

Neuropathies sensibles



HAYET SALHI

*NEUROLOGUE
HÔPITAL HENRI MONDOR
CRÉTEIL*



Généralités



- **Introduction**

- Maladie fréquente du système nerveux périphérique
- fréquentes :
 - ✦ 2,4 à 8% de la population générale (Hugues et al, 2002)
 - ✦ 8% des sujets âgés de > 65 ans
 - ✦ 1^{ère} cause dans pays industrialisés: Diabète
- Majorité des NP : purement sensitive

Fonctions des fibres nerveuses périphériques



Diamètre Fibres (μm)	F. sensibles	Potentie l de nerf	V. C. m/s
F. myéliniques 12-20 μ	Groupe IA (fuseau NM)	A	55-120
F. myéliniques 10-15 μ	Groupe II Tact –corpuscules de Paccini mécanorecepteurs cutanés	A$\alpha\beta$	30-90
F myéliniques 1-4 μ	•stimulus mécanique douloureux •refroidissement indolore	Aδ–A$\alpha\beta$	14
F amyéliniques 0,2-1 μ	•réchauffement indolore •sensibilité douloureuse	C	0,3-1,3

Classification des neuropathies



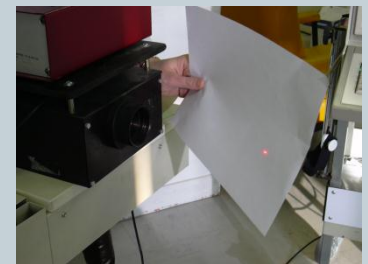
- aiguë / subaiguë / chronique
- **motrice / sensitive / dysautonomique**
- axonale / démyélinisante / neuronale
- acquise / héréditaire (Charcot-Marie-Tooth)
- **topographie ++++**
 - atteinte tronculaire
 - atteinte radiculaire
 - atteinte plexique
 - atteinte distale, symétrique, longueur dépendante et synchrone : **polyneuropathie longueur dépendante**
 - NP non longueur-dépendante
 - ✦ atteinte proximale et distale : **polyradiculonévrite (PRNA ou PRNC)**
 - ✦ atteinte asymétrique et asynchrone : **mononeuropathie unique ou multiple**
 - ✦ atteinte sensitive non longueur dépendante : **neuronopathie sensitive**

Différents cadres de neuropathies sensitives

Neurophysiologie



- **Type de fibres**
 - Atteinte sélective des petites ou des grosses fibres
 - Atteintes infra-clinique des fibres motrices
- **La majorité de polyneuropathies axonales**
 - diminution voire abolition de l'amplitude des potentiels sensitifs
 - prédominant ou exclusivement limitée aux membres inférieurs
- **Etude quantifiée de la sensibilité (QST)**
 - seuils de sensibilité à la pression
 - au froid, au chaud
 - à la vibration
- **Potentiels évoqués laser altération des petites fibres (A δ et C)**
- **Suddoscan®**



Neuropathies sensitives

Neuropathie axonale		Neuropathie démyélinisante		
Polyneuropathie		Mononeuropathie multiple	Polyneuropathie	Polyradiculonévrite
petites fibres	grosses et petites fibres	vascularite (maladies systémiques)	NP à IgM avec activité anti-MAG	syndrome de Guillain-Barré sensitif
intolérance au glucose	diabète	vascularite isolée du SNP		polyradiculonévrite chronique sensitive
diabète	insuffisance rénale	neuropathie sensitivo-motrice à blocs de conduction		syndrome de Miller-Fischer
toxiques (alcool, médicaments)	idiopathique	lèpre		
Gougerot-Sjögren	Gougerot-Sjögren	neuropathie de Wartenberg		
amylose	infectieux (VIH)			
VIH	autres causes métaboliques et nutritionnelles			

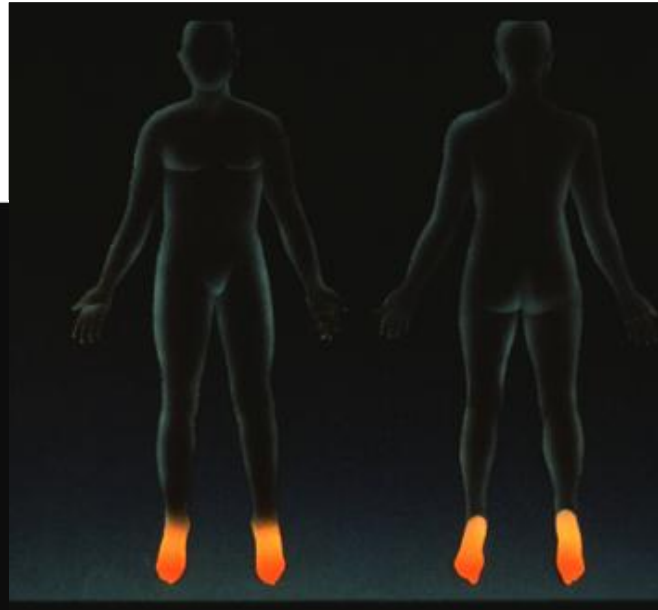
NP non longueur - dépendante

NP longueur - dépendante

Polyneuropathies longueur-dépendantes

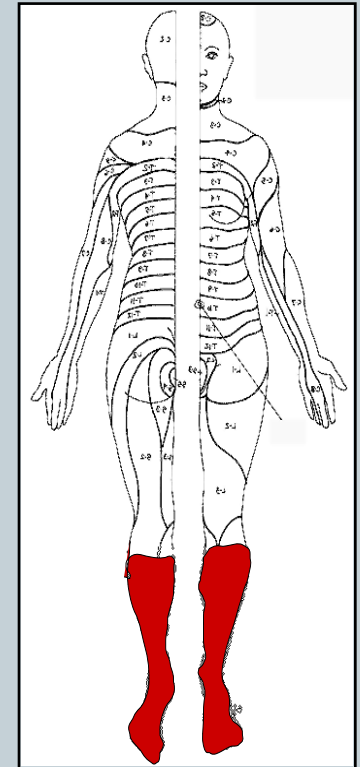


1- Polyneuropathie des grosses fibres



1- Polyneuropathie des grosses fibres

- Polyneuropathie des grosses fibres
 - **Atteinte symétrique**
 - Zones les plus **distales**
 - **Sensitive** > motrice , sensitivo-motrice
 - Abolition des réflexes achilléens → aréflexie complète
 - Atteinte
 - ✦ de la sensibilité tactile
 - ✦ de la sensibilité proprioceptive
 - pallesthésie
 - SPGO
 - AXONALE
 - Chronique (plusieurs mois à plusieurs années)
 - CIAP pour les anglo-saxons (Chronic idiopathic axonal polyneuropathy)



Causes à rechercher

- **Métaboliques**
 - diabète
 - intolérance au glucose
 - insuffisance rénale
- **Toxiques**
 - Alcool
 - chimiothérapie
 - médicaments
- **Endocrinopathies**
 - hypothyroïdie
- **Maladies systémiques inflammatoires**
 - lupus érythémateux disséminé,
 - syndrome de Sjögren,
 - polyarthrite rhumatoïde,
 - Sarcoïdose
 - ...
- **Cancer, Lymphome**
- **Dysglobulinémies**
- **Héréditaires**
 - CMT
 - ATTR
 - HSAN
- **Infectieuses**
 - Lèpre
 - VIH
 - Lyme
 - Hép C...

Examens complémentaires

1ere intention



- NFS, TP, TCA
- Ionogramme sanguin, urée, créatininémie
- ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine
- VS, CRP
- Glycémie à jeun
- Recherche d'une intolérance au glucose après 2h d'une prise de 75 g de glucose
- Cholestérol total, LDL, HDL, Triglycériques
- Electrophorèse des protéines plasmatiques et IEPP
- Protéinurie des 24h

Examens complémentaires

2^{ème} intention

- AAN + anticorps anti antigène solubles
- Sérologies VIH, VHB, VHC, Lyme
- Cryoglobulinémie
- Vitamine B9, B12, homocystéinémie
- TSH, T4
- IEPP + IEP urines
- Protéines de Bence Jones (myélome, Waldenström)
- Mutation ATTR

- Ac anti MAG (NP démyéliniste)

- BGSA
- Rx de thorax

3^{ème} intention

- Ac anti onconeuronaux
- Ac anti GAD
- Ponction lombaire (protéinorachie, pléiocytose)
- TDM TAP
- Biopsie nerveuse

Polyneuropathies longueur-
dépendantes



**NEUROPATHIES
DIABÉTIQUES**

Neuropathies diabétiques

Après 5-10 ans de diabète

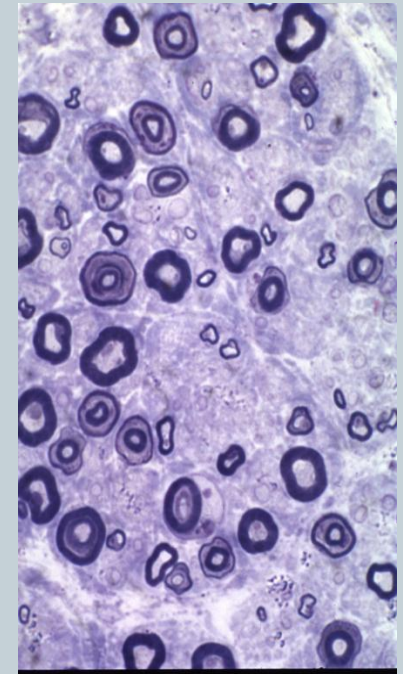


- **Mononeuropathies**
 - Nerfs crâniens
 - Nerf crural (mononeuropathie amyotrophiante crurale hyperalgique)
 - Sd canalaire par compression
- **Multinévrites**
- **Polyneuropathie axonale aiguë**
 - contexte d'hyperglycémie
 - si contrôle trop rapide du diabète
- **PolyNP axonale chronique distale**
 - atteinte sensitive >> motrice
 - NPF (douleur puis Dysautonomie) → NGF
- **Radiculopathie diabétique**

Polyneuropathie diabétique



- **Epidemiologie**
 - Incidence 15 / 100 000
 - Polyneuropathie distale 72 %
 - Délai pour le diagnostic: 9 ans
 - Fréquence
 - ✦ Patients avec contrôle bon ou excellent: 10%
 - ✦ Patients avec mauvais contrôle: 24%
- **Après 5-10 ans de diabete**
 - Petites fibres
 - ✦ douleur
 - ✦ dysautonomie
 - Puis grosses fibres sensibles
 - Puis grosses fibres motrices
- **Modérée mais peut progresser**
 - ✦ ulcères des pieds indolores
 - ✦ Atteinte dysautonomique sévère



