

Mise au point

Neuropathie des petites fibres : mise au point diagnostique, étiologique et thérapeutique[☆]



Damien Sène

Département de médecine interne, hôpital Lariboisière, université Paris Diderot, AP-HP, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Accepté le 19 octobre 2017
Disponible sur Internet le 16 novembre 2017

Mots clés :
Neuropathie des petites fibres
Douleur neuropathique
Dysautonomie
Diabète
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Sarcoidose
Amylose
Maladie de Fabry
Canalopathie sodique

RÉSUMÉ

Les neuropathies des petites fibres, touchant les fibres sensibles A-delta et C, doivent être considérées comme un enjeu diagnostique et thérapeutique majeur à l'heure près de 7 % de la population présente des douleurs neuropathiques chroniques avec une détérioration majeure de la qualité de vie. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire que les cliniciens soient éveillés aux symptômes cliniques somesthésiques et neurovégétatifs qui peuvent les révéler, connaissent les modalités diagnostiques appropriées, les étiologies les plus fréquentes pour proposer enfin un traitement adapté. C'est à cette tâche que s'attelle cette mise au point, en rappelant : (1) une présentation clinique comprenant des douleurs neuropathiques et des paresthésies et/ou des troubles dysautonomiques liés à l'atteinte de l'innervation glandulaire et musculaire lisse ; (2) la normalité des tests électro-neuromyographiques classiques ; (3) les tests diagnostiques les plus adaptés (densité intraépidermique des fibres nerveuses sur biopsie cutanée, potentiels évoqués laser, quantification des seuils thermiques, conductance électrochimique cutanée) ; (4) les principales étiologies dominées par les maladies métaboliques (diabète sucré, l'intolérance au glucose) et les maladies dysimmunes (syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoidose, gammapathie monoclonale), sans oublier les étiologies génétiques (neuropathie amyloïde familiale par mutation de la transthyrétine, maladie de Fabry, canalopathies sodiques) ; et (5) les principes du traitement symptomatique et étiologique.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

Faire une mise au point sur les neuropathies des petites fibres (NPF) revient d'abord à analyser les particularités fonctionnelles des petites fibres nerveuses. La classification terminologique des fibres nerveuses définit les petites fibres nerveuses comme les fibres A-delta myélinisées et les fibres C non myélinisées (Tableau 1). Elles relaient la sensibilité thermique et algique cutanée suivant une stimulation mécanique ou thermique. Une autre fonction essentielle des fibres C est d'assurer les fonctions végétatives ou autonomes. Ainsi, les NPF, touchant les fibres A-delta et les fibres C, peuvent être révélées par des troubles de la sensibilité thermique et algique mais également par des troubles neurovégétatifs dont la variété est l'image de la diversité des fonctions végétatives qui leur sont rattachées [1].

On note depuis le début des années 1980 un intérêt croissant sur les NPF, souvent dites douloureuses, et la prise en charge des douleurs chroniques qui touchent près de 30 % des adultes, 7 % ayant une caractéristique neuropathique [2]. La chronicité des douleurs, leur diffusion et le cortège de symptômes polymorphes associés font régulièrement évoquer des manifestations psychosomatiques ou une fibromyalgie. Les conséquences qui en découlent comprennent un nomadisme médical, une emphase dans la prescription d'examens complémentaires et des traitements symptomatiques inadaptés, sans compter une altération majeure de la qualité de vie [3] et l'ignorance d'une maladie causale. Démasquer, dans ce contexte clinique, la présence d'une NPF permet alors de rompre ce cercle vicieux et d'ouvrir un champ nouveau d'investigations étiologiques et thérapeutiques pouvant potentiellement améliorer le patient ou ralentir l'évolution de la maladie.

Dans cette mise au point, nous proposerons un état des lieux sur le diagnostic, les étiologies les plus fréquentes et la prise en charge thérapeutique des NPF.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.11.002>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

Adresse e-mail : damien.sene@aphp.fr

<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.10.019>

1169-8330/© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

Tableau 1

Les différents types de fibres nerveuses sensitives et leurs caractéristiques.

Type de fibre sensitive	Myéline	Diamètre (μm)	Vitesse de conduction (m/s)	Information sensitive véhiculée	Exploration par étude des conductions (électro-neuromyographie)
Fibres A-α	Myélinisée	13-20	8-120	Proprioception	Oui (réflexe H)
Fibres A-β	Myélinisée	6-12	30-70	Sensibilité cutanée mécanique discriminative (toucher, vibration)	Oui (conductions nerveuses sensitives)
Fibres A-δ ^a	Myélinisée	1-5	5-40	Sensibilité thermique (froid) et douloureuse (douleur « rapide », sensation de piqure)	Non
Fibres C ^a	Non myélinisée	0,3-1,5	0,5-2	Sensibilité thermique (chaud) et douloureuse (douleur « lente », sensation de brûlure)	Non

^a Seules les fibres A-δ et les fibres C sont concernées dans la neuropathie des petites fibres pure et elles ne peuvent être explorées lors d'un examen électroneuromyographique conventionnel.

Tableau 2

Questionnaire DN4.

