

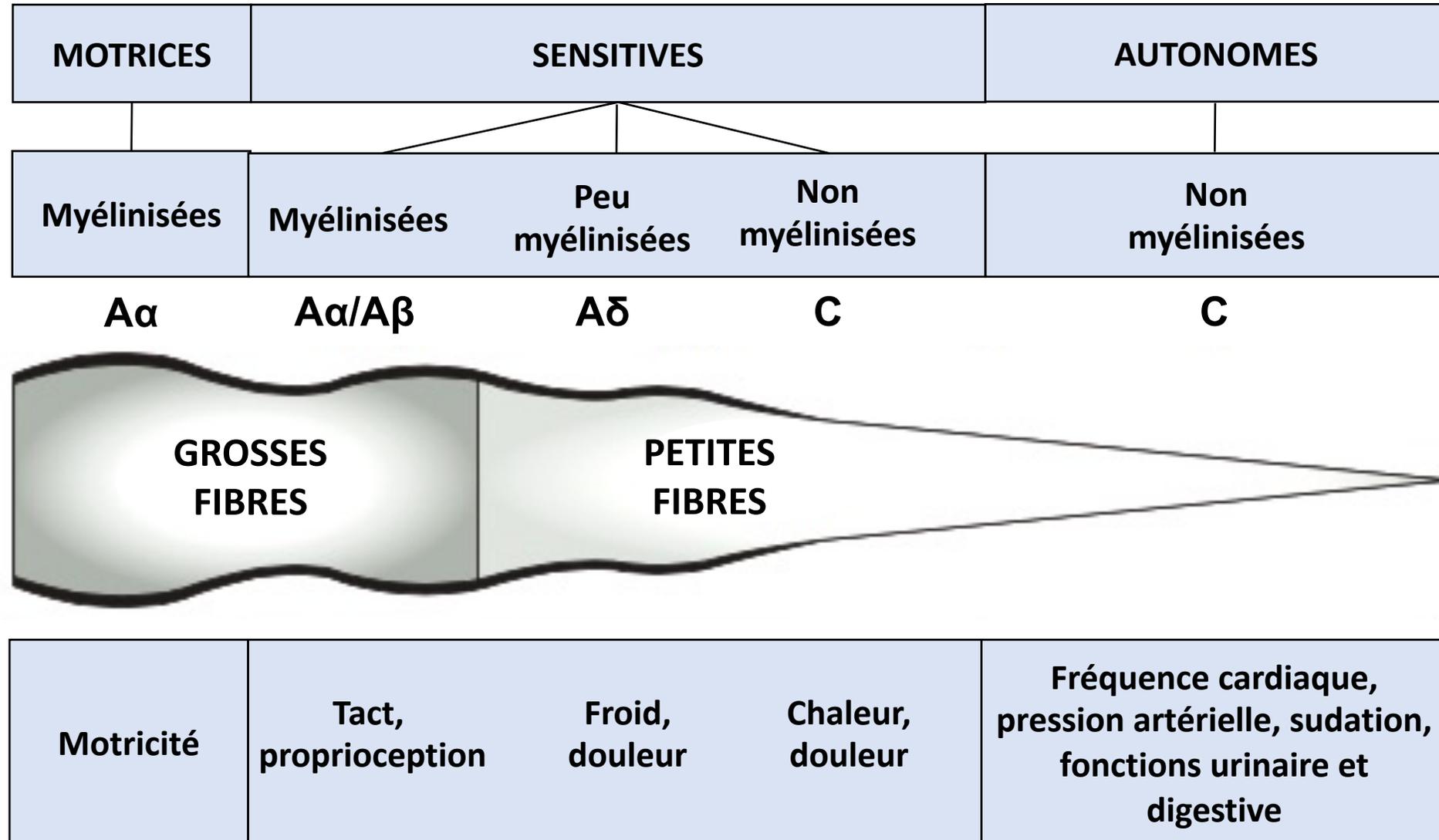
NEUROPATHIES DES PETITES FIBRES

Vincent FABRY

**Département de Neurologie
CHU de Toulouse**

14/03/2019

ORGANISATION DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE



LES NEUROPATHIES DES PETITES FIBRES (NPF)