Neuropathie axonale aiguë



- **Changement dans les contrôles glycémiques**
 - Déséquilibre du contrôle glycémique et perte de poids
 - Normalisation rapide du taux glycémique avec instauration d'insuline
- **Symptômes sensitifs isolés**
 - hypoesthésie
 - douleur
 - ✦ allodynie
 - ✦ hyperpathie
- **Pronostic**
 - Amélioration lente
 - Reprise de poids

Amyotrophie diabétique



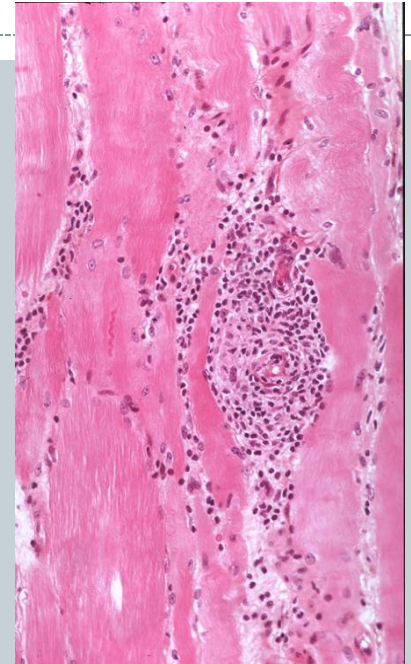
- **Synonymes**
 - Neuropathie motrice proximale asymétrique diabétique
 - Neuropathie fémorale diabétique
 - Plexopathie lombaire diabétique
 - Syndrome de Garland

- **Evolution aiguë ou subaiguë**
 - douleur sévère lombaire et proximale du MI ++++
 - faiblesse musculaire proximale du MI
 - atrophie
 - uni ou bilatérale
 - pas de tb de sensibilité

Amyotrophie diabétique



- **Circonstances**
 - diabète de type II (> 50 ans)
 - mauvais contrôle glycémique
 - anorexie, perte de poids (glycémie normale)
- **EMG**
 - ✦ Dénervation
 - n. femoral et diffuse (m. paraspinaux lombosacrés)
- **Biopsie nerveuse du nerf superficiel de la cuisse**
 - ✦ Vascularite
- **Traitement : corticoïdes – IgIV – aucun (en fonction dlr)**
- **Recupération : jusqu'à 2 ans**



Mononeuropathie



- **Neuropathie compressive**
 - Sd du canal carpien : 10 à 20 % patients
 - décompression chirurgicale
- **Neuropathies crâniennnes**
 - distinguer
 - ✦ III diabétique : pupille indemne
 - ✦ Anévrysme cérébral, tumeur : anomalie pupillaire (80 %)

Prise en charge



- **Traitement**

- Le meilleur contrôle glycémique possible (*DCCT trial, 1993*)
- Règles hygiéno-diététiques, activité physique +++
- prévenir risque **ULCERATIONS**
- traitement symptomatique des tb dysautonomiques
- traitement symptomatique des douleurs :
 - ✦ Douleurs continues : tricycliques
 - ✦ Douleurs paroxystiques : antiépileptiques

Polyneuropathies longueur- dépendantes



NEUROPATHIES ET INTOLÉRANCE AU GLUCOSE

Neuropathie et intolérance au glucose



- **Painful sensory polyneuropathy** associated with **impaired glucose tolerance**. Singleton et al. Muscle Nerve 2001;24:1225-1228.
- The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with **idiopathic sensory neuropathy**. Novella et al. Muscle Nerve 2001;24: 1229-1231.
- The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Sumner et al. Neurology 2003;60:108-111.
- A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Hughes et al. Brain 2004;127:1723-1730.
- Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of **chronic idiopathic axonal polyneuropathy**. Hoffman-Snyder et al. Arch Neurol 2006;63:1075-1079.



- Etudes rétrospectives
- 25 % patients atteints de neuropathies idiopathiques = anomalie méconnue du métabolisme glucidique
- Intolérance au glucose deux fois plus fréquente que population générale

Neuropathie de l'intolérance au glucose



- Neuropathie douloureuse (65%)
- Neuropathie des petites fibres ++++ > grosses fibres
- Moins sévère que la neuropathie diabétique
- Evolution courte vers neuropathie diabétique
(*Sumner et al., 2003*)

Glycémies plasmatiques (OMS 1999 - HAS 2013)



- **Normal :**
 - à jeun $< 6,1$ et 2 h post 75 g glucose PO $< 7,8$ mmol/l
- **Glycémie à jeun perturbée**
 - à jeun $> 6,1$ et < 7
 - ET 2 h post 75 g glucose PO $< 7,8$ mmol/l
- **Intolérance au glucose**
 - à jeun < 7 mmol/L
 - ET 2 h post 75 g glucose PO $> 7,8$ mmol/l et $< 11,1$ mmol/L
- **Diabète**
 - à jeun > 7 mmol/L
 - OU 2 h post 75 g glucose PO $> 11,1$ mmol/l

American Diabetes Association 2003

- **5,6 mmol/l au lieu de 6,1 mmol/l**

Polyneuropathies longueur- dépendantes



NEUROPATHIES ALCOOLIQUES ET CARENTIELLES

Neuropathies alcooliques et carentielles



- Souvent traitée ensemble car mécanisme intriqué dans la neuropathie éthylique
- Épidémiologie: 9 à 30 % des alcooliques
- première cause de neuropathie après le diabète
- Facteurs favorisants:
 - consommation d'alcool (toxicité directe)
 - facteur carentielle (B1, folates dénutrition)
 - terrain prédisposant ?

Neuropathies alcooliques et carentielles



- **Clinique**

- début souvent progressif; forme parfois aiguë ou subaiguë
- début distal et troubles sensitifs+++ (hypoesthésie, douleurs)
- atteinte motrice secondaire (critère de gravité)
- Examen: neuropathie longueur dépendante
- Dysautonomie rare
- autres complications neurologiques

- **ENMG:**

- neuropathie axonale
- altération des PAS puis PAM
- VCM normales ou « VCN lentes » et ondes F normales
- Dénervation à prédominance distale
- Parfois signes myogènes associés

Neuropathies alcooliques et carentielles



- **Traitement:**

- sevrage OH +++++
- apport nutritionnel +++
- antalgiques
- Vitaminothérapie:
 - ✦ vitamine B1 1000 mg/j (fortes doses, souvent parentérale au début)
 - ✦ B6 500 mg/j IV
 - ✦ PP 500 mg/j IV
 - ✦ B9 (folates) 5 mg x 2 /j per os
 - ✦ B12 : 1000 µg /j IM pdt 10j, puis 1 inj / mois

Polyneuropathies longueur-
dépendantes



**NEUROPATHIES
TOXIQUES**

Neuropathies toxiques

- **Absence de contexte médicamenteux**
- **Rechercher une exposition prof.**
- Produits toxiques
 - Acrylamide :
 - ✦ laboratoire - électrophorèse
 - ✦ dermato – hypoesthésie – ataxie – distal
 - ✦ Axonal – grosses fibres
 - Arsenic (trivalent)
 - ✦ Suicide – homicide – eaux contaminées (Bengal- Bangladesh)
 - ✦ Intoxication puis
 - ✦ 10- 20 j : paresthésies distales – douleurs
 - ✦ Lignes de Mees
- Métaux lourds
 - Thallium
 - ✦ Insecticides – rodenticides
 - ✦ Intoxication puis
 - ✦ 10- 20 j : paresthésies distales – douleurs
- Solvant
 - Ethylene glycol
 - ✦ Détergents, anti-gel
 - ✦ Intoxication (confusion –ébrioité)
 - ✦ Neuropathie sensitive
 - ✦ Atteinte nerfs crâniens (facial, auditif, langue)
 - N-Hexane
 - ✦ Solvant (mécanique auto – meubles), - intoxication à la colle
 - ✦ Subaiguë
 - ✦ Sensitivo-moteur (atteinte phrénique, quadriplégie)
 - ✦ Dysautonomie (hypothermie)
 - ✦ Lignes de Mees

Neuropathies toxiques



- **Contexte médicamenteux**

- **Contexte de pathologie cancéreuse**

- Etoposide VP-16
 - ✦ Distal sensitif – axonal
- Tacrolimus FK506
 - ✦ Sensitivo-moteur – démyélinisant
- Ifosfamide (HoloXan)
 - ✦ Douleurs, paresthésies
- Alcaloïde Vinca (vincristine...)
 - ✦ Doses cumulatives
 - ✦ Délai 2 mois
 - ✦ Distal, sensitif et moteur (extenseur)
 - ✦ Autonomie
 - ✦ Contexte HMSN I = CMT1

- Taxol

- ✦ Cumulatif (mais une dose suffit parfois)
- ✦ Attention si platine associé
- ✦ Sensitif distal
- ✦ Moteur distal et proximal (myalgies)

- Analogues du platine

- ✦ Dose
- ✦ Sensitif : ataxie – neuropathie
- ✦ Subaiguë – peut continuer à progresser
- ✦ Ototoxicité et nerfs crâniens (III, V, VI)
- ✦ Leucoencéphalopathie postérieure

- Bortezomib (Velcade)

- ✦ dose-dépendant
- ✦ douleurs distales
- ✦ neuropathies sensitives

Neuropathies toxiques



- **Contexte médicamenteux**

- **Contexte des pathologies infectieuses**

- Chloramphénicol
 - ✦ Mucoviscidose (doses fortes et prolongées)
- Ethambutol :
 - ✦ tuberculose
 - ✦ neuropathie optique
- Isoniazide :
 - ✦ tuberculose
 - ✦ ataxie par déplétion en pyridoxine (B6)
- Analogues nucléosidiques : ddI ddC, d4T, 3TC
 - ✦ Aigu
 - ✦ Paresthésies, douleurs, Déplétion mitochondriale

- **Aucun contexte particulier**

- Phénytoïne : sensitive
- Thalidomide :
 - ✦ Age >70, dose
 - ✦ Sensitif distal et proximal face
 - ✦ 1-9 mois après début
 - ✦ Régression partielle –douleurs
- Statines
 - ✦ Augmentation du risque de neuropathie sensitive si prise chronique ?
 - ✦ Sensitif distal axonal
- Disulfiram (Espanal)

Neuropathies toxiques



- Autre

- Ciguatera

- ✦ Intoxication alimentaire par chairs de poissons contaminés par une microalgue
- ✦ Signes digestifs
- ✦ Dysautonomiques
- ✦ Sensitifs : prurit, paresthésies extrémités
- ✦ Myalgies
- ✦ SNC (sd cérébelleux, tb vigilance)

Polyneuropathies longueur- dépendantes



NP ET MGUS

Polyneuropathie axonale chronique « idiopathique » et Ig Monoclonale type « MGUS »



- Si chaîne légère lambda:
rechercher POEMS (VEGF)

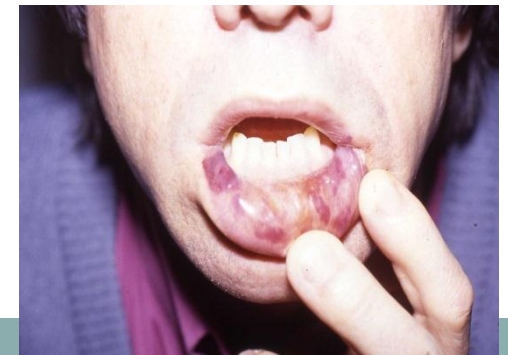


- Si Ig M : activité anti MAG ?