Interrogatoire du patient

Question 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

Brûlure

Sensation de froid douloureux

Décharges électriques

Question 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

Fourmillements

Picotements

Engourdissement

Démangeaisons

Examen du patient

Question 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

Hypoesthésie du tact

Hypoesthésie à la piqure

Question 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par le frottement

Ce questionnaire permet de diagnostiquer les douleurs neuropathiques. La réponse positive à chaque item est cotée 1 et la réponse négative est cotée 0. Le score maximum est de 10 et le diagnostic de la douleur neuropathique est posé à partir d'un score de 4/10 avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 90 % [4].

Tableau 3

Symptômes évocateurs de neuropathie des petites fibres.

Symptômes sensitifs

Douleurs (brûlures, fourmillements, sensation de froid douloureux, décharges électriques, picotements, ...)

Allodynie au frottement

Hypoesthésie au chaud, au froid, à la piqure

Hyperalgie

Symptômes de dysautonomie

Dyshidrose (hypo/anhydrose, hyperhidrose)

Troubles vasomoteurs ou de la thermorégulation

(bouffées de chaleur, érythermalgie)

Troubles digestifs (gastroparésie, diarrhée, constipation, pseudoocclusion intestinale)

Troubles mictionnels (incontinence or rétention urinaire), dysérection

Syndrome sec oculaire ou buccal

Troubles visuels : trouble de l'accommodation avec

vision trouble, photophobie, gêne de la vision de près,

pupille tonique d'Adie à l'examen ophtalmologique

Hypotension orthostatique

Troubles du rythme cardiaque : extrasystolies

auriculaires ou ventriculaires, bradycardie ou tachycardie sinusale

2. Eléments cliniques d'orientation

2.1. Douleurs et paresthésies

Le diagnostic d'une NPF est le plus souvent évoqué devant des algies chroniques souvent dites « fonctionnelles », évoluant depuis plus de 6 mois et fréquemment plusieurs années. L'orientation étiologique vers une NPF passe par l'analyse sémiologique des douleurs qui détermina leur caractère neuropathique. Cette étape peut être facilitée par, par exemple, l'utilisation systématique d'un questionnaire simple, appelé DN4. Ce dernier comporte 10 questions et permet de retenir le caractère neuropathique d'une douleur quand le score est supérieur ou égal à 4/10 avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 90 % [4] (Tableau 2).

L'identification facile, à l'anamnèse et l'examen clinique, de symptômes et signes sensitifs et neurovégétatifs est l'étape suivante. Les symptômes sensitifs comprennent des phénomènes douloureux (douleur, brûlures, décharges électriques), des paresthésies ou des dysesthésies (démangeaisons, picotements, coup de poignard, fourmillements, engourdissements, sensation de froid ou encore d'écrasement). La présence d'une allodynie (douleur des pieds provoquée par les draps, le port de chaussettes ou l'appui podal, syndrome de la chemise de soie) doit être recherchée car très suggestive d'une NPF [5].

Ces symptômes peuvent être localisés aux membres inférieurs ou supérieurs ou aux quatre membres avec une distribution qui

peut être longue dépendante ou non longue-dépendante [6]. Des localisations douloureuses suspendues au tronc, au visage, à la langue (glossodynie) ou au scalp sont également rapportées.

Des présentations acroméliques avec une prédominance aux mains et pieds, réalisant un tableau d'érythermalgie ou d'érythromélalgie sont possibles et ne doivent pas être confondues avec un syndrome de Raynaud. Enfin, une NPF peut être révélée par un syndrome des jambes sans repos.

2.2. Manifestations dysautonomiques

Les manifestations dysautonomiques sont relatives à l'atteinte des fibres C au niveau des glandes exocrines (salivaires, lacrymales, sudoripares), ou de la musculature lisse (vaisseaux, tube digestif, vessie, iris) (Tableau 3).

2.2.1. Manifestations glandulaires

Les manifestations glandulaires peuvent être résumées comme suit :

- glandes sudoripares : hypohidrose, anhidrose ou hyperhidrose ;
- glandes salivaires : hyposialie, asialie ou hypersialorrhée ;
- glandes lacrymales : hypolacrymie ou hyperlacrymie.

2.2.2. Manifestations relatives aux dysfonctionnements de la musculature lisse viscérale

Au niveau digestif, il s'agit de constipation chronique, de diarrhées chroniques ou d'alternance diarrhées/constipations pou-

vant révéler une pseudo-occlusion intestinale chronique et même inertie colique, de troubles anorectaux (dyschésie, incontinence rectale) ou d'une gastroparésie. Au niveau vésical, il peut s'agir de douleurs vésicales parfois déclenchées lors de la miction, de dysurie ou d'incontinence urinaire. Les manifestations cardiovasculaires comprennent des troubles labiles de la tension artérielle (hypotension orthostatique asympathicotonique, parfois associée à des poussées d'hypertension artérielle), des palpitations pouvant révéler une extrasystolie auriculaire ou ventriculaire, plus rarement d'authentiques bradycardies sinuales. Enfin, des bouffées vasomotrices avec ou sans hypersudation, des acrosyndromes avec acrocyanose ou syndrome de Raynaud sont fréquents.

Enfin, les manifestations visuelles sont caractérisées par des troubles de l'accommodation responsables de photophobie, d'une gêne de la vision de près, en particulier de difficultés à la lecture. L'examen ophtalmologique recherchera la présence d'une pupille tonique d'Adie.