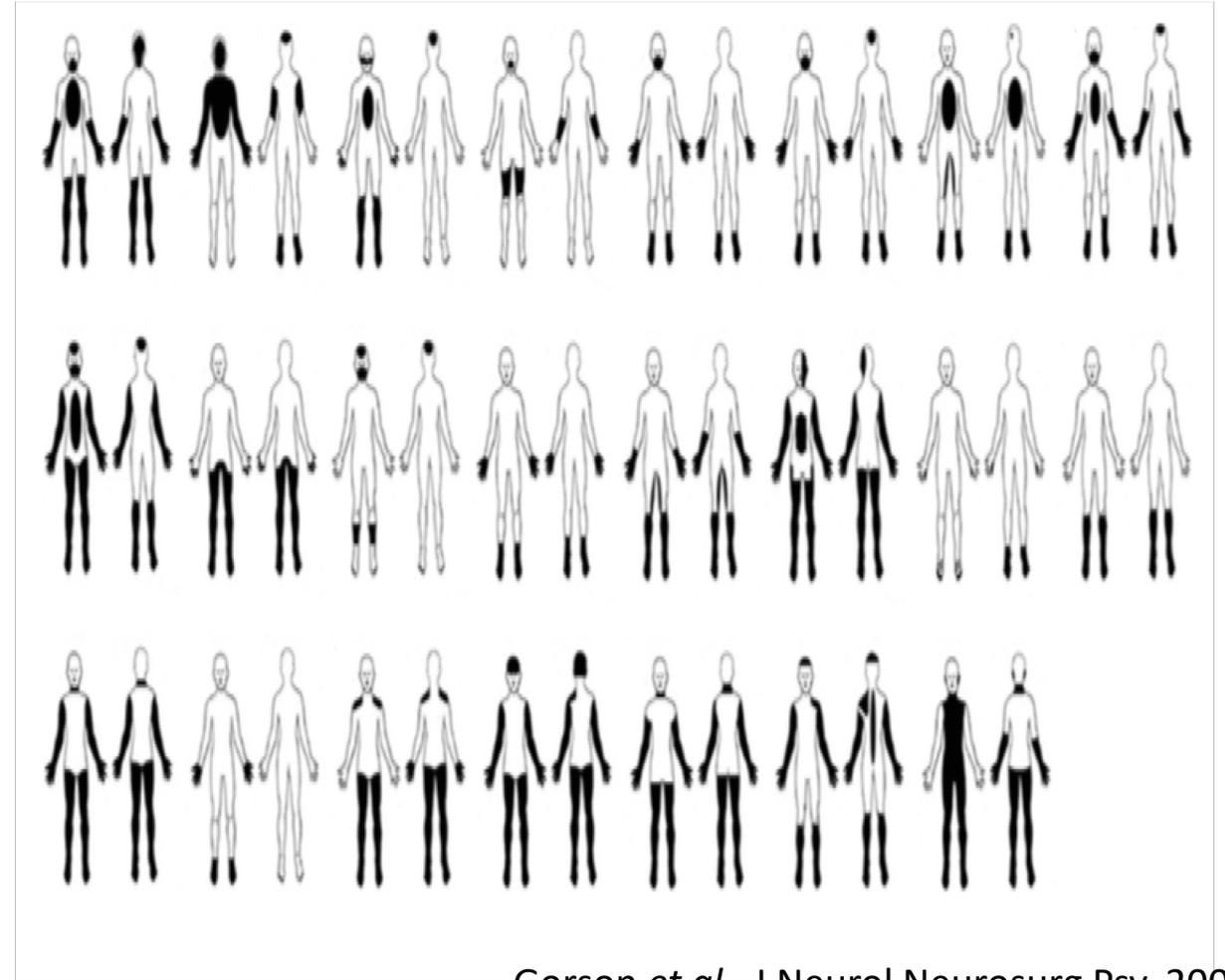
Troubles sensitifs

- Douleurs « neuropathiques » (brûlure...)
- Paresthésie, hyperesthésie, allodynie
- Hypoesthésie thermo-algique

Dysautonomie

- Cardio-vasculaire
- Vésico-sphinctérienne
- Digestive

➤ Symptômes cliniques aspécifiques



DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE DES PETITES FIBRES

Électroneuromyographie

- Par définition normale
- Réflexe cutané sympathique (RCS) : faible sensibilité/spécificité Vetrugno *et al.*, Clin. Auton. Res., 2003

Explorations des petites fibres nerveuses

Exploration structurelle	Explorations fonctionnelles				
Biopsie cutanée	QST	PEL	QSART	Sudoscans	Tests CV
Densité en fibres nerveuses intra-épidermiques	Fibres sensibles		Fibres autonomes C		
	C	A δ			

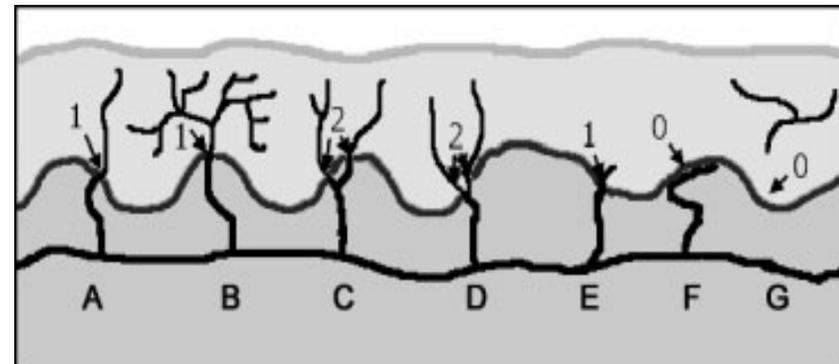
BIOPSIE CUTANÉE

Recommandations EFNS :
Lauria *et al.*, Eur J Neurol, 2005

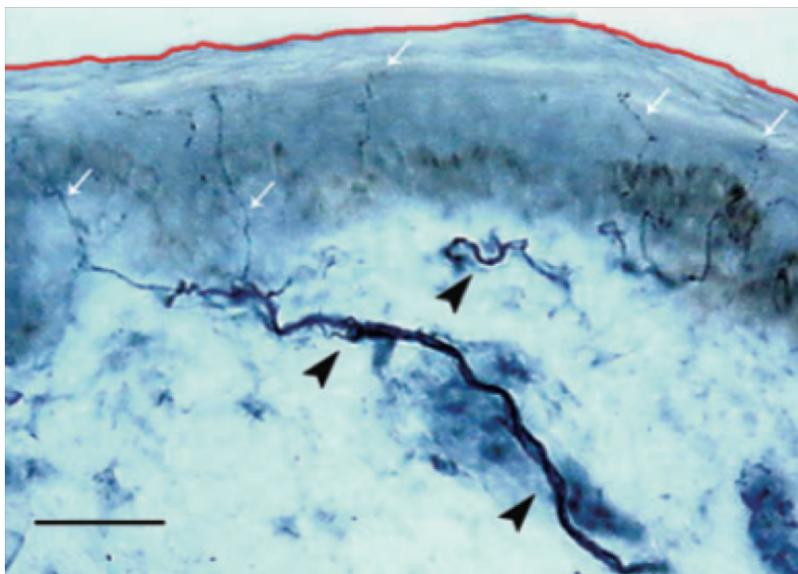
Site : partie distale de jambe
(+/- deuxième site proximal)