- Recherche de cryogloblinémie
Vascularite ?

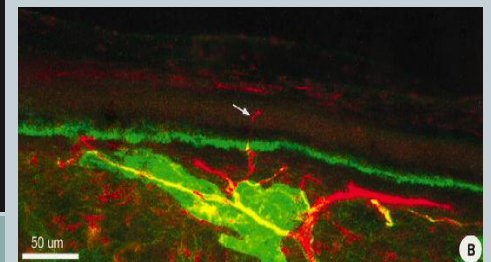
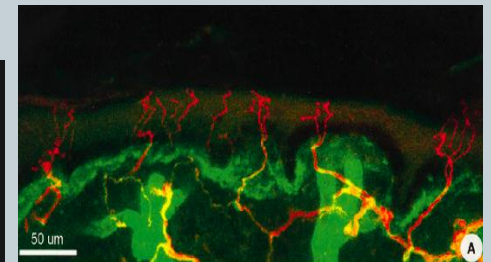
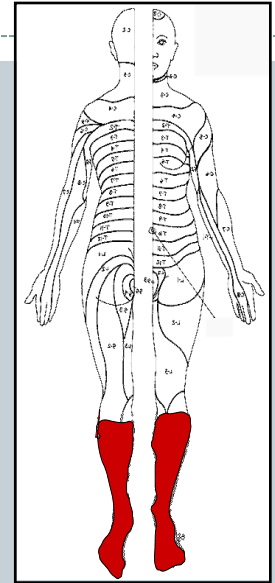
- Amylose AL ?



2- Polyneuropathie des petites fibres

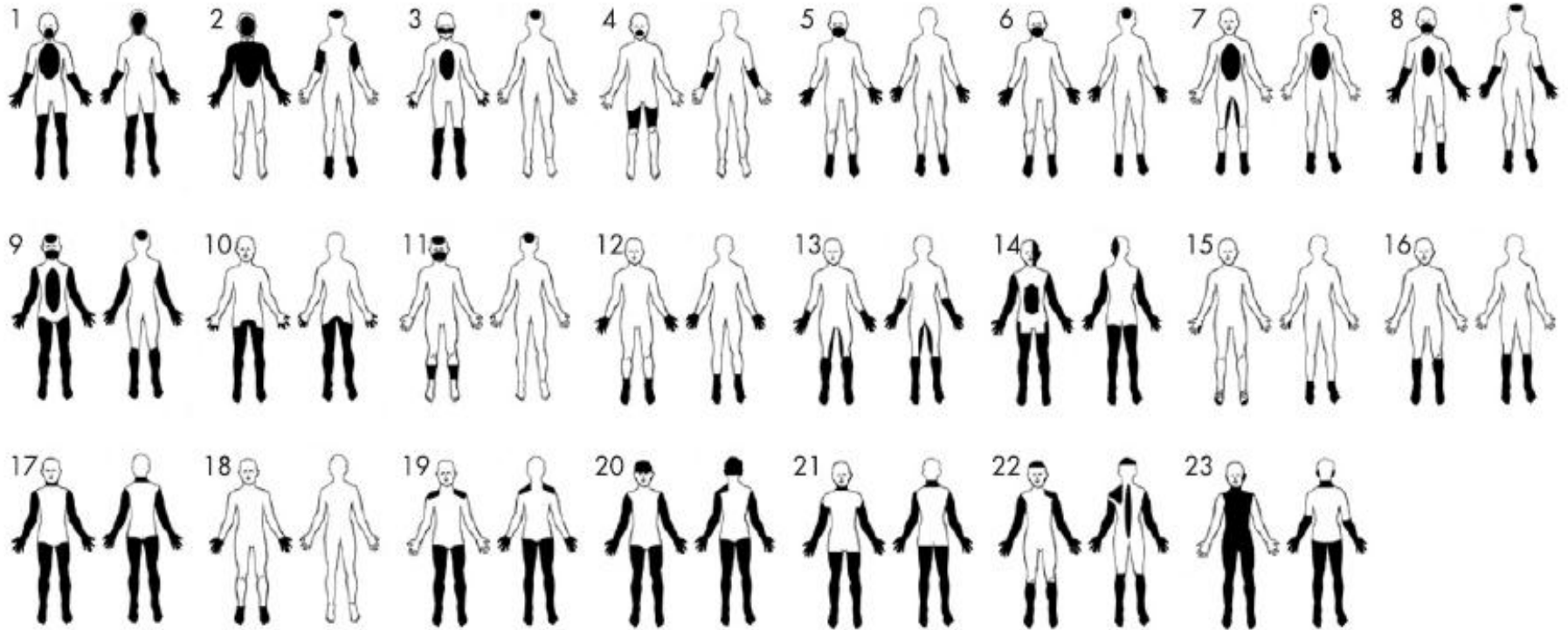
- Symptomatologie **douloureuse**, symétrique, allodynie
- **Douleurs et brûlures des extrémités** (« pieds brûlants »)
- Brulures / plaies indolores
- Troubles trophiques
- Troubles végétatifs fréquents
- **Troubles de la sensibilité thermo-algique**
- Absence de troubles proprioceptifs, d'atteinte du tact épicrotique
- Absence de troubles moteurs
- Conservation des RT

- Examen neurophysiologique dans les limites de la normale (VCN)
- PEL, RCS, QST anormaux

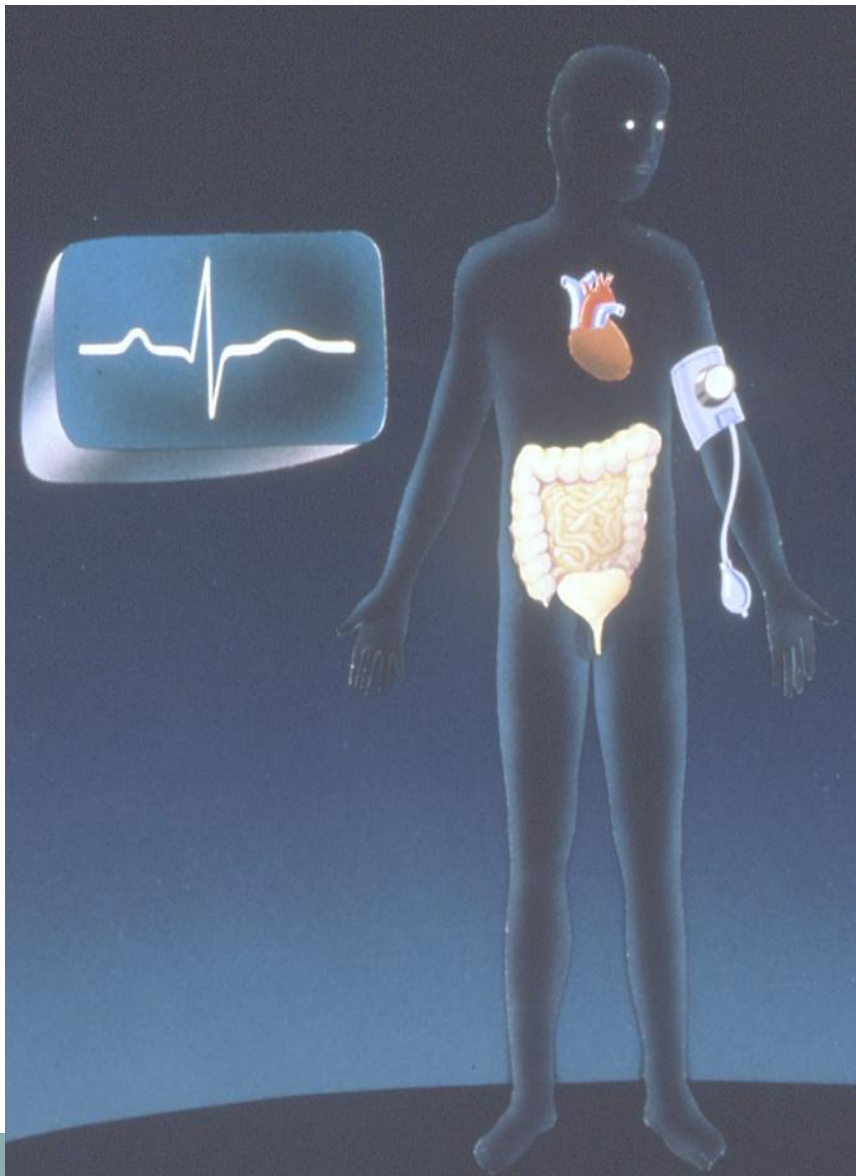


Neuropathies à petites fibres

- Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. Gorson *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:163–169