3. Diagnostic paraclinique d'une neuropathie des petites fibres

Nous mettrons l'accent sur les techniques neurophysiologiques, histologiques et morphologiques le plus souvent pratiquées en routine clinique en vue de la caractérisation de l'atteinte des petites fibres nerveuses.

3.1. Explorations neurophysiologiques

Il est bon de rappeler que l'ENMG « standard » n'est pas en mesure de détecter des anomalies des petites fibres nerveuses dont le diamètre est inférieur à 7 à 10 μm . Ainsi, un ENMG normal, dans le bilan de douleurs neuropathiques ou de troubles dysautonomiques, ne permet pas d'éliminer une atteinte des petites fibres nerveuses.

Des méthodes neurophysiologiques spécifiques sont applicables à l'étude des petites fibres. Les trois principaux tests sont les potentiels évoqués laser, la mesure des seuils sensitifs thermiques et les tests du système nerveux autonome [7].

3.1.1. Potentiels évoqués laser

Les potentiels évoqués laser (PEL) explorent les petites fibres faiblement myélinisées A-delta, voire amyéliniques C, en périphérie et les voies spinothalamiques au niveau central. Ils permettent l'étude de réponses reproductibles, quantifiables et totalement spécifiques des petites fibres nerveuses sensitives et de la voie spinothalamique. Leur intérêt clinique porte principalement sur le diagnostic de NPF ou d'atteinte médullaire touchant la voie spinothalamique. Ils jouissent d'une grande sensibilité pour le diagnostic des NPF, estimée entre 70 à 80 % [5]. Leur utilisation reste toutefois limitée en France en raison du nombre restreint de centres d'explorations équipés de laser.

3.1.2. Quantification des seuils sensitifs

L'évaluation quantifiée de la sensibilité cutanée (Quantitative Sensory Testing, QST dans la littérature anglaise) est un examen psychophysique permettant de quantifier des seuils perceptifs et douloureux. La sensibilité « petites fibres » thermique, spinothalamique, est quantifiée pour des stimuli de réchauffement ou de refroidissement [7]. L'intérêt diagnostique de ce test a été bien validé par différentes études avec une sensibilité de 60 à 85 % [5,8]. Cependant cette technique nécessite la coopération du patient, évalue la fonction et non la conduction, et ne permet pas en théorie de distinguer une atteinte périphérique d'une atteinte centrale.

3.1.3. Tests du système nerveux autonome

Dans le contexte des explorations diagnostiques des NPF, les deux fonctions du système nerveux autonome principalement étudiées sont les fonctions sudorales et cardiovasculaires.

3.1.3.1. Tests sudoraux. Le test de référence est le Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART) [9]. Ce test est sensible et reproductible, mais est relativement consommateur de temps et nécessite un appareillage spécifique, limitant son accessibilité [7].

Un test classique est l'étude des réponses cutanées sympathiques (RCS) au niveau des mains ou des pieds [5]. Ce test a le mérite d'étudier l'innervation autonome au niveau distal des membres. Sa limite est une sensibilité diagnostique modérée (30 à 70 %) et une faible reproductibilité [5,7].

La faiblesse de sensibilité du RCS a permis l'émergence d'un test plus simple, la mesure directe de la conductance électrochimique cutanée au moyen d'un appareil nommé *Sudoscanner*®. Cette méthode simple et rapide (2 minutes) permet d'apprécier la fonction sudorale au niveau des paumes et des plantes. Cette technique a été validée dans les neuropathies diabétiques avec une très bonne sensibilité (65-78 %) et spécificité (80-92 %) [10,11] dans la maladie de Fabry, le SGS [5] ou encore les NPF post-chimiothérapie.

3.1.3.2. Tests cardiovasculaires. Le test le plus usuel pour étudier l'innervation autonome cardiaque est la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque ou R-R interval variation (RRIV). Une autre approche consiste à mesurer de façon concomitante l'adaptation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque au cours de manœuvres dynamiques comme l'épreuve de Valsalva, la mise en orthostatisme (*tilt test*), la contraction isométrique (*hand grip*) ou le test au froid (*cold pressor test*) [7].

D'autres approches ont été proposées pour étudier des territoires vasculaires distaux, dont le laser Doppler, avec un intérêt potentiel certain dans le diagnostic d'atteintes neuropathiques autonomes.

3.2. Mesure de la densité intra-épidermique des fibres nerveuses

La mesure de la densité intra-épidermique des fibres nerveuses (DIEFN) sur biopsie cutanée est considérée par certains auteurs comme le test diagnostique de référence pour les NPF [12,13]. Elle est basée sur la coloration des fibres nerveuses par immunomarquage du neuropeptide gene product 9.5 (PGP9.5) dans des biopsies de peau (4 à 5 mm de diamètre) faites sur différents segments de membre, souvent la cuisse (20 cm au-dessus de l'épine iliaque) et la jambe (10 cm au-dessus de la malléole externe) (Fig. 1). Selon les recommandations internationales [12], avec un seuil inférieur à 7,6 fibres/mm au niveau de la jambe, la DIEFN a une valeur diagnostique estimée de 88 à 90 % avec une spécificité de 90 à 95 % et une sensibilité de 70 à 83 %.