Punch de 3 mm



Détermination de la densité en fibres nerveuses intra-épidermiques (DFNIE)



Valeurs normales de DFNIE :

Age (years)	Number of subjects	Females (n = 285)	
		0.05 Quantile IENFD values per age span	Median IENFD values per age span
20-29	57	8.4	13.5
30-39	47	7.1	12.4
40-49	70	5.7	11.2
50-59	59	4.3	9.8
60-69	32	3.2	8.7
70-79	16	2.2	7.6
≥80	4	1.6	6.7

Age (years)	Number of subjects	Males (n = 265)	
		0.05 Quantile IENFD values per age span	Median IENFD values per age span
20-29	36	6.1	10.9
30-39	40	5.2	10.3
40-49	62	4.4	9.6
50-59	53	3.5	8.9
60-69	43	2.8	8.3
70-79	22	2.1	7.7
≥80	9	1.7	7.2

Lauria *et al.*, J Peripher Nerv Syst, 2010

Sensibilité dans le diagnostic de NPF :
78 - 92%

Lauria *et al.*, Eur J Neurol, 2005
Hovaguimian, Curr Pain Headache Rep, 2011

TESTING SENSITIF QUANTIFIÉ (QST)

- Exploration psychophysique (subjective) de la perception d'un stimulus thermique d'intensité contrôlée
- Détermination de seuils perceptifs et nociceptifs
- En cas de test pathologique :
 - Seuils perceptifs élevés
 - Seuils nociceptifs abaissés ou élevés

Fruhstorfer *et al.*, J Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1976

Rollke *et al.*, Eur. J. Pain, 2006

Hanson *et al.*, Pain, 2007



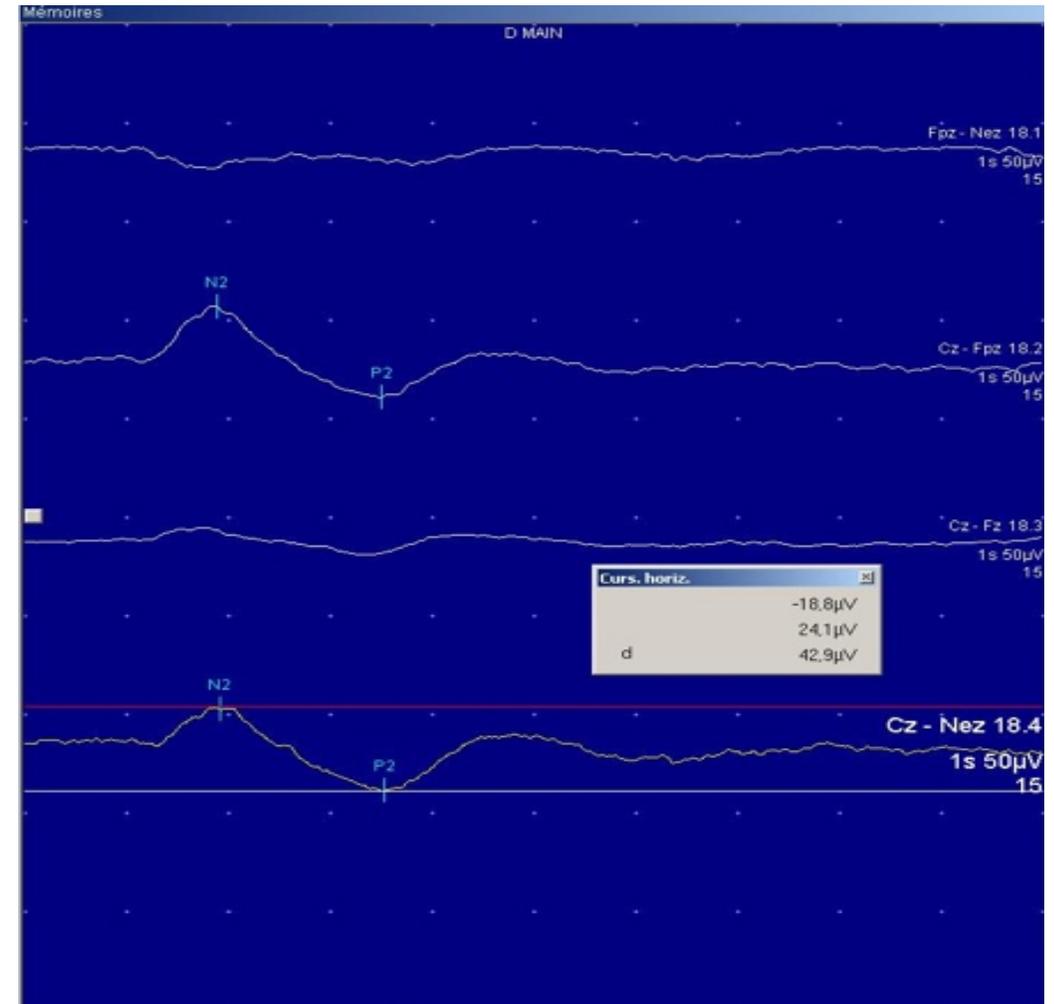
POTENTIELS ÉVOQUÉS LASER (PEL)

- Application d'un stimulus laser (YAG) périphérique
- Recueil de la réponse au niveau cortical (par moyennage du signal EEG)
- Enregistrement d'une réponse N2P2 (amplitude, latence)