Neuropathie dysautonomique



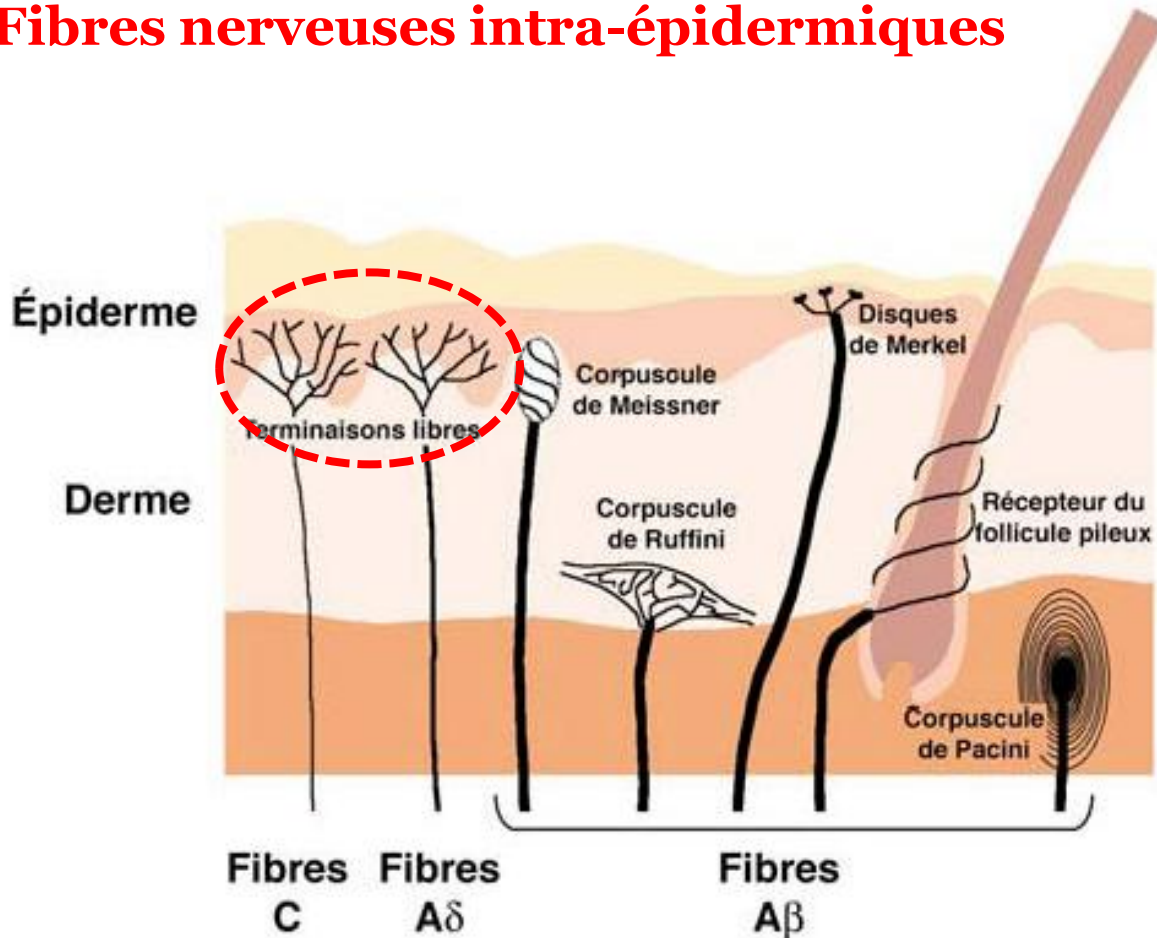
Cardiovasculaire

Gastrointestinale

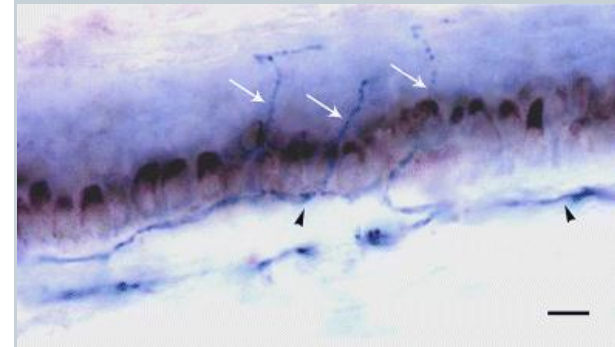
Génito-sphinctériens

Innervation cutanée

Fibres nerveuses intra-épidermiques



Etude en bright-field



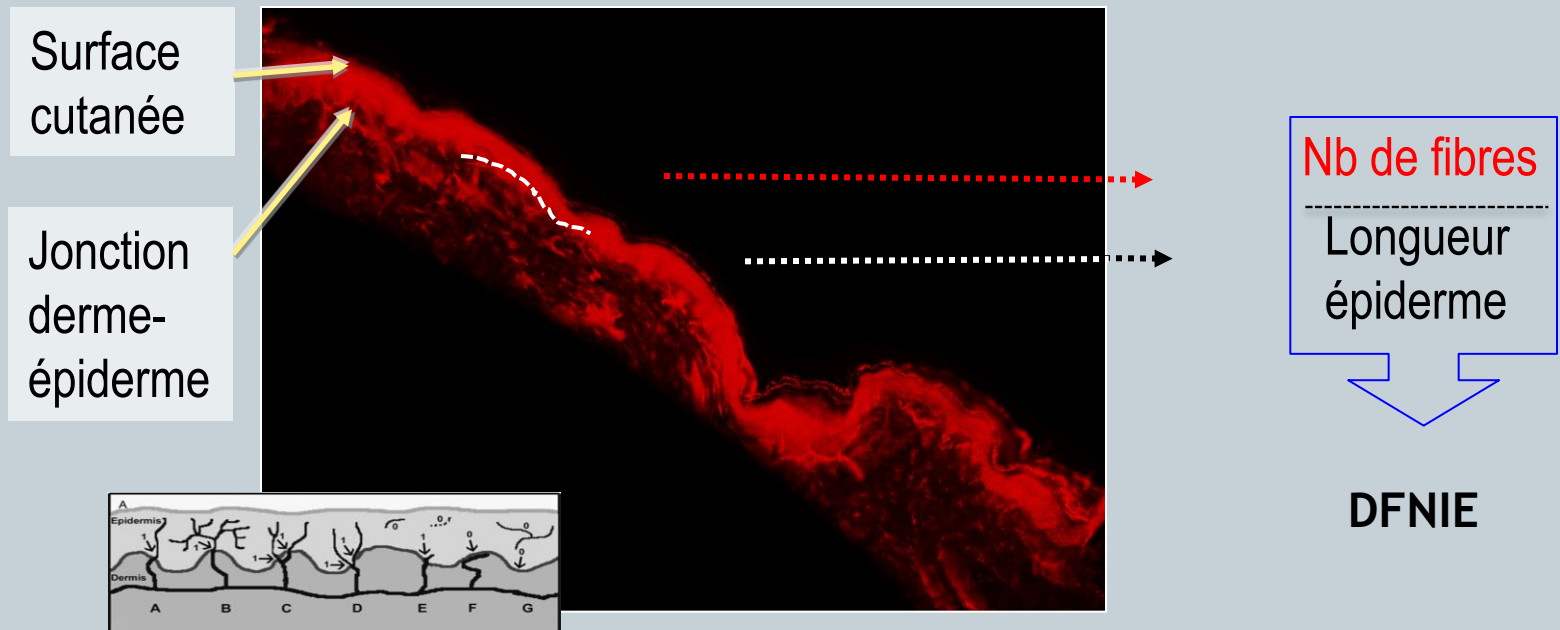
Lauria et al. J Periph Nervous Syst. 2010; 11: 262-71

Techniques d'étude des petites fibres

Diagnostic de neuropathies des petites fibres (NPF)

Histo : Densité en fibres nerveuses intra-épidermiques (DFNIE)

IF PGP9.5 sur biopsie cutanée (marqueur Pn axonale)



Valeurs de référence (nb/mm) : (Kennedy et al, 2005)

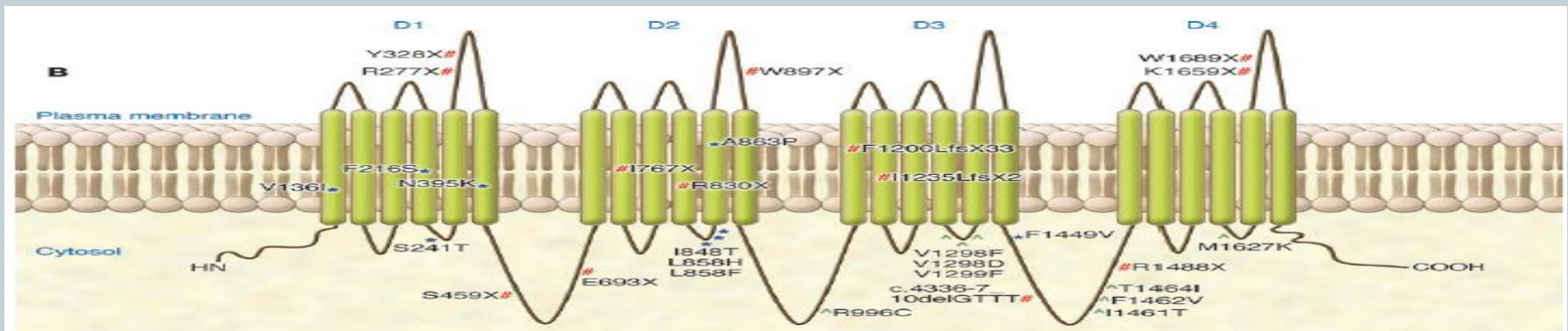
Causes à rechercher



- **Métabolique**
 - diabète
- **Amylose**
 - chaînes légères (AL)
 - TTR
- **Dysimmunitaire**
 - syndrome de Gougerot- Sjögren
 - cryoglobuline
 - maladie coeliaque (Brannagan, Arch Neurol 2005)
- **Infectieuses**
 - VHC
 - VIH
- **Divers**
 - Mutation $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$
 - HSAN
 - maladie de Fabry
 - Maladie de Tangier
 - Thallium

Canal Na_v1.7

- gène *SCN9A* sur chr. 2 – 26 exons codant
- Voltage-gated sodium channel
- Fast transient channel
- Neurones sensitifs périphériques et sympathiques
- mutations dominantes “gain of function” :
 - diminue inactivation rapide du Na_v1.7 entraînant un courant sodique persistant
 - responsable de sd neurologiques douloureux



Neurological pain syndromes



- **Small fiber neuropathy : SFN**

Faber et al., 2012

- ✦ neuropathic pain, autonomic dysfunction, loss of pinprick and temperature sensation without signs of large fiber dysfunction
- ✦ a reduction in intraepidermal nerve fiber density (IENFD) **and/or** a deficit in temperature threshold testing

- **Inherited primary erythromelalgia: IEM**

Yang et al., 2005

- ✦ burning pain, red discoloration of extremities
- ✦ aggravated by warmth, exercise and orthostatism

- **Paroxysmal extreme pain disorder : PEPD**

Fertleman et al., 2006

- ✦ paroxysmal pains (rectal, ocular, and submaxillary)
- ✦ flushing of eyelid, periorbital skin, buttocks and legs

- **Acromesomelia :**

Brouwer et al. 2014

- ✦ pain, dysautonomia, small hands and small feet

La douleur neuropathique périphérique

Mutations => gain de fonction

Neuron
Clinical Study

TRPA1

A Gain-of-Function Mutation in TRPA1 Causes Familial Episodic Pain Syndrome

Barbara Kremeyer,^{1,9} Francisco Lopera,^{4,9} James J. Cox,^{2,6,9} Aliakmal Momin,² Francois Rugiero,² Steve Marsh,³ C. Geoffrey Woods,⁶ Nicholas G. Jones,⁷ Kathryn J. Paterson,⁷ Florence R. Fricker,⁷ Andrés Villegas,⁴ Natalia Acosta,⁴ Nicolás G. Pineda-Trujillo,⁵ Juan Diego Ramírez,⁴ Julián Zea,⁴ Mari-Wyn Burley,¹ Gabriel Bedoya,⁵ David L.H. Bennett,⁷ John N. Wood,^{2,8,*} and Andrés Ruiz-Linares^{1,5,*}

