscopique intéresse les petites artérioles et parfois aussi celles de calibre moyen. La maladie de Churg-Strauss combine asthme et hyperéosinophilie qui est retrouvée au niveau des lésions de vascularite. Plusieurs collagénoses peuvent être responsables de vascularite intraneurale comme le lupus érythémateux aigu disséminé et la polyarthrite rhumatoïde, responsables de mononeuropathies multiples apparaissant souvent après des années d'évolution. Dans toutes ces maladies, les lésions des fibres myélinisées et amyéliniques sont axonales, diffuses le plus souvent, mais peuvent parfois avoir une distribution de type vasculaire. En cas d'examen négatif dans de tels contextes, il peut être nécessaire de recouper de façon sériée les fragments musculaires et nerveux à la recherche des lésions caractéristiques de vascularite qui par définition sont segmentaires.

### Causes infectieuses

Dans de tels contextes, la biopsie nerveuse est rarement indispensable, mais, dans quelques cas, la neuropathie apparaissant isolée, cette technique peut révéler et confirmer l'infection, conduisant donc à une thérapeutique spécifique.

### Maladie de Lyme (ménioradiculonévrite à tique)

Cette pathologie se caractérise par l'association d'infiltrats péri-vasculaires inhabituellement fréquents, sans modification des parois des vaisseaux, associés à une atteinte axonale aiguë.

### Sida

Une neuropathie de type syndrome de Guillain-Barré ou polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique peuvent révéler l'affection et survenir donc de façon précoce. Les atteintes de type mononeuropathie multiple sont habituellement liées à des vascularites nécrosantes identiques à celles sus-décrites. Les polyneuropathies sensitives sont habituellement axonales non inflammatoires et parfois difficiles à distinguer des neuropathies induites par les chimiothérapies. Les atteintes neuropathiques survenant en phase terminale en rapport avec des polyradiculonévrites ou des lésions de la queue de cheval sont souvent liées à une infection par le cytomégalovirus qui a pu être identifiée sur certains prélèvements autopsiques<sup>[5]</sup>.

### Lèpre

La biopsie nerveuse permet d'affirmer ce diagnostic lorsqu'il est méconnu par ailleurs, souvent chez un sujet dont on a oublié ou ignoré un séjour en pays endémique des années avant l'apparition des premiers signes de neuropathie. Les lésions de la forme lépromateuse ou multibacillaire se caractérisent par une atteinte axonale associée à une disposition en « globi » des bacilles de Hansen, qui se trouvent dans toutes les cellules du nerf : cellules de Schwann, cellules endothéliales, cellules périneurales, ainsi que dans de nombreux macrophages. La forme tuberculoïde se caractérise par des granulomes contenant de nombreux histiocytes et quelques cellules géantes. Il n'y a habituellement pas de nécrose caséuse et, dans cette forme, la présence de bacilles de Hansen est très rare.

### Sarcoïdose

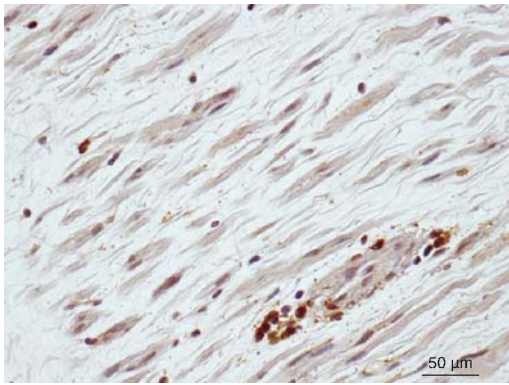
Selon le contexte, il peut s'agir d'une lésion intraneurale isolée, ce qui est exceptionnel, ou qui est suspectée dans le cadre d'une pathologie plus diffuse. Dans tous les cas, le granulome caractéristique non caséux est habituellement détecté dans l'épinièvre. Le plus souvent, les lésions nerveuses sont axonales, plus exceptionnellement démyélinisantes<sup>[6-8]</sup>.

### PIDC

S'il s'agit d'une polyneuropathie pour laquelle des critères cliniques et électrophysiologiques typiques tels qu'ils ont été définis par les critères consensuels d'experts de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) et de la Peripheral Nerve Society (PNS), il n'y a pas d'indication à la biopsie nerveuse. Néanmoins, lorsqu'il s'agit d'une forme atypique, par exemple présentant des critères axonaux lors de l'examen électrophysiologique, mais avec quelques signes démyélinisants associés, la stratégie diagnostique et l'indication de la biopsie nerveuse ont été discutées par un groupe de neurologues français en 2008 (French CIDP Study Group)<sup>[9]</sup>.