3.3. Microscopie confocale cornéenne

La microscopie confocale cornéenne (MCC) est une approche très récente dans l'évaluation de l'atteinte des petites fibres cornéennes chez les patients diabétiques avec une excellente corrélation avec la mesure de DIEFN [14]. Elle a également permis de montrer une diminution de la densité cornéenne en fibres nerveuses ou une altération des fibres nerveuses chez les patients ayant un SGS [15] et plus récemment chez des patients ayant une infection par le VIH [16], une amylose [17], une maladie de Fabry [18] ou une sarcoïdose [19].

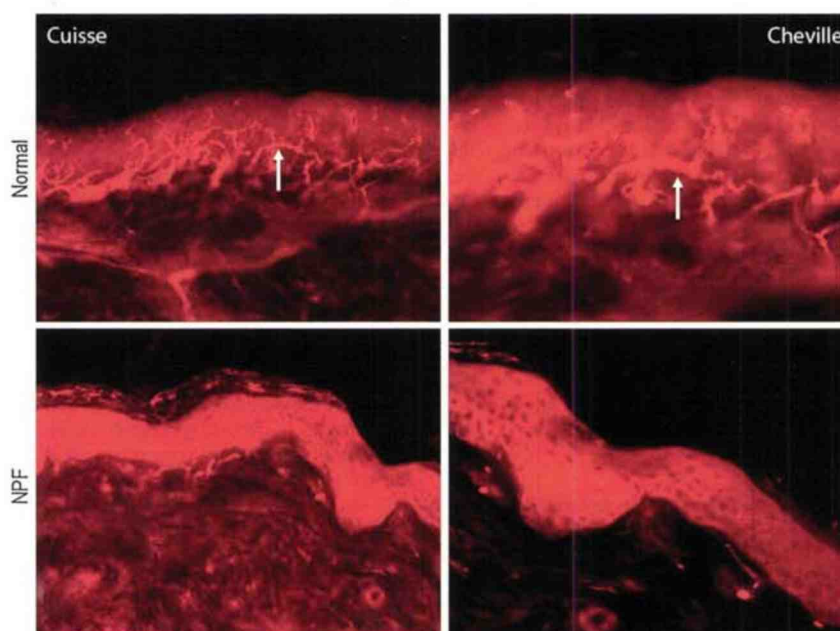


Fig. 1. Biopsie cutanée avec immunomarquage anti-PGP9.5 mettant en évidence les fibres nerveuses intra-épidermiques (ici en rouge) : constatez la différence de densité intraépidermique de fibres nerveuses à la cheville et à la cuisse entre le sujet normal et le sujet ayant une neuropathie des petites fibres (NPF).

4. Définition des neuropathies des petites fibres

Prenant en compte les données neurophysiologiques et histologiques disponibles, des critères diagnostiques des NPF ont été établis en 2008 par Devigili [20]. Une NPF est définie par la présence d'au moins 2 des 3 items suivants :

- des signes cliniques d'atteinte des petites fibres (troubles de la sensibilité thermo-algique et/ou allodynie et/ou hyperalgie) ;
- diminution des seuils de sensibilité thermique évalués par le QST ;
- une réduction de la Diefen.

Ces critères ne prenaient pas en compte les PEL ni le RCS ni le *Sudscan*[®]. Ces derniers tests devraient être réintégrés dans les critères diagnostiques au vu des résultats d'études démontrant une sensibilité équivalente de l'ensemble des tests principaux pour le diagnostic de NPF. Récemment, Lefaucheur et al. ont montré que la sensibilité diagnostique était meilleure (70 à 80 %) en associant plusieurs tests, principalement les potentiels évoqués laser (évaluant les fibres A-delta), le seuil de détection au chaud (fibres C sensibles) et la conductance électrochimique cutanée (*Sudscan*[®]) (fibres C autonomes) [5].

5. Diagnostic étiologique

Les étiologies des NPF sont nombreuses mais peuvent être regroupées en 6 groupes : métaboliques, inflammatoires, toxiques et médicamenteuses, infectieuses, génétiques et enfin idiopathiques (Tableau 4). En tenant compte des étiologies principales, le Tableau 5 reprend ce qui pourrait être un bilan de 1^{re} et 2^e intention dans l'enquête étiologique d'une NPF (Tableau 5).

5.1. Métaboliques

Les causes métaboliques sont dominées par le diabète sucré, pathologie dans laquelle la présence de douleurs neuropathiques ou de troubles neurovégétatifs fait d'emblée retenir le diagnostic de NPF sans nécessité absolue d'examen complémentaires. Une neu-

ropathie douloureuse est rapportée chez 20 voire 30 % des patients diabétiques [21]. Le diabète représente 4,5 % à 31 % des causes de NPF [3,20].

L'intolérance au glucose et le syndrome métabolique sont également associés à des NPF [22,23]. L'intolérance au glucose pourrait représenter 15 % des causes des NPF [20] et jusqu'à 35 % des causes de neuropathies sensitives douloureuses initialement dites « idiopathiques » [24].

Parmi les autres causes « métaboliques », on peut noter l'insuffisance rénale chronique, la carence en vitamine B12 ou B6 ou l'hypothyroïdie.

5.2. Inflammatoires

Parmi les maladies inflammatoires chroniques, deux pathologies semblent être plus fréquemment associées aux NPF : le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif et la sarcoïdose.

