

## Neuropathies sensitives

**HAYET SALHI**

hayet.salhi@hmn.aphp.fr  
SERVICE DE NEUROLOGIE  
CHU HENRI MONDOR  
UNIVERSITÉ PARIS EST  
EA 4394

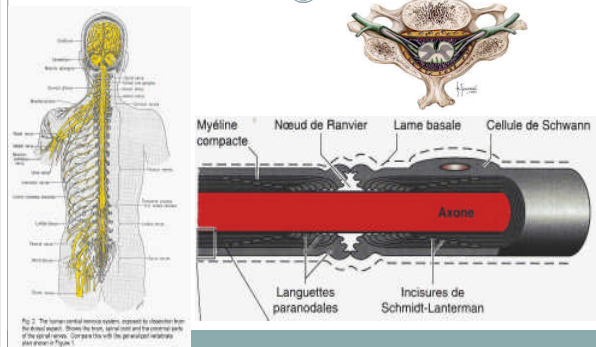


ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



## Système nerveux périphérique

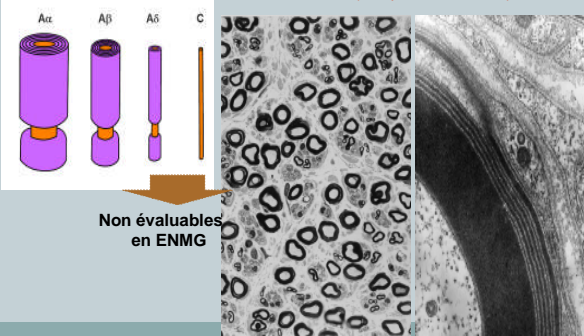
Racines – Plexus – Troncs nerveux



## Fibres nerveuses périphériques

Grosses fibres / Petites fibres

Structure du nerf périphérique  
(Coupe transversale)



## Fonctions des fibres nerveuses périphériques

Diamètre Fibres (µm)	F. sensitives	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	Aαβ	30-90
F myéliniques 1-4 µ	•stimulus mécanique douloureux •refroidissement indolore	Aδ-Aαβ	14
F amyéliniques 0,2-1 µ	•réchauffement indolore •sensibilité douloureuse	C	0,3-1,3

## Classification des neuropathies

- aigue / subaiguë / chronique
- motrice / sensitive / dysautonomique
- axonale / démyélinisante / neuronale
- acquise / héréditaire (Charcot-Marie-Tooth)
- topographie ++++
  - atteinte tronculaire
  - atteinte radiaire
  - atteinte plexique
  - Polyneuropathie longueur dépendante : atteinte distale, symétrique, longueur dépendante et synchrone
  - NP non longueur-dépendante
    - Polyradiculonévrite (PRNA ou PRNC) : atteinte proximale et distale
    - Mononeuropathie unique ou multiple : atteinte asymétrique et asynchrone
    - Neuropathie sensitive : atteinte sensitive non longueur dépendante

## Différents cadres de neuropathies sensitives Neurophysiologie

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

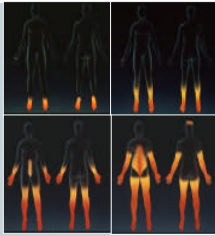


Neuropathies sensitives		Neuropathie axonale		Neuropathie démyélinisante	
Polyneuropathie		Mononeuropathie multiple	Polyneuropathie	Polyradiculonévrite	
petites fibres	grosses et petites fibres	vascularite (maladies systémiques)	NP à IgM avec activité anti-MAG	syndrome de Guillain-Barré sensitif	
intolérance 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	lepre			
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

- Polyneuropathie des grosses fibres
  - Atteinte symétrique
  - Zones les plus distales
  - **Sensitive** > motrice, sensitivo-motrice
  - Abolition RT achilléens → aréflexie
  - Atteinte
    - de la sensibilité tactile
    - de la sensibilité proprioceptive
      - pallesthésie
      - SPGO
  - AXONALE
  - Chronique (plusieurs mois à plusieurs années)