Parfois quelques cellules T de distribution périvasculaire peuvent être observées sur les coupes en paraffine (Fig. 2), alors que quelques macrophages sont disséminés de façon diffuse au sein de l'endonevrie<sup>[10]</sup>. Selon les critères pathologiques diagnostiques en faveur d'une PIDC de l'American Academy of Neurology (1991) qui sont encore utilisés, plus de cinq fibres démyélinisées doivent être détectées. Il est parfois possible de voir sur les coupes semi-fines, à faible grossissement, une distribution hétérogène des lésions démyélinisantes-remyélinisantes entre les différents fascicules et à l'intérieur d'un même fascicule, ce qui confirme la distribution multifocale au hasard des lésions. Les aspects de démyélinisation-remyélinisation avec des gaines de myéline trop fines par rapport au diamètre axonal, sont confirmés par les études de fibres dissociées et en microscopie électronique, cette technique permettant en plus de bien visualiser des proliférations schwanniennes en bulbe d'oignon composées de fragments cytoplasmiques allongés de cellules de Schwann disposés concentriquement autour d'axones plus ou moins démyélinisés (Fig. 3). Des aspects de destruction de myéline par des macrophages, comme nous l'avons mentionné précédemment, sont parfois rencontrés ainsi que des débris myéliniques dans des macrophages





**Figure 2.** Coupe en paraffine, section longitudinale. Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. Quelques cellules mononucléées de type lymphocyte T sont marquées par l'anti-CD45.



**Figure 3.** Micrographie électronique, section transversale. Prolifération schwannienne en bulbes d'oignon autour d'une fibre en voie de remyélinisation. Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique.

disséminés dans l'endonèvre. Une perte axonale est constante, cette raréfaction apparaissant à un rythme variable. Dans presque tous les cas s'y associent des bouquets de régénérescence qui attestent d'une tentative souvent inefficace de réparation. De tels aspects lésionnels sont communs aux formes de PIDC avec ou sans maladie générale associée. Une biopsie nerveuse doit être discutée au cas par cas, afin de ne pas méconnaître des formes atypiques éventuellement curables, comme certains patients dont les nerfs, du fait de la sévérité de la neuropathie sont devenus inexcitables.

### Maladies métaboliques

La biopsie nerveuse n'est pas indiquée dans les formes habituelles de neuropathie diabétique ou associée à une insuffisance rénale ou d'origine nutritionnelle. Les lésions sont axonales, non spécifiques et selon les cas aiguës, subaiguës ou chroniques. Au cours du diabète, des modifications caractéristiques d'une microangiopathie des capillaires endoneuraux sont souvent visibles, la signification physiopathologique de ces aspects n'est pas clairement établie.

Une PIDC peut survenir chez des sujets diabétiques et cette éventualité a été ces dernières années très discutée devant une neuropathie démyélinisante survenant dans ce contexte dysmétabolique; néanmoins, récemment, Laughlin et al. (2009) ont discuté la réalité d'un lien significatif entre ces deux processus pathologiques<sup>[11]</sup>.

### Neuropathies toxiques

La biopsie nerveuse ne s'avèrera utile que dans quelques situations particulières.

#### Médicaments

Il arrive que soit découverte de façon fortuite, l'accumulation de matériel lipidique anormal, polymorphe, dans les cellules de Schwann, les cellules endothéliales, les cellules périneurales, attestant d'une surcharge anormale, qui peut être en rapport avec la prise chronique et excessive d'amiodarone ou de chloroquine. Chez un sujet présentant une polyneuropathie, la découverte de tels aspects doit conduire à l'arrêt de ces médicaments.

La plupart des autres médicaments neurotoxiques entraînent des atteintes axonales aspécifiques qui peuvent être difficiles à distinguer des lésions induites par la maladie pour laquelle elles ont été prescrites, comme par exemple le sida (cf. supra).

#### Agents industriels

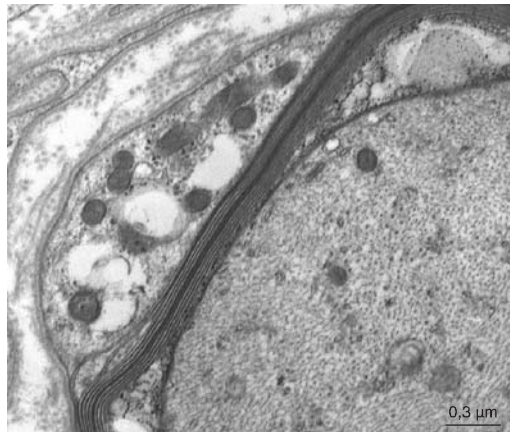
Dans un contexte de suspicion de maladie professionnelle ou d'abus de drogues (n-hexane, acrylamide, etc.), il est utile de savoir que l'apparition d'une polyneuropathie est en rapport avec des lésions axonales particulières caractérisées par des dilatations axonales en rapport avec une prolifération très dense de filaments de 9 ou 10 nm, bien visualisés par l'examen en microscopie électronique.

### Gammopathie monoclonale et polyneuropathie

Un lien direct entre la polyneuropathie et la dysglobulinémie doit être discuté. L'examen microscopique peut être très important chez des patients sous chimiothérapie susceptible d'être neurotoxique; dans de tels cas, les données cliniques et électrophysiologiques ne peuvent être discriminantes entre une neuropathie induite par les médicaments et d'autres mécanismes. Attribuer à tort la neuropathie à la chimiothérapie peut retarder la décision d'une biopsie.