L'association entre le SGS et la NPF est rapportée depuis les années 1980 de façon anecdotique puis de manière plus conséquente depuis les années 2000. La plus grande cohorte rapporte 40 cas bien définis de NPF associées au SGS [25]. La prévalence du SGS dans les étiologies des NPF est très variable, allant de 9 à 30 % selon les études et les critères diagnostiques retenus [20,26,27]. La prévalence de la NPF au cours du SGS est estimée entre 3 à 9 % et les NPF pourraient représenter 25 à 55 % des neuropathies sensitives associées au SGS [28–30].

L'association entre la NPF et la sarcoïdose est également rapportée et la cohorte la plus large a été publiée par Bakkers en 2014, avec 96 patients dans une série de 265 patients ayant une NPF [3]. Il faut noter que 44 à 80 % des patients se plaindraient de douleurs neuropathiques et de paresthésies et/ou de troubles dysautonomiques [31,32] et une NPF pourrait être mise en évidence chez 29 % des patients [32]. Le mécanisme sous-tendant la survenue d'une NPF au cours de la sarcoïdose n'est pas connu, mais une étude a mis en évidence la présence de granulomes périneuronaux sur des biopsies de peau de patients sarcoïdiques, certains ayant une NPF associée [33].

Parmi les autres maladies auto-immunes plus rarement mises en cause, on note la maladie collagène [3,34], le lupus systémique

Tableau 4

Principales causes des neuropathies des petites fibres.

Primaires	Secondaire
<i>Idiopathique ou cryptogénique</i> Neuropathie des petites fibres idiopathique Glossodynie	Métaboliques : intolérance au glucose ; diabète sucré ; carence en vitamine B12 ; carence en vitamine B6 ; dyslipidémie ; hypothyroïdie ; insuffisance rénale chronique
<i>Héréditaires/génétiques</i> Mutations Nav1.7 Mutations Nav1.8 Polyneuropathie amyloïde familiale (transthyrétine) Neuropathie héréditaire sensitive et autonome Maladie de Fabry Maladie de Tangier Ataxie de Friedrich Xanthomatose cerebrotendineuse	Infectieuses : VIH ; hépatite C ; Lyme ; lèpre Toxiques et médicamenteuses : antirétroviraux ; antibiotiques (métronidazole, nitrofurantoïne, linézolide) ; chimiothérapie (bortezomib, sels de platine) ; flécaïnide ; statine ; alcool ; surdosage en vitamine B6 Dysimmunes/inflammatoires : syndrome de Gougerot-Sjögren ; sarcoidose ; maladie cœliaque ; polyarthrite rhumatoïde ; lupus systémique ; vascularite systémique ; gammapathie monoclonale ; amylose AL ; ganglionopathie autonome auto-immune ; syndrome paranéoplasique

Tableau 5

Bilan de diagnostic devant une suspicion de neuropathie des petites fibres (à titre indicatif).

Biologie	Histologie	Neurophysiologie et imagerie	Autres tests selon le bilan initial
Hémogramme Bilan hépatique Créatininémie Ionogramme sanguin CPK CRP Electrophorèse des protéines sériques Immunofixation Glycémie à jeun Hyperglycémie provoquée orale Calcémie Enzyme de conversion	Biopsie des glandes salivaires avec coloration au rouge Congo	Electroneuromyogramme (rechercher une atteinte associée des grosses fibres nerveuses)	Séquençage des gènes SCN9a
Lysozyme sanguin Vitamines B1, B6, B12 Anticorps antinucléaires Anticorps anti-ENA Anticorps anti-ADN Anticorps anti-transglutaminase Sérologie hépatite B, hépatite C, VIH Sérologie Lyme (selon le contexte) Bandelette urinaire Chaînes légères circulantes urinaires	Biopsie neurocutanée avec mesure de la densité intra-épidermique en fibres nerveuses (avec coloration au rouge Congo) Biopsie d'un organe cible en cas de suspicion d'amylose (si la biopsie des glandes salivaires est négative)	Tests neurophysiologiques des petites fibres (potentiels évoqués au laser, quantification des seuils thermiques, conductance cutanée ou réflexe cutané sympathique,...) IRM cérébrale et médullaire (pour éliminer une cause neurologique centrale)	Séquençage du gène TTR Dosage de l'alpha galactosidase A Séquençage du gène GLA

[3], les thyroïdites [3,20], la polyarthrite rhumatoïde [35] et le rhumatisme psoriasique [20]. Dans le cadre de la cryoglobulinémie et autres vascularites systémiques, l'atteinte des petites fibres est toujours associée à celle des grosses fibres nerveuses dans le cadre d'une polynévrite sensitive puis sensitivomotrice.

Parmi les autres causes « inflammatoires », on peut noter le myélome ou la gammapathie monoclonale d'origine inconnue avec ou sans amylose [3,20]. Dans les cohortes de NPF, une gammapathie monoclonale est rapportée chez 3 à 6 % des patients [3,20].

5.3. Toxiques et médicamenteuses

La première cause toxique est l'alcool dont la neuropathie longueur dépendante est d'abord douloureuse avant d'évoluer vers une atteinte associée des grosses fibres nerveuses. Les causes médicamenteuses comprennent l'intoxication à la vitamine B6, les statines, l'isoniazide, les chimiothérapies anticancéreuses dont les sels de platine, le bortezomib ou le thalidomide, les anti-infectieux (métronidazole, nitrofurantoïne, linézolide, antirétroviraux) ou la flécaïnide [1].

