


Comment explorer une polyneuropathie axonale chronique ?

R. COLLIN
FC. WANG



Handbook of Clinical Neurology, Vol. 115 (3rd series)
Peripheral Nerve Disorders
G. Said and C. Krarup, Editors
© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved

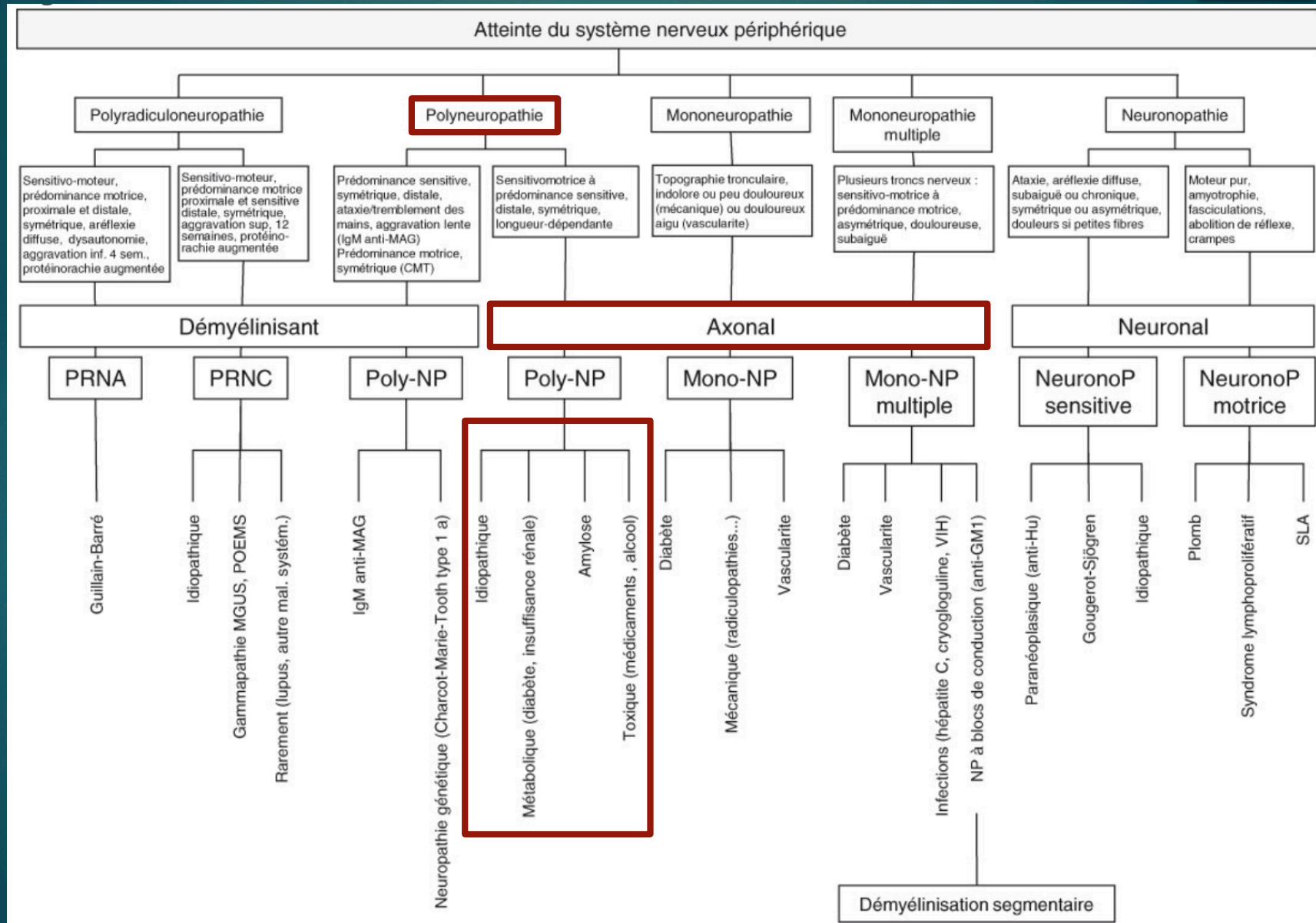
Chapter 14

How to explore a patient with a chronic axonal polyneuropathy

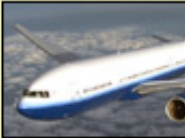



AMPARO GUTIERREZ AND JOHN D. ENGLAND*

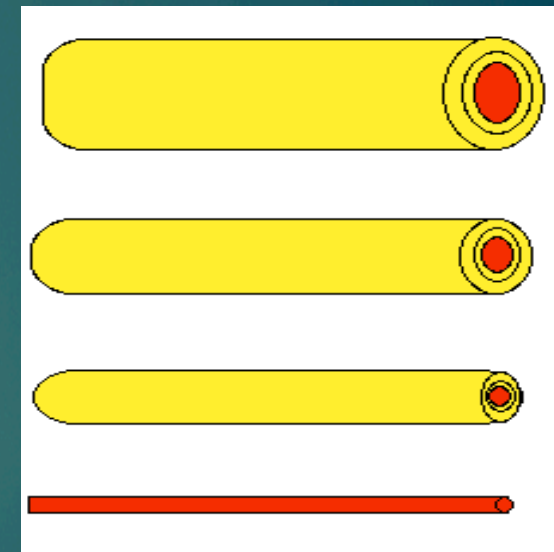
Department of Neurology, Louisiana State University Health Science Center, New Orleans, LA, USA

Rappel

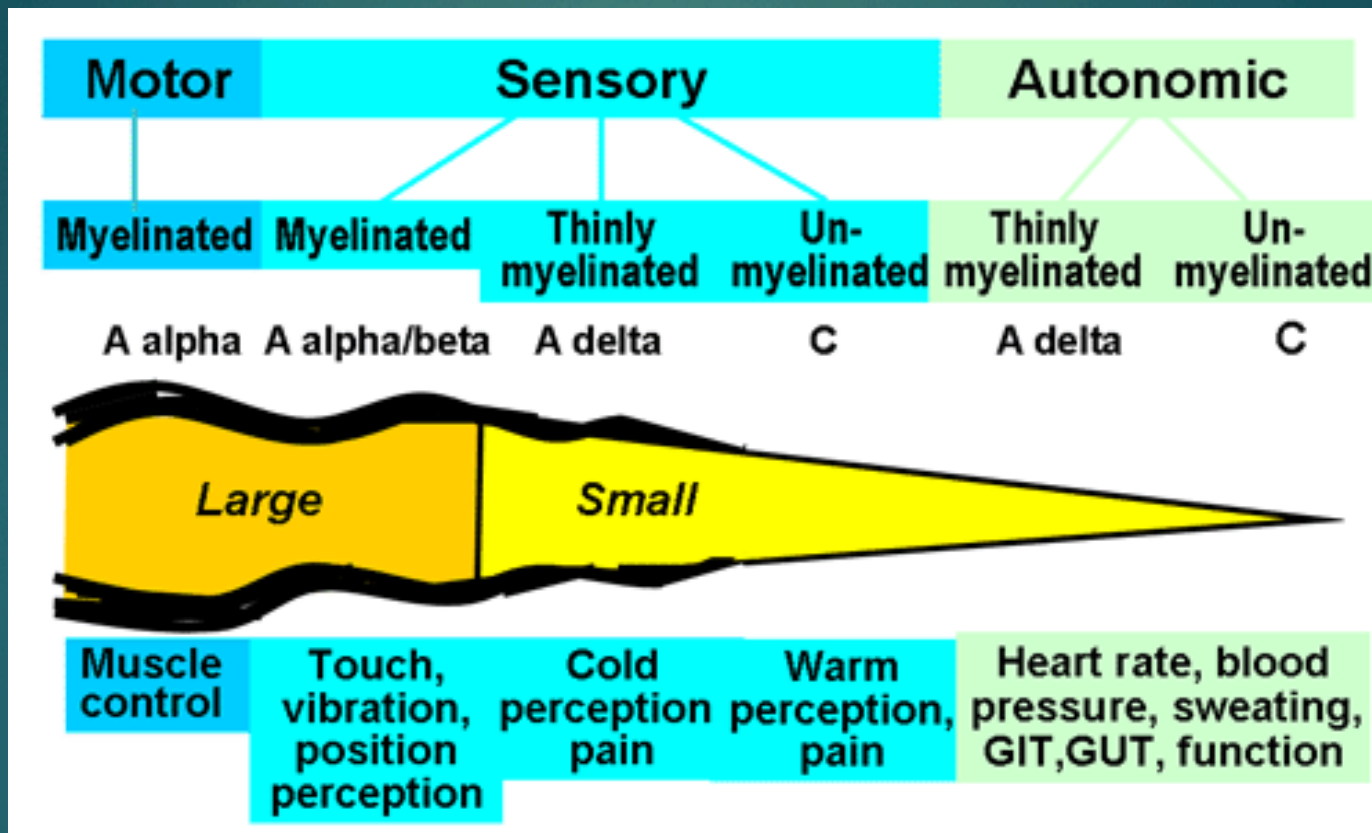


Rappel

Type of Nerve Fibre	Information Carried	Myelin Sheath?	Diameter (micrometers)	Conduction Speed (m/s)	
A-alpha	proprioception	myelinated	13 - 20	80 - 120	
A-beta	touch	myelinated	6 - 12	35 - 90	
A-delta	pain (mechanical and thermal)	myelinated	1 - 5	5 - 40	
C	pain (mechanical, thermal, and chemical)	non-myelinated	0.2 - 1.5	0.5 - 2	