#### Infiltration de la gaine myélinique par la dysglobulinémie

- Gammopathie immunoglobuline M (IgM) : si le niveau des anticorps *anti-myéline associated glycoprotein* (anti-MAG) est élevé (supérieur à 8 000 BTU), la biopsie nerveuse n'est pas justifiée. Les données cliniques et électrophysiologiques combinées à une étude du sérum du malade en immunofluorescence indirecte, sur un nerf humain normal peuvent suffire à démontrer le lien entre la neuropathie et la dysglobulinémie. Néanmoins, nous avons observé quelques cas discordants à savoir que le taux d'anticorps anti-MAG par les techniques utilisées peut être bas alors que l'immunofluorescence indirecte est positive. Dans de tels cas, la biopsie nerveuse peut être discutée et visualisera des dépôts annulaires d'IgM autour de quelques fibres myélinisées. En microscopie électronique, des élargissements spécifiques, réguliers, des lamelles myéliniques confirment la présence des anticorps anti-MAG (Fig. 4). Nous avons pu aussi détecter de telles anomalies ultrastructurales chez quelques patients dont la dysglobulinémie n'est apparue dans le sérum que secondairement; dans de tels cas, la biopsie nerveuse a permis d'expliquer le lien entre la neuropathie et l'IgM avant que n'apparaissent les perturbations sériques. Par ailleurs, ont été rapportées des associations exceptionnelles avec ces élargissements tels que des dépôts d'amylose, des dépôts endoneuraux d'immunoglobuline, des cellules lymphomateuses, toutes lésions qui ne peuvent être mises en évidence que par la



**Figure 4.** Microscopie électronique, section transversale. Élargissements des lamelles myéliniques par une immunoglobuline monoclonale avec activité anti-myéline-associated-glycoprotein (anti-MAG).

biopsie nerveuse. Enfin, si les anticorps anti-MAG sont négatifs, l'association d'une polyneuropathie démyélinisante et d'une IgM monoclonale doit faire envisager le diagnostic de PIDC comme nous le discuterons ultérieurement.

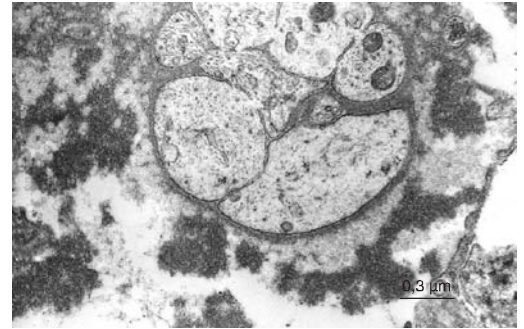
- **Gammopathie IgG ou IgA:** dans quelques cas, l'immunofluorescence directe avec les anticorps spécifiques met en évidence des anneaux fluorescents autour des fibres myélinisées<sup>[12,13]</sup>. En microscopie électronique, de tels élargissements sont comparables avec ceux sus-décrits (IgM). Des techniques immunocytochimiques ultrastructurales confirmeront la présence de dépôts de protéines anormales au niveau de ces lésions myéliniques. La constatation de ces anomalies morphologiques, uniquement détectables à la biopsie nerveuse, conduira en cas d'aggravation de la neuropathie et/ou de l'hémopathie, à instaurer une chimiothérapie spécifique et parfois une greffe de moelle autologue, ce qui peut induire une amélioration de la polyneuropathie et de l'hémopathie. Des associations lésionnelles sont possibles à savoir que chez de tels patients, on peut observer des dépôts d'immunoglobuline dans l'espace endoneural, donc entre les cellules de Schwann.

### Dépôts endoneuraux

Seule de nouveau, la biopsie nerveuse permettra de visualiser des dépôts d'immunoglobuline ou de substance amyloïde dans le tissu interstitiel endoneural<sup>[14,15]</sup>.

En fonction de leur taille, ces dépôts d'immunoglobuline pourront être détectés soit par l'immunofluorescence sur des coupes congelées, soit par l'immunocytochimie ultrastructurale s'ils sont très petits, en utilisant dans tous les cas les anticorps spécifiques. Ultrastructuralement, ces dépôts ont souvent des aspects caractéristiques (Fig. 5): digitiforme, fibrillaire, tubulaire, mais parfois ils n'ont aucune structure bien définie et l'immunocytochimie sera indispensable pour préciser qu'il s'agit bien de dépôts d'immunoglobuline. Une cryoprotéinémie doit toujours être recherchée; si elle est présente, elle sera fixée spécifiquement à partir du sang du patient pour un examen en microscopie électronique et une comparaison avec les dépôts endoneuraux susmentionnés.

Les dépôts d'amylose sont multifocaux, si bien qu'il faut, en cas de forte suspicion, recouper les blocs, lors d'un premier examen négatif. De toute façon, un examen négatif ne permet pas d'exclure ce diagnostic avec certitude. Sur des sections de blocs inclus en paraffine, les dépôts amyloïdes sont grossièrement arrondis, éparpillés dans l'endonevrie et parfois adjacents aux parois de capillaires endoneuraux. L'amylose AL résulte de la transformation d'une chaîne légère d'immunoglobulines et



**Figure 5.** Microscopie électronique. Section transversale. Multiples dépôts d'immunoglobulines M dans l'endonevrie (neuropathie au cours d'une maladie de Waldenström).