Garcia-Larrea *et al.*, Brain, 2002

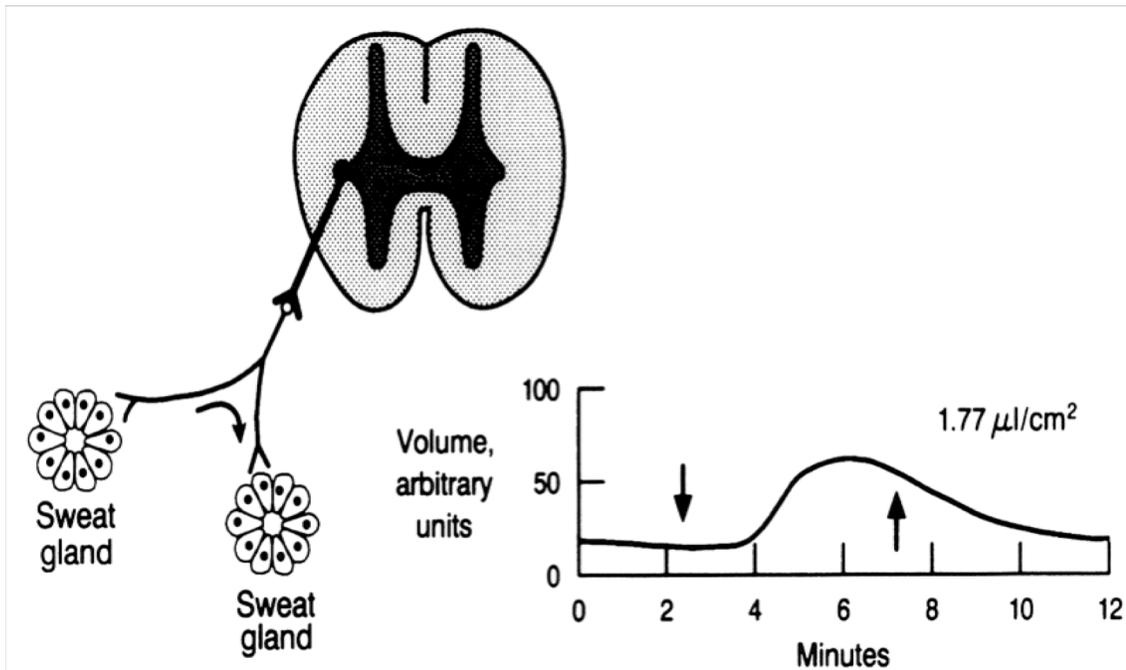
Treede *et al.*, Neurophysiol. Clin. Neurophysiol. , 2003

Créac'h *et al.*, Rev Neurol, 2011



TEST QUANTITATIF DU RÉFLEXE SUDOROMOTEUR D'AXONE (QSART)

- Exploration des fibres efférentes sympathiques post-ganglionnaires
- Par étude du réflexe d'axone via l'iontophorèse d'acétylcholine

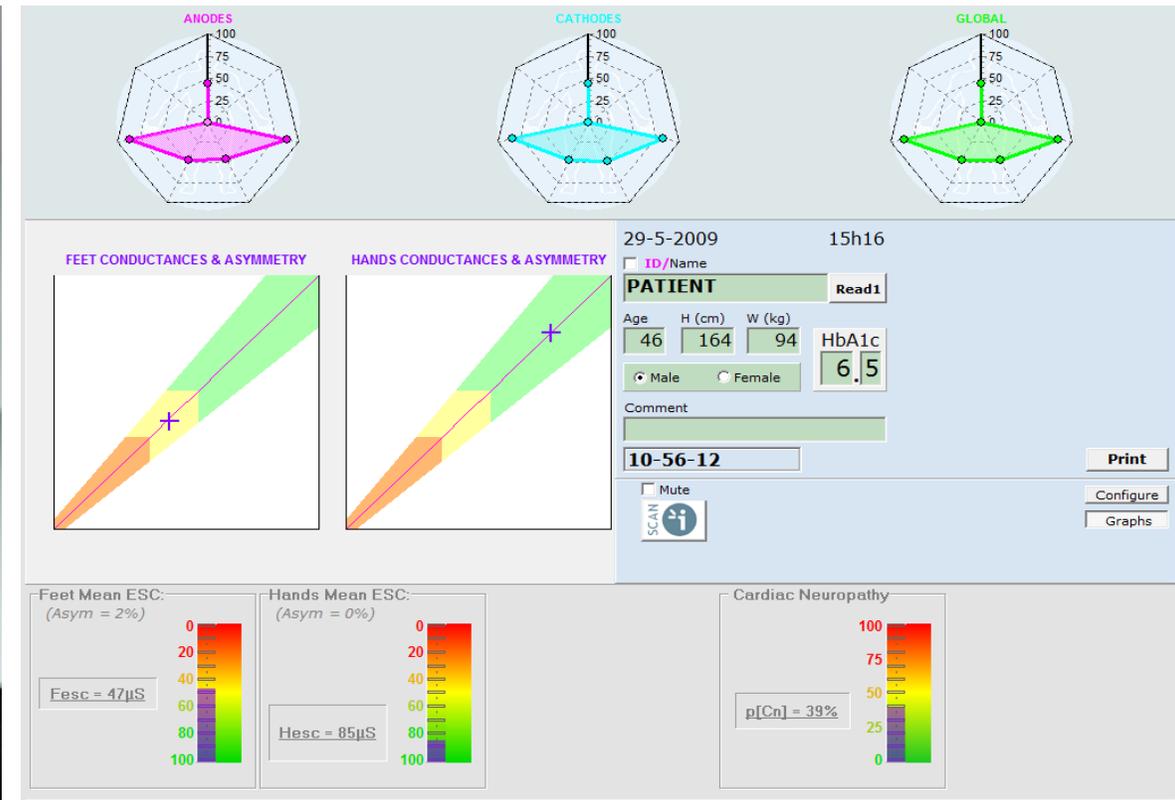
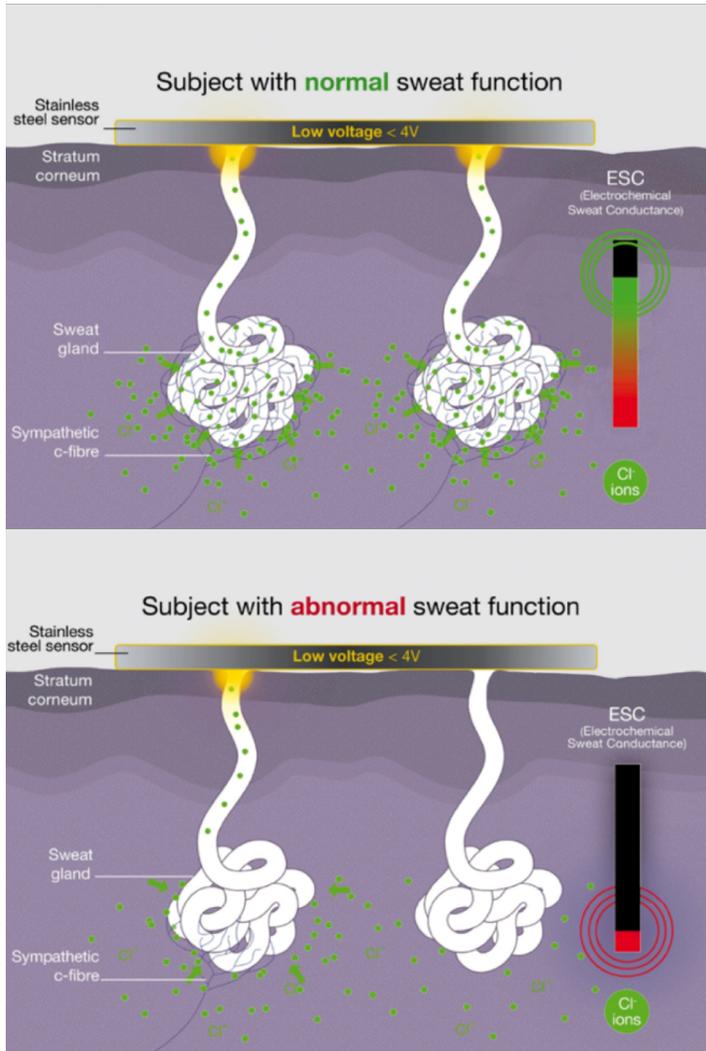