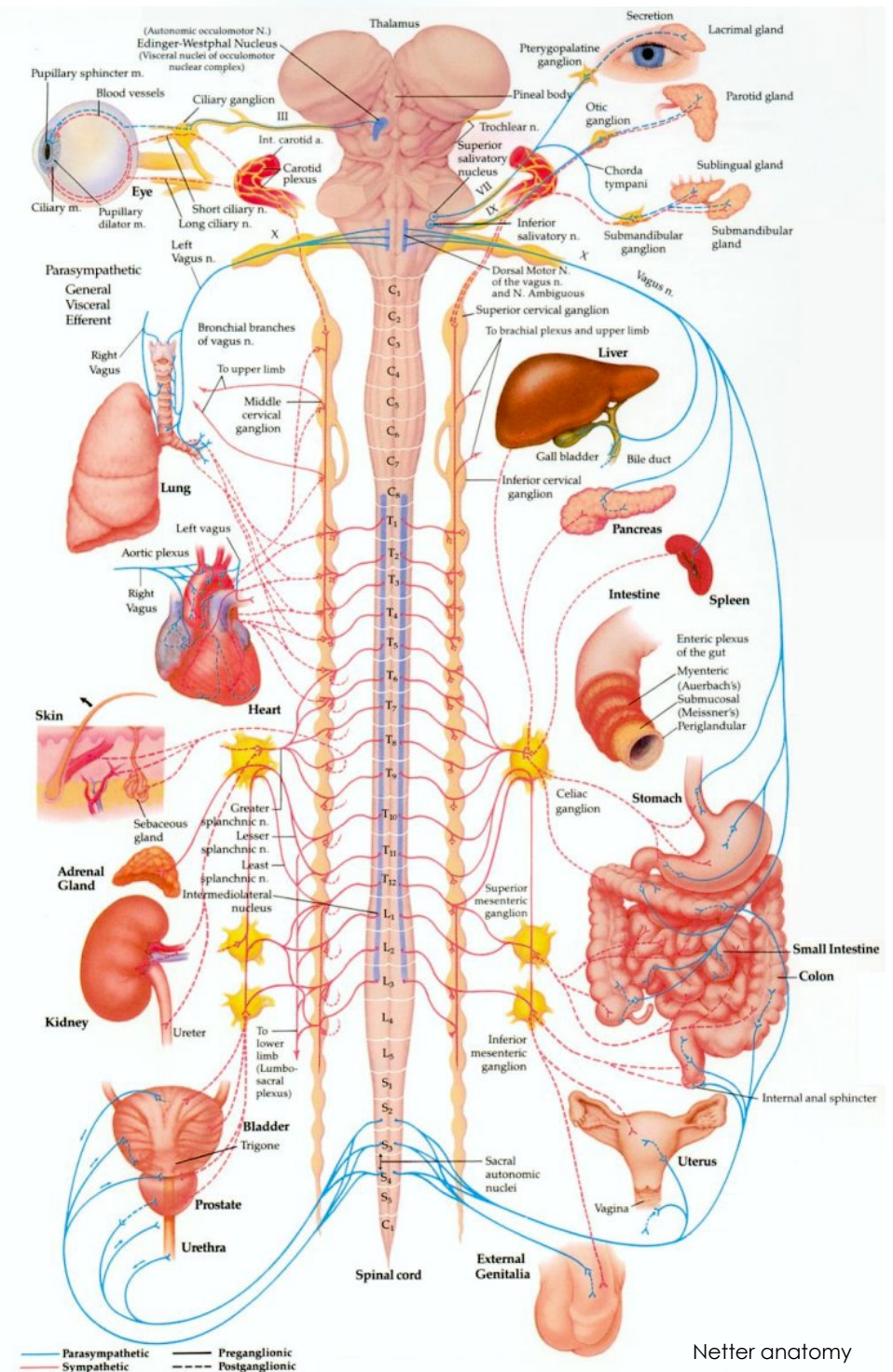
Rappel



Rappel

Système nerveux autonome

- Fibres A δ
- Fibres C



Epidémiologie

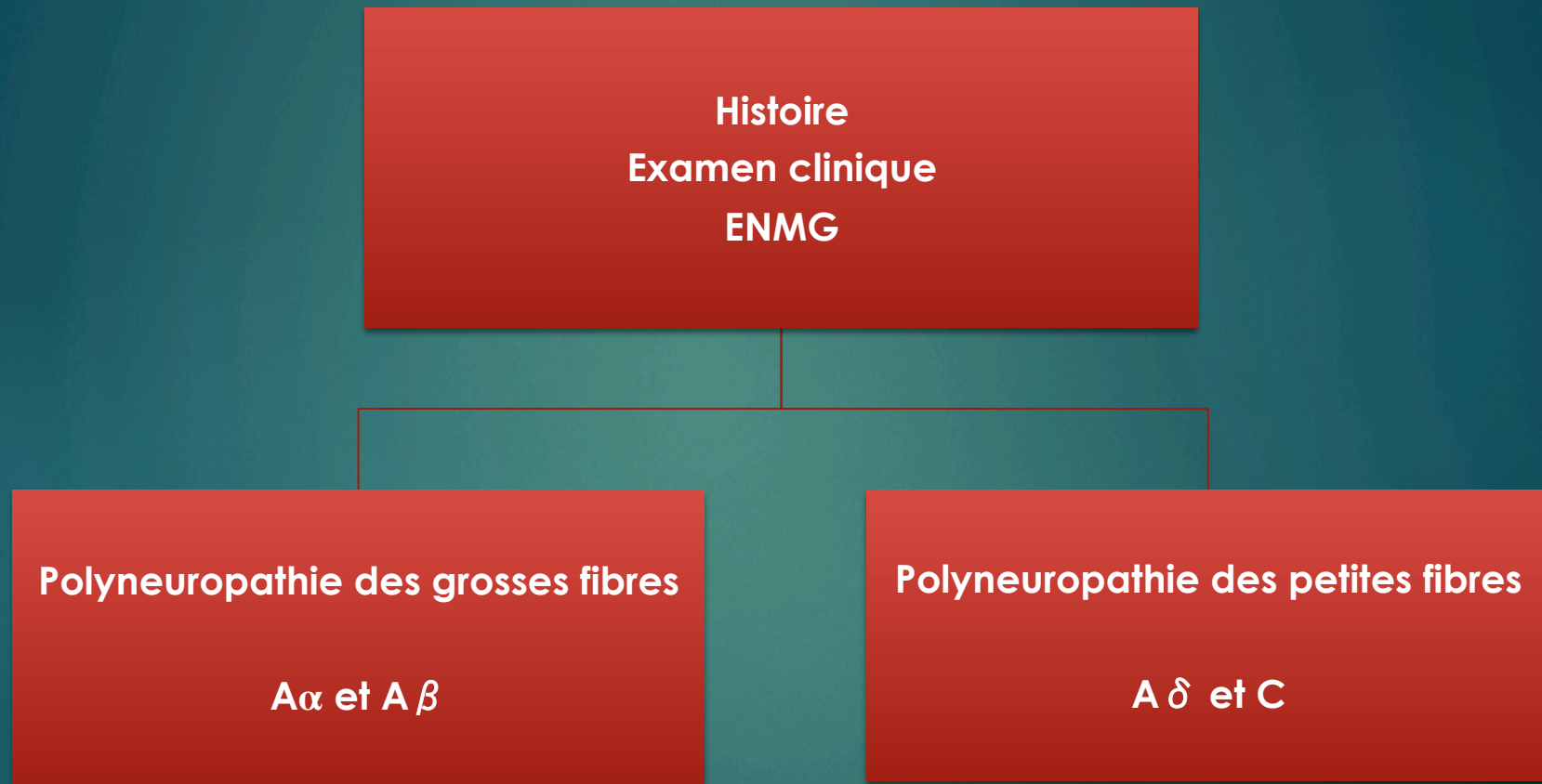


- ▶ Prévalence de **2,4 %**
- ▶ Sujet > **55 ans**
- ▶ Causes les plus fréquentes
 - ▶ Diabète
 - ▶ Ethylisme
 - ▶ IRC
 - ▶ Lèpre



Quelles fibres sont atteintes ?

Classification

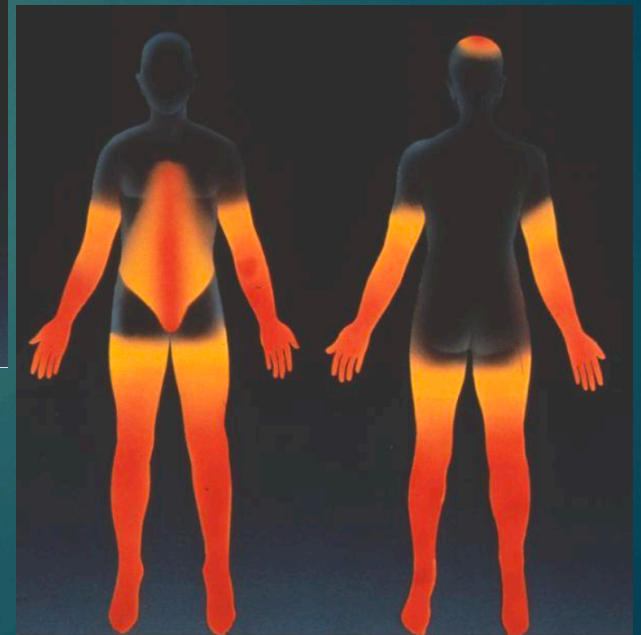
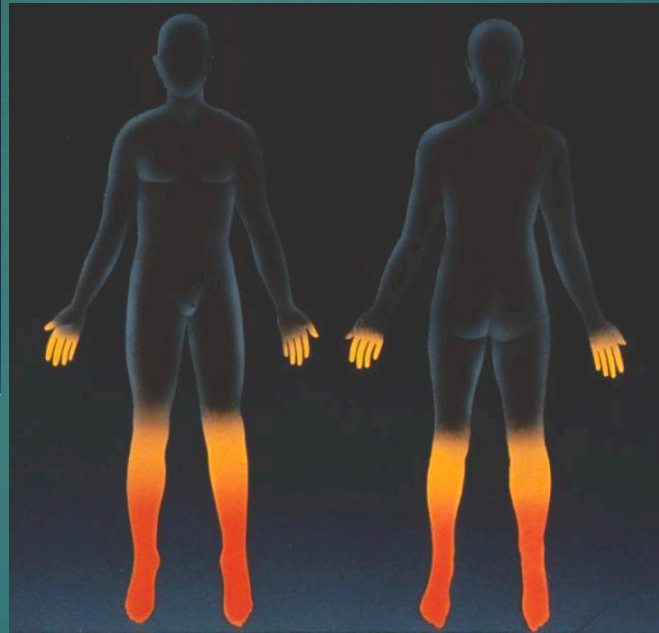
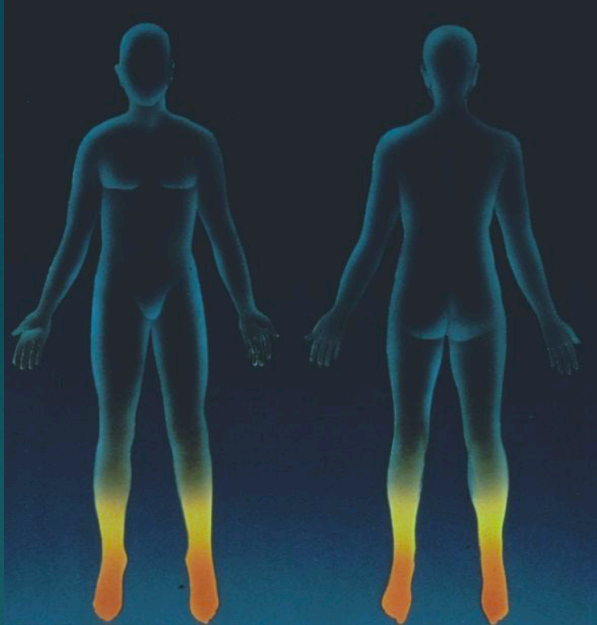


Polyneuropathie des grosses fibres A α et A β

▶ Histoire :

- ▶ Symptômes **sensitifs**
- ▶ Symptômes **moteurs**
- ▶ Symptômes **système nerveux autonome** (A δ et C) :
 - ▶ malaise orthostatique
 - ▶ troubles sudation
 - ▶ troubles mictionnels
 - ▶ troubles de l'érection et de l'éjaculation
 - ▶ gastroparésie et diarrhée motrice
- ▶ **Topographie** : bilatérale, **symétrique**
- ▶ **Evolution** : lente, longueur-dépendante, centripète
- ▶ **ATCD** : diabète, éthylisme, IRC,...
- ▶ **Exposition toxiques** : métaux lourds, solvants organiques,...
- ▶ **Traitement** : IPP, metformine, isoniazide, vit. B6

Polyneuropathie des grosses fibres $A\alpha$ et $A\beta$



Polyneuropathie des grosses fibres $A\alpha$ et $A\beta$

- ▶ Examen clinique :
 - ▶ **Hypoesthésie en gants ou chaussettes**
 - ▶ Hypopallesthésie et ataxie proprioceptive
 - ▶ **Perte de force distalement**
 - ▶ **Amyotrophie distale**
 - ▶ **Hyporéflexie ou aréflexie achilléenne > rotulienne**
 - ▶ Pieds creux et scoliose
 - ▶ Dysautonomie

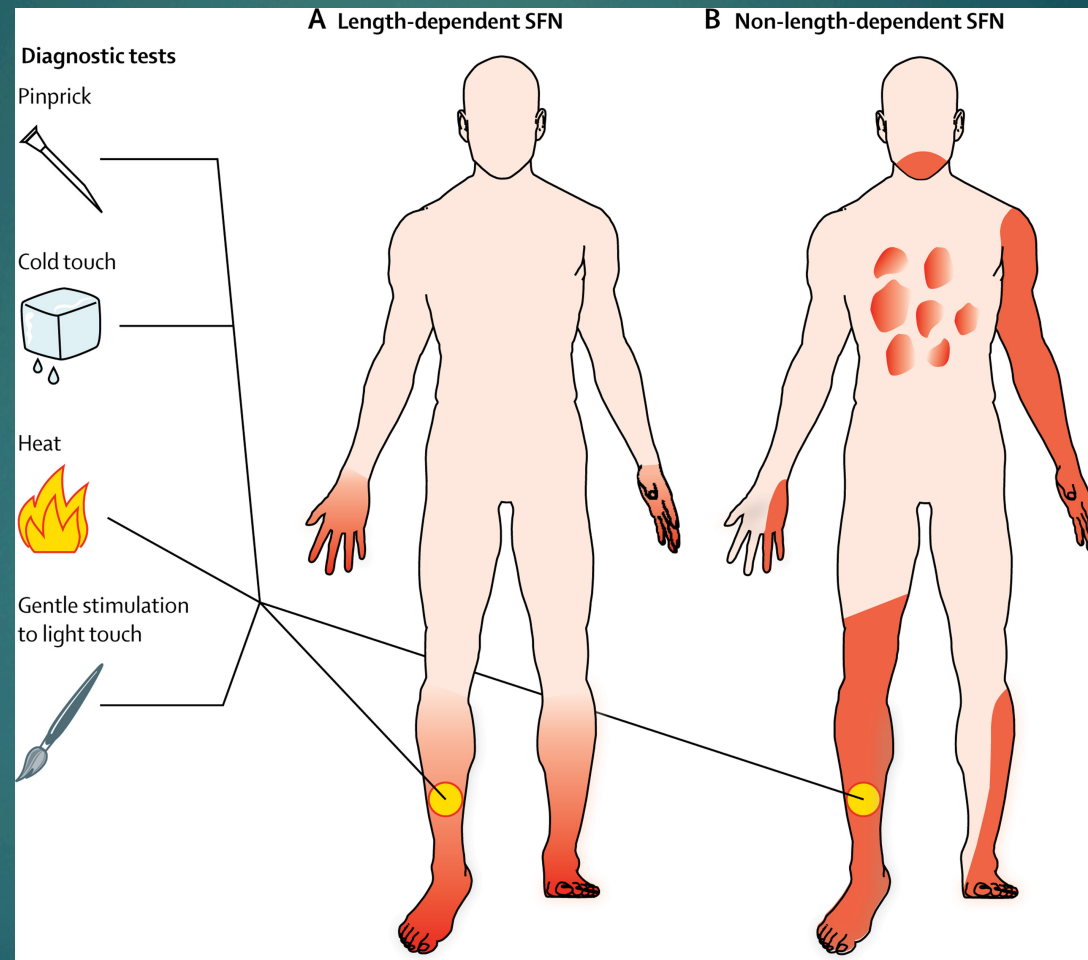
Polyneuropathie des grosses fibres A α et A β

- ▶ ENMG :
 - ▶ Atteinte **distale** > **proximale**
 - ▶ Neurographie
 - ▶ Diminution des amplitudes S > M
 - ▶ Latences et VC relativement préservées
 - ▶ Sensitive
 - ▶ **Plantaire (10 μ V) > sural (15 μ V) > radial (25 μ V)**
 - ▶ **Sural / radial < 0,4** et **plantaire / sural < 0,4**
 - ▶ Motrice
 - ▶ **CEO > TA > CABD1**
 - ▶ Myographie
 - ▶ Activités de **repos**
 - ▶ Tracés **neurogènes**
 - ▶ CEO > TA > Q

Polyneuropathie des petites fibres A δ et C

- ▶ Histoire :
 - ▶ Symptômes **sensitifs** : brûlure, tableau douloureux chronique
 - ▶ Symptômes **système nerveux autonome**
 - ▶ **Topographie et évolution** :
 - ▶ Bilatérale symétrique, longueur-dépendante, centripète, lente
 - ▶ Asymétrique, non-longueur-dépendante, pfs migrante, lente
 - ▶ **ATCD** : diabète, éthyliste, HIV, amyloïdose...
 - ▶ **Traitement**