peut être identifiée sur du matériel congelé avec un anticorps spécifique. Ces dépôts sont colorés spécifiquement par le rouge Congo et la thioflavine. À l'examen en microscopie électronique, l'amylose est extracellulaire et composée de faisceaux de filaments de 7 à 10 nm de diamètre, distribués dans tous les plans de l'espace. Ils sont souvent en contact direct et intime avec les membranes basales des vaisseaux et des cellules de Schwann. La sévérité des lésions des fibres myélinisées et amyéliniques est très habituelle et particulière à l'amylose qu'elle ait une origine génétique ou dysimmune. La sévérité de l'intensité de la raréfaction des fibres amyéliniques est caractéristique, si bien que des cellules de Schwann sont réduites à des empilements de cytoplasmes, doit toujours faire rechercher des dépôts amyloïdes par ailleurs. Dans cette maladie systémique, d'autres biopsies non invasives doivent être utilisées en premier comme celles du tissu graisseux sous-cutané, des glandes salivaires, du rectum, qui sont habituellement sensibles. La biopsie nerveuse ne sera utilisée que lorsque les autres biopsies sont négatives<sup>[16]</sup>. La sensibilité de la biopsie nerveuse est estimée dans ce contexte à 85 %<sup>[17]</sup>.

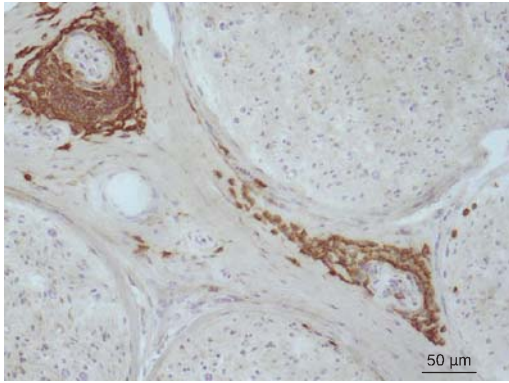
Même en association avec une IgG monoclonale, qui peut être une coïncidence, il est toujours recommandé de chercher systématiquement une mutation transthyrétine (TTR)<sup>[18]</sup>. L'étude immunocytochimique permettra de différencier l'amylose en rapport avec des dépôts de chaînes légères de celle liée à une mutation TTR; bien évidemment, reconnaître une mutation TTR a d'importantes implications génétiques.

### Infiltrats de lymphocytes T ou B

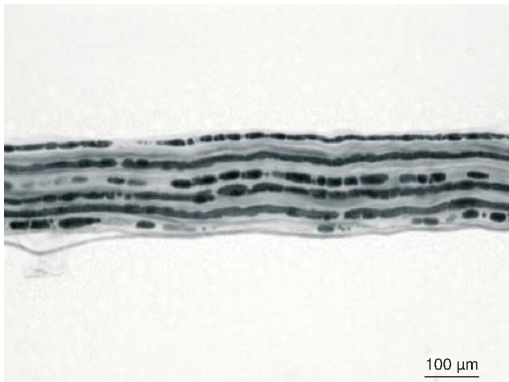
Ces cellules malignes sont mises en évidence habituellement sur les coupes incluses en paraffine et leur type spécifique caractérisé par l'examen immunocytochimique d'un bloc congelé. Comme il s'agit de lésions multifocales, ils ne seront parfois pas repérés sur certaines sections. Dans quelques cas, la neuropathie apparaît dans le contexte d'une hémopathie maligne type lymphome ou leucémie connue<sup>[19]</sup> ou parfois d'une gammopathie monoclonale; dans de tels cas, la biopsie pourra déterminer si elle est en rapport avec des dépôts d'immunoglobuline ou la présence de cellules lymphomateuses (Fig. 6) ou une combinaison des deux types lésionnels. En cas d'infiltration cellulaire, la détection d'une clonalité cellulaire pourra être très utile pour confirmer l'infiltration lymphomateuse. Les techniques de *polymerase chain reaction* (PCR) utilisées nécessitent de faibles taux d'acide désoxyribonucléique (ADN) et ont une bonne sensibilité pour détecter une clonalité<sup>[20]</sup>. Il a été exceptionnellement décrit des lymphomes intravasculaires dans les lumières des artérioles de biopsies nerveuses et musculaires<sup>[21]</sup>.

### Syndrôme POEMS

L'abréviation anglaise POEMS, *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes*, signifie «polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine



**Figure 6.** Coupe en congélation, hématoxyne-éosine, section transversale. Neuropathie au cours d'un lymphome B. Les lymphocytes B sont spécifiquement marqués par un anti-CD20.



**Figure 7.** Teasing. Nombreuses lésions axonales au cours d'un syndrome *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes* (POEMS).

monoclonale et modifications cutanées». Dans la plupart des cas, le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est anormalement élevé dans le sérum. Néanmoins, ce diagnostic peut ne pas avoir été évoqué car le tableau clinique est très souvent incomplet ou non reconnu, ou la gammopathie monoclonale non découverte. Dans de tels cas, la biopsie nerveuse peut être très utile. Les études immunocytochimiques spécifiques des fibres myélinisées et de l'endonèvre sont négatives, mais la microscopie électronique objective des anomalies très particulières de la compaction myélinique qui sont caractéristiques de cette maladie et peuvent être visibles dans 1 % à 7 % des fibres myélinisées dans 80 % des cas de POEMS [22]. Ces anomalies myéliniques correspondent à une non-compaction d'une portion du mésaxone et sont visibles sur une partie de la circonférence de l'axone ou sur toute sa circonférence souvent au niveau de trois ou quatre lamelles consécutives. Elles sont morphologiquement différentes des aspects de lamelles myéliniques élargies que nous avons décrites plus haut. Il faut également signaler que les lésions démyélinisantes au cours du POEMS peuvent s'accompagner d'une atteinte axonale secondaire parfois massive (Fig. 7).