AJHG

Volume 93, Issue 5, 7 November 2013, Pages 957–966

Report

Gain-of-Function Mutations in *SCN11A* Cause Familial Episodic Pain

Xiang Yang Zhang^{1, 8}, Jingmin Wen^{1, 8}, Wei Yang^{2, 8}, Cheng Wang¹, Luna Gao¹, Liang Hong Zheng³, Tao Wang⁴, Kaikai Ran⁵, Yulei Li¹, Xiangyang Li¹, Ming Xu¹, Junyu Luo⁶, Shenglei Feng¹, Xixiang Ma¹, Hongying Ma¹, Zuying Chai³, Zhuan Zhou³, Jing Yao^{1, 7}, Xue Zhang², Jing Yu Liu¹

Na_v 1.9 (SCN11A)



Drug Discovery Today: Disease Mechanisms

Vol. 3, No. 3 2006

Editors-in-Chief

Toren Finkel – National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, USA
Charles Lowenstein – The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, USA

Pain

Na_v 1.7 (SCN9A)

Mutations in the sodium channel Na_v1.7 underlie inherited erythromelalgia

Sulayman D. Dib-Hajj^{1,2,*}, Anthony M. Rush^{1,2}, Theodore R. Cummins³, Stephen G. Waxman^{1,2}

Gain of Function Na_v1.7 Mutations in Idiopathic Small Fiber Neuropathy

Catharina G. Faber, MD, PhD,¹ Janneke G. J. Hoeijmakers, MD,¹ Hye-Sook Ahn, PhD,^{2,3} Xiaoyang Cheng, PhD,^{2,3} Chongyang Han, PhD,^{2,3} Jin-Sung Choi, PhD,^{2,3*} Mark Estacion, PhD,^{2,3} Giuseppe Lauria, MD, PhD,⁴ Els K. Vanhoutte, MD,¹ Monique M. Gerrits, PhD,⁵ Sulayman Dib-Hajj, PhD,^{2,3} Joost P. H. Drenth, MD, PhD,⁶ Stephen G. Waxman, MD, PhD,^{2,3} and Ingemar S. J. Merkies, MD, PhD^{1,7}

Na_v 1.8 (SCN10A)

Gain-of-function Na_v1.8 mutations in painful neuropathy

Catharina G. Faber^{a,1}, Giuseppe Lauria^{b,1}, Ingemar S. J. Merkies^{a,c,1}, Xiaoyang Cheng^{d,e}, Chongyang Han^{d,e}, Hye-Sook Ahn^{d,e}, Anna-Karin Persson^{d,e}, Janneke G. J. Hoeijmakers^a, Monique M. Gerrits^f, Tiziana Pierro^b, Raffaella Lombardi^b, Dimos Kapetis^{b,g}, Sulayman D. Dib-Hajj^{d,e}, and Stephen G. Waxman^{d,e,2}

Departments of ^aNeurology and ^cClinical Genomics, University Medical Centre Maastricht, 6202 AZ Maastricht, The Netherlands; ^bNeuromuscular Diseases Unit and ^dBioinformatics Unit, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Foundation, "Carlo Besta," 20133 Milan, Italy; ^eDepartment of Neurology, Spaarne Hospital, 2130 AT Hoofddorp, The Netherlands; ^fDepartment of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06510; and ^gCenter for Neuroscience and Regeneration Research, Veterans Affairs Medical Center, West Haven, CT 06516

PNAS

Messages



- Une neuropathie sensitive peu évolutive sur quelques années est idiopathique et le restera si le bilan est négatif
- Bilan négatif signifie :
 - bilan immuno standard, TSH avec IEPP
 - Bilan métabolique
 - ✦ recherche d'intolérance au glucose :
 - ✦ glycémie 2 heures après la prise de 75 g oral de glucose
 - ✦ Recherche de syndrome métabolique

Messages



- Un syndrome douloureux chronique est possiblement une neuropathie même avec ENMG normal :
 - Clinique petites fibres
 - Potentiels évoqués laser , QST, suddoscan®
- Evoquer en dehors des causes classiques (amylose) :
 - Gougerot-Sjögren (critères non stricts)
 - Intolérance au glucose
 - Voire maladie coeliaque
- Thérapeutique non définie
 - Rester prudent même s'il existe une composante inflammatoire

Incapacité des neuropathies LD



- **Membres inférieurs**
 - Gène constante
 - Trouble du sommeil
 - Syndrome des jambes sans repos ++++
- **Membres supérieurs**
 - Rare
- Douleurs, prises médicamenteuses
- Sentiments de ne pas pouvoir guérir
- Sentiments d'impuissance des médecins

Annoncer le Dg de neuropathie périphérique sensitive



- Préciser système nerveux périphérique / système nerveux central :
 - Atteinte des nerfs dans les membres. Pas de lésion du cerveau »
- « Que craigniez-vous ?
- Vous ne serez pas paralysé ! »
- Il n'y pas de cause à rechercher plus de manière plus approfondie
- Il n'y a pas de traitement contre les fourmillements, uniquement contre les douleurs

Neuropathie non longueur dépendante



Neuropathie non longueur dépendante



POLYRADICULONÉVRITE

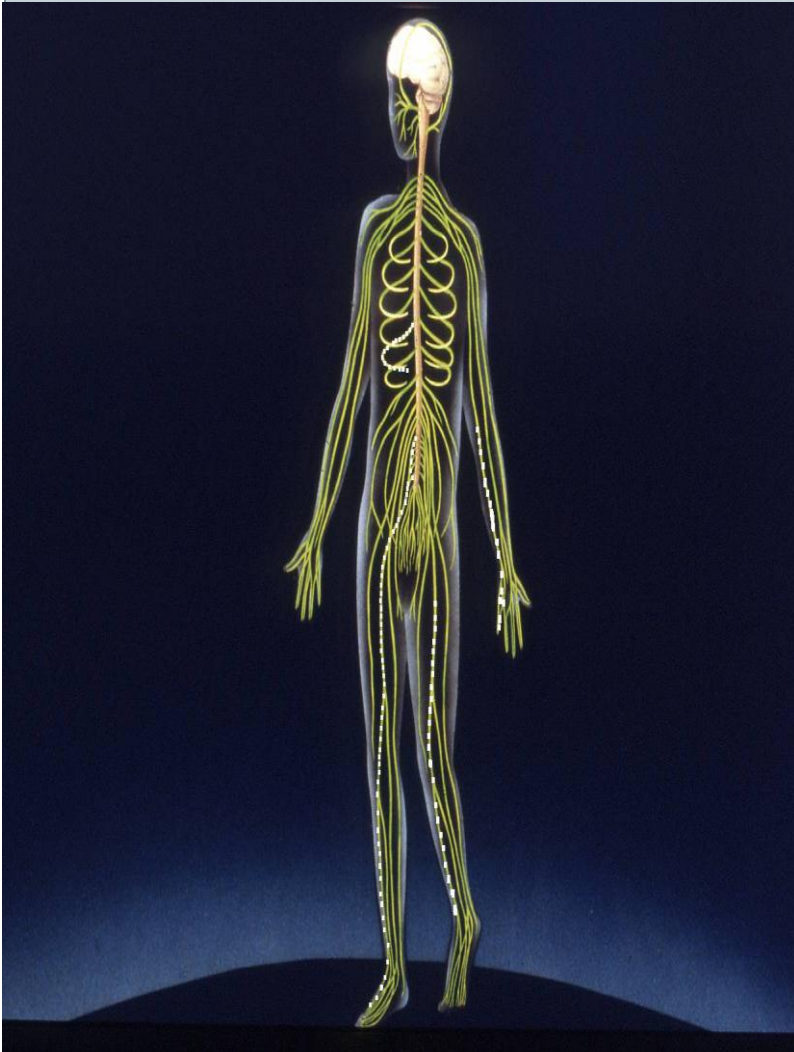
cf : Cours des Pr Bolgert et Pr Créange

Neuropathie non longueur dépendante



**MONONÉVRITES
MULTIPLES**

Mononeuropathies multiples



- Lésions touchant différents troncs nerveux, quelle que soit la longueur des fibres
- Rares dans les pays développés
- Contexte aiguë et douloureux, probable vascularite nerveuse
- Atteinte diffuse - aspect trompeur de polyneuropathie
- Début asymétrique
- Atteinte des autres organes dans les vascularites nécrosantes avec neuropathie
 - Lésions cutanées
 - ✦ nécroses : 13.5%
 - ✦ purpura : 10.6%
 - ✦ livedo réticulaire : 3.3%
 - ✦ oedème localisé : 17.2%
 - Atteinte rénale : 11.7%
 - Système nerveux central : 2%

Etiologie des Multinévrites



- **Vascularites**

- sarcoïdose
- Périartérite noueuse, ...

→ (cf cours Dr Terrier)

- **Infectieuses**

- la lèpre
- Infection par le VIH
- Infection par CMV

- **Métaboliques**

- Diabète

- **Inflammatoires**

- Neuropathie sensitivo-motrice à blocs de conduction persistants

- Neuropathie sensitive disséminée dite de Wartenberg

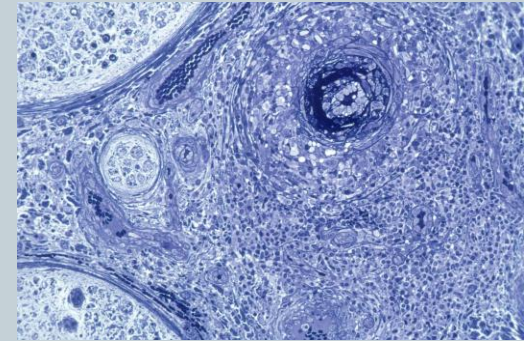
- **Tumorales**

- **Génétiques (HNPP)**

Où pratiquer la biopsie ?