Polyneuropathie des petites fibres A δ et C



Polyneuropathie des petites fibres A δ et C

- ▶ Examen clinique :
 - ▶ **Hypo/hyper/anesthésie thermo-algésique**
 - ▶ Sensibilité vibratoire et proprioceptive conservées
 - ▶ ROT normaux
 - ▶ Pas de déficit moteur
- ▶ ENMG :
 - ▶ **Normal**


Histoire
Examen clinique
ENMG

Polyneuropathie des grosses fibres


$A\alpha$ et $A\beta$

Polyneuropathie des petites fibres

$A\delta$ et C

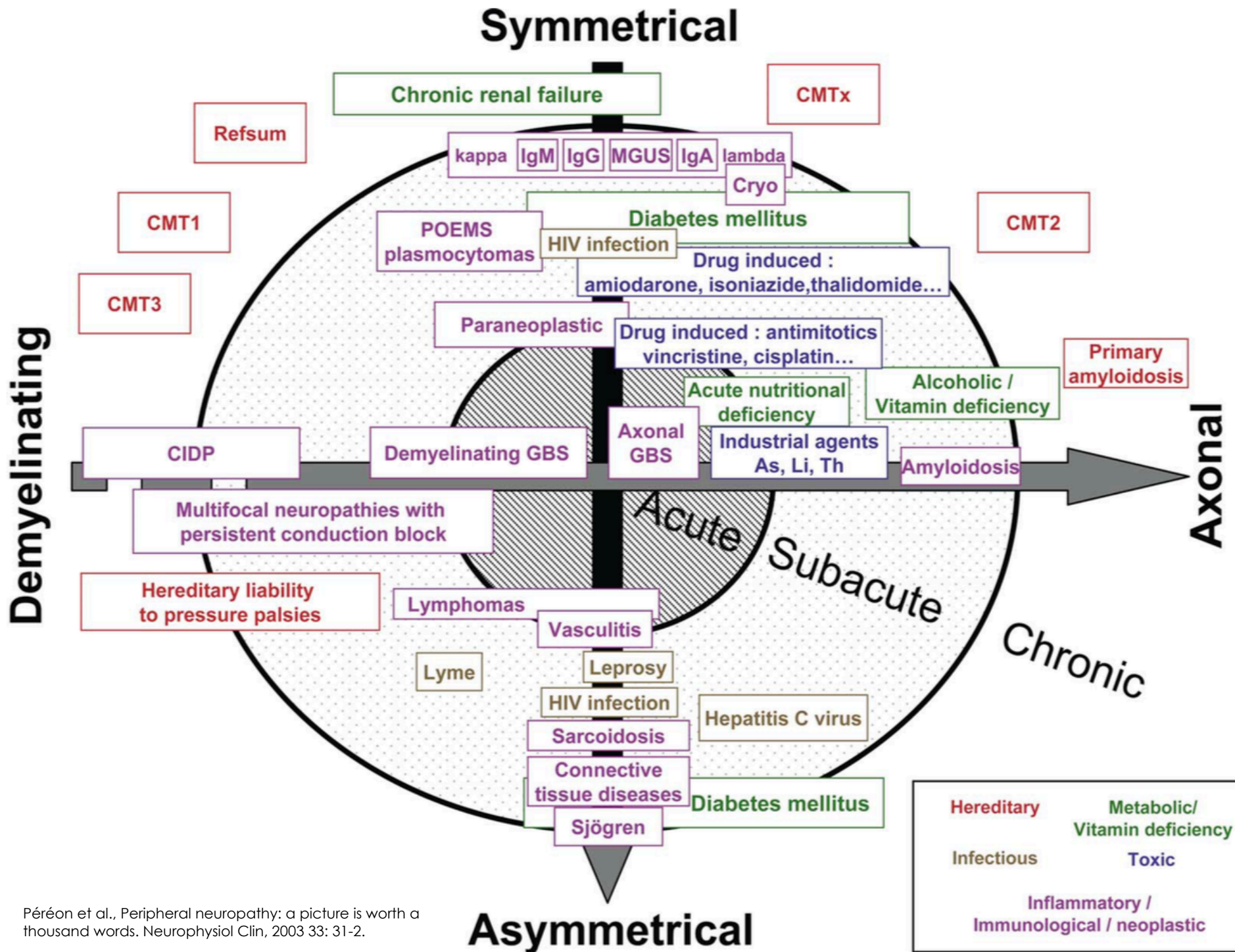


Quelle est l'étiologie ?



Pas de diabète
Pas d'éthylisme
Pas d'IRC





Péréon et al., Peripheral neuropathy: a picture is worth a thousand words. *Neurophysiol Clin*, 2003 33: 31-2.

Etiologies

Polyneuropathie des grosses fibres

A α et A β

Diseases:	Symptoms	Comments
Diabetes mellitus	S, SM rarely M	Most common
Renal insufficiency	SM	Controlled with dialysis
Liver disease	S or SM	Mild
Porphyria	M or SM	Rare
Malabsorption (inflammatory bowel and short bowel)	S or SM	Deficiency of vitamins E or B ₁₂ , some basis unknown
Celiac disease	S or SM	May have autoimmune basis
Primary systemic amyloidosis	SM, may have small fiber component	Most have serum paraprotein, small fiber with autonomic symptoms
Leprosy	S, SM	Involves cutaneous nerves in cold parts of the body
Lyme	S > M	Focal or multifocal radiculopathy or neuropathy, facial neuropathy common
HIV infection	S > M	
Carcinoma	SM	Mainly lung cancer, positive antibodies (Anti-Hu, Anti-CV2 and Anti-Ri)
Lymphoma	SM	
IgG, IgA	SM	
Cryoglobulinemia	SM	Chronic hepatitis C
Multiple myeloma	S, M, or SM	Uncommon

Etiologies

Polyneuropathie des grosses fibres

$A\alpha$ et $A\beta$

Drugs:

Amiodarone	SM	Dose related
Chloramphenicol	SM	Rare
Chloroquine	SM	Principle toxicity is myopathy
Colchicine	S or SM	Principle toxicity is myopathy
Dichloroacetate	SM	Delayed onset
Disulfiram	SM	After months to years of exposure
Hydralazine	S > M	Pyridoxine antagonist
Interferon- α	S, SM	Reversible, uncommon
Isoniazid	SM	Pyridoxine antagonist
Leflunomide	S, SM	Panmodal
Metronidazole	S or SM	Mainly large fiber
Misonidazole	S or SM	Dose-related toxicity
Nitrofurantoin	SM	Rapidly progressive
Nucleosides (antiretrovirals)	S > M	Painful, limits dose exposure
Phenytoin	S > M	Doses > 200 mg/day
Taxol	S > M	Doses > 200 mg/m ²
Thalidomide	S > M	Insensitivity to pain and touch
Vinca alkaloids	S > M	Onset in hands > feet, autonomic neuropathy

Etiologies

Polyneuropathie des grosses fibres

$A\alpha$ et $A\beta$

Toxins:

Acrylamide monomer	S > M	Large fiber neuropathy, can mimic Guillain Barre Syndrome (GBS); cause encephalopathy with large doses
Arsenic	SM	Painful sensory symptoms, prominent systemic effects
Alcohol	S, SM	Panmodal sensory loss
Carbon disulfide	S > M	Sensory symptoms followed by motor
Ethylene oxide	SM	Inhalational exposure
Hexacarbons	SM	Inhalational abuse
Methyl bromide	M > S	Loss of color vision early
Mercury	M > S	Predominately motor, usually with tremor
Organophosphates	M > S	Delayed neuropathy after exposure, myelopathy can be seen
Thallium	S > M	Painful sensory neuropathy, alopecia, systemic effects

Etiologies

Polyneuropathie des grosses fibres

A α et A β

Purely sensory types

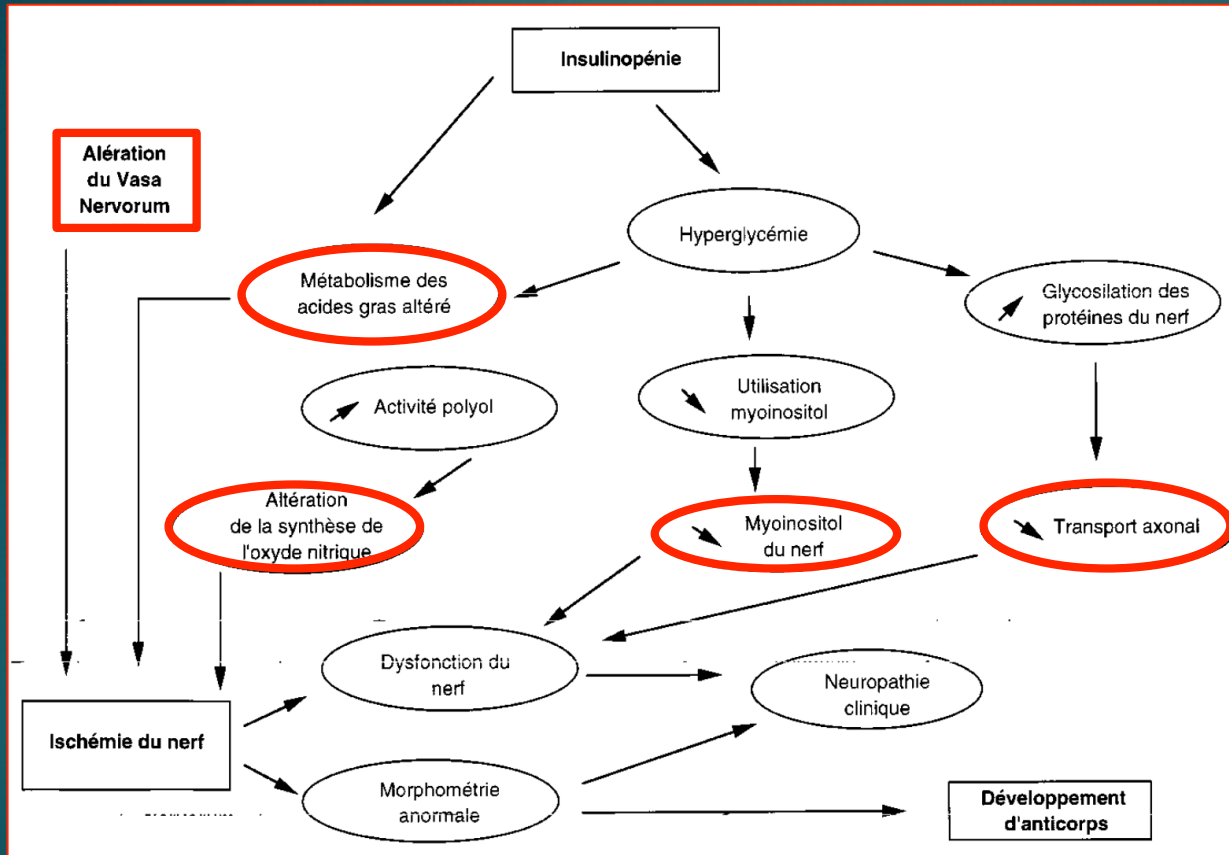
Diseases:

Vitamin B ₁₂	S	May be associated with myelopathy
Acromegaly	S	Carpal tunnel frequent
Chronic obstructive pulmonary disease	S	Only in severe cases
Carcinoma	S	Paraneoplastic ganglionitis with small cell or breast cancer, positive antibodies (Anti-Hu, Yo, Ri, Tr, MA, and CV2)
Connective tissue disease: systemic lupus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, Sjogren's	S	Systemic manifestations

Drugs:

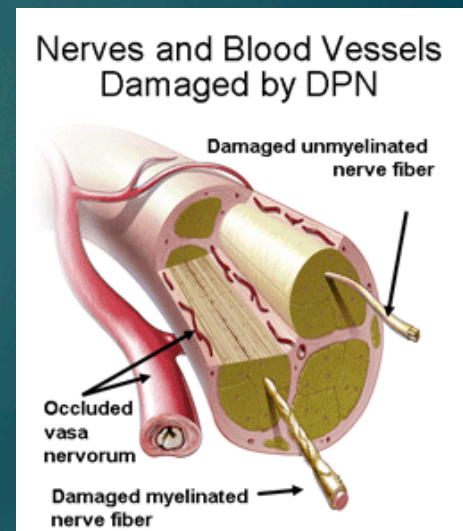
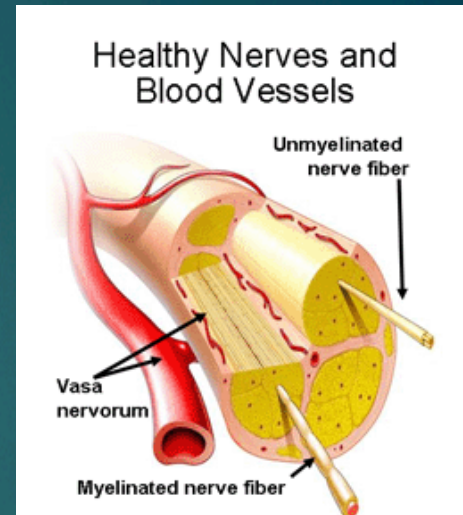
Almitrine	S	Panmodal sensory loss, reversible
Bortezomib	S	Painful, most recover after drug is stopped
Ethambutol	S	Mild, reversible
Etoposide(VP-16)	S	Not frequent
Nitrous oxide	S	Inhalational abuse, presents with ataxia, megaloblastic anemia (worsen in presence of B12 deficiency)
Platinum drugs: cisplatin carboplatin oxaliplatin	S	Severe large fiber, dose related Distal large fiber, associated with hypomagnesemia Less common but also distal large fiber Acute neurosensory syndrome with dysesthesias and cold-induced pharyngolaryngeal dysesthesias, and late cumulative distal large fiber (>540 mg/m ²)
Pyridoxine	S	Doses > 200 mg/day

Diabète et prédiabète



Gautier JF. Et al., Neuropathie diabétique périphérique, Diabète and metabolism; 1997, 33, 335-342

Malabsorption B12 avec Metformine ?