Low PA, Clinical Autonomic Disorders, 1997



SUDOSCAN®

- Application d'une faible tension aux pieds / mains
- Mesure de la conductance électro-chimique (μS)



TESTS CARDIO-VASCULAIRES

- Explorent la dysautonomie cardio-vasculaire
- Étude de la variation de FC et de PA a cours de plusieurs épreuves (« tests d'Ewing ») :
 - Respiration profonde
 - Manœuvre de Valsalva
 - Tests orthostatiques
 - Passage à l'orthostatisme sur table basculante
 - Contraction isométrique de l'avant-bras (*hand grip*)
 - Cotation de chaque test et calcul du score d'Ewing
- Intérêt démontré dans l'exploration du SNA
- Peu de données dans le diagnostic de NPF

Stewart *et al.*, Muscle Nerve, 1992



STRATÉGIE POUR LE DIAGNOSTIC DE NPF

- Devigili *et al.*, Brain, 2008 : au moins 2/3 critères :
 - Signes cliniques évocateurs (hypoesthésie thermo-algique, hyperesthésie, allodynie)
 - Anomalie des seuils perceptifs au QST
 - Diminution de la DFNIE à la biopsie cutanée
 - Thaisetthawatkul *et al.*, Muscle Nerve, 2013 : ajout du QSART parmi les critères
- A l'heure actuelle, aucun consensus sur la combinaison d'examens à réaliser pour le diagnostic de NPF