5.4. Infectieuses

Des cas de NPF sont rapportés avec l'infection à EBV, la maladie de Lyme, l'infection par le VIH et le VHC [36,37]. Cependant, il faudra tenir compte de la présence d'un facteur associé (antiviraux, cryoglobulinémie) dans le cas des infections virales par le VIH ou le VHC.

5.5. Génétiques

La première maladie génétique à laquelle il faut penser est la neuropathie amyloïde familiale par mutation du gène de la transthyrétine (TTR). Les manifestations sont souvent marquées par une dysautonomie au premier plan, le plus souvent associée à une atteinte axonale mixte des grosses fibres nerveuses sensitives et motrices [38,39]. Le diagnostic sera confirmé par des dépôts amyloïdes TTR sur les prélèvements, en particulier la biopsie des glandes salivaires qui a une excellente sensibilité (91 %) et la présence d'une mutation sur le gène TTR [38].

La deuxième maladie à ne pas ignorer est la maladie de Fabry, une maladie lysosomiale héréditaire liée à l'X dont les manifestations inaugurales sont le plus souvent des signes de NPF avec une note dysautonomique marquée [40]. La maladie de Tangier est une cause exceptionnelle de NPF, sous la forme d'une neuropathie pseudosyringomyélique avec hypoesthésie thermique et des douleurs neuropathiques [41].

Le spectre des NPF d'origine génétique s'est enrichi depuis la mise en évidence de mutations gain-de-fonction sur les canaux sodiques Nav1.7 (gène SCN9a) et Nav1.8 (gène SCN10a) [42,43]. Ces mutations familiales ou sporadiques sont associées à des NPF douloureuses distales, des tableaux d'érythromélgie ou des syndromes de douleur extrême paroxystique. Les canalopathies sodiques avec mutations de Nav1.7 pourraient être présentes chez près de 29 % des NPF dites idiopathiques [42] et représenter près de 6 % des étiologies [3]. Enfin, des mutations gain-de-fonction ont

été décrites dans les gènes codant des canaux ioniques sensibles à la température de la famille des transient receptor potential (TRP) (gène codant le récepteur TRPA1) [44].

5.6. Idiopathiques

Une fois un bilan exhaustif effectué, 20 à 50 % des NPF restent sans cause [3,20,36,42]. Il faudrait sans doute parler de NPF cryptogéniques plutôt qu'idiopathiques puisque ces NPF peuvent précéder de plusieurs années le diagnostic d'une connectivité, comme le SGS [25], d'un diabète ou d'une intolérance au glucose [20]. Dans l'étude de Devigli [20], 41 % (28/67) des NPF étaient considérées comme idiopathiques après un premier bilan. Un suivi de deux ans permet d'identifier finalement mettre en évidence 4 cas de diabète, deux cas d'intolérance au glucose et 1 cas de SGS [20]. La découverte récente de mutations sur les canaux sodiques a permis rectifier des diagnostics puisque jusqu'à 29 % des NPF dites idiopathiques pourraient être liées à une canalopathie sodique [42].

6. Traitement

6.1. Traitement symptomatique

La douleur étant souvent au premier plan sa prise en charge requiert idéalement un suivi dans un centre antidouleur. Les antalgiques usuels (paracétamol, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont peu ou pas efficaces mais doivent être proposés en première intention. Les principales classes thérapeutiques les plus efficaces sont les antidépresseurs et les antiépileptiques.

Les antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine) ont une efficacité reconnue dans le traitement de la douleur neuropathique, mais des molécules plus récentes telles que la duloxétine ou la venlafaxine, inhibiteur de recapture sélectif de la sérotonine et de la noradrénaline, apparaissent à présent comme une alternative, car mieux tolérées, même si leur efficacité antalgique semble moindre [45,46]. Parmi les antiépileptiques, l'efficacité de la gabapentine et de la prégabaline a été bien démontrée dans le traitement des douleurs neuropathiques [47]. L'utilisation du clonazépam ou de la carbamazépine ou de l'oxcarbazépine est plus discutable dans le traitement des douleurs des neuropathies périphériques « longueur-dépendantes ».

Des stratégies de traitement local peuvent également être mises en place en présence d'une composante allodymique avec l'application locale de lidocaïne ou de capsaïcine (QUTENZA®). La toxine botulinique peut être également utilisée pour des douleurs très localisées [48].

6.2. Traitement étiologique

Pour les neuropathies sensitives douloureuses dysimmunes ou idiopathiques, les corticoïdes ou les immunosuppresseurs sont souvent sans effet [26]. Des cas d'amélioration spectaculaire mais transitoire ont été rapportés avec les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) au cours du SGS [49,50] et de la maladie coeliaque [51]. Dans les NPF sarcoïdiques, les IGIV ont également montré leur efficacité dans des cas rapportés [52] et dans une étude rétrospective récente de 62 patients avec une amélioration des scores de douleur chez 76 % des patients [52]. Enfin, de récentes études de phase II ont rapporté des résultats très encourageants avec la cibinetide (ARA-290), un peptide dérivé de l'érythropoïétine sans activité érythropoïétique, avec une réduction de l'intensité de la douleur et des troubles dysautonomiques, une amélioration de l'innervation cornéenne et des tests de sensibilité thermique [19,53,54].