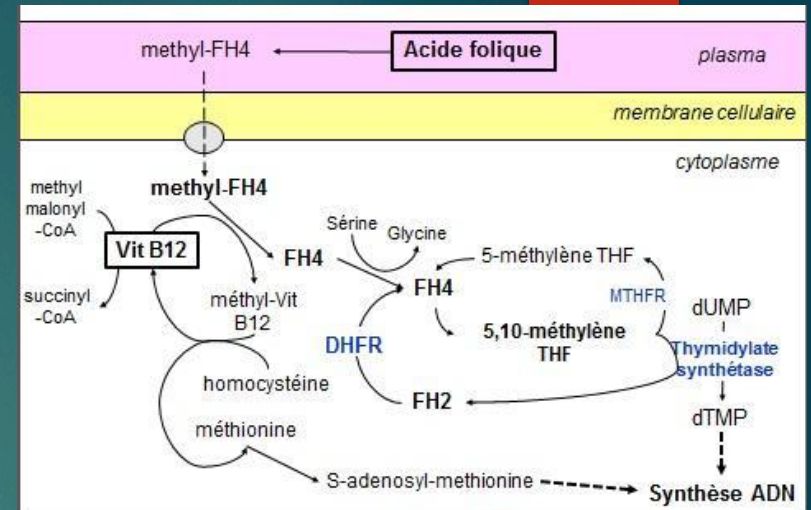


Insuffisance rénale chronique

- ▶ GFR < 12 ml/min
- ▶ Urée
- ▶ Accumulation d'autres molécules neurotoxiques (homocystéine,...)
 - ▶ Poids moléculaires > 500 Da => difficilement hémodialysable
- ▶ Déficit B1, B8, Zinc
- ▶ Atteinte vasculaire
- ▶ Autres ?

Carence vitaminique

- ▶ **B1** (thiamine) : **éthylisme** et BériBéri
- ▶ **B6** (pyridoxine) : traitement par **Isoniazide** (BK)
- ▶ **B9** (acide folique) : carence **alimentaire**
- ▶ **B12** (cobalamine) : **By-pass, IPP, Biermer**

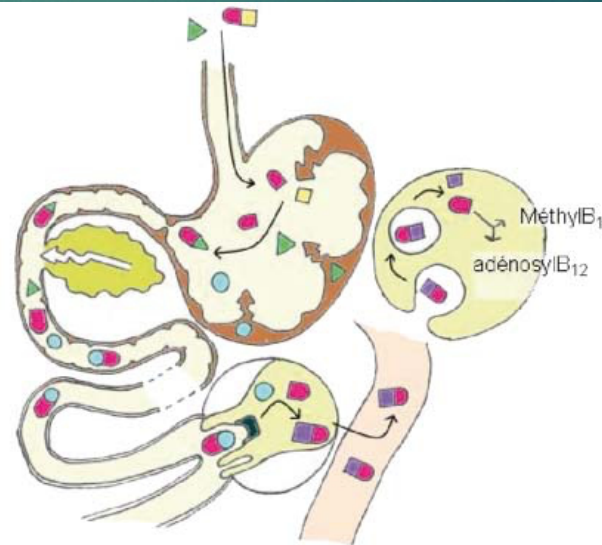


<https://pharmacomedicale.org>
 (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale)

1. Phase alimentaire
 • Déficit d'apport

2. Phase gastrique
 • Achlorhydrie (IPP)
 • Gastrectomie
 • *H. Pylori*
 • Anémie pernicieuse
 • Gastrite atrophique
 • Zollinger-Ellison

3. Phase intestinale
 • Insuffisance pancréatique (OH)
 • Résection iléale terminale
 • Mucites chroniques (infection, inflammation, tumeur, radiothérapie)
 • Pullulation bactérienne (antibiotique, montage chirurgical)
 • Metformine

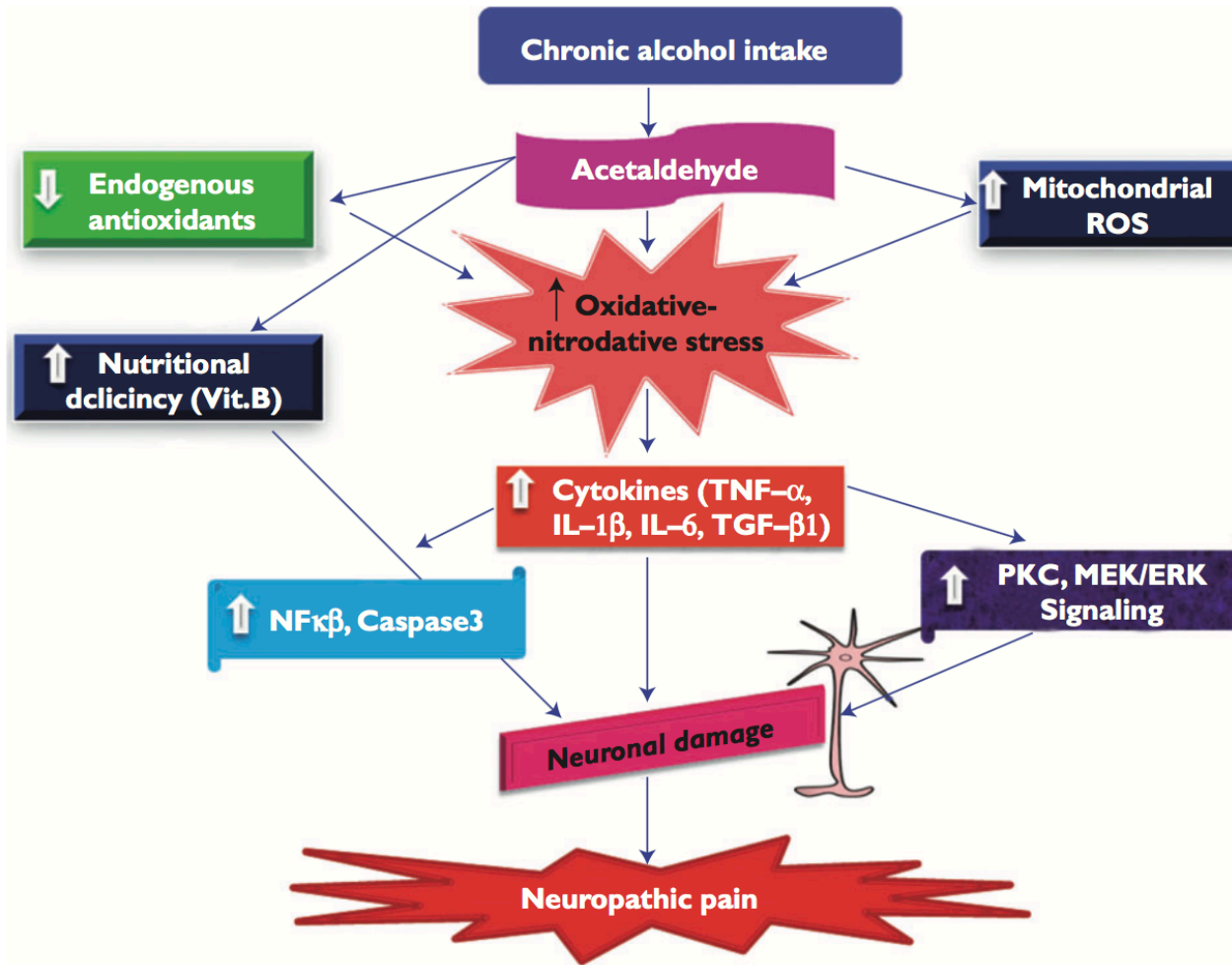


- Complexe B₁₂-protéine alimentaire
- ▶ Haptocorrine
- Facteur intrinsèque
- Complexe B₁₂-haptocorrine
- Complexe B₁₂-facteur intrinsèque
- Complexe B₁₂-transcobalamine

Rufenacht P. et al., Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique; Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 2212-7

Toxiques

► Alcool



Toxiques

► Environnementaux et industriels

Nom du toxique	Utilisation Conditions d'exposition	Type de neuropathie	Particularités Signes associés
Acrylamide	Agent flocculant, stabilisation des sols (sous forme de polymère)	Axonale, distale, sensitivo-motrice	Atteinte cérébelleuse associée
Hexacarbones	Industrie des laques et des colles (solvant) <i>NB : intoxication volontaire chez les « sniffeurs » de colle</i>	Axonale, distale, avec démyélinisation secondaire Sévère, motrice si intoxication volontaire	Atteinte associée du système nerveux autonome
Plomb	Intoxication « domestique » : enfant ingérant des peintures contenant du plomb (locaux insalubres)	Mononeuropathie multiple débutant aux membres supérieurs <i>NB : atteinte pseudo-radiale fréquente</i>	Signes associés : anémie, amaigrissement, troubles digestifs Traitement possible par chélateurs (D-pénicillamine)
Arsenic	Industrie de la fonderie	Axonopathie distale sensitivo-motrice	Atteinte cutanée et unguéale (stries)
Bisulfate de carbone	Production des fibres de viscosse et de la cellophane	Axonopathie distale sensitive	
Cyanure	Consommation de manioc dans les pays africains	Axonopathie distale sensitivo-motrice, douloureuse	Troubles visuels et de l'audition, syndrome pyramidal
Acide dichlorophénoxy-acétique	Herbicide	Axonopathie distale	
Oxyde d'éthylène	Gaz utilisé comme stérilisant	Axonopathie distale	
Bromure de méthyle	Insecticide ou extincteurs	Axonopathie	Atteinte pyramidale et cérébelleuse
Tétrachlorobiphényle	Agents plastifiants, isolants électriques	Neuropathie axonale sensitive	Acné, pigmentation des ongles
Organophosphorés	Insecticides et industrie du pétrole	Neuropathie axonale chronique	Syndrome pyramidal
Sels de thallium	Insecticide, raticide	Axonopathie sensitive douloureuse	Syndrome pyramidal, syndrome extrapyramidal, alopecie, stries unguéales
Mercure	Exposition environnementale	Ganglionopathie	Réduction du champ visuel, ataxie
Protoxyde d'azote	Inhalation (dentistes, prothésistes)	Myélonuropathie	Ataxie, dysmyélopoïèse
Styrène	Solvant organique	Axonopathie distale	Troubles du comportement

Toxiques

► Médicamenteux

Classe médicamenteuse DCI	Nom commercial	Type de neuropathie	Particularités
Antimitotiques			
Vincristine, vinblastine	Oncovin	Axonopathies distales sensitives	Récupération longue à l'arrêt, toxicité dose-dépendante
Cisplatine	–	Neuronopathies sensitives	Toxicité cumulative
Paclitaxel	Taxol	Neuronopathies sensitives	Jusqu'à 25% des cas traités
Autres : procarbazine, podophyllotoxine, cytarabine		Axonopathies distales	–
Anti-infectieux			
Isoniazide	Rimifon	Axonopathie distale, sensitive surtout	Prévenue par administration de pyridoxine (vitamine B6)
Métronidazole	Flagyl	Axonopathie surtout sensitive	Si traitements au long cours
Nitrofurantoïne	Furadantine	Axonopathie distale sensitivo-motrice	Surtout si insuffisance rénale
Chloroquine	Nivaquine	Neuromyopathie	Si dose élevée et traitement prolongé
Autres : phénicolés, DDC, DDI, vidarabine		Axonopathies	–
Médicaments neuropsychiatriques			
Disulfirame	Espéral	Axonopathies chroniques, voire aiguës	Utilisé pour désintoxication éthylique
Lithium	Téralithe	Axonopathies à prédominance motrice	Atteinte centrale associée
Autres : phénytoïne, amitriptyline		Axonopathies	–

Toxiques

► Médicamenteux

Médicaments rhumatologiques			
Sels d'or	–	Lésions axonales et démyélinisantes	Installation souvent rapide
Autres : D-pénicillamine, colchicine		Axonopathies	–
Médicaments dermatologiques			
Dapsone	Disulone	Axonopathies à prédominance motrice	–
Thalidomide	–	Axonopathies sensitives	Effet tératogène associé
Médicaments cardiovasculaires			
Amiodarone	Cordarone	Neuropathies démyélinisantes	Atteinte centrale associée (cervelet)
Autres : hypocholestérolémiants (simvastatine)		Axonopathies	–
Autres médicaments			
Almitrine	Vectarion	Axonopathies surtout sensitives	Fenêtres thérapeutiques indispensables
Maléate de perhexiline	Pexid	Neuropathies démyélinisantes	Médicament abandonné
Pyridoxine (vitamine B6)	–	Axonopathies sensitives	–
Autres : cimétidine, ciclosporine, carbimazole		Axonopathies	–

Gammopathies monoclonales

Paraprotein	Proportion with paraprotein AND neuropathy
IgM	50%
IgG	35%
IgA	15%

PNP démyélinisante > axonale

- Fixation directe Ig - neurone
- Ac anti-neurone (anti-MAG,...)
- Atteinte vasculaire