ÉTUDE TOULOUSAINE

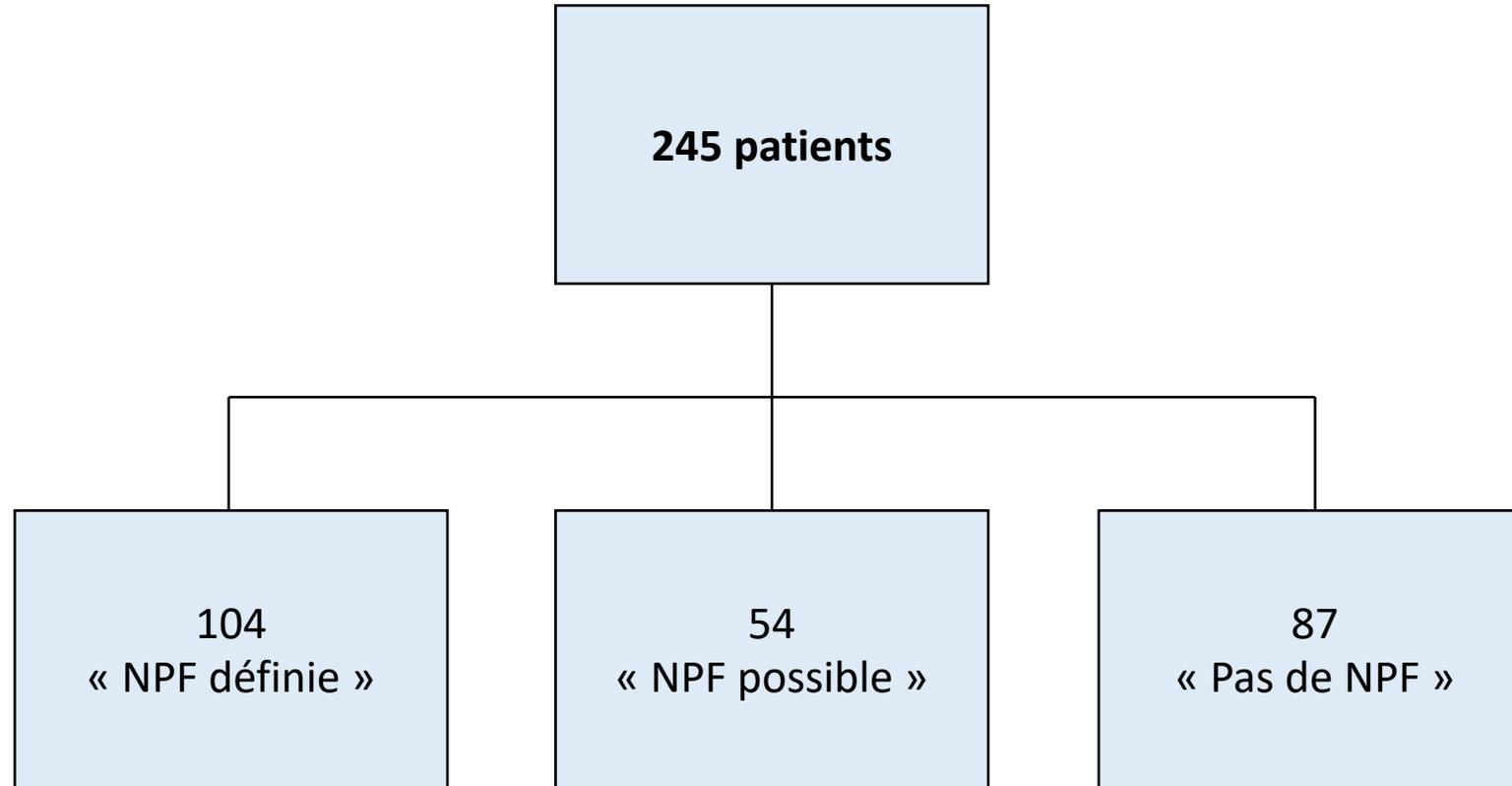
- OBJECTIFS

- Déterminer la valeur diagnostique des différentes explorations des petites fibres :
- Établir la combinaison d'examen la plus pertinente pour les patients suspects de NPF

- MÉTHODES

- Étude rétrospective, monocentrique (CHU de Toulouse) de 2013 à 2016
- Critères d'inclusion :
 - Symptômes sensitifs ou dysautonomiques compatibles avec une NPF
 - ENMG normale (pas de neuropathie des grosses fibres)
- En hospitalisation de jour :
 - Biopsie, QST, PEL, QSART, Sudoscan[®], tests cardio-vasculaires.
 - Diagnostic de « NPF définie si ≥ 2 explorations pathologiques (sinon « Pas de NPF »)
 - Si doute (valeurs limites, traitement...) diagnostic de « NPF possible »