#### PIDC

Si l'étude électrophysiologique est en faveur d'une polyneuropathie démyélinisante qui n'a pas de lien direct avec la dysglobulinémie, une PIDC est probable, en rapport avec un

processus dysimmunitaire dont l'antigène reste inconnu. Comme dans les PIDC susmentionnées non associées à une dysglobulinémie monoclonale, la biopsie nerveuse n'a pas d'indication dans les cas typiques, mais peut être utile pour confirmer le diagnostic des formes atypiques, afin de faire bénéficier le malade d'un traitement spécifique. Les lésions microscopiques sont celles que nous avons décrites précédemment, en l'absence de dépôt d'immunoglobuline, d'amylose ou d'infiltration par des cellules malignes.

Au total, il est important d'insister sur le rôle de la biopsie nerveuse pour démontrer des lésions spécifiques lorsqu'une polyneuropathie survient dans un contexte hématologique, afin de discuter le plus rapidement possible des options thérapeutiques. Dans notre expérience néanmoins, ces études microscopiques sont souvent réalisées trop tard et ne permettent plus alors d'adapter un traitement efficace. L'incidence de ces lésions est sans aucun doute sous-estimée.

## ■ Résultats : neuropathies génétiques

Un tel diagnostic peut être difficile s'il s'agit d'un cas isolé ou sporadique. La classification actuelle est encore basée sur les mesures des vitesses de conduction motrice du nerf médian : une vitesse de moins de 38 m/s est en faveur du type démyélinisant (CMT1) et plus de 38 m/s en faveur du type axonal (CMT2). L'analyse en biologie moléculaire d'un syndrome de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est désormais la première option diagnostique ; il s'agit néanmoins d'examen coûteux qui ne peuvent être réalisés que dans des laboratoires très spécialisés. En cas de forme sporadique, si un diagnostic de neuropathie héréditaire est suspecté, une biopsie nerveuse peut être réalisée et dans ce chapitre nous décrivons des caractéristiques microscopiques qui peuvent orienter vers la recherche d'une mutation d'un gène spécifique.

### CMT forme dominante

#### CMT 1 : forme démyélinisante

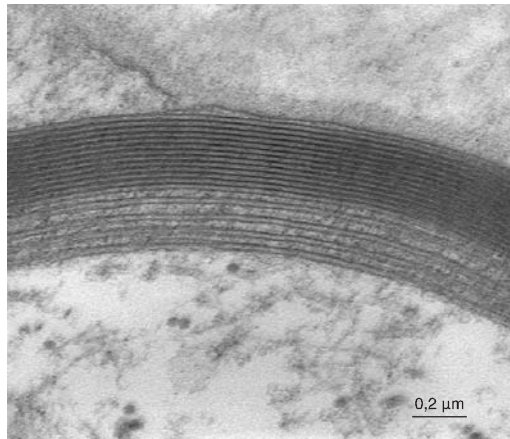
##### CMT1A (duplication et mutations du gène *PMP22*)

Sur les fibres dissociées, on observe des lésions de démyélinisation et de rémyélinisation diffuses ; en microscopie électronique, les proliférations schwanniennes en bulbe d'oignon sont nombreuses, constituées de processus cytoplasmiques schwanniens et plus rarement de fragments de membranes basales, ou des deux, entourant des axones qui ont souvent une gaine de myéline anormalement fine [23]. Ces proliférations cellulaires ainsi que du tissu conjonctif peuvent induire une hypertrophie nerveuse. Après des années d'évolution, comme dans toute neuropathie démyélinisante chronique, il existe une réduction sévère de la densité des fibres myélinisées. Les atteintes démyélinisantes sont souvent plus sévères dans les rares cas de mutation *PMP22* rapportés. La délétion de la protéine *PMP22* est responsable du syndrome de neuropathie héréditaire par compression (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*, HNPP). Les lésions pathologiques typiques sont appelées des *tomacule* en rapport avec des hypermyélinisations focales.

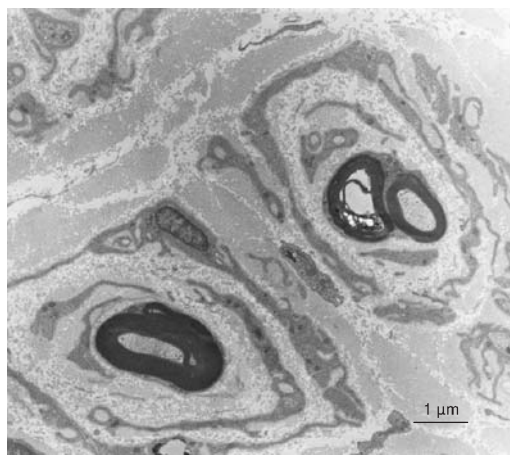
##### CMT1B (mutation du gène *P0*)

Dans un nombre significatif de cas, les gaines de myéline sont trop fines par rapport aux diamètres axonaux et sont aussi entourées par des proliférations schwanniennes en bulbe d'oignon (Fig. 8). Par ailleurs, les lésions histologiques sont relativement variées : il peut s'agir de proliférations aberrantes des gaines de myéline, des anomalies de la compaction myélinique [24,25]. Ces derniers aspects peuvent intéresser toute l'épaisseur de la gaine de myéline ou simplement quelques lamelles et consistent en des élargissements entre les lignes denses, en rapport avec une dissociation de la ligne intrapériodique (Fig. 9). De tels aspects sont cohérents avec la perte de fonction de *P0* qui est la molécule responsable d'une compaction myélinique normale.