Disease	Most commonly associated paraprotein
POEMS	IgG or IgA lambda
Waldenström's macroglobulinemia	IgM kappa
Multiple myeloma	IgG kappa
Light-chain amyloidosis	IgG or IgA lambda

POEMS = polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-spike or monoclonal gammopathy and skin changes

Néoplasie

- ▶ Cancer pulmonaire à petites cellules
- ▶ Cancer sein
- ▶ Leucémie et lymphome

- ▶ Syndrome paranéoplasique
 - ▶ Anti-Hu
 - ▶ Anti-Yo
 - ▶ Anti-CV2
- ▶ Chimiothérapie
 - ▶ Anti-mitotiques
- ▶ Infiltration (hémopathies malignes)

Etiologies

Polyneuropathie des petites fibres

A δ et C

Metabolic causes

- Diabetes, impaired glucose tolerance, and rapid glycaemic control in the setting of chronic hyperglycaemia (treatment-induced neuropathy of diabetes)
- Hypothyroidism
- Hypertriglyceridaemia
- Uraemia

Vitamin deficiency

- Vitamin B12

Neurotoxic exposure or vitamin intoxication

- Alcohol
- Antiretroviral agents
- Chemotherapeutic agents
- Organic solvents
- Pyridoxine B6 intoxication
- Statins
- Anecdotal cases: antiarrhythmic drugs (flecainide), antibiotics (metronidazole, nitrofurantoin, linezolid, ciprofloxacin), ingestion of *Clostridium botulinum* toxin, heavy metals (thallium, lead), and tumour necrosis factor α inhibitors

Infections

- Hepatitis C virus
- HIV
- Influenza
- Leprosy
- Severe sepsis, septic shock, and critical illness
- Anecdotal cases: Epstein-Barr virus, herpes simplex infection, mycoplasma pneumonia, rubella, syphilis, vaccination for rabies, varicella or Lyme disease, and hepatitis B virus

Immunological causes

- Autoimmune autonomic ganglionopathy
- Coeliac disease
- Guillain-Barré syndrome, monoclonal gammopathies, and primary amyloidosis (immunoglobulin light chain associated)
- Paraneoplastic syndrome
- Sarcoidosis
- Scleroderma
- Sjögren's syndrome
- Systemic lupus erythematosus
- Vasculitis

Hereditary causes

- Familial amyloid polyneuropathy (transthyretin amyloidosis)
- Hereditary sensory and autonomic neuropathies
- Fabry disease
- Mutations in COL6A5 and genes encoding voltage-gated sodium channels
- Pompe's disease
- Idiopathic small fibre neuropathy

Etiologies

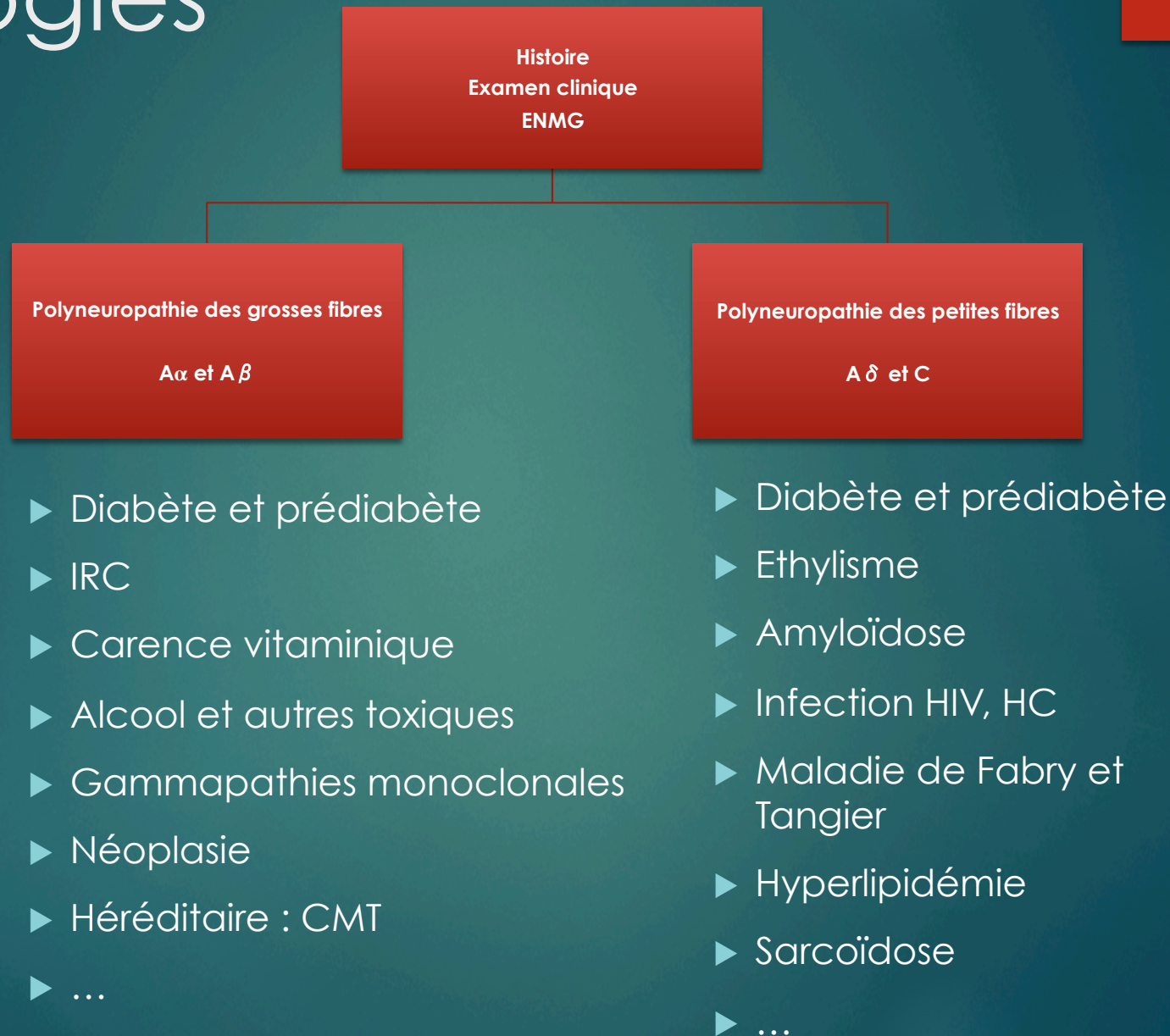
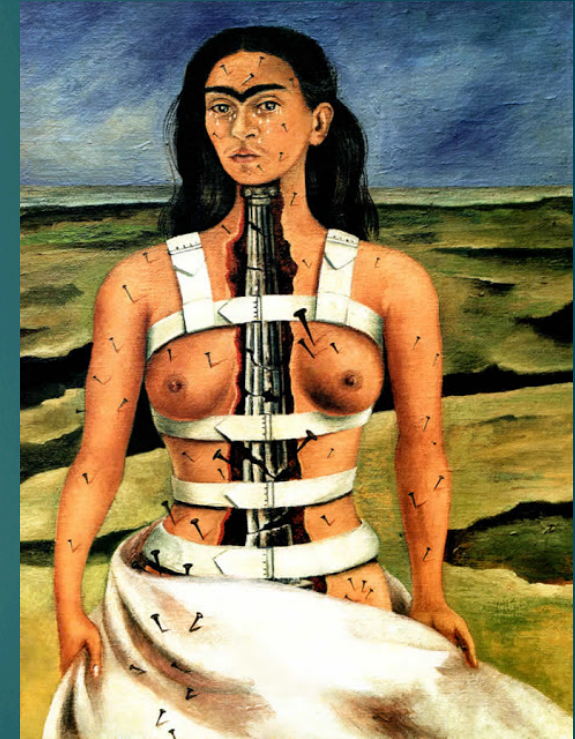


Tableau PNP « douloureuse »

- ▶ **Petites fibres**
 - => ENMG normal
- ▶ **Diabète**
 - => ENMG avec perte axonale
- ▶ **Atteintes toxiques**
 - => ENMG peu altéré : discordance électro-clinique
 - ▶ Alcool
 - ▶ Médicaments
 - ▶ Chimiothérapie
- ▶ **Hémopathies infiltratives**
 - => ENMG mononeuropathie multiples axonale
 - ▶ Lymphome
 - ▶ Vascularite



Frida Kahlo, La colonne brisée, 1944

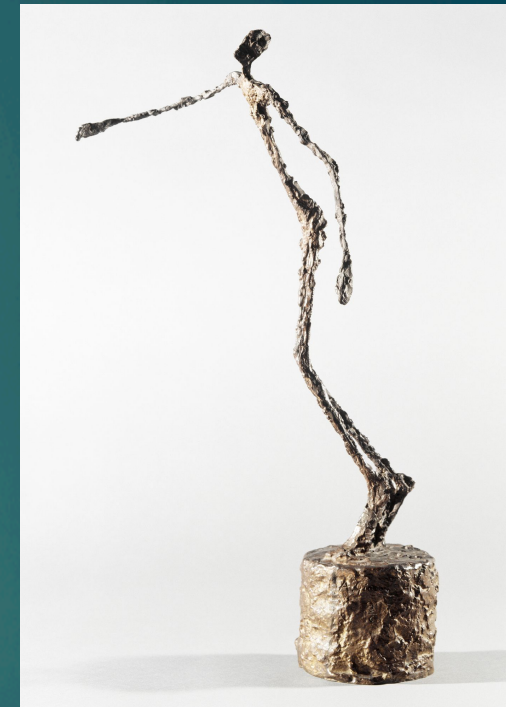
Tableau PNP « ataxiante »

▶ Neuronopathies sensitives

=> ENMG : S >>>M, asymétrique

- ▶ Carence B12
- ▶ Paranéoplasique
- ▶ Gougerot-Sjögren
- ▶ Cisplatine
- ▶ Maladie de Friedreich : AR, triplets GAA, FRDA
- ▶ Mitochondriopathies
 - ▶ NARP : Neuropathy Ataxia, Retinitis, Pigmentosa

Critère	Présent	Points
Ataxie	<input type="checkbox"/>	+ 3,1
Symptômes asymétriques	<input type="checkbox"/>	+ 1,7
Anomalies sensitives non limitées aux membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	+ 2,0
≥ 1 nerf sensitif non enregistrable ou 3 nerfs sensitifs avec PAS < 30 % LIN au niveau des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	+ 2,8
< 2 nerfs moteurs anormaux au niveau des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	+ 3,1
NNS possible si score		> 6,5
NNS probable si score > 6,5 et si :		
1 – le bilan initial n'a pas mis en évidence d'anomalies biologiques ou électrophysiologiques excluant une NNS et ;		
2 – le patient a l'une des pathologies suivantes : anticorps onconeural ou cancer dans les 5 ans, traitement incluant des sels de platine, syndrome de Gougerot-Sjogren [9,10] ;		
3 – ou IRM montrant un hypersignal T2 des cordons postérieurs de la moelle.		



A. Giacometti, Homme qui chavire, 1950

Camdessanché JP. Et al., Sensory neuropathy: Diagnostic strategy, La Presse Médicale, 2014,43, 1185-1188

Tableau PNP « très chronique »

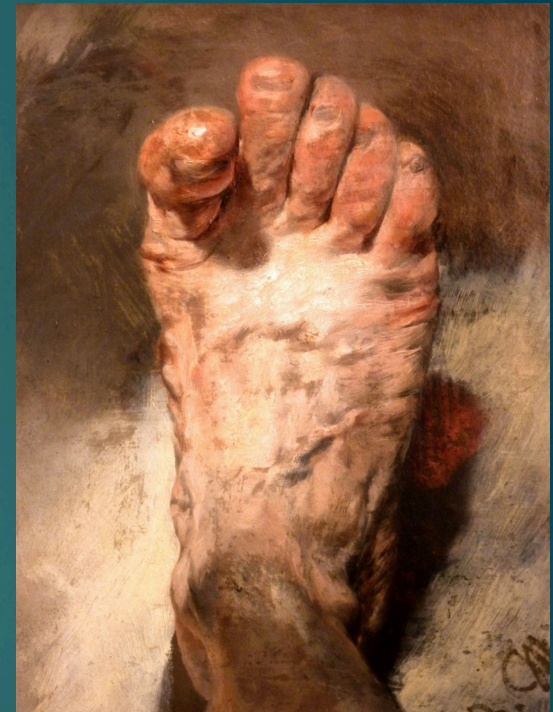
▶ Neuropathies héréditaires

=> ENMG fort altéré : discordance électro-clinique

=> VCM médian > 45m/s

▶ CMT 2 ou CMT X

▶ CMT-like : > 60 ans, pas d'ATCD familiaux



A. Menzel, The Artist's foot, 1876



Quels outils diagnostiques ?