### 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 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAN + anticorps anti antigène solubles</li> <li>• Sérologies VIH, VHB, VHC, Lyme</li> <li>• Cryoglobulinémie</li> <li>• Vitamine B9, B12, homocystéinémie</li> <li>• TSH, T4</li> <li>• IEPP + IEP urines</li> <li>• Protéines de Bence Jones (myélome, Waldenström)</li> <li>• Mutation ATTR</li> <li>• Ac anti MAG (NP démyéliniste)</li> <li>• BGSA</li> <li>• Rx de thorax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ac anti onconeuronaux</li> <li>• Ac anti GAD</li> <li>• Ponction lombaire (protéïnorachie, pléiocytose)</li> <li>• TDM TAP</li> <li>• Biopsie nerveuse</li> </ul>

## 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**
- **PolyNP axonale chronique distale**
  - *atteinte sensitive* >>> motrice
  - *douleurs neurogènes* – *Dysautonomie*
  - NPF → NGF
- **Polyneuropathie axonale aigue**
  - contexte d'hyperglycémie / si contrôle trop rapide du diabète
  - Symptômes sensitifs isolés (hypoesthésie, douleurs neurogènes)
- **Neuropathie amyotrophie diabétique (Sd de Garland)**

## 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 de l'intolérance au glucose

- Etudes rétrospectives
- 25 % patients atteints de neuropathies idiopathiques = anomalie méconnue du métabolisme glucidique
- Intolérance au glucose deux fois plus fréquente que population générale
- **Neuropathie douloureuse** (65%)
- **Neuropathie des petites fibres** ++++ > grosses fibres
- Moins sévère que la neuropathie diabétique
- Evolution courte vers neuropathie diabétique (*Sumner et al., 2003*)

Hughes et al. Brain 2004;127:1723-1730  
Hoffman-Snyder et al. Arch Neurol 2006;63:1075-1079

## 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 < glycémie < 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)

## NP alcoolique et NP liée au déficit en B1

- **NP éthylique**
  - Début sensitif
    - Poly NP SM axonale
    - Lentement progressive
  - Signes moteurs 2d plan (47%)
    - Mb sup sens. (47%)
    - Tronc (19%)
    - Douleurs (97%)
    - 75% capables de marcher
- **Neuropathie déficit en B1**
  - Poly NP SM axonale
  - Progression
    - × Quelques jours
    - × 1 mois (50%)
    - × 1 an (19%)
  - Début variable
    - × Moteur 50% - sensitif 50%
  - Signes moteurs 1er plan (84%)
    - × Mb sup (81%)
  - Mb sup sensitifs (78%)
  - Douleurs 22%
  - 16% capables de marcher

## 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 7j, puis 1 inj / semaine (1 mois) puis 1/mois

## Neuropathie ataxiante et Carence en B12

- **Dosage B12 :**
  - Diminution
  - Normal
- **Homocystéine :**
  - Augmentation
- Anticorps anti-cellules pariétales gastriques, anti-facteurs intrinsèques (Biermer?)
- B12 : 1000 µg /j IM pdt 7j, puis 1 inj / semaine (1 mois) puis 1/mois
- Penser :
  - anti-diabétiques (metformine)
  - inhibiteurs de la pompe à protons

## Polyneuropathies longueur-dépendantes

### NEUROPATHIES TOXIQUES

## Neuropathies toxiques

- Absence de contexte médicamenteux**
- Rechercher une exposition professionnelle**
- 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 - ébriété)
      - 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

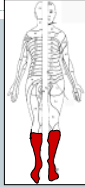

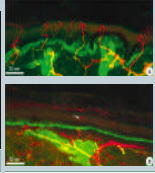
- Contexte médicamenteux**
- Contexte de pathologie cancéreuse**
  - Etoposide VP-16**
    - Distal sensitif - axonal
  - Tacrolimus FK506**
    - Sensitivo-moteur - démyélinisant
  - Ifosfamide (Holoxxan)**
    - Douleurs, paresthésies
  - Alcaloïde Vinca (vincristine...)**
    - Doses cumulatives
    - 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 (Esperal)**