Pour les neuropathies diabétiques, un contrôle strict de la glycémie est recommandé tout en évitant d'équilibrer trop vite des

diabètes décompensés du fait du risque d'aggravation des neuropathies et rétinopathies diabétiques [55]. L'érythropoïétine et la cibinetide pourraient également avoir des effets bénéfiques [56,57].

Dans le cadre de la maladie de Fabry, le déficit en α -galactosidase A doit être comblé par le traitement substitutif avec un effet favorable sur la douleur neuropathique [40] et dans le cadre de l'amylose familiale à TTR, le traitement de référence reste la transplantation hépatique, même si de nouvelles molécules telles que le tafamidis font leur apparition [38].

Concernant les NPF associées à des canalopathies sodiques, l'introduction de molécules pouvant bloquer sélectivement les récepteurs mutés reste très séduisante. Ainsi, la mexilétine, un anti-arythmique de classe IB, inhibiteur des canaux sodiques, a pu être utilisée avec succès dans des cas d'érythromélgie associée ou non à des mutations du canal Nav1.7 [58,59].

Dans le cadre des causes carencielles, une supplémentation adaptée s'impose et a contrario dans les NPF d'origine toxique, l'identification et l'éviction de l'agent médicamenteux ou toxique sont la règle. Pour les neuropathies associées aux gammopathies monoclonales, le traitement repose sur celui de la dyscrasie plasmocytaire, si l'indication hématologique est retenue.

6.3. Prise en charge non médicamenteuse

La NPF est responsable d'une altération majeure de la qualité de vie comme cela a été bien évalué par Bakkers et al. [3]. La douleur chronique est associée à des troubles de l'humeur voire dépression, des troubles du sommeil favorisés par l'acutisation vespérale et nocturne des douleurs et des déficits cognitifs légers [60]. Des séances de kinésithérapie avec ou sans balnéothérapie peuvent être bénéfiques et une prise en charge psychologique doit être proposée du fait du risque d'isolement familial, social et professionnel. Une reconnaissance de l'importance du handicap doit également être demandée en cas d'incapacité partielle ou totale de travail.

7. Conclusion

Dans une période où près de 7 % des adultes se plaindraient de douleurs neuropathiques chroniques, la NPF est une entité nosologique à connaître en raison de l'impact majeur qu'elle peut avoir sur la qualité de vie. Elle doit être suspectée devant tout patient présentant des douleurs neuropathiques et/ou des troubles dysautonomiques chroniques le plus souvent associés à un examen neurologique et électrophysiologique pauvre. Les défis lancés au clinicien sont de l'évoquer assez tôt pour éviter un nomadisme médical délétère, de proposer les modalités diagnostiques selon leur disponibilité, d'identifier une étiologie sous-jacente et enfin de proposer un traitement symptomatique voire étiologique. L'engouement scientifique croissant permettra sans doute de mieux décrypter de nouveaux mécanismes dont la découverte de canalopathies sodiques est un exemple, avec à la clef de possibles voies thérapeutiques ciblées.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Pr Jean-Pascal Lefaucheur (explorations fonctionnelles, hôpital Henri-Mondor) pour son expertise dans le diagnostic clinique et paraclinique des neuropathies des petites fibres et sa collaboration étroite.

Pr Alain Serrié et son équipe (centre antidouleur, hôpital Lariboisière) pour leur collaboration étroite dans le traitement étiologique.



Dr Karine Champion (Département de Médecine Interne, hôpital Lariboisière) pour sa collaboration dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuropathies des petites fibres.

Madame Carol Fouquet (Psychologue, département de médecine interne, hôpital Lariboisière) pour la prise en charge psychologique des patients suivis à l'hôpital Lariboisière.