Biologie sanguine

Contexte **inflammatoire, infectieux, dysimmun, métabolique, nutritionnel, néoplasique**

- ▶ NFS
- ▶ Ionogramme
- ▶ VS et CRP
- ▶ Glycémie à jeun
 - ▶ > 126 mg/dL : diabète
 - ▶ $100\text{--}126$ mg/dL : intolérance au glucose
- ▶ HbA1c
 - ▶ $> 6,5\%$
 - ▶ HGPO si valeurs normales hautes
- ▶ Fonction rénale : urée, créatinine, GFR
- ▶ Fonction hépatique : TGO, TGP, GGT, PAL
- ▶ Fonction thyroïdienne : TSH et T4
- ▶ Vitamine B1, B9 (folate), B12
 - ▶ acide méthylmalonique + homocystéine SI valeur normale basse B12
- ▶ Immunofixation + électrophorèse des protéines



Biologie sanguine

Contexte **inflammatoire, infectieux, dysimmun, métabolique, nutritionnel, néoplasique**

▶ Sérologie infectieuse :

- ▶ HIV
- ▶ Hépatite C
- ▶ Borrelia

▶ Immunologique :

- ▶ Ac anti-nucléaires (ANA)
- ▶ Ac anti-neutrophiles cytoplasmiques (p et c-ANCA)
- ▶ Ac anti-gliadine
- ▶ Ac anti-MAG
- ▶ Cryoglobuline
- ▶ Angiotensine Convertase Enzyme

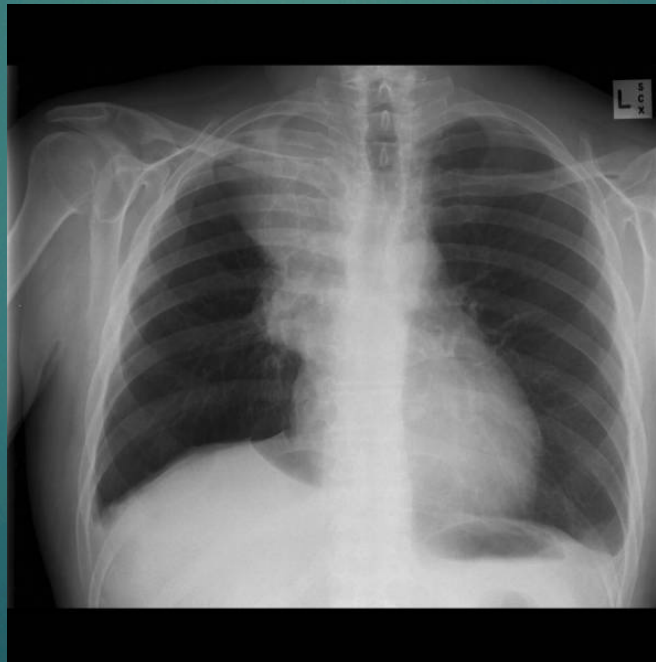
▶ Paranéoplasique : Ac anti-Yo, Ac anti-Hu, Ac anti-CV2



Radiographie thorax

Contexte **néoplasique**

- ▶ Recherche nodule (SCLC), lymphome, syndrome interstitiel
- ▶ Subaigü > chronique
- ▶ + scanner thoraco-abdo / PETscan



Analyse toxicologique

Contexte toxique

Classe	Nature du produit	Profession
Métaux	<i>Plomb</i>	Manufacturiers Peintres Armuriers
	<i>Arsenic</i>	Teinturiers
	<i>Thallium</i>	Peintres Ingestion accidentelle d'insecticides
Toxiques industriels	<i>Organophosphorés</i>	Agriculteurs
	<i>Trichroéthylène</i>	Nettoyage
	<i>Héxarbones</i>	Peintres...
	<i>Acylamide</i>	Industrie du plastique

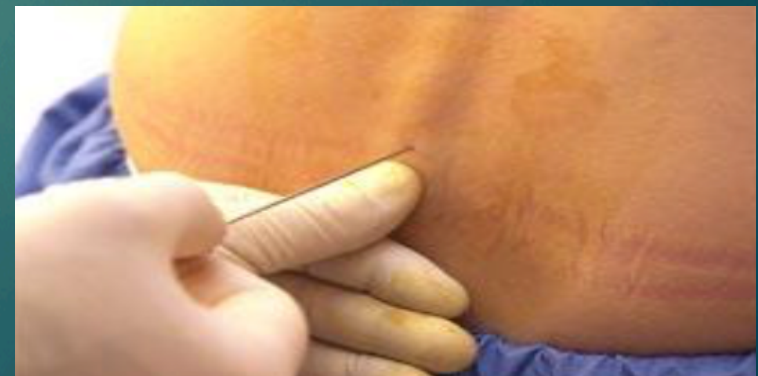


- ▶ Aigu : sang et/ou urines
 - ▶ spécifique selon recherche
- ▶ **Chronique** : **cheveux** > ongles

Analyse LCR

Contexte **infectieux, inflammatoire, néoplasique**

- ▶ **Hyperprotéinorachie** => PRNC, paraN, diabète
- ▶ **Lymphocytes** => méningoradiculonévrite, lymphome
- ▶ **Cellules tumorales** => lymphome,...
- ▶ **Bactéries** => méningite bactérienne



Biopsie glande salivaire



Contexte **inflammatoire**

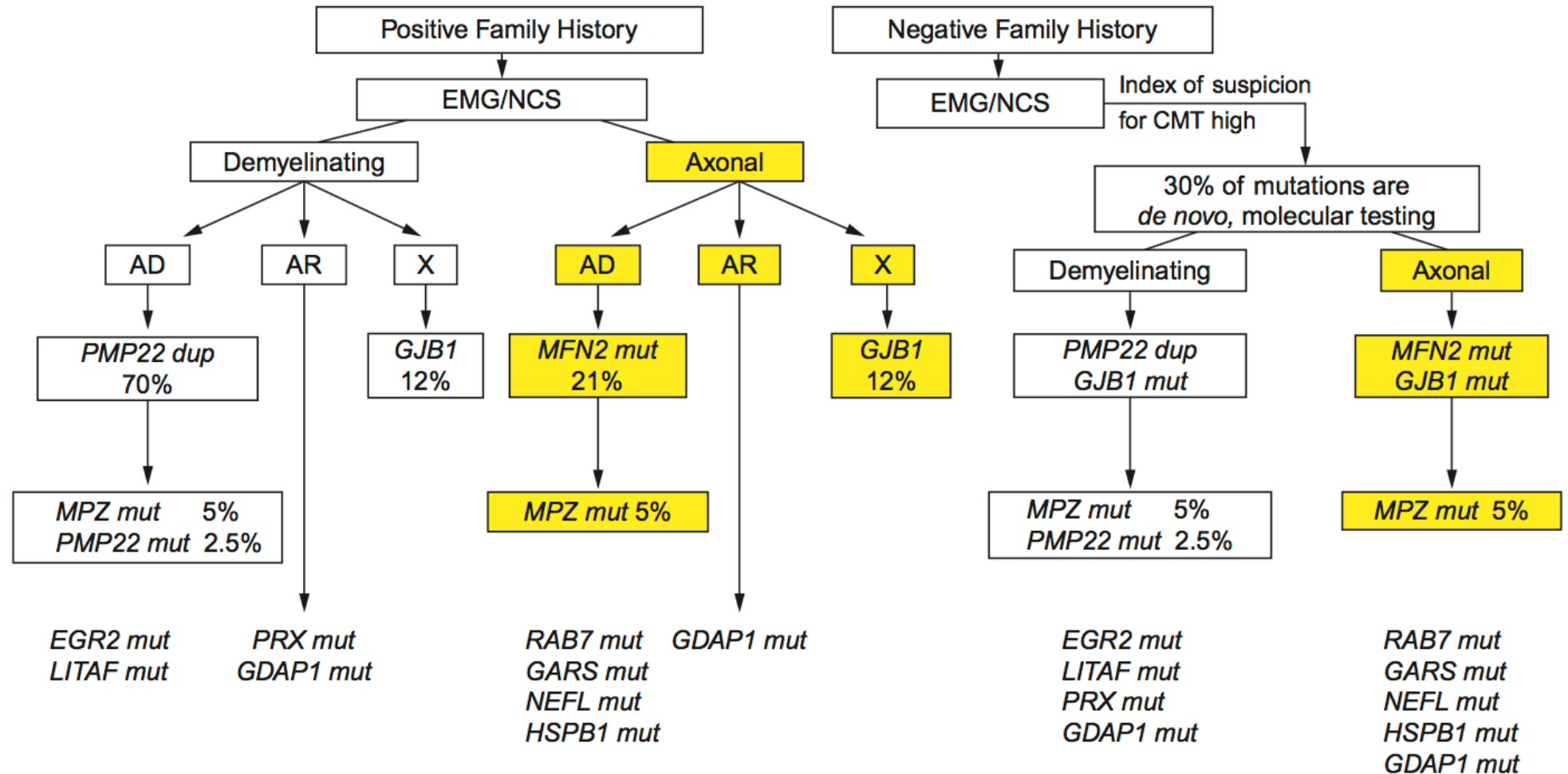
- ▶ Gougerot-Sjögren
- ▶ Amyloïdose
- ▶ Sarcoïdose
- ▶ Vascularite

Biologie moléculaire

Contexte **héréditaire**

- ▶ **Charcot-Marie-Tooth (1/2500)**
 - ▶ Retracer l'**histoire familiale**
 - ▶ Penser aux **néomutations**
 - ▶ **CMT 2** (MFN2)
 - ▶ **CMT X** (connexine 32)





Biologie moléculaire

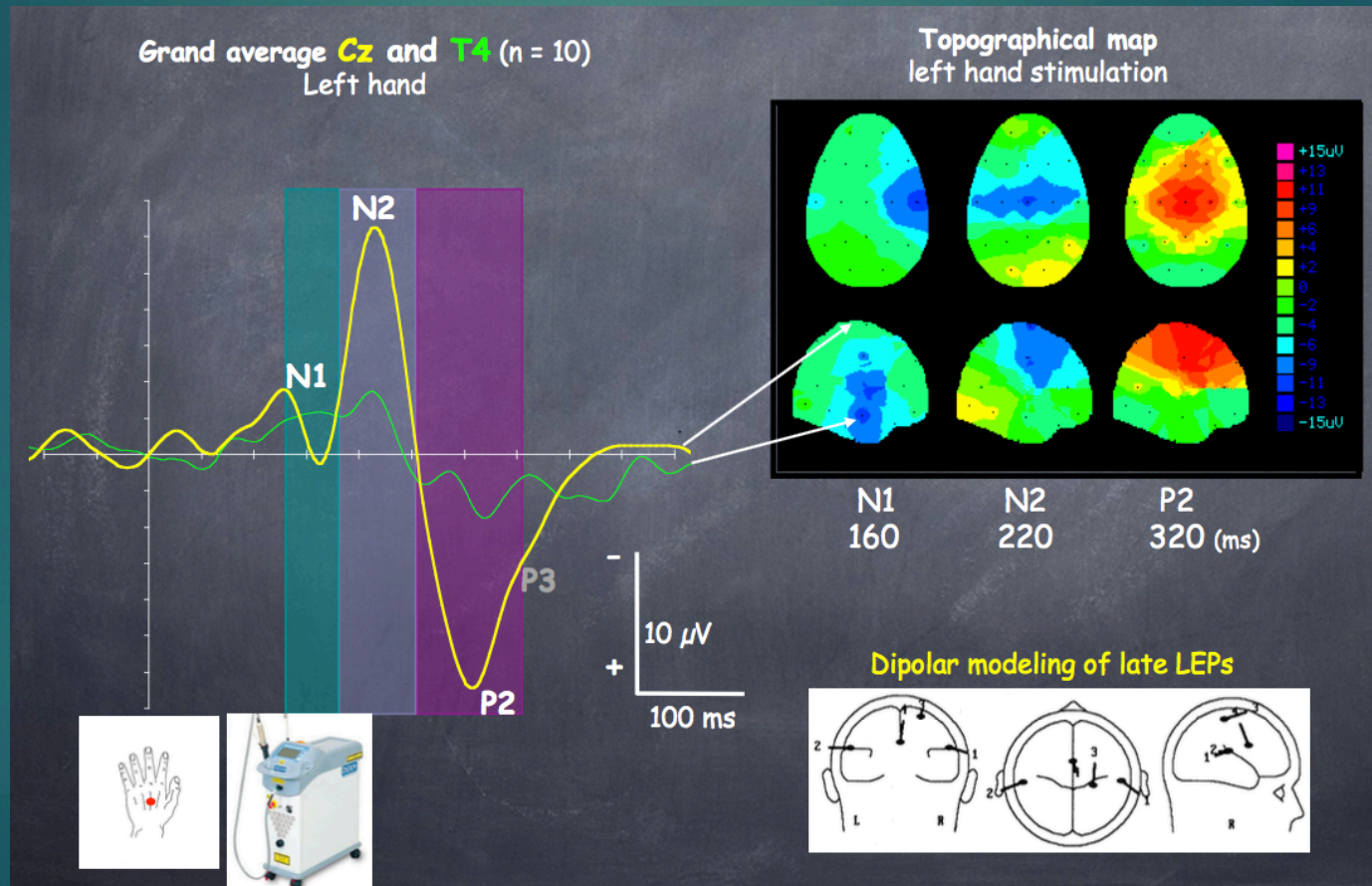
Contexte **héréditaire**

- ▶ **Amyloïdose familiale**
 - ▶ Retracer l'**histoire familiale** : AD
 - ▶ **Gène TTR** (transthyrétine)