RÉSULTATS



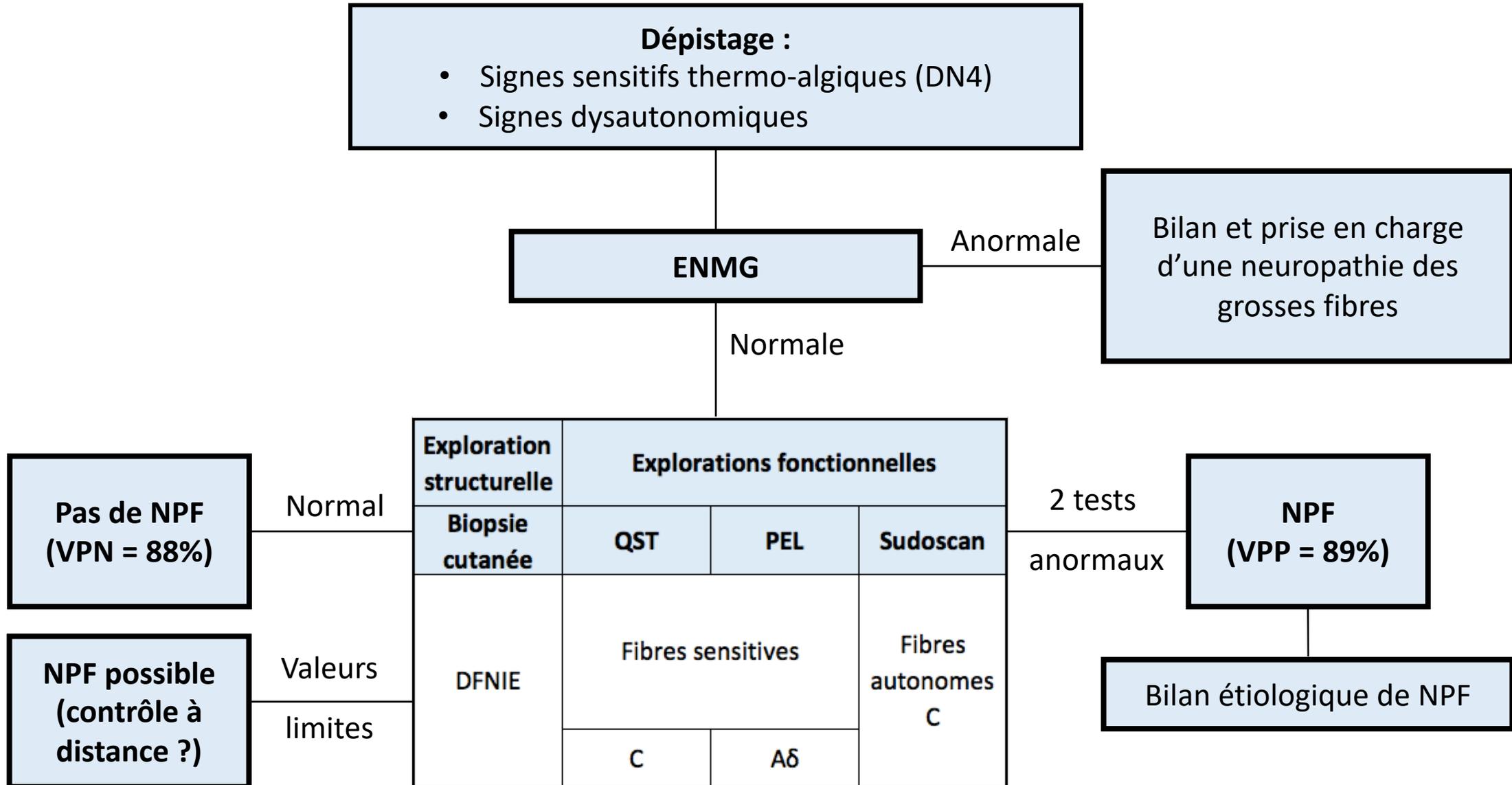
DESCRIPTION DE LA POPULATION

TOTAL	NPF définie	Pas de NPF	Comparaison des groupes " NPF définie" et "Pas de NPF" <i>p-value</i>
n = 245	n = 104	n = 87	

DÉTERMINATION D'UNE STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Combinaison d'explorations	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)	VPP	VPN
Biopsie + Sudoscan® + PEL + QST	0,90 (0,83-0,95)	0,87 (0,79-0,94)	0,89	0,88
Biopsie + Sudoscan® + PEL	0,65 (0,55-0,74)	1,00 (0,96-1,00)	1	0,71
Biopsie + PEL + QST	0,70 (0,60-0,79)	0,93 (0,86-0,97)	0,92	0,73
Biopsie + Sudoscan® + QST	0,71 (0,61-0,80)	0,91 (0,83-0,96)	0,9	0,73
PEL + Sudoscan® + QST	0,72 (0,62-0,80)	0,91 (0,83-0,96)	0,9	0,73

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE NPF



ETIOLOGIES DES NEUROPATHIES DES PETITES FIBRES

MÉTABOLIQUES

Diabète
Intolérance du glucose
Syndrome métabolique
Insuffisance rénale
Hypothyroïdie
Carence en B1/B12

DIABÈTE ET INTOLÉRANCE AU GLUCOSE

Diabète

- Cause la plus fréquente de PN
 - Y compris de neuropathies des petites fibres
 - Atteintes des petites fibres avant les grosses fibres
 - Corrélée à la durée d'évolution / à l'équilibre du diabète
- Mécanisme ?
 - Stress oxydatif
 - Microangiopathie
 - Rôle des PTG ?

Sveen *et al.*, Diabetes Care, 2013
Loseth *et al.*, J Perip Nerv Syst, 2016

Intolérance au glucose

Définition

Glycémie à jeun > 1,10 – 1,25 g/L

2H après 75g de glucose per os > 1,40 – 2,00 g/L

Par rapport au diabète : NP restreinte aux petites fibres

Nécessité de l'HGPO pour le diagnostic

Traitement : mesures hygiéno-diététiques

Asghar *et al.*, Diabetes Care, 2014
Sumner *et al.*, Neurology, 2003
Smith and Singleton, Neurologist, 2008

ETIOLOGIES DES NEUROPATHIES DES PETITES FIBRES

MÉTABOLIQUES

Diabète
Intolérance du glucose
Syndrome métabolique
Insuffisance rénale
Hypothyroïdie
Carence en B1/B12

DYSIMMUNES

Gougerot-Sjögren
Sarcoïdose
Lupus
Vascularites
MICI
Maladie cœliaque
Gammopathies
Paranéoplasiques

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

- Critères de SGS (2012)
 - Anti-SSA + ou Anti-SSB + ou (FR + ET ACAN + > 1/320)
 - BGSA Chisholm III ou IV
 - Syndrome sec oculaire (test à la fluoresceine)

- Epidémiologie des NPF dans le SGS
 - 3-9% des SGS
 - 25-55% des neuropathies associées au SGS

ETIOLOGIES DES NEUROPATHIES DES PETITES FIBRES

MÉTABOLIQUES

Diabète
Intolérance du glucose
Syndrome métabolique
Insuffisance rénale
Hypothyroïdie
Carence en B1/B12

DYSIMMUNES

Gougerot-Sjögren
Sarcoïdose
Lupus
Vascularites
MICI
Maladie cœliaque
Gammopathies
Paranéoplasiques

TOXIQUES

Alcool
Médicaments
Intoxication à la vitamine B6

NEUROPATHIES TOXIQUES

- Alcool
- Médicaments
 - Antibiotiques
 - Antirétroviraux
 - Chimiothérapies
 - Statines
 - ...