## 2- Polyneuropathie des petites fibres

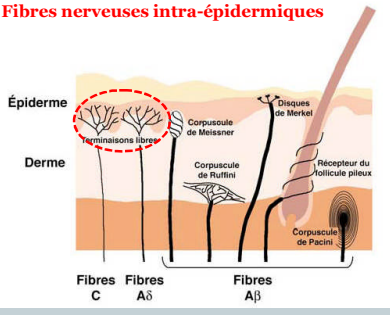
- Symptomatologie douloureuse, symétrique, allodynie
- Douleurs et brûlures des extrémités** (« pieds brûlants »)
- Brûlures / plaies indolores
- Troubles trophiques
- Troubles végétatifs fréquents
- Troubles de la sensibilité thermo-algique**
- Absence de troubles proprioceptifs, d'atteinte du tact épicertrique
- Absence de troubles moteurs
- Conservation des RT
- Examen neurophysiologique dans les limites de la normale (VCN)
- PEL, RCS, QST anormaux

## Innervation cutanée

### Fibres nerveuses intra-épidermiques

Etude en bright-field



**Épiderme**  
**Derme**

Corpuscule de Meissner  
 Corpscule de Ruffini  
 Disques de Merkel  
 Récepteur du follicule pileux  
 Corpscule de Pacini

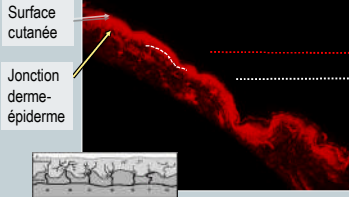
Fibres C  
 Fibres A $\delta$   
 Fibres A $\beta$

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)



Surface cutanée  
 Jonction derme-épiderme

Nb de fibres  
 Longueur épiderme  
 DFNIE

Valeurs de référence (nb/mm)  
 Kennedy et al. 2005 → pathologique si DFNIE < 3,8/mm<sup>3</sup> (5<sup>ème</sup> percentile)

## Neuropathies à petites fibres

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

A

## Neuropathie dysautonomique

- hypotension orthostatique
- tb vésicosphinctériens
- tb de l'érection/ l'éjaculation
- diarrhée motrice
- troubles trophiques
- tb vasomoteurs

## Causes à rechercher

<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Métabolique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>diabète</li> <li>intolérance glucose</li> <li>sd métabolique</li> </ul> </li> <li><b>Amylose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>chaînes légères (AL)</li> <li>TTR</li> </ul> </li> <li><b>Dysimmunitaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>syndrome de Gougerot- Sjögren</li> <li>cryoglobuline</li> </ul> </li> <li><b>Infectieuses</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>VHC</li> <li>VIH</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Génétique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mutation <i>SCN9A</i>, <i>SCN10A</i>, <i>SCN11A</i></li> <li>HSAN</li> <li>maladie de Fabry (déficit en alpha galactosidase)</li> <li>Maladie de Tangier (déficit en alpha-lipoprotéin- hypocholestérolémie (HDL cholestérol effondré)</li> </ul> </li> <li><b>Toxique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thallium, arsenic</li> </ul> </li> </ul>
---	---

## Canal Na<sub>v</sub>1.7

- gène *SCN9A* sur chr. 2 – 26 exons codants
- Canal sodique voltage dépendant, rapide
- Neurones sensitifs périphériques et sympathiques
- mutations dominantes "gain of function" :
  - diminue inactivation rapide du Na<sub>v</sub>1.7 entrainant un courant sodique persistant
  - responsable de sd neurologiques douloureux

*Dib-Hajj, S.D. et al., Pain 2005; Waxman et al., JCI 2007; Eijkelkamp et al., Brain 2012; Faber, C et al., Ann Neurol 2012*

## Syndromes neurologiques douloureux

- Neuropathie des petites fibres : SFN** *Faber et al., 2012*
  - Douleurs neurogènes, tb dysautonomiques, tb de la Se thermoalgique
  - réduction de la densité de fibres nerveuses intraépidermiques (DFNIE)
  - et/ou diminution des seuils QST
- Erythromelalgie primaire : IEM** *Yang et al., 2005*
  - brûlures, érythèmes des extrémités
  - aggravés par la chaleur, l'exercice et l'orthostatisme
- Syndrome douloureux paroxystiques extrêmes : PEPD** *Fertleman et al., 2006*
  - douleurs paroxystiques extrêmes (rectale, oculaire, and submaxillaire)
  - érythème périorbitaire, distalité des 4 mb, fesses, périnée
- Acromesomelie :** *Brouwer et al., 2014*
  - Douleurs neurogènes, tb dysautonomiques, sd petites mains/petits pieds

*Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010; Lauria et al., 2010*

## La douleur neuropathique périphérique

Mutations => gain de fonction

**TRPA1**

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

*Sullivan D, Dib-Hajj SD, et al.*

**Na<sub>v</sub> 1,7 (SCN9A)**

**Mutations in the sodium channel Na<sub>v</sub>1.7 underlie inherited erythromelalgia**

*Sullyman D, Dib-Hajj SD, et al.*

**Na<sub>v</sub> 1,9 (SCN11A)**

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

*Xiang Yang Zhang, et al.*

**Na<sub>v</sub> 1,8 (SCN10A)**

**Gain-of-function Na<sub>v</sub>1,8 mutations in painful neuropathy**

*Wang Yang Zhang, et al.*

## Messages

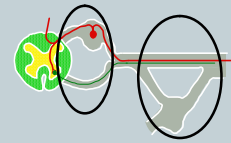
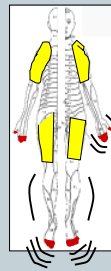
- Un syndrome douloureux chronique est possiblement une neuropathie même avec ENMG normal :
  - Clinique petites fibres
  - Potentiels évoqués laser, QST, suddoscan®
- Evoquer en dehors des causes classiques (amylose) :
  - Gougerot-Sjögren (critères non stricts)
  - Intolérance au glucose
- Thérapeutique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

## Neuropathie non longueur dépendante

## Neuropathie non longueur dépendante

### POLYRADICULONÉVRITE

## Polyradiculoneuropathies: racines et troncs



Sensitivo-moteur prédominance motrice  
proximale et distale  
symétrique  
aréflexie diffuse  
dysautonomie

## Les neuropathies dysimmunitaires

- **Neuropathies aiguës**
  - Polyradiculonévrite aiguë
    - » Syndrome de Guillain et Barré
    - » Formes axonales
      - Sensitivo-motrices = AMSAN (Acute motor and sensory axonal neuropathy)
      - Motrices pures = AMAN (Acute motor axonal neuropathy)
    - » Formes subaiguës
    - » Formes sensitives
  - Syndrome de Miller-Fisher
- **Neuropathies chroniques**
  - Polyradiculonévrite chronique (PIDC)
  - Syndrome de Lewis et Sumner
  - Neuropathie motrice multifocale

## Neuropathie non longueur dépendante

### POLYRADICULONÉVRITE AIGUE

### - SD DE GUILLAIN-BARRÉ

### Critères diagnostiques

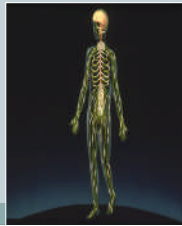
- **Installation Aigue**
  - Sur 1 à 4 semaines (< 8 sem)
  - 65% post infectieux (env 1 à 3 sem)
- **Déficit neurologique périphérique multifocal**
  - Atteinte non "longueur dépendante"
  - Atteinte des "grosses fibres" : racines + troncs
  - **déficits moteurs et/ou sensitifs progressifs, ascendants**
  - **un ou plusieurs mb, symétriques**
  - **hypo- ou a-réflexie tendineuse**
  - **atteinte de nerfs crâniens**
  - **dysautonomie**
- Critères d'exclusion : niveau sensitif, Tb vésicosphinctériens