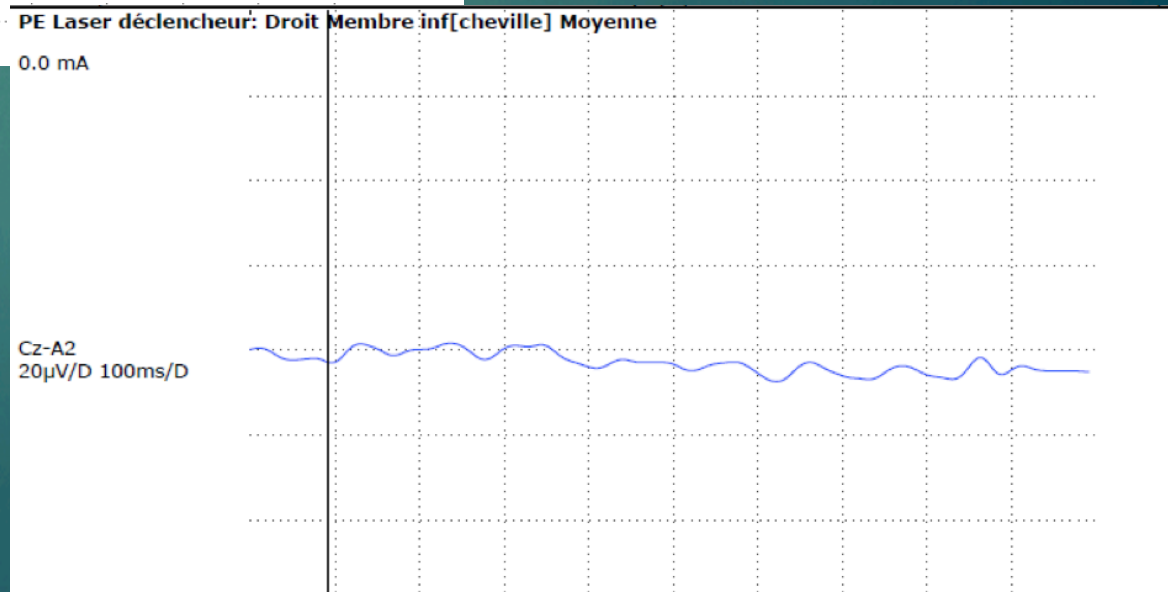
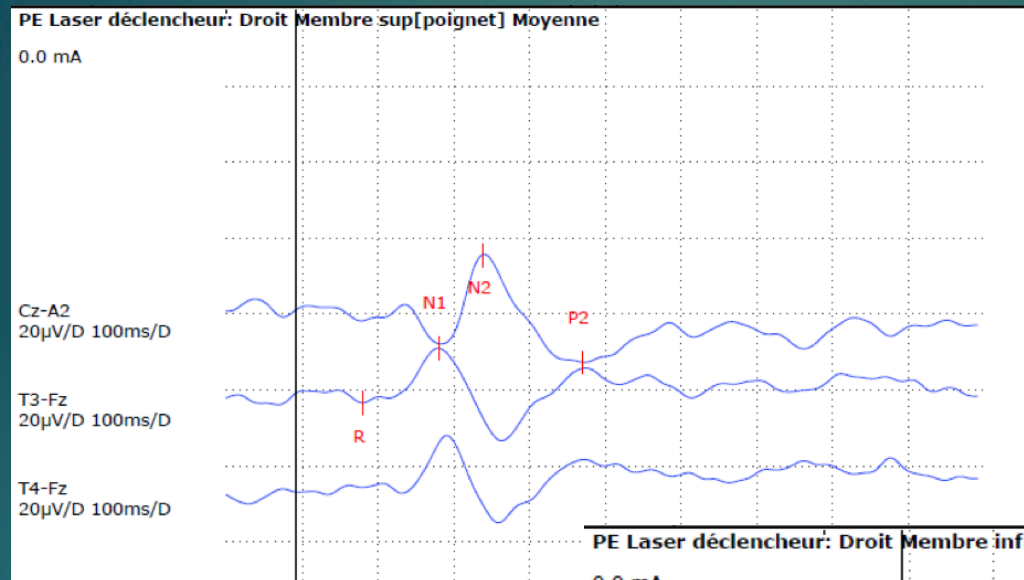
Etude petites fibres

- ▶ **Potentiel évoqué laser**
 - ▶ Stimulation calorique cutanée par laser
 - ▶ Enregistrement cortical et moyennage



Etude petites fibres

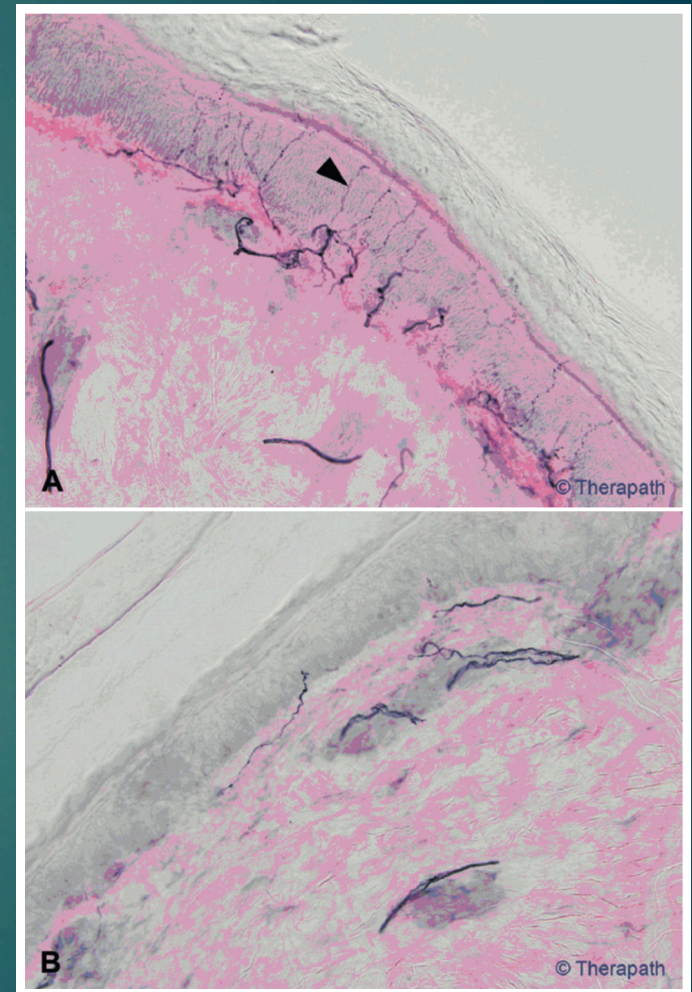
► Potentiel évoqué laser



Etude petites fibres

▶ Biopsie cutanée

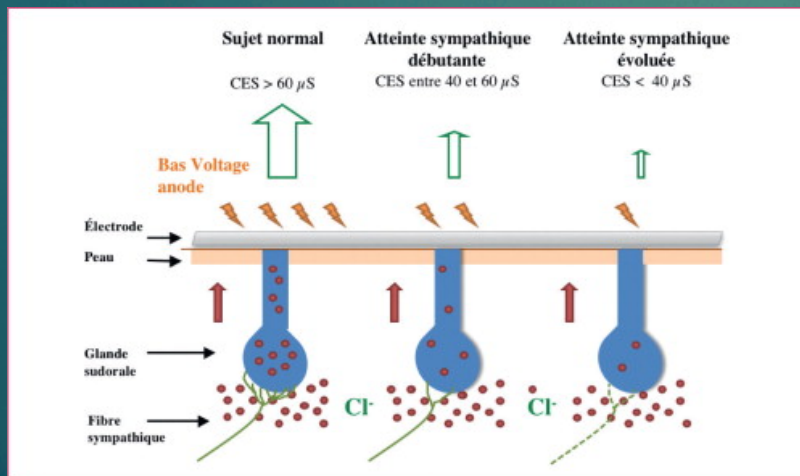
- ▶ Punch 3 mm
- ▶ Immunohistochimie avec Ac anti PGP 9.5
- ▶ Densité des petites fibres (IENFD : intraepidermal nerve fiber density)
- ▶ Invasif
- ▶ Pas réalisée en Belgique



Etude des petites fibres du SNA

▶ Sudoscan

- ▶ Paumes mains et pieds
- ▶ Stimulus électrochimique
- ▶ Libération des ions chlorures par les glandes sudoripares
- ▶ Faible sensibilité



Etude des petites fibres du SNA

Explorations

cardiovasculaires

Tests physiologiques

Recherche d'hypotension orthostatique, *tilt test*

Manœuvre de Vasalva

→ Mesure des intervalles RR

Stimulation du sinus carotidien

Test de préhension soutenue, test au froid, calcul mental

Dosages biochimiques

Dosage de noradrénaline plasmatique couché/debout ; catécholamines urinaires, activité rénine plasmatique, aldostérone

Tests pharmacologiques

Tests à la noradrénaline, isoprénaline, tyramine, édrophronium, atropine

Explorations

endocriniennes

Test à la clonidine (stimulation de la GH)

Explorations de la

fonction sudoromotrice

Test de thermorégulation sudorale

→ QSART

→ Réponse cutanée sympathique (RCS)

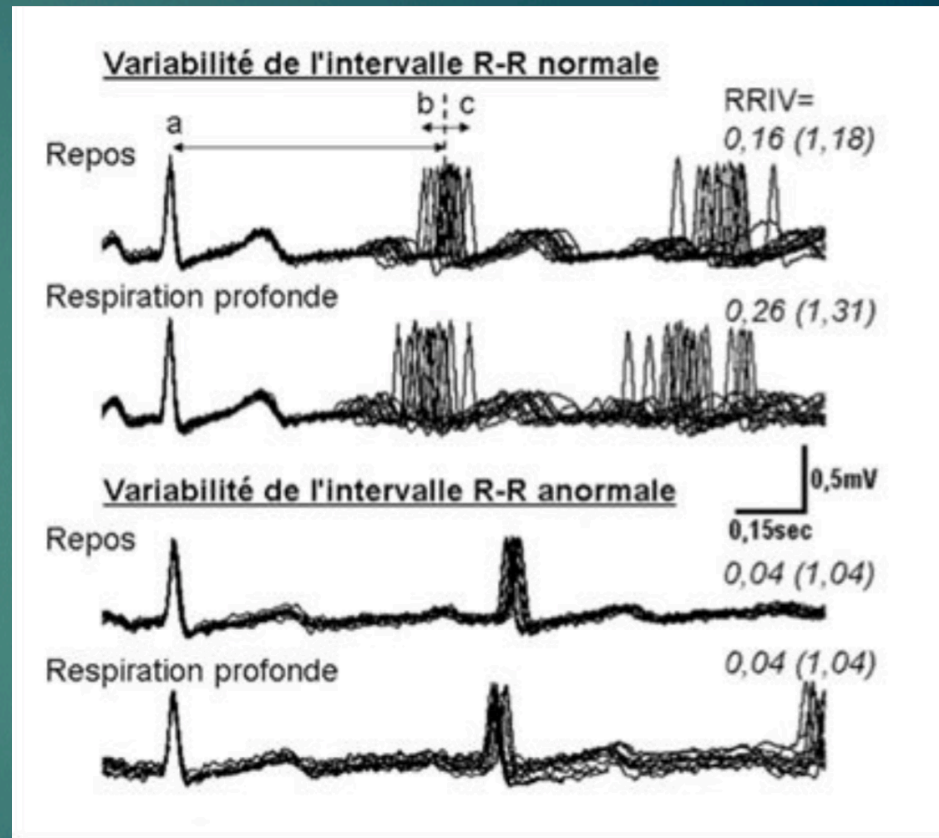
Explorations pupillaires

Tests pharmacologiques

Pupillométrie

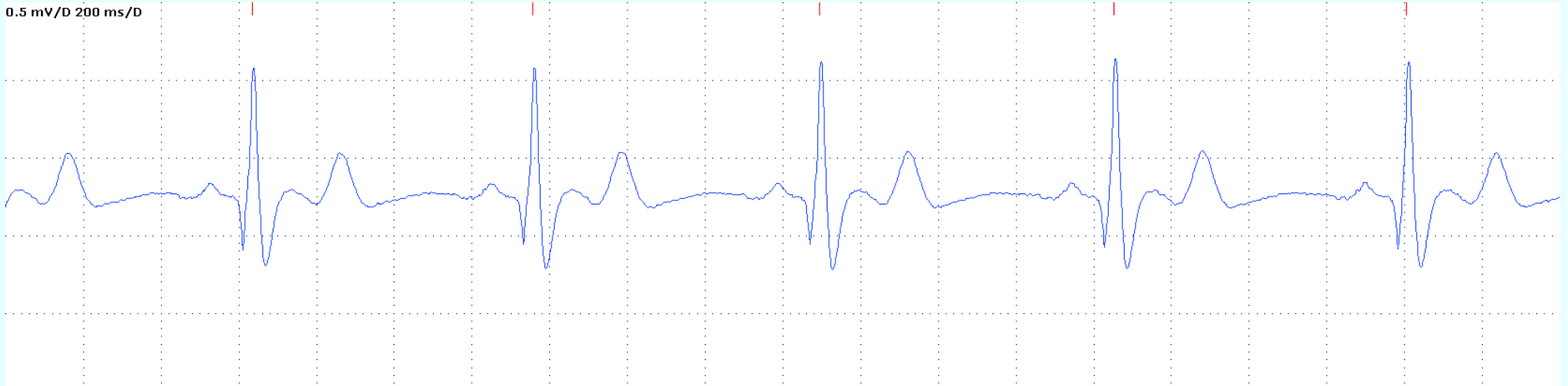
Etude des petites fibres du SNA

- ▶ Mesure intervalles RR
 - ▶ Différents protocoles
 - ▶ Balance OS / PS
 - ▶ Simple, rapide, non invasif
 - ▶ Coopération du patient
 - ▶ Fibres cardiaques
 - ▶ Pas de β -bloquant !



- ▶ RR : respiration spontanée
 - ▶ Δ RR physiologique

0.5 mV/D 200 ms/D



Battements / min.	: -
Max.-Min.	: - %
Moyenne	
SDRR	: 0.23 s
RMSSD	: 0.35 s
HRV TI	: 4.0

Paramètres

Début

Effacer

Nouveau test

RR-INTERVAL

The R-R interval test is used to examine the condition of the parasympathetic nervous system. The time between the R-peaks in the ECG of two consecutive heart beats is measured. This test is best used

- ▶ Bradypnée (10-12 cycles/min)
- ▶ Δ RR physiologique



▶ Orthostatisme

▶ Tachycardie réflexe : RR ↓



I:30
I:15 : -

RR-INTERVAL

The R-R interval test is used to examine the condition of the parasympathetic nervous system.