- La moins invasive possible +++
- Dans un territoire affecté
- Peau / Rein
- Nerf-muscle

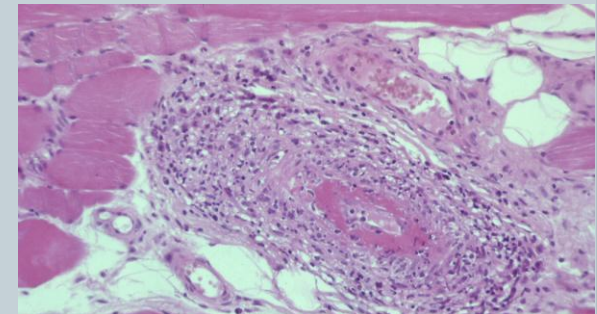


- Membres inférieurs

- ✦ nerf musculo-cutané et muscle court péronier lateral
- ✦ saphène externe et triceps sural
- ✦ Nerf cutané superficiel de la cuisse et **quadriceps**

- Membres supérieurs

- ✦ Branche superficielle du radial et **deltoïde**
- ✦ Branche du nerf cubital

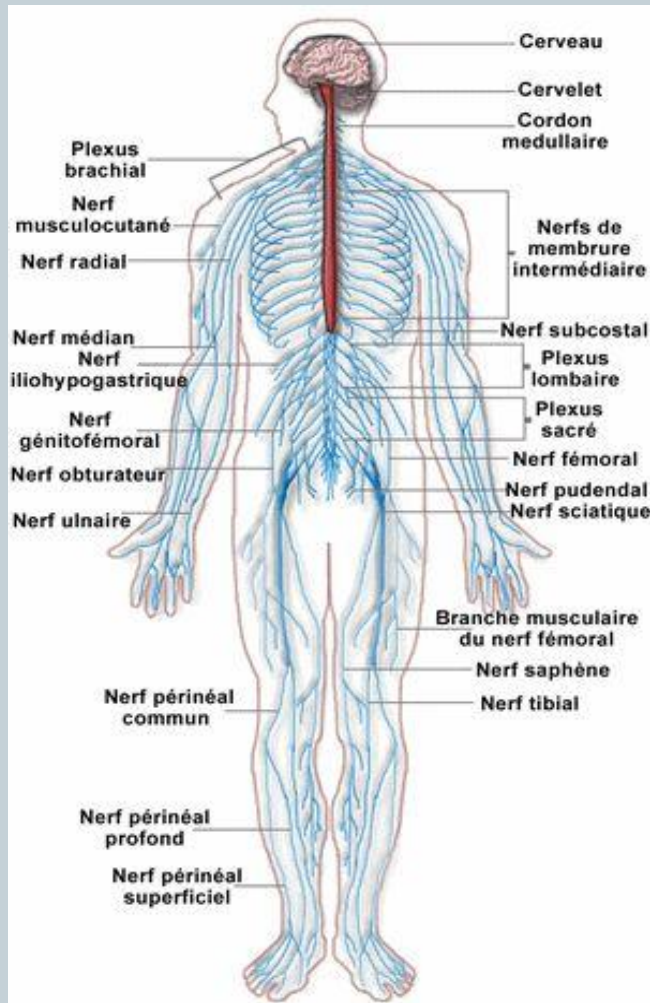


Neuropathie non longueur
dépendante



**NEURONOPATHIE
SENSITIVE**

Différents cadres de neuropathies sensitives



Neuronopathies sensitives

- Dégénérescence des neurones sensitifs dans la racine postérieure des nerfs sensitifs
- Manifestations exclusivement sensitives
- Typiquement asymétriques et non systématisées en termes de tronc ou de racines et touchent les quatre membres voire la face (25% des cas)
- ataxie fréquente
- aréflexie diffuse quasi constante
- Prédomine sur les grosses ou les petites fibres
- 2 étiologies principales:
 - Sd Gougerot-Sjögren
 - Sd paranéoplasique

B
AJO

A In a patient with a clinically pure sensory neuropathy a diagnosis of SNN is considered as possible if score >6.5

	Yes	Points
a—Ataxia in the lower or upper limbs at onset or full development	<input type="checkbox"/>	+3.1
b—Asymmetrical distribution of sensory loss at onset or full development	<input type="checkbox"/>	+1.7
c—Sensory loss not restricted to the lower limbs at full development	<input type="checkbox"/>	+2.0
d—At least 1 SAP absent or 3 SAP $<30\%$ of the lower limit of normal in the upper limbs, not explained by entrapment neuropathy	<input type="checkbox"/>	+2.8
e—Less than two nerves with abnormal motor nerve conduction studies in the lower limbs	<input type="checkbox"/>	+3.1

If >6.5 , a diagnosis of SNN is possible Total

B A diagnosis of SNN is probable if the patient's score is >6.5 and if:

1. The initial workup does not show biological perturbations or ENMG findings excluding SNN and
2. The patient has one of the following disorders: onconeural antibodies or a cancer within 5 years (Graus *et al.*, 2004), cisplatin treatment, Sjögren's syndrome (Vitali *et al.*, 2002).
3. Or MRI shows high signal in the posterior column of the spinal cord

T
n
Jea
Ch

3,4,5

Testing the neuronopath

Jean-Christophe A
Jérôme Franques
Jean Pouget · Kar
Jean-Philippe Can**Table 1** Diagnostic criteria of SNN used for the study

Step A	In a patient with a clinically pure sensory neuropathy a diagnosis of sensory neuronopathy (SNN) is considered as possible if total score is >6.5	Points
<i>a</i>	Ataxia in the lower or upper limbs at onset or full development of the neuropathy	<input type="checkbox"/> +3.1
<i>b</i>	Asymmetrical distribution of sensory loss at onset or full development of the neuropathy	<input type="checkbox"/> +1.7
<i>c</i>	Sensory loss not restricted to the lower limbs at full development	<input type="checkbox"/> +2.0
<i>d</i>	At least 1 SAP absent or 3 SAP <30 % of the lower limit of normal in the upper limbs, not explained by entrapment neuropathy	<input type="checkbox"/> +2.8
<i>e</i>	Less than two nerves with abnormal motor NCS in the lower limbs ^a	<input type="checkbox"/> +3.1
<i>Step B</i>	A diagnosis of SNN is probable if the patient's score is >6.5 and if the initial workup does not show biological perturbations or ENMG findings (conduction blocks, temporal dispersion) excluding SNN. Or if the patient has one of the following disorders: onconeural AB or a cancer within 5 years, cisplatin treatment, or Sjögren's syndrome. Or MRI shows high signal in the posterior column of the spinal cord	
<i>Step C</i>	A diagnosis of SNN is definite if dorsal root ganglia (DRG) degeneration is pathologically demonstrated although DRG biopsy is not recommended	

Table 3 clinical and electrophysiological pattern of the 134 patients with probable SNN according to the criteria

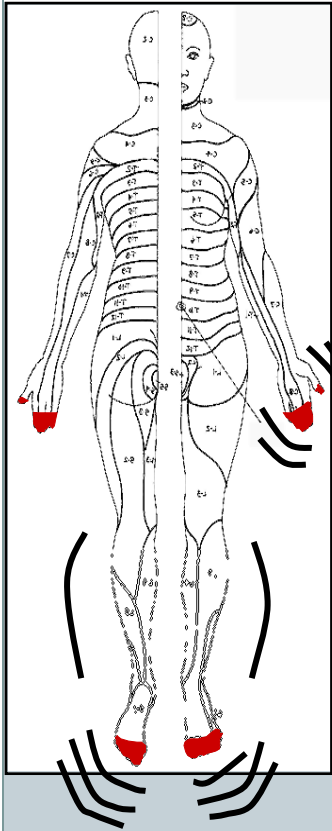
	Value
Clinical characteristics	
Age, mean (SD)	56.1 (13.6)
Male	45.8 %
Onset	
Acute	18.3 %
Subacute	24.4 %
Progressive	57.3 %
In the upper limbs	22.9 %
In the lower limbs	47.3 %
In the four limbs	29.8 %
Asymmetrical distribution	32.8 %
Ataxia	40.5 %
Pain	25.2 %
Full development	
Non length dependent distribution	82.4 %
Distal involvement of upper limbs	90.1 %
Distal involvement of lower limbs	97.7 %
Proximal involvement upper limbs	16.0 %
Proximal involvement lower limbs	28.2 %
Face involvement	11.5 %
Trunk involvement	9.9 %
Asymmetrical distribution	24.4 %
Ataxia	87.8 %
Pain	42.1 %
Abnormal pain and thermal sensation	58.8 %
Abnormal vibration sense	89.3 %
Rakin score ≥ 3 (on 92 patients)	13.0 %

ENMG characteristics

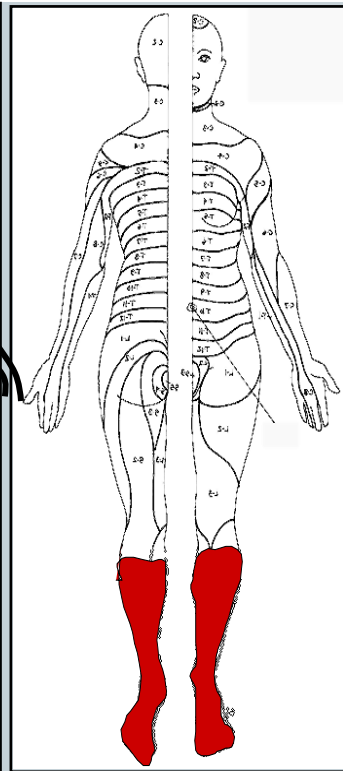
Number of sensory nerve tested/patient, mean (SD)	7.33 (2.26)
Number of motor nerve tested/patient, mean (SD)	6.25 (1.75)
SAP amplitude median nerve, mean (SD)	34.4 % (57.9 %)
SAP amplitude ulnar nerve, mean (SD)	21.0 % (57.1 %)
SAP amplitude radial nerve, mean (SD)	20.6 % (35.1 %)
SAP amplitude sural nerve, mean (SD)	20.9 % (46.7 %)
SAP amplitude superficial peroneal nerve, mean (SD)	6.1 % (16.6 %)
At least one SAP <30 % LLN median nerve	54.7 %
At least one SAP <30 % LLN ulnar nerve	70.6 %
At least one SAP <30 % LLN radial nerve	60.7 %
At least one SAP <30 % LLN sural nerve	75.2 %
At least one SAP <30 % LLN superficial peroneal nerve	53.7 %
No or minor motor nerve conduction abnormalities	72.2 %

SAP amplitude is expressed as a % of the lower limit of normal
SAP sensory action potential, LLN lower limit of normal