### Neuropathie non longueur dépendante

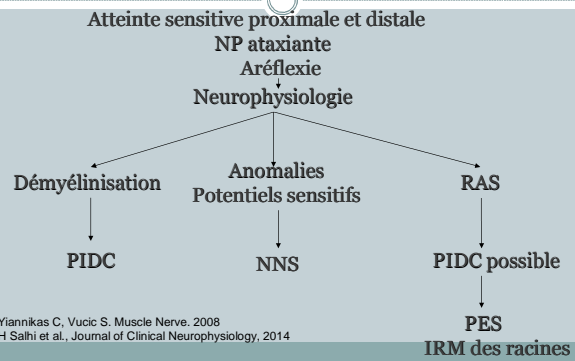
### POLYRADICULONÉVRITE CHRONIQUE OU PRNC

### PRNC

- Atteinte neurogène périphérique progressive et symétrique
- Déficit moteur proximal et distal
- Atteinte sensitive des 4 membres, proprioceptive > superficielle
- Aréflexie tendineuse
- Evolution des troubles depuis > 2 mois
- Aggravation par poussée

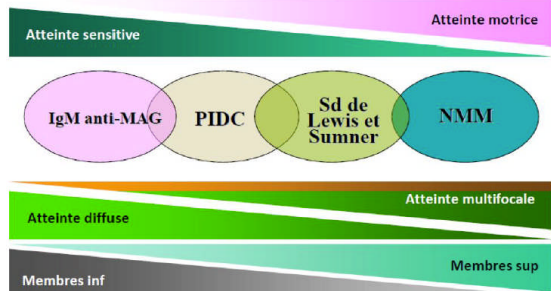


### PRNC sensitive



### PRNC

Atteinte motrice et ou sensitive non longueur dépendant proximale et distale ataxiante aréflexie



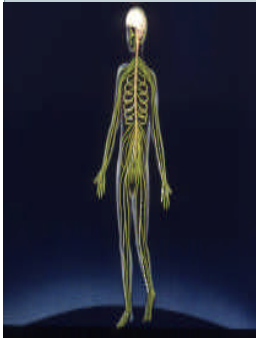
Pr L. MAGY, Limoges

### Neuropathie non longueur dépendante

### MONONÉVRITES MULTIPLES



## Mononeuropathies multiples



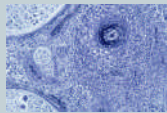
- Lésions touchant différents troncs nerveux, quelle que soit la longueur des fibres
- Rares dans les pays développés
- Contexte aiguë et douloureux, probable vasculite nerveuse
- Atteinte diffuse - aspect trompeur de polyneuropathie
- Début asymétrique
- Atteinte des autres organes dans les vasculites nécrosantes avec neuropathie
  - Lésions cutanées
    - nécroses : 13,5%
    - purpura : 10,6%
    - livedo réticulaire : 3,3%
    - œdème localisé : 17,2%
  - Atteinte rénale : 11,7%
  - Système nerveux central : 2%

## Etiologie des Multinévrites

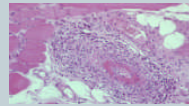
- **Vasculaires**
  - sarcoïdose
  - Périartérite noueuse, ...
- **Infectieuses**
  - lèpre
  - VIH
  - CMV
- **Métaboliques**
  - Diabète
- **Inflammatoires**
- Neuropathie sensitivo-motrice à blocs de conduction persistants
- Génétiques (HNPP)
- Tumorales

## Où pratiquer la biopsie ?

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



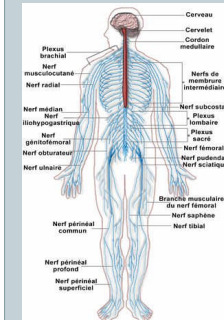
- Membres inférieurs
  - nerf musculo-cutané et muscle court péronier latéral
  - saphène externe et triceps sural
  - Nerf cutané superficiel de la cuisse et quadriceps
- Membres supérieurs
  - Branche superficielle du radial et deltoïde
  - Branche du nerf cubital



## 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

doi:10.1093/brain/aww136

Brain 2009; 132: 1723-1731 | 1723

**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

3,4,5

J Neurol (2014) 261:29  
DOI 10.1007/s00415-0

J Neurol (2014) 261:2093–2100

**ORIGINAL COMMUNICATION**

## Testing the neuropath

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 neuropathy (SNN) is considered as possible if total score is >6.5

- a Ataxia in the lower or upper limbs at onset or full development of the neuropathy  +3.1
- b Asymmetrical distribution of sensory loss at onset or full development of the neuropathy  +1.7
- c Sensory loss not restricted to the lower limbs at full development  +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  +2.8
- e Less than two nerves with abnormal motor NCS in the lower limbs\*  +3.1