**Figure 8.** Micrographie électronique, section transversale. Anomalies de la compaction myélinique. CMT1B.



**Figure 9.** Microscopie électronique. Section transversale. Prolifération schwannienne en bulbe d'oignon. CMT1B.

### CMT2: type axonal

Un grand nombre de cas de CMT2 restent inexpliqués à la date d'aujourd'hui. Néanmoins, il est désormais admis que le gène *MFN2* est celui qui est le plus fréquemment muté dans ce type de CMT: CMT2A qui représenterait environ 20 % des CMT2. *MFN2* code la protéine membranaire mitochondriale mitofusine 2. Il existe une raréfaction sévère des fibres myélinisées souvent associée à des lésions de démyélinisation et de remyélinisation avec quelques bulbes d'oignon. L'anomalie la plus caractéristique concerne des modifications inhabituelles des mitochondries axonales, qui sont mieux vues sur les sections longitudinales. Les mitochondries sont rondes au lieu d'être tubulaires, se regroupent en petits foyers alors qu'habituellement elles sont disséminées; il s'y associe des irrégularités des membranes interne et externe avec des altérations des crêtes<sup>[29]</sup>. De telles lésions sont très évocatrices mais non spécifiques, comme elles ont aussi été observées chez des patients présentant des mutations du gène *GDAP1* comme nous le verrons plus loin.

### CMT forme récessive

Les mutations *GDAP1* induisent des lésions mitochondriales identiques à celles décrites chez les patients présentant des mutations *MFN2*. Les mutations de *MTMR2*, *MTMR13* (CMT4B) et *FGD4* (CMT4H) sont responsables de lésions démyélinisantes sévères associées à de nombreuses proliférations aberrantes de la myéline. Au cours des mutations du gène *SH3TC2* (CMT4C) il est habituel d'observer des extensions surnuméraires et anormales des cytoplasmes schwanniens des fibres amyéliniques. En cas de mutation de la périaxine (*PRX*) (CMT4F), il existe des anomalies des boucles myéliniques au niveau des nœuds de Ranvier. Les mutations *LMNA* (ARCMT2) entraînent une raréfaction sévère des fibres myélinisées sans signe de régénérescence<sup>[27]</sup>.

### Forme liée à l'X: CMTX

Le plus souvent, ces cas sont en rapport avec une mutation du gène *GJB1* codant la protéine connexine32. La biopsie nerveuse met en évidence de nombreux bouquets de régénérescence constitués de fibres nerveuses finement myélinisées<sup>[28]</sup>. Le nombre de fibres myélinisées est souvent proche de la normale mais les histogrammes montrent une augmentation des petites fibres myélinisées en rapport avec une intense régénérescence axonale. Quelques formations en bulbe d'oignon typiques sont aussi observées et cette combinaison de bouquets de régénérescence et de bulbes d'oignon semble caractéristique des formes de CMT liées au X.

### Neuropathies congénitales

Les niveaux lésionnels responsables d'une hypotonie néonatale sont variés: le système nerveux central, les cornes antérieures, les nerfs périphériques, la jonction neuromusculaire et les muscles. À cet âge, les neuropathies périphériques ne sont pas toujours reconnues. Un nombre significatif de cas a été rapporté avant l'ère de la biologie moléculaire et, depuis, les mutations concernant des gènes variés ont été rapportés: *EGR2*, *PMP22*, *PO*, *MTMR2* et *MTMR13*<sup>[29]</sup>.

Une absence totale de fibres myélinisées (neuropathie congénitale amyélinisante) est très rarement observée et pourrait constituer une entité à part.

### Autres neuropathies génétiques

#### Neuropathie héréditaire sensitive et autonome

Habituellement, ce diagnostic est suspecté à partir des données cliniques et génétiques et la biopsie nerveuse n'est pas nécessaire. Elle montrerait une raréfaction non seulement des fibres myélinisées mais également une atteinte très sévère des fibres amyéliniques.

#### Neuropathie amyloïde familiale

Cette polyneuropathie sévère est le plus souvent en rapport avec une mutation du gène de la protéine transthyréline (TTR) dont le diagnostic est fait par l'analyse en biologie moléculaire. C'est dire qu'habituellement lorsque le diagnostic est cliniquement évoqué, il n'est pas nécessaire de faire une biopsie nerveuse. Néanmoins, il n'est pas rare que l'amylose soit découverte fortuitement sur une biopsie réalisée pour une neuropathie apparemment idiopathique pouvant même parfois, sur le plan électrophysiologique du moins, se présenter comme une atteinte démyélinisante résistant aux traitements habituels des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Les aspects en microscopie optique et électronique sont identiques à ceux qui ont été décrits précédemment dans le cadre de l'amylose AL, hormis qu'il existe un immunomarquage spécifique de la TTR au niveau des dépôts amyloïdes<sup>[30]</sup>.