Références

- [1] Hoitsma E, Reulen JP, de Baets M, et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci* 2004;227:119–30.
- [2] Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–7.
- [3] Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, et al. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2014;49:329–36.
- [4] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
- [5] Lefaucheur JP, Wahab A, Plante-Bordeneuve V, et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: a comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin* 2015;45:445–55.
- [6] Sene D, Authier FJ, Amour S, et al. [Small fibre neuropathy: diagnostic approach and therapeutic issues, and its association with primary Sjögren's syndrome]. *Rev Med Interne* 2010;31:677–84.
- [7] Lefaucheur JP. [Painful neuropathies and small fiber involvement]. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:825–36.
- [8] Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129:256–9.
- [9] Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res* 2009;19:79–87.
- [10] Selvarajah D, Cash T, Davies J, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10:e0138224.
- [11] Smith AG, Lessard M, Reyna S, et al. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014;28:511–6.
- [12] Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. *Eur J Neurol* 2010;17:903–12 [Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society].
- [13] Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007;6:632–42.
- [14] Quattrini C, Tavoroli M, Jezioriska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007;56:2148–54.
- [15] Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, et al. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3030–5.
- [16] Kemp HI, Petropoulos IN, Rice ASC, et al. Use of corneal confocal microscopy to evaluate small nerve fibers in patients with human immunodeficiency virus. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:795–800.
- [17] Sturm D, Schmidt-Wilke T, Greiner T, et al. Confocal cornea microscopy detects involvement of corneal nerve fibers in a patient with light-chain amyloid neuropathy caused by multiple myeloma: a case report. *Case Rep Neurol* 2016;8:134–9.
- [18] Tavoroli M, Marshall A, Thompson L, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2009;40:976–84.
- [19] Dahan A, Dunne A, Swartjes M, et al. ARA 290 improves symptoms in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and increases corneal nerve fiber density. *Mol Med* 2013;19:334–45.
- [20] Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912–25.
- [21] Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220–4.
- [22] Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014;126:109–22.
- [23] Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. *Ann Neurol* 2013;74:397–403.
- [24] Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225–8.
- [25] Sene D, Cacoub P, Authier FJ, et al. Sjögren syndrome-associated small fiber neuropathy: characterization from a prospective series of 40 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013.
- [26] Gorson KC, Herrmann DN, Thiagarajan R, et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:163–9.
- [27] De Sousa EA, Hays AP, Chin RL, et al. Characteristics of patients with sensory neuropathy diagnosed with abnormal small nerve fibres on skin biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:983–5.
- [28] Chai J, Herrmann DN, Stanton M, et al. Painful small-fiber neuropathy in Sjögren syndrome. *Neurology* 2005;65:925–7.
- [29] Goransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, et al. Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol* 2006;63:1612–5.
- [30] Sene D, Jallouli M, Lefaucheur JP, et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:133–8.
- [31] Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fiber neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085–6.
- [32] Bakkers M, Merckies IS, Lauria G, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;73:1142–8.
- [33] Munday WR, McNiff J, Watsky K, et al. Perineural granulomas in cutaneous sarcoidosis may be associated with sarcoidosis small-fiber neuropathy. *J Cutan Pathol* 2015;42:465–70.
- [34] Brannagan TH, Hays AP, Chin SS, et al. Small-fiber neuropathy/neuropathy associated with celiac disease: skin biopsy findings. *Arch Neurol* 2005;62:1574–8.
- [35] Gemignani F, Giovannelli M, Vitetta F, et al. Non-length dependent small fiber neuropathy. A prospective case series. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:57–62.
- [36] Farhad K, Traub R, Ruzhansky KM, et al. Causes of neuropathy in patients referred as "idiopathic neuropathy". *Muscle Nerve* 2016;53:856–61.
- [37] Souayah N, Ajroud-Driss S, Sander HW, et al. Small fiber neuropathy following vaccination for rabies, varicella or Lyme disease. *Vaccine* 2009;27:7322–5.
- [38] Finsterer J, Wanschitz J, Quasthoff S, et al. Causally treatable, hereditary neuropathies in Fabry's disease, transthyretin-related familial amyloidosis, and Pompe's disease. *Acta Neurol Scand* 2017.
- [39] Adams D, Beaudonnet G, Adam C, et al. Familial amyloid polyneuropathy: when does it stop to be asymptomatic and need a treatment? *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:645–52.
- [40] Franques J, Sahu P, Dussol B, et al. Peripheral nerve involvement in Fabry's disease: which investigations? A case series and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2017.
- [41] Gibbels E, Schaefer HE, Runne U, et al. Severe polyneuropathy in Tangier disease mimicking syringomyelia or leprosy. Clinical, biochemical, electrophysiological, and morphological evaluation including electron microscopy of nerve, muscle, and skin biopsies. *J Neurol* 1985;232:283–94.
- [42] Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, et al. Gain of function Nanu1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:26–39.
- [43] Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 2014;13:587–99.
- [44] Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 2010;66:671–80.
- [45] Trouvin AP, Perrot S, Lloret-Linares C. Efficacy of venlafaxine in neuropathic pain: a narrative review of optimized treatment. *Clin Ther* 2017;39:1104–22.
- [46] Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD011091.
- [47] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.
- [48] Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 2015;156:S104–14.
- [49] Kizawa M, Mori K, Iijima M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in painful sensory neuropathy without sensory ataxia associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:967–9.
- [50] Gorson KC, Ropper AH. Idiopathic distal small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:376–82.
- [51] Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol* 2008;15:1300–3.
- [52] Tavee J, Karwa K, Ahmed Z, et al. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: Clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med* 2017;126:135–8.
- [53] Heijl L, Niesters M, Swartjes M, et al. Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Mol Med* 2012;18:1430–6.
- [54] Culver DA, Dahan A, Bajorunas D, et al. Cibinetide Improves Corneal Nerve Fiber Abundance in Patients With Sarcoidosis-Associated Small Nerve Fiber Loss and Neuropathic Pain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:BIO52–60.
- [55] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
- [56] Bianchi R, Buyukakilli B, Brines M, et al. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:823–8.
- [57] Brines M, Dunne AN, van Velzen M, et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med* 2015;20:658–66.
- [58] Cregg R, Cox JJ, Bennett DL, et al. Mexiletine as a treatment for primary erythromelalgia: normalization of biophysical properties of mutant L858F NaV1.7 sodium channels. *Br J Pharmacol* 2014;171:4455–63.
- [59] Choi JS, Zhang L, Dib-Hajj SD, et al. Mexiletine-responsive erythromelalgia due to a new Na(v)1.7 mutation showing use-dependent current fall-off. *Exp Neurol* 2009;216:383–9.
- [60] Indart S, Hugon J, Guillausseau PJ, et al. Impact of pain on cognitive functions in primary Sjögren syndrome with small fiber neuropathy: 10 cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6384.