Table I. Drugs associated with sensorimotor axonal degeneration

Colchicine
Dapsone ^a
Disulfiram
Gangliosides
Gold salts
HMG-CoA reductase inhibitors
Hydralazine
Isoniazid
<u>Metronidazole</u>
Misonidazole
Nitrofurantoin
Non-depolarising neuromuscular blocking drugs
<u>Nucleoside analogues</u>
Penicillamine
Phenytoin
Pyridoxine
Sulfasalazine
Suramin sodium
Tacrolimus ^a
<u>Taxanes (paclitaxel)</u>
<u>Thalidomide</u>
<u>Vidarabine</u>
<u>Vinca alkaloids (vincristine)</u>

ETIOLOGIES DES NEUROPATHIES DES PETITES FIBRES

MÉTABOLIQUES

Diabète
Intolérance du glucose
Syndrome métabolique
Insuffisance rénale
Hypothyroïdie
Carence en B1/B12

DYSIMMUNES

Gougerot-Sjögren
Sarcoïdose
Lupus
Vascularites
MICI
Maladie cœliaque
Gammopathies
Paranéoplasiques

TOXIQUES

Alcool
Médicaments
Intoxication à la vitamine B6

INFECTIEUSES

VIH
Hépatite C
Hépatite E

ETIOLOGIES DES NEUROPATHIES DES PETITES FIBRES

MÉTABOLIQUES

Diabète
Intolérance du glucose
Syndrome métabolique
Insuffisance rénale
Hypothyroïdie
Carence en B1/B12

DYSIMMUNES

Gougerot-Sjögren
Sarcoïdose
Lupus
Vascularites
MICI
Maladie cœliaque
Gammopathies
Paranéoplasiques

TOXIQUES

Alcool
Médicaments
Intoxication à la vitamine B6

INFECTIEUSES

VIH
Hépatite C
Hépatite E

HÉRÉDITAIRES

Amylose TTR
Maladie de Fabry
Canalopathies
Maladie de Tangier

MALADIE DE FABRY

- Mutation (liée à l'X) du gène de l'alpha-galactosidase
- Traitement disponible par substitution enzymatique (FABRAZYME®)
- Expression :
 - Cutanée : angiokératomes
 - Périphérique : neuropathie des petites fibres
 - Cérébrale : AVC ischémiques précoces (39 ans en moyenne)
 - Rénale : insuffisance rénale, protéinurie
 - Cardiaque : valvulopathies, insuffisance cardiaque, coronaropathie

De Greef *et al.*, Plos One, 2016

- 725 patients avec une NPF : 0 Fabry
- Rentabilité quasi-nulle si NPF pure

AMYLOSE TTR

- Présentation familiale au Portugal ou Japon mais en France souvent sporadique
- Intérêt du diagnostic : possibilité d'un traitement : *Tafamidis*, ARN interférents
- Tableau variable : neuropathie axonale, démyélinisante, mais aussi NPF (volontiers associée à une altération de l'état général)
- Révélation parfois tardive (volontiers 60 ans, jusqu'à 85 ans !).
- **En 2019, la recherche de mutation du gène TTR doit faire partie du bilan de toute neuropathie évolutive d'étiologie non déterminée, qu'elle soit axonale ou démyélinisante.**

CANALOPATHIES SODIQUES

[Lancet Neurol.](#) 2014 Jun;13(6):587-99. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70024-9. Epub 2014 May 6.

Painful and painless channelopathies.

[Bennett DL](#)¹, [Woods CG](#)².

- Canalopathies avec gain de fonction (Nav 1.7, 1.8, et 1.9)
 - par mutations SCN9A, SCN10A et SCN11A
 - Autosomique dominante ou de novo
- Formes cliniques :
 - Erythermalgie
 - *Paroxysmal extreme pain disorder*
 - ... mais aussi tableau de NPF plus classique
- Traitement : mal codifié :
 - Carbamazépine (TEGRETOL®) car inhibiteur des canaux sodiques
 - Dans les crises douloureuses : Lidocaïne IV, Mexilétine

ETIOLOGIES DES NEUROPATHIES DES PETITES FIBRES

MÉTABOLIQUES

Diabète
Intolérance du glucose
Syndrome métabolique
Insuffisance rénale
Hypothyroïdie
Carence en B1/B12

DYSIMMUNES

Gougerot-Sjögren
Sarcoïdose
Lupus
Vascularites
MICI
Maladie cœliaque
Gammopathies
Paranéoplasiques

TOXIQUES

Alcool
Médicaments
Intoxication à la vitamine B6

INFECTIEUSES

VIH
Hépatite C
Hépatite E

HÉRÉDITAIRES

Amylose TTR
Maladie de Fabry
Canalopathies
Maladie de Tangier

IDIOPATHIQUES

QUEL BILAN ÉTIOLOGIQUE ?

BILAN DE PREMIÈRE INTENTION

- Glycémie à jeun, Hba1c + HGPO
- Bilan lipidique
- Urée, créatininémie
- Vitamine B12, homocystéinémie
- TSH
- Hémogramme, GGT
- Sérologie VIH, VHC (*sérologie/PCR VHE*)
- Électrophorèse des protéines, immunofixation
- ACAN, anti-DNA, anti-SSA/SSB, complément, cryoglobuline
- Enzyme de conversion de l'angiotensine
- CRP

EN FONCTION DE L'ORIENTATION

- Anti-onconeuronaux, scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Biopsie des glandes salivaires accessoires
- Dosage de l'alpha-galactosidase A, séquençage GLA
- Séquençage des gènes SCN91, SCN10A, SCN11A
- Séquençage du gène TTR

CONCLUSION

- NPF : affections fréquentes et invalidantes mais toujours méconnues
- Diagnostic difficile :
 - Signes cliniques peu spécifiques (douleurs +++)
 - Méthodes diagnostiques peu accessibles en routine, absence de méthode de référence
 - Intérêt de la combinaison de la biopsie cutanée, du QST, des PEL et du Sudoscan® (VPP de 89% et VPN de 88%)
- Quelle stratégie en pratique ?
 - Pas de consensus
 - Chez un patient âgé, avec une cause évidente, un diagnostic clinique est envisageable
 - Chez un patient jeune, sans cause évidente, avec des symptômes invalidants, confirmer le diagnostic de NPF sera utile pour décider ou non de pousser plus avant le bilan étiologique