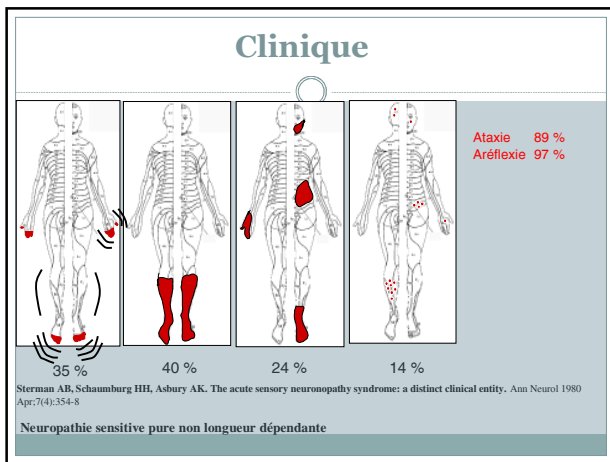
**Step B** A diagnosis of SNN is probable if the patient's score is >6.5 and if the initial workup does not show biological perturbations or ENMG findings (conduction blocks, temporal dispersion) excluding SNN. Or if the patient has one of the following disorders: onconeural AB or a cancer within 5 years, cisplatin treatment, or Sjögren's syndrome. Or MRI shows high signal in the posterior column of the spinal cord

**Step C** 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	ENMG characteristics	Value
<b>Clinical characteristics</b>		Number of sensory nerve tested/patient, mean (SD)	7.33 (2.26)
Age, mean (SD)	56.1 (13.6)	Number of motor nerve tested/patient, mean (SD)	6.25 (1.75)
Male	45.8 %	SAP amplitude median nerve, mean (SD)	34.4 % (57.9 %)
<b>Onset</b>		SAP amplitude ulnar nerve, mean (SD)	21.0 % (57.1 %)
Acute	18.3 %	SAP amplitude radial nerve, mean (SD)	20.6 % (35.1 %)
Subacute	24.4 %	SAP amplitude sural nerve, mean (SD)	20.9 % (46.7 %)
Progressive	57.3 %	SAP amplitude superficial peroneal nerve, mean (SD)	6.1 % (16.6 %)
In the upper limbs	22.9 %	At least one SAP <30 % LLN median nerve	54.7 %
In the lower limbs	47.3 %	At least one SAP <30 % LLN ulnar nerve	70.6 %
In the four limbs	29.8 %	At least one SAP <30 % LLN radial nerve	60.7 %
Asymmetrical distribution	32.8 %	At least one SAP <30 % LLN sural nerve	73.2 %
Ataxia	40.5 %	At least one SAP <30 % LLN superficial peroneal nerve	53.7 %
Pain	25.2 %	No or minor motor nerve conduction abnormalities	72.2 %
<b>Full development</b>		SAP amplitude is expressed as a % of the lower limit of normal	
Non length dependent distribution	82.4 %	SAP sensory action potential, LLN lower limit of normal	
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	42.7 %		
Abnormal tactile and thermal sensation	58.8 %		
Abnormal vibration sense	89.3 %		
Riskin score $\geq 3$ (on 92 patients)	13.0 %		

J Neurol 2014



- ## Biologie
- **LCR**
    - Protéïnorachie :
      - Augmentation < 1g/l
      - Augmentation gamma globulines
    - Cellules + → cause paranéoplasique
  - **Anticorps**
    - AAN, anticorps anti-antigènes solubles (SSA)
    - Ac anti-onconeuronaux : **Ac anti- Hu**, Yo, Ri, FGFR3, CRMP5, TR, amphiphysine
    - Ac anti-gangliosides (anti-GD1b)
  - **Gammopathie monoclonale (MGUS)**

- ## Diagnostiques différentiels
- Autres neuropathies sensitives :
    - Polyneuropathie axonale sensitive très sévère
    - Mononeuropathie multiple confluent
  - 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