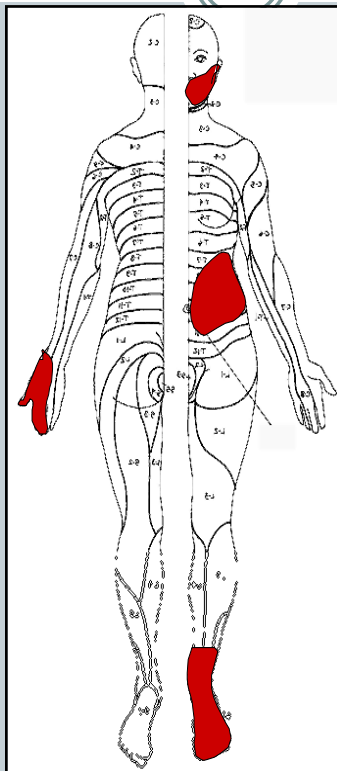
Clinique



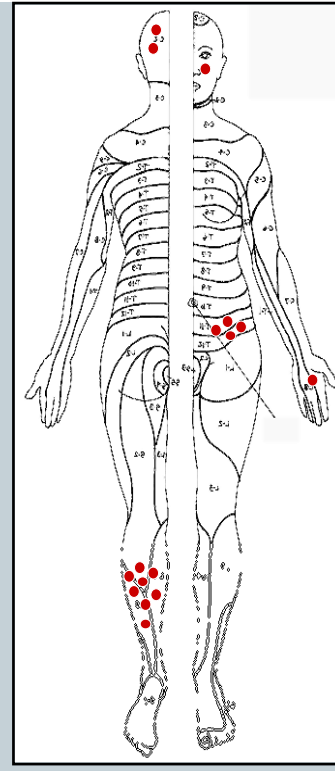
35 %



40 %



24 %



14 %

Ataxie 89 %
Aréflexie 97 %

Sterman AB, Schaumburg HH, Asbury AK. The acute sensory neuronopathy syndrome: a distinct clinical entity. Ann Neurol 1980 Apr;7(4):354-8

Neuropathie sensitive pure de distribution non compatible avec une atteinte longueur dépendante

Biologie



- **LCR**
 - Protéinorachie :
 - ✦ Augmentation < 1g/l
 - ✦ Augmentation gamma globulines
 - Cellules : évoque paranéoplasique
- **MGUS**
- **Anticorps**
 - AAN, anticorps anti-antigènes solubles (SSA)
 - Ac anti- Hu, Yo, Ri, FGFR3, CRMP5, TR, amphiphysine
 - Ac anti-gangliosides (anti-GD1b)

Diagnostics différentiels



- Autres neuropathies sensitives :

- ✦ Polyneuropathie
- ✦ Mononeuropathie multiple confluyente

- Neuropathies ataxiques aiguës/subaiguës

- ✦ SGB sensitif démyélinisant
- ✦ Syndrome de Miller-Fischer Amplitudes sensitives ↘ diffuses
- ✦ IgM anti-MAG démyélinisant distal
- ✦ Maladie de Tangier axonal ou démyélinisant
- ✦ Porphyrie Intermittente axonal

Neuronopathies sensibles



Neuronopathies sensibles

Aiguës	Subaiguës	Chroniques
NNS à anticorps anti-GD1b	syndrome anti-Hu Ac anti CV2 et CRMP5	syndrome de Gougerot-Sjögren Ac anti-FGFR3
Vitamine B6 parentérale	syndrome de Gougerot-Sjögren	idiopathique
toxicité du cis-platine	idiopathique	syndrome anti-Hu Ac anti CV2 et CRMP5
syndrome anti-Hu	infectieux	cirrhose biliaire primitive
Ac anti CV2 et CRMP5	VIH	NNS à anticorps anti-GD1b
	à part neuropathie autonome	CANOMAD (rechutes possibles)
		hépatites chroniques
		Déficit en vitamine E
		Héréditaire

Neuropathies sensitives dysimmunitaires



Neuropathies sensitives

Aiguës	Subaiguës	Chroniques
NNS à anticorps anti-GD1b	syndrome anti-Hu Ac anti CV2 et CRMP5	syndrome de Gougerot-Sjögren Ac anti-FGFR3
Vitamine B6 parentérale	syndrome de Gougerot-Sjögren	Idiopathique
toxicité du cis-platine	idiopathique	syndrome anti-Hu Ac anti CV2 et CRMP5
syndrome anti-Hu Ac anti CV2 et CRMP5	infectieux	cirrhose biliaire primitive
	VIH	NNS à anticorps anti-GD1b
	à part neuropathie autonome	CANOMAD (rechutes possibles)
		hépatites chroniques
		Déficit en vitamine E
		Héréditaire

Causes : dysimmunitaires

Neuronopathie Gougerot-Sjögren



Neuronopathie Gougerot-Sjögren/ idiopathique

- ✦ **Caractéristiques cliniques : F > H**
 - Évolution aiguë - subaiguë (15%) - chronique (60%)
 - manifestation initiale :
 - NP petites fibres
 - Grosses fibres - Ataxie
 - Dysautonomie : marquée (31%), discrète (85%)

- ✦ **Electrophysiologie**
 - Atteinte sensitive
 - Extra sensitive rare, modérée

- ✦ **Diagnostic**
 - Biopsie glandes salivaires accessoires: Chisholm III et IV
 - Anticorps SSA

Diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren



1. Symptômes oculaires
 2. Symptômes buccaux
 3. Signes oculaires
 1. Schirmer
 2. BUT
 3. Vert de lissamine ou Fluoresceine
 4. Critères histologiques
 1. Focus ≥ 1
 5. Atteinte des glandes salivaires
 1. Débit salivaire - sialométrie
 6. Auto-anticorps
-
1. Critères d'exclusion
 1. Sarcoïdose, hépatite C....

- SGS primitif
 - 4 sur 6 dont 4 et 6

Traitement



Neurology. 2003 Sep 23;61(6):873; author reply 873.

Benefit of IVIg for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjögren's syndrome.

Wolfe GI, Nations SP, Burns DK, Herbelin LL, Barohn RJ.

Comment on

Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjögren's syndrome. IV immunoglobulin. [Neurology. 2003]

Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjögren's syndrome

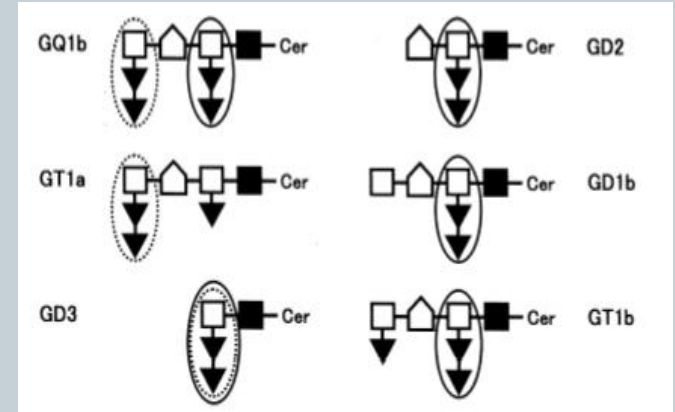
Y. Takahashi, MD; T. Takata, MD, PhD; M. Hoshino, MD; M. Sakurai, MD, PhD; and
I. Kanazawa, MD, PhD

Neurology, 2003

Causes : dysimmunitaires



- **Neuronopathie GD1b** (Susuki, J Neuroimmunol 2001)
 - ✦ Chronique progressive > aiguë
 - ✦ Symétrique, distale
 - ✦ Grosses et petites fibres
 - ✦ SPGO, Ataxie
 - ✦ EMG : sensitifs absents
discrètes anomalies motrices
 - ✦ IgM monoclonale, IgG polyclonale
 - ✦ Modèle animal sensibilisation GD1b

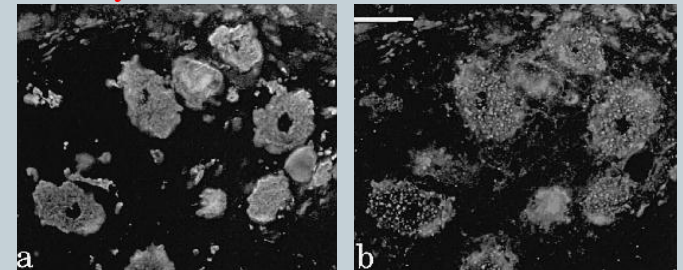


di-sialosyl gangliosides

- **CANOMAD**

Chronic Ataxic Neuropathy Ophthalmoplegia M-protein Agglutination Disialosyl antibodies

- ✦ IgM monoclonale
- ✦ ophtalmoplégie
- ✦ Agglutinines froides
- ✦ Anticorps anti-gangliosides disialylés



Jacobs 97', Kusunoki, 96, 99

IgM CANOMAD et ganglion

Neuronopathies sensibles paranéoplasiques

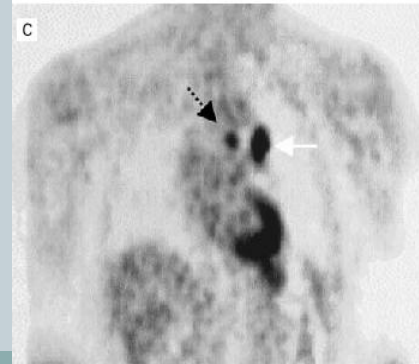
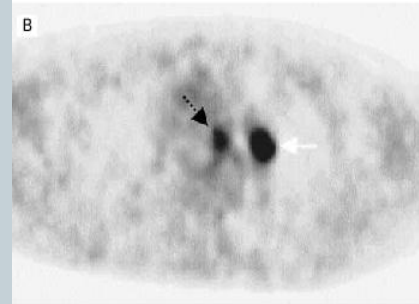
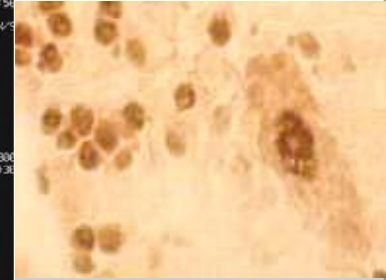
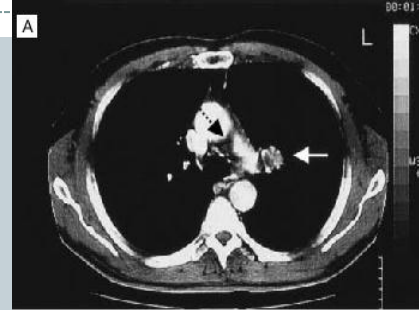
Neuronopathies sensibles

Aiguës	Subaiguës	Chroniques
NNS à anticorps anti-GD1b	syndrome anti-Hu Ac anti CV2 et CRMP5	syndrome de Gougerot-Sjögren
Vitamine B6 parentérale	syndrome de Gougerot-Sjögren	idiopathique
toxicité du cis-platine	idiopathique	syndrome anti-Hu Ac anti CV2 et CRMP5
syndrome anti-Hu Ac anti CV2 et CRMP5	infectieux	cirrhose biliaire primitive
	VIH	NNS à anticorps anti-GD1b
	à part neuropathie autonome	CANOMAD (rechutes possibles)
		hépatites chroniques
		Déficit en vitamine E

Causes : paranéoplasique

Neuronopathie paranéoplasique

- ✦ Caractéristiques cliniques
 - Évolution aiguë - subaiguë - chronique
 - manifestation initiale périph : 54 %
 - Grosses fibres
 - Neuropathie sensitive pure 24%
 - Dysautonomie
 - signes moteurs (4%)
- ✦ Electrophysiologie
 - Atteinte sensitive
 - Extra sensitive
- ✦ Diagnostic
 - Anti-Hu : sensibilité 82 - spécificité 99 %
 - Radiologie ++
- ✦ Traitement
 - Chimiothérapie CPPC (74%)
 - ± immunosuppresseurs



Anti-Hu

Lymphocytes T

PET-scan

Neuronopathie paranéoplasique et cancer



- Cancer pulmonaire PC et anti-Hu : 85 %
- Neuronopathie paranéo initiale : 54 % → PET scan / 6 mois
- Régression du cancer pulmonaire
 - ✦ **Horino et al.** Spontaneous remission of small cell lung cancer: A case report and review in the literature *Lung Cancer* (2006) 53, 249–252
 - ✦ **Darnell RB, DeAngelis LM.** Regression of small cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 1993;341(8836):21–2
 - ✦ **Gill S, Murray N, Dalmau J, Thiessen B.** Paraneoplastic sensory neuronopathy and spontaneous regression of small cell lung cancer. *Can J Neurol Sci.* 2003 Aug;30(3):269-71.