#### Neuropathie à axones géants

Cette atteinte héréditaire récessive est exceptionnellement rencontrée en France, elle concerne plutôt des populations venant des régions méditerranéennes. Le phénotype clinique associe

une sévère polyneuropathie axonale à des cheveux bouclés et des atteintes du système nerveux central. D'autres phénotypes atypiques ont été décrits comme pouvant ressembler à une maladie de Charcot-Marie-Tooth ou une paraplégie spastique. Des mutations du gène de la gigaxoxine sont responsables de cette neuropathie.

La biopsie nerveuse qui peut révéler l'affection, objective une rarefaction axonale associée à des dilatations segmentaires de certains axones myélinisés ou non, du fait d'une intense prolifération des neurofilaments. Ces aspects sont identiques à ceux qui ont été décrits au cours des neuropathies induites par l'hexane.

### Dystrophie neuroaxonale infantile et juvénile (maladie de Seitelberger)

Cette maladie survient chez l'enfant jeune et est exceptionnelle. Elle se manifeste surtout par des signes d'atteinte du système nerveux central mais les nerfs périphériques sont très souvent atteints de façon plus ou moins latente. La biopsie permet de mettre en évidence des lésions caractéristiques qui sont également celles observées au niveau du système nerveux central, correspondant à une prolifération anarchique de vésicules et de tubules de 20 à 40 nm de diamètre.

### Maladies de surcharge

Dans quelques cas, la neuropathie périphérique peut être révélatrice de la neurolipidose. Cependant, le plus souvent, ce sont les signes d'atteinte du système nerveux central qui sont au premier plan et qui peuvent masquer l'atteinte périphérique détectée simplement par une étude électrophysiologique systématique. En l'absence de données cliniques ou de l'apport des examens complémentaires, l'examen en microscopie du nerf peut être déterminant pour le diagnostic. Le gène muté est souvent connu, ce qui permettra souvent une confirmation diagnostique par la biologie moléculaire.

### Sphingolipidoses

#### Leucodystrophie métachromatique

Les inclusions sont souvent vues sur les coupes semifines en microscopie optique. En microscopie électronique, il s'agit d'inclusions lipidiques de structure particulière et caractéristique en lamelles et prismes.

#### Maladie de Krabbe

L'examen ultrastructural révèle des structures prismatiques et allongées dans les cytoplasmes schwanniens et les macrophages.

#### Maladie de Fabry

En ultrastructure, la surcharge est caractérisée par des inclusions concentriques lamellaires de forte densité dans les cellules de Schwann, les cellules péri-neurales et les cellules endothéliales.

#### Maladie de Niemann-Pick

Les inclusions, entourées par les membranes, contiennent des lamelles parallèles espacées de 4,4 à 6 nm dans les cellules de Schwann et les macrophages.

#### Maladie de Gaucher

L'atteinte du nerf périphérique qui peut être silencieuse cliniquement a été démontrée dans les formes infantiles. Les inclusions sont amorphes, d'apparence irrégulière, et se trouvent également dans les cellules de Schwann et les histiocytes.

### Autres neurolipidoses

#### Adrénoleucodystrophie et adrénomyélonuropathie

Les inclusions typiques, dans les cellules de Schwann et parfois dans les macrophages, sont identiques à celles observées au niveau du cortex surrénal. Elles sont peu nombreuses et souvent difficiles à trouver en microscopie électronique. Il s'agit de structures tri-lamellaires séparées par des espaces d'environ 1 à 5 nm.

### Neurolipidoses moins fréquentes

Il s'agit de maladies exceptionnelles comme les céroïde-lipofuscinoses caractérisées par la présence de structures lamellaires le plus souvent curvilignes. Dans la maladie de Tangier, il y a d'assez nombreuses vacuoles claires dans les cytoplasmes schwanniens. Dans les mucopolysaccharidoses, les lésions des cellules de Schwann sont caractérisées par l'accumulation de vacuoles et de corps zébrés. La maladie de Farber est diagnostiquée par la présence dans les cellules de Schwann d'inclusions claires, ovoïdes ou arrondies, entourées par une membrane simple. Ces structures ne peuvent être diagnostiquées que par l'examen en microscopie électronique.

## ■ Conclusion

Les indications de la biopsie nerveuse doivent être revistées en fonction des avancées technologiques récentes, en particulier de la biologie moléculaire. Les examens en microscopie électronique de routine et immunocytochimiques peuvent contribuer au diagnostic de beaucoup de maladies du système nerveux périphérique, mais les neuropathologistes réalisant ces techniques doivent toujours tenir le plus grand compte des constatations cliniques et électrophysiologiques ainsi que d'autres examens complémentaires. Dans tous les cas l'indication de la biopsie nerveuse repose sur une discussion au cas par cas. Bien que les techniques biopsiques et de fixation des prélèvements puissent être réalisées n'importe où, à la condition que ces techniques soient réalisées parfaitement, les examens microscopiques et leur interprétation ne peuvent être pratiqués que dans des laboratoires très spécialisés.