## Neuropathies sensitives

Neuropathies sensitives					
Aiguës	(7%)	Subaiguës	(20%)	Chroniques	(73%)
NNS à anticorps anti-GD1b		syndrome anti-Hu		syndrome de Gougerot-Sjögren	
		Ac anti CV2 et CRMP5		Ac anti-FGFR3	
Vitamine B6 parentérale		syndrome de Gougerot-Sjögren		idiopathique	
toxicité du cis-platine		idiopathique		syndrome anti-Hu	
syndrome anti-Hu		infectieux		Ac anti CV2 et CRMP5	
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	

## Causes : dysimmunitaires Neuropathie - Gougerot-Sjögren

### Neuropathie Gougerot-Sjögren/ idiopathique

- **Caractéristiques cliniques : F > H**
  - Evolution 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 Fluoresceïne
4. **Critères histologiques**
  1. **Focus  $\geq 1$  (BGSA)**
5. Atteinte des glandes salivaires
  1. Débit salivaire - sialométrie
6. **Auto-anticorps**
  - **SGS primitif**
    - 4 sur 6 dont 4 et 6

1. Critères d'exclusion
  1. Sarcoidose, hépatite C....

## Diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren

1. Symptômes oculaires
2. Symptômes buccaux
3. **Signes oculaires**
  1. Schirmer
  2. BUT
  3. Vert de lissamine ou Fluoresceïne
4. **Critères histologiques**
  1. **Focus  $\geq 1$**
5. Atteinte des glandes salivaires
  1. **Débit salivaire - sialométrie**
6. **Auto-anticorps**
  - **SGS primitif**
    - 4 sur 6 dont 4 et 6
  - 3 sur 4 parmi 3, 4, 5, 6

7. Critères d'exclusion
  1. Sarcoidose, hépatite C....

## Traitement

Neurology, 2003 Sep 23;61(16):873. author reply 873.  
**Benefit of IVIg for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome.**  
 Wolfe GI, Nelson SP, Burns DS, Herbellin LL, Barohn RJ.

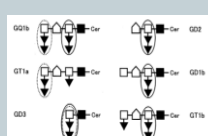
**Comment on**  
 Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. IV immunoglobulin. [Neurology. 2003]

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

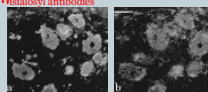
Y. Takahashi, MD; T. Takata, MD, PhD; M. Hoshino, MD; M. Sakurai, MD, PhD; and I. Kanazawa, MD, PhD  
 Neurology, 2003

## Causes : dysimmunitaires

- **Neuropathie GD1b** (Susuki, J Neuroimmunol 2004)
  - Chronique progressive > aiguë
  - Symétrique, distale
  - Grosses et petites fibres
  - Ataxie, SPGO
  - EMG : sensitifs absents
  - discrètes anomalies motrices
  - IgM monoclonale, IgG polyclonale
- **CANOMAD**  
**Chronic Ataxic Neuropathy Ophthalmoplegia M-protein Agglutination Disialosyl antibodies**
  - IgM monoclonale
  - ophthalmoplégie
  - Agglutinines froides
  - Anticorps anti-gangliosides disialylés



di-sialosyl gangliosides



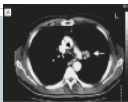
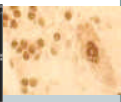
Jacobs 97, Kusunoki, 96, 99  
IgM CANOMAD et ganglion

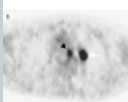
## Neuropathies sensitives paranéoplasiques

Neuropathies sensitives			
Aiguës	(7%)	Subaiguës (20%)	Chroniques (73%)
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

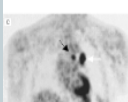
## Neuronopathie paranéoplasique

- 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 ++
  - PET scan /6 mois

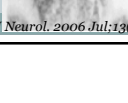





Anti-Hu



Lymphocytes T



PET-scan

Vedeler CA... report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol. 2006 Jul;13(7):682-90

## Traitement NNS paranéoplasique

Cancer Treatment Options in Neurology (2015) 12:209-223  
DOI: 10.1007/s00405-015-3210-4

PARANEOPLASTIC SYNDROMES (F. CASAR, SECTION EDITOR)

### Treatment Options in Paraneoplastic Disorders of the Peripheral Nervous System

Jean-Christophe Antoine, MD<sup>1,2,3,4,5,\*</sup>  
Jean-Philippe Combesaniche, MD, PhD<sup>2,3</sup>

**Si tumeur connue**

- ttt du cancer
- IgIV ou EP et / ou CTC
- Rituximab

**Si tumeur non connue**

- IgIV et / ou CTC
- Endoxan

100% of anti-Hu+ paraneoplastic neuropathy with anti-CTC

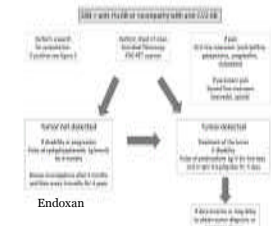


Fig. 8. Proposed strategy for the management and treatment of patients with paraneoplastic neuropathy and anti-Hu of IgG/CRMP antibodies. All antibody IgG, Rituximab (300 mg, IV, 14 days), IgG intravenous, 2 g/kg, 4 days, IgM plasma

## Neuronopathies sensibles : génétiques


Neuronopathies sensibles			
Aiguës (7%)	Subaiguës (20%)	Chroniques (73%)	
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	VII	NNS à anticorps anti-GD1b	
	à part neuropathie autonome	CANOMAD (rechutes possibles)	
		hépatites chroniques	
		Déficit en vitamine E	
		Héréditaire : A. spinocérébelleuse	

## Causes génétiques Ataxies spino-cérébelleuses

- Peripheral Nerve Involvement in Spinocerebellar Ataxias**  
*Bart Arch Neurol. 2004*
  - Système nerveux périphérique : 70% des patients
    - Neuropathie : 40%**
      - SCA 1 - SCA2 - SCA3 - SCA7
    - Axonopathie : 30%
      - 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 inf, 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
  - Aβ lipoprotéïnémie
  - Ataxie spinocérébelleuse débutant dans l'enfance 10q23.3-q24.1
  - Ataxie et rétinite pigmentaire (AXPC1) 1q31-q32
  - Neuropathies sensibles héréditaires : HSN
    - I: Dominante; petites fibres; Aromatillation
    - II: Recessive; petites et grosses fibres
    - III: Recessive; Riley-Day
    - IV: Neuropathie sensitive congénitale avec anhidrose
    - V: Insensibilité à la douleur avec anhidrose
    - Anesthésie congénitale
    - Neuropathie ataxique dominante

## Neuronopathies sensitives : toxiques et divers

- **Toxiques**
  - cis-platine
    - > 400 mg/m<sup>2</sup>
  - Vitamine B6
    - Doses > 150 g (parentérales)
    - **Susceptibilité en cas d'insuffisance rénale ?**
  - Pénicillines semi-synthétiques
- **Infections**
  - HIV
    - Infection aiguë
    - Neuropathie tardive
  - Syphilis
    - Tabes
  - Autres
    - Lépre, R. conorii, EBV, HTLV-1
- **Métaboliques**
  - Déficit en vitamine E
    - Manifestations
      - Ataxie, aréflexie, atteinte grosses fibres
      - Signes pyramidaux
      - à rétinite pigmentaire
      - Acanthocytose
    - Causes
      - Abêtalipoprotémiémie
      - Malabsorption
      - Carence
      - Cholestase
      - Macroscissidose
      - Maladies ciliaire et de Whipple
      - Post gastrectomie
      - Malnutrition
      - Nutrition parentérale : sélénium
  - Déficit en vitamine B12
- **Systémique**
  - Hépatites chroniques

## Centre intégré universitaire du nerf périphérique Henri Mondor

- **Neurologie:**
  - Alain Créange
  - Violaine Planté-Bordeneuve
  - Hayet Salhi
- **Neuromusculaire:**
  - Jérôme Authier
  - Guillaume Bassez
  - Dalia Dimitri
- **Neurophysiologie:**
  - Jean Pascal Lefaucheur
  - Samar Ayache
  - Tarik Nordine
- **Neurogénétique:**
  - Benoit Funalot
- **Neuroradiologie du nerf périphérique :**
  - Jérôme Hodel

- Merci pour votre attention