The time between the R-peaks in the ECG of two consecutive heart beats is

Paramètres

Début

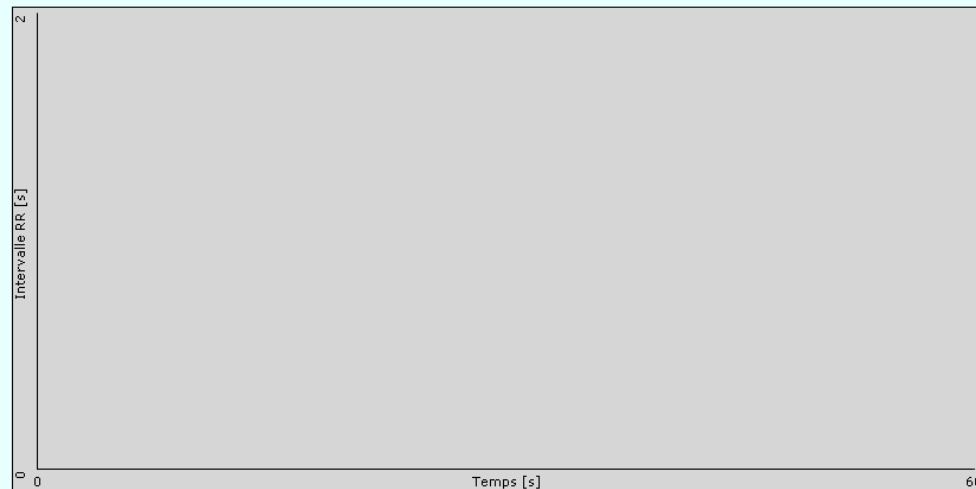
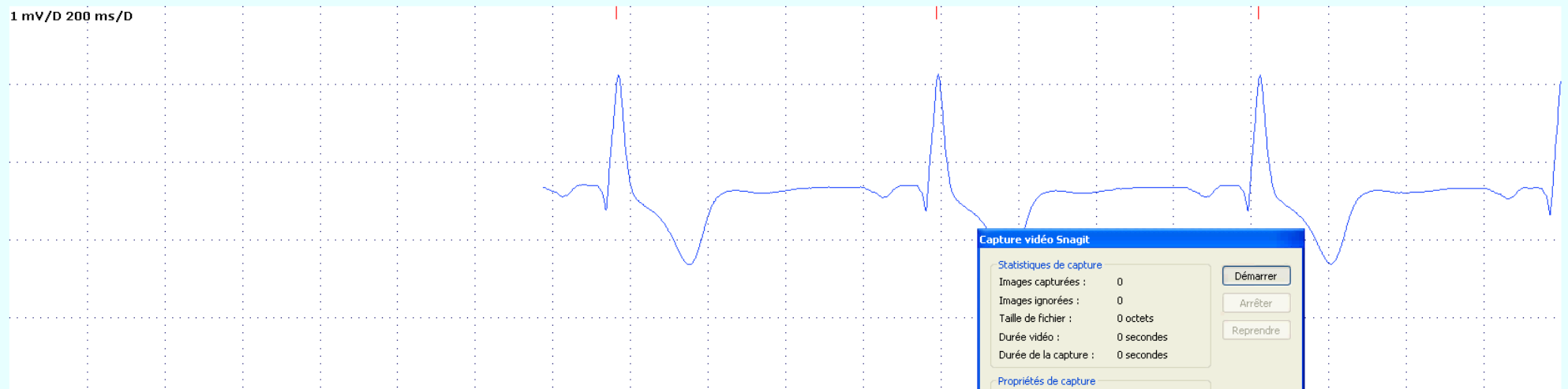
Effacer

Nouveau test

▶ Valsalva

- ▶ Tachycardie : RR ↓
- ▶ puis bradycardie : RR ↑

1 mV/D 200 ms/D



Max. : -
Min. : -

RR-INTERVAL

The R-R interval test is used to examine the condition of the parasympathetic nervous system.

The time between the R-peaks in the ECG of two consecutive heart beats is

Paramètres

Début

Effacer

Nouveau test

Etude des petites fibres du SNA

- ▶ Normes intervalle RR
 - ▶ Respiration spontanée : $1,528 + (-0,0084 \times \text{âge}) \pm 2 \text{ SD } (0,182)$
 - ▶ Bradypnée : $1,826 + (-0,0077 \times \text{âge}) \pm 2 \text{ SD } (0,173)$
 - ▶ Orthostatisme : $I_{30}/I_{15} > 1,03$
 - ▶ Valsalva : $I_{\text{long}}/I_{\text{court}} > 1,5$

Etude des petites fibres du SNA

- ▶ *Finapres ou Portapres*
 - ▶ Monitoring FC et PA



Etude des petites fibres du SNA

- ▶ Réponse cutanée sympathique (RCS)
 - ▶ Stimulus
 - ▶ Interne : inspiration profonde, effort de toux, mensonge
 - ▶ Externe : bruit, stimulation électrique
 - ▶ Réflexe : afférence- SNC – fibre préganglionnaires (A δ) – fibres post-ganglionnaires (C)
 - ▶ Activation des glandes sudoripares
 - ▶ Variation potentiel électrique cutané
- ▶ Simple, rapide, non invasif
- ▶ Boucle réflexe (afférence et SNC \neq A δ et C)

Etude des petites fibres du SNA

► Réponse cutanée sympathique (RCS)

The screenshot shows a software interface for recording Sympathetic Cutaneous Response (RCS). The main window is titled "RCS bruit" and "RCS stim". The top status bar displays "0.0mA", "0.2ms", and "1.0Hz". The left panel shows "Droit Mains et pieds" and "Enreg.: Main 0,5mV/D EMG1 1s/D". The right panel contains six "Droit Moteur" sections for "Main droite", "Pied gauche", "Pied droit", "Main", and "Pied", each with a table for "Sites", "Lat [ms]", and "Amp [mV]". The bottom toolbar includes buttons for "Nouveau Site", "Effacer", "Autre côté", "Données CN", "Déplacer vers historiq", "Superposer", "Gauche", "Nouveau nerf", and "Paramètres".

Table Headers (Right Panel):

Sites	Lat [ms]	Amp [mV]
-------	----------	----------

Table Headers (Bottom Left):

Bruit - Pied
Bruit - Main droite
Bruit - Pied droit
Bruit - Main gauche
Bruit - Pied gauche

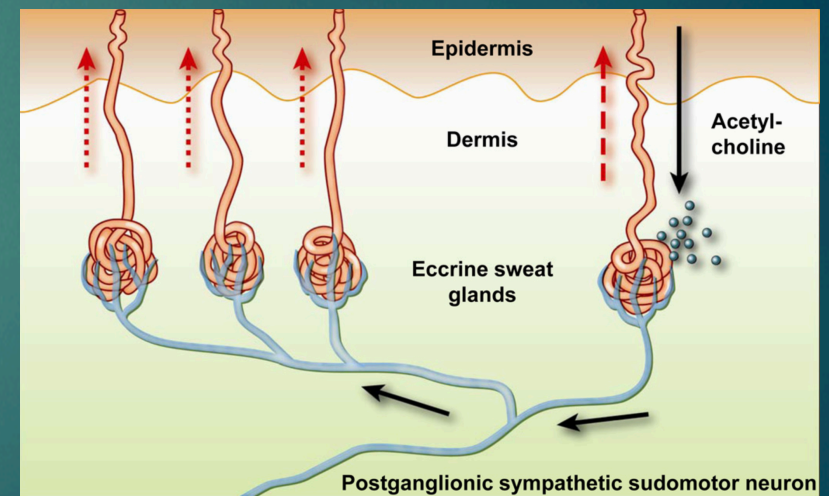
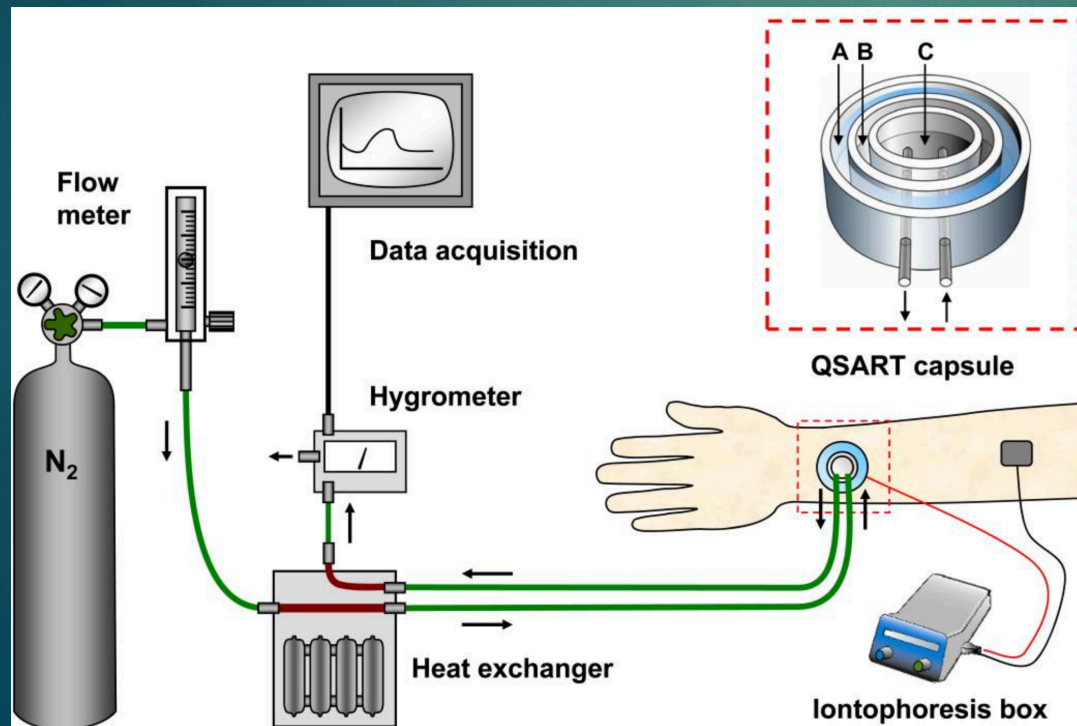
Etude des petites fibres du SNA

- ▶ Réponse cutanée sympathique (RCS)
 - ▶ Normes

	Clap	Stim	Clap ou stim
Main droite	324	643	751
Main gauche	392	524	738
Mains droite ou gauche			923
			20 ans : 1765
			30 ans : 1460
			40 ans : 1207
			50 ans : 998
			60 ans : 826
			70 ans : 683
			80 ans : 565
			90 ans : 467
Pied droit	157	148	257
Pied gauche	195	174	305
Pieds droit ou gauche			355
			20 ans : 657
			30 ans : 583
			40 ans : 517
			50 ans : 406
			60 ans : 360
			70 ans : 340
			80 ans : 320
			90 ans : 284

Etude des petites fibres du SNA

- ▶ Test quantitatif du réflexe d'axone sudromoteur ou « quantitative sudomotor axon reflex test » (QSART)
- ▶ Très sensible
- ▶ Techniquement difficile et long



Biopsie nerveuse



- ▶ Cas atypiques
- ▶ Suspicion :
 - ▶ Amyloïdose acquises et familiale
 - ▶ Vascularite
 - ▶ Sarcoïdose
 - ▶ Lèpre
 - ▶ Infiltration lymphomateuse
- ▶ Centre expérimenté

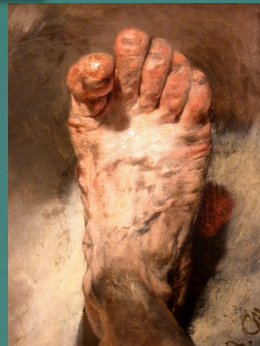
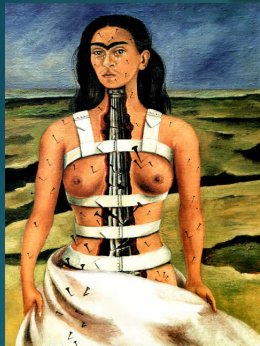


Quelle démarche diagnostique ?

Histoire
Examen clinique
ENMG

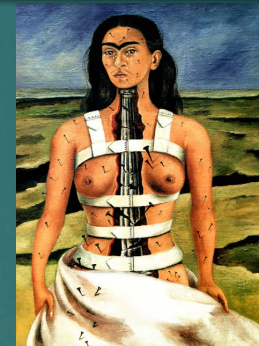
Polyneuropathie des grosses fibres

$A\alpha$ et $A\beta$



Polyneuropathie des petites fibres

$A\delta$ et C



Bio générale

Bio ciblée

ParaN
Dysim
Infectio

Toxico

Rx thorax

LCR

Bio ciblée

ParaN
Dysim

Rx thorax

LCR

**Etude
moléculaire**

MFN2 et Cx32
(GJB,MPZ...)

Bio générale

RCS

RR

PEL

Rx thorax

Bio ciblée et toxico

Biopsie gl salivaires

(Biopsie cutanée)

Conclusion

- ▶ Histoire clinique capitale
- ▶ Essayer de définir des tableaux de PNP
- ▶ Objectiver la PNP des petites fibres : RCS, RR, PEL
- ▶ Proposer à bon escient tests complémentaires
 - ▶ Biologie sanguine générale puis ciblée
 - ▶ Analyses toxicologiques
 - ▶ Biologie moléculaire
 - ▶ Imagerie : Rx thorax, ...
 - ▶ Biopsie nerveuse