## ■ Références

- [1] Dyck PJ, Dyck PJ, Engelstad JK. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*; Elsevier; 2005. p. 733-829.
- [2] Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ. Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst* 2010;**15**:164-75.
- [3] Vallat JM, Vallat-Decouvelaere AV. Nerve biopsy: current indications and results. In: Cros D, editor. *Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott: Williams-Wilkins; 2001. p. 20-42.
- [4] Mauermann ML, Amrami KK, Kuntz NL. Longitudinal study of intraneural perineurioma—a benign, focal hypertrophic neuropathy of youth. *Brain* 2009;**132**(Pt8):2265-76.
- [5] Said G, Lacroix C, Chemouilli P. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1991;**29**:139-46.
- [6] Burns TM, Dyck PJ, Aksmit AJ. The natural history and long-term outcome of 57 limb sarcoidosis neuropathy cases. *J Neurol Sci* 2006;**244**:77-87.
- [7] Oh SJ. Sarcoid polyneuropathy: a histologically proved case. *Ann Neurol* 1980;**7**:178-81.
- [8] Vital A, Laguény A, Ferrer X, Louiset P, Canron MH, Vital C. Sarcoid neuropathy: clinico-pathological study of 4 new cases and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2008;**27**:96-105.
- [9] French CIDP Study Group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**:115-8.
- [10] Sommer C, Koch S, Lammens M, Gabreels-Festen A, Stoll G, Toyka KV. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology* 2005;**65**:1924-9.
- [11] Laughlin RS, Dyck PJ, Melton 3<sup>rd</sup> LJ, Leibson C, Ransom J. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009;**73**:39-45.
- [12] Vallat JM, Magy L, Sindou P, Magdelaine C, Cros D. IgG neuropathy: an immunoelectron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;**64**:386-90.
- [13] Vallat JM, Tabaraud F, Sindou P, Preux PM, Vandenberghe A, Steck A. Myelin widenings and MGUS-IgA: an immunoelectron microscopic study. *Ann Neurol* 2000;**47**:808-11.



- [14] Moorhouse DF, Fox RI, Powell HC. Immunotactoid-like endoneurial deposits in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance and neuropathy. *Acta Neuropathol* 1992;**84**:484–94.
- [15] Yee WC, Hahn AF, Hearn SA, Rupa AR. Neuropathy in IgM lambda paraproteinemia. Immunoreactivity to neural proteins and chondroitin sulfate. *Acta Neuropathol* 1989;**78**:57–64.
- [16] Vucic S, Chong PS, Cros D. Atypical presentations of primary amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;**28**:696–702.
- [17] Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999;**123**:114–8.
- [18] Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;**346**:1786–91.
- [19] Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 2005;**31**:301–13.
- [20] Langerak AW, Molina TJ, Lavender FL. Polymerase chain reaction-based clonality testing in tissue samples with reactive lymphoproliferations: usefulness and pitfalls. A report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2007;**21**:222–9.
- [21] Vital C, Heraud A, Vital A, Coquet M, Julien M, Maupetit J. Acute mononeuropathy with angiotropic lymphoma. *Acta Neuropathol* 1989;**78**:105–7.
- [22] Vital C, Vital A, Ferrer X. Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a study of peripheral nerve biopsy in five new cases. *J Peripher Nerv Syst* 2003;**8**:136–44.
- [23] Vallat JM. Dominantly inherited peripheral neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;**62**:699–714.
- [24] Komiya A, Ohnishi A, Izawa K, Yamamori S, Ohashi H, Hasegawa O. De novo mutation (Arg98->Cys) of the myelin P0 gene and uncompaction of the major dense line of the myelin sheath in a severe variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. *J Neurol Sci* 1997;**149**:103–9.
- [25] Vallat JM, Magy L, Lagrange E. Diagnostic value of ultrastructural nerve examination in Charcot-Marie-Tooth disease: two CMT 1B cases with pseudo-recessive inheritance. *Acta Neuropathol* 2007;**113**:443–9.
- [26] Vallat JM, Ouvrier RA, Pollard JD. Histopathological findings in hereditary motor and sensory neuropathy of axonal type with onset in early childhood associated with mitofusin 2 mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;**67**:1097–102.
- [27] Tazir M, Azzedine H, Assami S. Phenotypic variability in autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease due to the R298 C mutation in lamin A/C. *Brain* 2004;**127**(Pt1):154–63.
- [28] Hahn AF, Brown WF, Koopman WJ, Feasby TE. X-linked dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *Brain* 1990;**113**(Pt5):1511–25.
- [29] Szigeti K, Wiszniewski W, Saifi GM. Functional, histopathologic and natural history study of neuropathy associated with EGR2 mutations. *Neurogenetics* 2007;**8**:257–62.
- [30] Vital C, Vital A, Bouillot-Eimer S, Brechenmacher C, Ferrer X, Lagueny A. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst* 2004;**9**:232–41.

J.-M. Vallat, Professeur des Universités, praticien hospitalier (jean-michel.vallat@unilim.fr).

B. Funalot, Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier.

L. Magy, Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de neurologie, Centre de référence national «Neuropathies périphériques rares», CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Vallat J-M, Funalot B, Magy L. Biopsie du nerf périphérique. EMC - Neurologie 2012;9(4):1-9 [Article 17-030-E-10].

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos/  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique