

Diagnostiquer une neuropathie des petites fibres

Dre MARIE THÉAUDIN^a, Dr FRANÇOIS OCHSNER^a, Dr CLOVIS ADAM^b, Pr ANDONI ECHANIZ-LAGUNA^{c,d}, Pr LAURENT MAGY^e, Dr DAMIEN FAYOLLE^f, Dr ALEX VICINO^g, Dre ANNEMARIE HÜBERS^f et Pr YANN PEREON^g

Rev Med Suisse 2022; 18: 803-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.779.803

Les neuropathies des petites fibres touchent les petites fibres peu myélinisées sensibles Aδ et amyéliniques C autonomes. La douleur neuropathique est souvent le symptôme principal. Le diagnostic positif repose sur la présence de signes sensitifs thermo-algiques déficitaires et/ou de signes dysautonomiques avec des neurographies normales. Plusieurs examens aident à confirmer l'atteinte des petites fibres, allant de tests simples comme la réponse cutanée sympathique à la biopsie de peau qui mesure la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques. L'accessibilité de ces différents examens est très variable d'un centre à l'autre. Les étiologies sont variées, des causes génétiques rares aux causes acquises dysimmunes ou métaboliques plus fréquentes. Toutefois, dans plus de la moitié des cas, aucune étiologie n'est retrouvée.

Small fiber neuropathy diagnosis

Small fiber neuropathies affect small, poorly myelinated sensory Aδ and amyelinated C autonomic fibers. Neuropathic pain is often the main symptom. Positive diagnosis is based on the presence of deficient thermo-algic sensory signs and/or dysautonomic signs with normal neurography. Several tests help to confirm the involvement of small fibers, ranging from simple tests such as the sympathetic skin response to skin biopsy, which measures the density of intra-epidermal nerve fibers. The availability of these different tests varies greatly from one center to another. There are multiple etiologies, from rare genetic causes to the more frequent acquired dysimmune or metabolic causes. However, in more than half of the cases, no etiology is identified.

INTRODUCTION

La neuropathie des petites fibres (NPF) est une atteinte des petites fibres peu myélinisées sensibles Aδ et amyéliniques C autonomes dont la douleur neuropathique constitue souvent le symptôme principal. Son incidence est estimée à 12/100 000 mais devrait augmenter du fait d'une meilleure connaissance

de la pathologie. Les symptômes associent des douleurs neuropathiques, des troubles de la sensibilité thermique et algique et, parfois, des symptômes dysautonomiques. De nombreuses étiologies existent ainsi que des associations avec certaines maladies sans que le mécanisme physiopathologique ne soit toujours évident. Dans un peu plus de la moitié des cas, le bilan étiologique reste négatif.¹ L'une des principales difficultés est de poser un diagnostic positif de certitude, l'électroneuromyographie (ENMG) étant par définition normale (elle n'explore que les grosses fibres myélinisées). Poser un diagnostic positif ou négatif est particulièrement important chez les patients ayant uniquement des douleurs d'allure neuropathique.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR LIÉE À UNE ATTEINTE DES PETITES FIBRES

La description de phénotypes allant de l'insensibilité congénitale à la douleur à la neuropathie sensitive douloureuse en cas de mutation faux sens du gène *SCN11A* (*Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 11*) a remis en question le concept de douleur neuropathique liée à un gain de fonction.² Ces données génétiques confirment que la douleur neuropathique n'est pas uniquement liée à des mécanismes lésionnels directs sur la fibre nerveuse, mais peut aussi apparaître avec une fibre nerveuse anatomiquement normale. Afin de bien caractériser le type d'atteinte nerveuse chez un patient ayant des douleurs neuropathiques isolées, sans signes déficitaires associés et même s'il a des résultats anormaux lors des évaluations fonctionnelles des petites fibres, il apparaît plus adéquat de parler de névralgie que de NPF. En dehors de suspicion de maladie génétique sous-jacente, le bilan complémentaire ne sera pas le même entre ces deux diagnostics.

DÉFINITION ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

Définition

La NPF touche exclusivement les petites fibres sensibles et/ou végétatives. Le diagnostic sera en général suspecté devant des douleurs neuropathiques, compatibles avec un tableau de neuropathie périphérique (longueur-dépendante ou non), avec un examen clinique relativement pauvre et une ENMG normale.

Manifestations cliniques sensitives

Les manifestations cliniques comprennent:

- des symptômes positifs: douleurs neuropathiques (brûlures, sensation de froid douloureux, piqûres, allodynie, prurit).

^a Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^b Service d'anatomopathologie, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France, ^c Service de neurologie et Centre de référence national pour les neuropathies rares, CHU Bicêtre, 78 rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France, ^d Université Paris-Saclay, 3 rue Joliot-Curie, 91190 Gif-sur-Yvette, France, ^e Service et Laboratoire de neurologie, Centre de référence neuropathies périphériques rares, CHU de Limoges, 2 avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France, ^f Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^g Centre de référence pour les maladies neuromusculaires AOC, CHU Hôtel-Dieu, 1 Pl. Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France
marie.theaudin@chuv.ch | françois.ochsner@chuv.ch | clovis.adam@aphp.fr
andoni.echaniz-laguna@aphp.fr | laurent.magy@unilim.fr | damien.fayolle@hcuge.ch
alex.vicino@chuv.ch | annemarie.hubers@hcuge.ch | yann.pereon@univ-nantes.fr

Les échelles standards d'évaluation de la douleur neuropathique doivent être utilisées avec précaution pour la détection d'une NPF (notamment l'échelle DN4³ car seuls les items 1 (brûlures), 7 (démangeaisons) et 9 (hypoesthésie algique) sont spécifiquement liés à une atteinte des petites fibres. Les autres sont en rapport avec une hyperactivité ou une perte en fibres Aβ et donc une atteinte des grosses fibres).

- Des signes négatifs (déficitaires): hypo ou anesthésie thermique et/ou algique.

Manifestations cliniques dysautonomiques

Ces manifestations incluent un syndrome sec, des troubles de la sudation, génito-sphinctériens, digestifs (gastroparésie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation) et du rythme cardiaque, une hypotension orthostatique, des troubles de la motilité pupillaire ou de la coloration cutanée.

Orientation diagnostique clinique

Les signes déficitaires (sensitifs et dysautonomiques), éventuellement associés aux signes positifs (notamment, douleurs), font fortement suspecter le diagnostic de NPF. En cas de symptômes positifs isolés (douleurs neuropathiques), le diagnostic ne peut pas être retenu de façon fiable, même si des examens tels que le test sensitif quantifié (QST) ou la biopsie de peau sont anormaux.⁴ Des douleurs neuropathiques isolées évoqueront une névralgie des petites fibres, dans laquelle il n'y a souvent pas de perte lésionnelle en petites fibres.

BILAN EN CAS DE SUSPICION DE NPF

Examen clinique

Il commence par une inspection de la peau à la recherche de signes de dysfonctionnement autonome périphérique: trouble de la coloration cutanée, sécheresse et troubles trophiques.

La présence des signes sensitifs négatifs et positifs doit être recherchée de façon minutieuse, le patient ayant les yeux fermés: évaluation des sensibilités tactile fine à l'aide d'un coton-tige, algique et thermique (chaud et froid), recherche d'une allodynie ou d'une hyperalgésie.

En fonction de la topographie de l'atteinte, on distingue plusieurs phénotypes: longueur-dépendant (le plus fréquent), plus rarement, atteinte diffuse, patchy, ou de type mononeuropathie multiple ou prédominant aux membres supérieurs.⁵

La topographie de l'atteinte peut orienter vers une cause spécifique, les atteintes inflammatoires associées à une maladie de système étant plus fréquentes que les causes dysmétaboliques dans les NPF non longueur-dépendantes.⁵

Échelle SFN-SIQ⁶

L'échelle SFN-SIQ (Small Fiber Neuropathy – Symptoms Inventory Questionnaire) permet de dépister une NPF (positive si score > 2/15). Il est aussi possible de quantifier l'atteinte et de l'utiliser pour le suivi des patients avec NPF (score sur 45). Toutefois, on notera qu'elle inclut dans ses items les paresthésies, principalement liées à une atteinte des grosses fibres.

Explorations complémentaires (tableau 1)

Il n'existe pas de consensus international pour le diagnostic positif formel de NPF. Divers examens complémentaires sont disponibles pour évaluer les petites fibres, dont un certain nombre d'accessibilité limitée (potentiels évoqués laser (PEL), QST, Sudoscan, biopsie de peau, tests cardiovasculaires). Une étude française⁷ a montré une excellente valeur prédictive positive (100%) et une valeur prédictive négative de 73% lors de la combinaison de la biopsie de peau, des PEL et du Sudoscan. Toutefois, cette étude n'incluait pas les signes cliniques dans ses critères diagnostiques. On peut donc certainement recommander de faire plusieurs explorations complémentaires pour poser un diagnostic de NPF, avec toutefois une limite liée à la disponibilité des explorations en fonction des centres (en particulier QST, PEL et même biopsie de peau).

Exploration des fibres C du système autonome

Deux tests sont aisément réalisables en routine (sur toute machine ENMG): la réponse cutanée sympathique (RCS) et l'intervalle RR. La RCS dérive un potentiel sur l'extrémité des 4 membres par des manœuvres déclenchant la sudation (bruit soudain, stimulation nociceptive, Valsava, etc.). La présence (ou non) et l'amplitude de la RCS sont les 2 données évaluées. La quantification reste grossière (normal, diminuée, absente) du fait de la grande variabilité de la RCS, mais l'examen est rapide et facile à réaliser.⁸ La variabilité de l'intervalle RR (et donc de la fréquence cardiaque) s'étudie dans différentes conditions: respiration normale ou profonde, manœuvre de Valsava, orthostatisme. Le ratio fréquence maximale/fréquence minimale est de l'ordre de 1,1-1,2. La normalité des paramètres est aussi fonction de l'âge du sujet.⁹

TABLEAU 1 Explorations des petites fibres

	Petites fibres sensitives		Petites fibres autonomes
Type	Peu myélinisées Aδ	Non myélinisées C	Non myélinisées C
Fonction	Froid, douleur	Chaleur, douleur	Système cardiovasculaire, sudation, fonctions urinaires et digestives, etc.
Explorations fonctionnelles	PEL	QST	RCS, intervalle RR, Sudoscan
Explorations structurelles	Biopsie cutanée: densité en fibres nerveuses intra-épidermiques		

PEL: potentiels évoqués laser, QST: test sensitif quantifié, RCS: réponse cutanée sympathique.

Le Sudoscan permet une mesure quantitative de la conduction électrochimique de la peau¹⁰ avec les avantages d'être indolore, non invasif, rapide (3 minutes), et relativement reproductible pour le suivi d'un patient avec NPF.¹⁰ Il a toutefois un coût élevé et ne peut pas être réalisé dès qu'une des 4 extrémités ne peut pas être posée sur la plaque d'enregistrement.

QST

Ce test standardisé délivre un stimulus thermique ou vibratoire et mesure le seuil auquel un patient peut détecter une sensation. Selon la variété du stimulus, il est possible d'étudier la fonction des différentes petites fibres avec une bonne sensibilité dans les stades précoces.¹¹ Il s'agit toutefois d'un test subjectif qui nécessite une parfaite collaboration du patient pour un examen par ailleurs long. Les résultats sont pathologiques si les seuils perceptifs sont élevés ou ceux nociceptifs abaissés ou élevés.

PEL

La stimulation laser active sélectivement les thermo-nocicepteurs mais pas les mécanorécepteurs car sans contact cutané.¹² Elle permet ainsi l'enregistrement de PEL au niveau du cortex cérébral, spécifiquement liés à la transmission par les voies spinothalamiques, avec mise en jeu des fibres Aδ et C. Ces potentiels ont une latence de l'ordre de 200 à 500 ms.

Biopsie cutanée (figure 1)

La quantification de la densité intra-épidermique en fibres nerveuses (DIEFN) est souvent considérée comme le gold standard pour le diagnostic de la NPF lorsqu'elle est associée à des signes cliniques, en particulier déficitaires.¹³ Les fibres nerveuses traversant la jonction dermo-épidermique sont quantifiées après avoir été marquées par immunofluorescence (immunomarquage contre l'antigène pan-neuronal PGP9.5). Il existe des valeurs de référence normatives pour la DIEFN (à la cheville) en fonction du sexe et de l'âge.¹⁴ En plus de la quantification des fibres, la biopsie cutanée permet une étude morphologique: un œdème axonal peut évoquer des changements prédégénératifs prédisant la perte de fibres. La biopsie permet aussi l'analyse d'autres structures et la recherche de cellules inflammatoires, ou encore de dépôts amyloïdes (coloration Rouge congo). La procédure est peu invasive, facilement répétable pour le suivi longitudinal d'un patient. Il n'y a en revanche pas de valeurs normales connues si la biopsie est effectuée ailleurs qu'à la cheville, ce qui peut parfois être problématique pour les patients présentant une NPF non-longueur-dépendante.

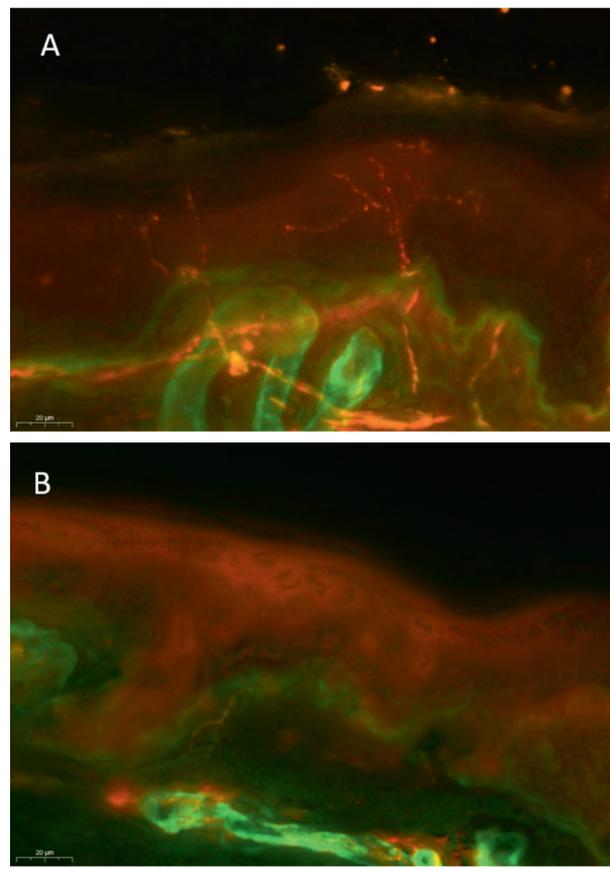
DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE NPF

Le diagnostic de NPF sera suspecté dès l'anamnèse devant des signes positifs évocateurs. La mise en évidence à l'examen clinique de signes négatifs déficitaires permet d'évoquer formellement le diagnostic. La topographie de l'atteinte est importante dans l'orientation du diagnostic étiologique. Le premier examen clé sera ensuite l'étude des conceptions nerveuses pour éliminer une neuropathie des grosses fibres. C'est seulement en l'absence de neuropathie des grosses fibres que des explorations complémentaires à la recherche d'une NPF seront utiles. Il n'est pas encore bien défini si la

FIG 1	Biopsie de peau chez un sujet sain et un patient NPF
--------------	---

Grossissement 61,5 fois, acquisition scanner 3DHistech panoramic Flash II (avec 2 n) avec double marquage ppg 9.5 (rouge pour les fibres) et collagène IV (vert pour la membrane basale de l'épiderme et des vaisseaux du derme).

A. Biopsie de peau de sujet sain. Densité normale de fibres nerveuses intra-épidermiques (rouge pointillé). **B.** Biopsie de peau chez un patient avec neuropathie sévère des petites fibres (NPF) : absence de petites fibres visualisées.



réalisation de ces examens complémentaires devrait se faire après avoir cherché une étiologie à la NPF, pour en quantifier l'atteinte, ou avant. La question est d'autant plus pertinente dans le cas des patients avec névralgie des petites fibres (sans signes déficitaires).

Le bilan initial doit être adapté à la situation clinique et ne pas obligatoirement comporter d'emblée des analyses génétiques, notamment si l'histoire personnelle et familiale n'est pas suggestive de ce type d'atteinte. La recherche de maladies inflammatoires systémiques dépendra aussi de l'anamnèse systémique et de l'examen clinique extraneurologique (**tableau 2**).

CONCLUSION

Avec une symptomatologie riche, articulée entre les symptômes positifs et négatifs qui peuvent se manifester dès l'enfance, les NPF sont d'étiologie multiple, primitives (héréditaires) ou acquises (métaboliques, infectieuses, dys-immunitaires).

TABLEAU 2 Étiologies des neuropathies des petites fibres et bilan

Liste non exhaustive.

BGSA: biopsie des glandes salivaires accessoires; ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine; IL: interleukine; TTR: transthyrétine.

	Étiologies	Bilan
Formes primaires		
Idiopathiques	NPF idiopathique	
	Syndrome bouche douloureuse	
Héréditaires	NaV 1.7/ 1.8 / 1.9	Tests génétiques
	Amylose héréditaire à TTR	Tests génétiques
	Maladie de Fabry	Dosage α-galactosidase
Formes acquises/secondaires		
Métaboliques	Diabète et correction rapide de la glycémie	Glycémie à jeun/HbA1c/hyperglycémie provoquée par voie orale
	Hypovitaminose B12	Cobalamine, homocystéine, acide méthylmalonique
	Hypothyroïdie	TSH
	Insuffisance rénale chronique	Créatinine, urée
	Hémochromatose	Ferritine
Infectieuses	VIH	Sérologie VIH
	VHC	Sérologie VHC
Médicamenteuses/toxiques	Métronidazole	
	Nitrofurantoïne	
	Chimiothérapie anticancéreuse	
	Statines	
	Alcool	Bilan hépatique
Maladies immunologiques	Syndrome de Sjögren	FAN/ Anti-ADN natifs/ Anti-SSA/SSB. BGSA
	Polyarthrite rhumatoïde	Facteur rhumatoïde
	Vascularite systémique	Bilan ad hoc
	Sarcoïdose	ECA, récepteur soluble IL2, scanner du thorax
	Amylose AL	Immunostratification sérique. Chaînes légères dans l'urine

Le panel des investigations complémentaires disponibles est théoriquement important mais peu sont à disposition dans un même centre et l'établissement d'un gold standard ou de biomarqueurs spécifiques n'a pas encore fait sa démonstration. Cela explique la difficulté parfois importante à poser un diagnostic de certitude de NPF. Les marqueurs histologiques ont un avenir prometteur avec des découvertes récentes permettant de mieux appréhender la physiopathologie en lien avec la sémiologie clinique,¹⁵ mais il est vraisemblable que les découvertes futures apporteront un éclaircissement sur les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement et la chronicisation des NPF acquises ou héréditaires.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les neuropathies des petites fibres sont une entité de reconnaissance récente pour lesquelles des critères diagnostiques précis ne sont pas encore validés à l'échelle internationale
- Le diagnostic positif doit être suspecté sur l'association de signes d'examen sensitifs déficitaires (sensibilité thermo-algique) et/ou dysautonomiques, avec normalité de l'électroneuromyographie (absence d'atteinte des grosses fibres)
- De nombreux examens complémentaires existent pour explorer les petites fibres mais leur disponibilité est très variable d'un centre à l'autre
- Dans 50% des cas, aucune étiologie n'est identifiée

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS PUBMED

La recherche de données sur PubMed/Medline a inclus les termes «small fiber neuropathy», en combinaison avec les termes «neuropathic pain», «etiology», «diagnosis». Nous avons inclus les publications évaluées par des pairs et répertoriées sur PubMed écrites en anglais et publiées entre 2000 et 2021. La bibliographie finale a été générée sur la base de la pertinence et de l'originalité.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 **de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, et al. Associated Conditions in Small Fiber Neuropathy – A Large Cohort Study And Review of the Literature. *Eur J Neurol* 2018;25:348-55.
- 2 Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn HS, et al. Gain of Function Nav1.7 Mutations in Idiopathic Small Fiber Neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:26-39.
- 3 Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and Validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004;108:248-57.
- 4 Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, et al. Diagnostic Criteria for Small Fibre Neuropathy in Clinical Practice and Research. *Brain J Neurol* 2019;142:3728-36.
- 5 *Gemignani F, Bellanova MF, Sacconi E, Pavesi G. Non-Length-Dependent Small Fiber Neuropathy: Not a Matter of Stockings and Gloves. *Muscle Nerve* 2022;65:10-28.
- 6 **Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG. Small Fibre Neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2012;25:542-9.
- 7 Fabry V, Gerdelat A, Acket B, et al. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? *Front Neurol* 2020;11:342.
- 8 Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic Skin Response: Basic Mechanisms and Clinical Applications. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 2003;13:256-70.
- 9 Freeman R. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function. *Clin Neurophysiol* 2006;117:716-30.
- 10 Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a Noninvasive Tool for Detecting Diabetic Small Fiber Neuropathy and Autonomic Dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:948-53.
- 11 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.
- 12 Lefaucheur JP, Brusa A, Creange A, Drouot X, Jarry G. Clinical Application of Laser Evoked Potentials Using the Nd:YAG Laser. *Neurophysiol Clin* 2002;32:91-8.
- 13 Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, et al. Neuropathy in Clinical Practice and Research. *Brain* 2019;142:3728-36.
- 14 Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal Nerve Fiber Density at the Distal Leg: a Worldwide Normative Reference Study. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:202-7.
- 15 Cheng HT, Dauch JR, Porzio MT, et al. Increased Axonal Regeneration and Swellings in Intraepidermal Nerve Fibers Characterize Painful Phenotypes of Diabetic Neuropathy. *J Pain* 2013;14:941-7.

* à lire

** à lire absolument