Traitement NNS paranéoplasique

Current Treatment Options in Neurology (2013) 15:210–223
DOI 10.1007/s11940-012-0210-9

PARANEOPLASTIC SYNDROMES (F GRAUS, SECTION EDITOR)

Treatment Options in Paraneoplastic Disorders of the Peripheral Nervous System

Jean-Christophe Antoine, MD^{1,2,3,4,*}
Jean-Philippe Camdessan , MD, PhD^{1,2,3}

Si tumeur connue

- 1- ttt du cancer
- 2- IgIV ou EP et / ou CTC
- 3- Rituximab

Si tumeur non connue

- 1- IgIV et / ou CTC
- 2- Endoxan

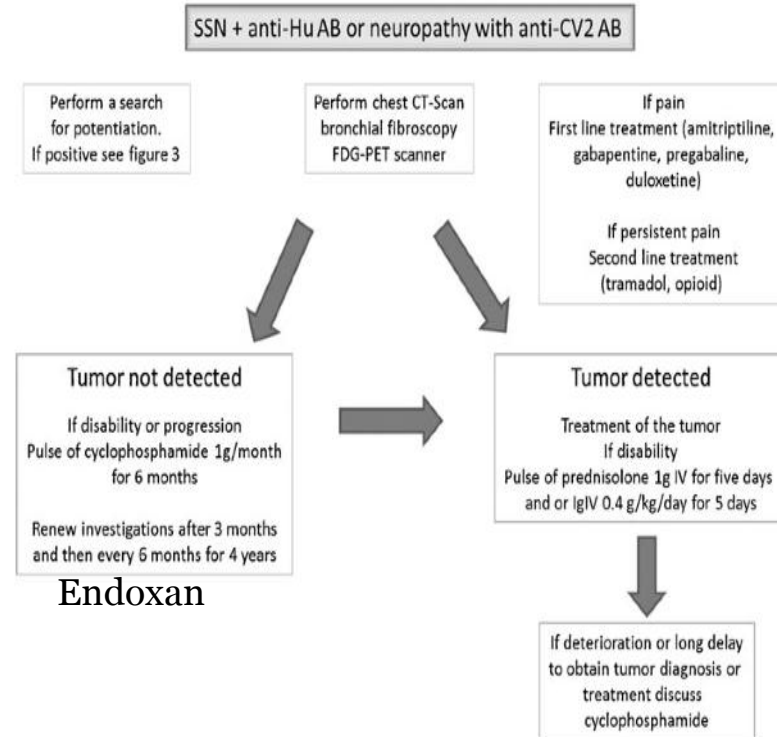


Fig. 2. Proposed strategy for the management and treatment of patients with peripheral neuropathy and anti-Hu or CV2/CRMP5 antibodies. AB: antibody. FDG: fluorodesoxyglucose. IV: intravenous. Ig: immunoglobulin. G: gram. Kg: kilogram.

Neuronopathies sensibles : toxiques et divers



Neuronopathies sensibles

Aiguës	Subaiguës	Chroniques
NNS à anticorps anti-GD1b	syndrome anti-Hu Ac anti-CV2 et CRMP5	syndrome de Gougerot-Sjögren Ac anti-FGFR3
Vitamine B6 parentérale toxicité du cis-platine	syndrome de Gougerot-Sjögren idiopathique	idiopathique syndrome anti-Hu Ac anti-CV2 et CRMP5
syndrome anti-Hu Ac anti-CV2 et CRMP5	infectieux	cirrhose biliaire primitive
	VIH	NNS à anticorps anti-GD1b
	à part neuropathie autonome	CANOMAD (rechutes possibles) hépatites chroniques
		Déficit en vitamine E

Neuronopathies sensitives : génétiques



Neuronopathies sensitives		
Aiguës	Subaiguës	Chroniques
NNS à anticorps anti-GD1b	syndrome anti-Hu Ac anti-CV2 et CRMP5	syndrome de Gougerot-Sjögren Ac anti-FGFR3
Vitamine B6 parentérale	syndrome de Gougerot-Sjögren	idiopathique
toxicité du cis-platine	idiopathique	syndrome anti-Hu Ac anti-CV2 et CRMP5
syndrome anti-Hu Ac anti-CV2 et CRMP5	infectieux	cirrhose biliaire primitive
	VIH	NNS à anticorps anti-GD1b
	à part neuropathie autonome	CANOMAD (rechutes possibles)
		hépatites chroniques
		Déficit en vitamine E
		Héréditaire : A. spino-cérébelleuse

Causes génétiques : Ataxies spino-cérébelleuses

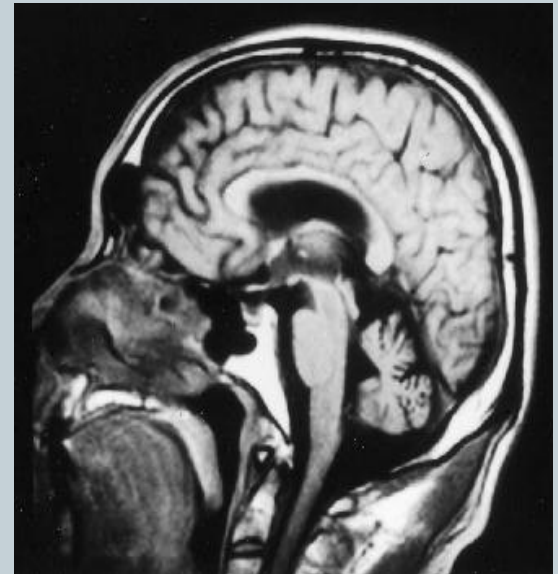


- **Peripheral Nerve Involvement in Spinocerebellar Ataxias**
Bart Arch Neurol. 2004
 - Système nerveux périphérique : 70% des patients
 - Axonopathie : 30%
 - ✦ SCA3 - SCA7
 - Neuronopathie : 40%
 - ✦ SCA 1 - SCA2 - SCA3 - SCA7

Causes génétiques



- Neuropathie ataxique héréditaire
- SCA 3 : Machado-Joseph (14q24.3-q32.1)
 - ✦ I- ataxie - myélopathie (pyramidal) - ophtalmoplégie
 - ✦ II- ataxie, spasticité, dystonie
 - ✦ III- ataxie, ophtalmoplégie, neuropathie et corne antérieure
 - ✦ IV- “parkinson”, neuropathie, fasciculations faciales
- SCA4 : Ataxie de Biémond (16q22)
 - ✦ Aréflexie, ataxie (Mb infs, sups et parole), erreurs SPGO
 - ✦ dégénérescence
 - Cellules de Purkinje
 - Neurones du ganglion sensitif
 - Cordons postérieurs



Causes génétiques



• **Autres**

- Ataxie de Friedreich 9q13-q21.1
- Ataxie télangiectasie
- Avitaminose E
- A β lipoprotéïnémie
- Ataxie spinocérébelleuse débutant dans l'enfance 10q23.3-q24.1
- Ataxie et rétinite pigmentaire (AXPC1) 1q31-q32
- Neuropathies sensibles héréditaires : HSAN
 - I: Dominante; petites fibres; Acromutilation
 - II: Recessive; petites et grosses fibres
 - III: Recessive; Riley-Day
 - IV: Neuropathie sensible congénitale avec anhidrose
 - V: Insensibilité à la douleur avec anhidrose
 - Anesthésie congénitale
 - Neuropathie ataxique dominante

Causes génétiques



- **Mitochondriopathies**
 - Ataxie, aréflexie, SPGO, hypoesthésie
 - SANDO (Fadic, Neurology 1997)
 - ✦ Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria, Ophtalmoplégia
 - ✦ Délétions multiples du mtDNA
 - MERRF + NNS (Calabresi, 1994, van Domburg, 1996)
 - ✦ Mutation ARNt du ADN mt (A8344G)
 - Lipomatose multiple (van Domburg, Brain 1996)
 - ✦ Mutation ponctuelle
- **Syndrome de Kennedy**
 - ✦ Neuronopathie motrice
 - ✦ Répétition de CAG en Xq12 ; récepteur androgènes
 - ✦ Diminution pallesthésie, tremblement
 - ✦ Diminution potentiels sensitifs
 - ✦ 1 cas de neuronopathie sensitive initiale (BUECKING, PFISTER 2000)



Johns Hopkins Medicine

Autres causes

• Toxiques

- ✦ cis-platine
 - > 400 mg/m²
- ✦ Vitamine B6
 - Doses > 180 g (parentérales)
 - **Susceptibilité en cas d'insuffisance rénale ?**
- ✦ Pénicillines semi-synthétiques

• Infections

- ✦ HIV
 - Infection aiguë
 - Neuropathie tardive
- ✦ Syphilis
 - Tabes
- ✦ Autres
 - Lèpre, *R. conorii*, EBV, HTLV-1

• Métaboliques

- ✦ Déficit en vitamine E
 - Manifestations
 - Ataxie, aréflexie, atteinte grosses fibres
 - Signes pyramidaux
 - ± rétinite pigmentaire
 - Acanthocytose
 - Causes
 - Abétalipoprotéïnémie
 - Malabsorption
 - Carence
 - Cholestase
 - Mucoviscidose
 - Maladies céliaque et de Whipple
 - Post gastrectomie
 - Malnutrition
 - Nutrition parentérale : sélénium
- ✦ Déficit en vitamine B 12

• Systémique

- ✦ Hépatites chroniques



- Merci pour votre attention