



Dossier du mois SFETD

LES NEUROPATHIES A PETITES FIBRES : Sujet brûlant, mais soyons branchés !

*Pr Serge PERROT - Centre de la Douleur - Hôpital Cochin-Hôtel Dieu -
Université Paris Descartes - INSERM - U 987- Paris - FRANCE*

Régulièrement, la recherche médicale révèle de nouvelles entités cliniques et physiopathologiques. Dans ce contexte, les neuropathies à petites fibres représentent un sujet d'intérêt actuel, mis en avant dans un nombre croissant de pathologies douloureuses, mais aussi en rhumatologie et médecine interne. Comme pour chaque avancée, il importe de rester raisonnable, d'analyser ce nouveau concept, en connaissant son intérêt physiopathologique mais aussi ses limites et les interrogations scientifiques qu'il soulève.

Les fibres, pourquoi les petites ?

L'innervation du corps humain est formée d'un grand nombre de fibres nerveuses, différenciées selon leur diamètre et leur type de myélinisation. Parmi les fibres nerveuses, les petites fibres sont représentées par les fibres C ou fibres de très faible diamètre de 0,3 à 1,3 μ^3 , non myélinisées et qui véhiculent la douleur et le fonctionnement du système autonome.

Quand on a la fibre douloureuse, c'est la fibre C !

En général, lorsqu'il existe une douleur par atteinte du système nerveux, c'est que les petites fibres sont atteintes et il faut retenir l'adage : « pas de neuropathie douloureuse sans atteinte des petites fibres ». Il faut bien comprendre que le plus souvent, cette atteinte n'est pas restreinte aux fibres C, et touche tous les types de fibres. Les neuropathies douloureuses à petites fibres sont fréquemment liées à des atteintes de canaux ioniques présents sur les petites fibres, notamment les canaux sodiques, maladies que l'on regroupe sous le terme de canalopathies.

Les petites fibres, un sujet clinique brûlant ?

Les neuropathies à petites fibres sont caractérisées par une atteinte sélective des petites fibres et représentent une entité actuellement très à la mode (Lefaucheur 2014). Ces neuropathies à petites fibres ont été, au départ, décrites dans le diabète et la maladie de Fabry. La neuropathie à petites fibres doit être évoquée sur le tableau clinique suivant :

- neuropathie sensitive pure
- douleurs d'allure neuropathique avec sensations de brûlures, de décharges électriques, de fourmillements
- topographie distale touchant les pieds, les mains
- avec atteinte possible du système nerveux autonome associée est possible avec une hypotension orthostatique, un syndrome sec et un examen clinique pauvre.

D'autres atteintes cliniques comme l'érythromélgie, mais aussi le syndrome fibromyalgique pourraient être liées à une atteinte des petites fibres.

Soyez au courant : l'EMG c'est pas automatique !

Dans la neuropathie à petites fibres on retiendra que l'électromyogramme est normal. Un électromyogramme peut être réalisé, mais uniquement pour éliminer les autres atteintes, touchant les grosses fibres, en cas de doute avec une autre neuropathie.

La fibre à la patte : disparition des fibres ou dysfonction ? Quels examens spécifiques pour confirmer l'atteinte des petites fibres :

Plusieurs examens peuvent être réalisés, montrant soit une disparition des petites fibres, soit une dysfonction :

- Les potentiels évoqués laser, stimulations très spécifiques des petites fibres. Ils ne sont disponibles que dans 3 laboratoires de physiologie nerveuse en France, et représentent un test fonctionnel.
- Les biopsies cutanées permettent d'évaluer la densité en petites fibres, marquées par la protéine PGP 9.5 et également des processus spécifiques, comme l'amylose. Ces biopsies cutanées doivent être réalisées dans les parties distales des mains et des pieds. La raréfaction des fibres nerveuses est un témoin d'un processus pathologiques, mais n'est pas corrélée aux signes cliniques, notamment à la douleur. On peut également évaluer la densité en fibres nerveuses de la cornée, par la microscopie confocale.
- L'évaluation sensorielle quantitative par thermotest dépiste une atteinte spécifique des petites fibres C mais il faut ici, des appareils spécifiques et un entraînement à la technique ;
- Un appareil plus récent, le Sudoscan, a fait son apparition, développé par une société française. Il permet l'analyse de la réaction des glandes sudoripares à un courant électrique de faible intensité, non décelable par le patient, mesurant la conductance des glandes sudoripares. C'est un test fonctionnel.

Une étude récente a évalué les différentes corrélations des examens entre eux, les potentiels évoqués laser étant les plus spécifiques, le Sudoscan arrivant ensuite, suivi de la biopsie cutanée, du thermotest dans cette analyse (Lefaucheur et al, 2015).

Un coup de fibre, que chercher ?

Devant la neuropathie à petites fibres du sujet adulte, il faut essentiellement penser au diabète mais également à des maladies auto-immunes, à des déficits vitaminiques, notamment B12, B6, B1, une maladie coeliaque, une maladie de Lyme et quelques atteintes virales, notamment le VIH, l'hépatite C. Chez le sujet jeune, on pensera d'abord aux neuropathies génétiques héréditaires, notamment la maladie de Fabry.

Neuropathies à petites fibres ou maladies associées à une atteinte des petites fibres ? Quelle réalité en rhumatologie?

La neuropathie à petite fibre est une atteinte bien stéréotypée au plan clinique, mais un certain nombre d'auteurs ont décrit des atteintes des petites fibres dans de nombreuses maladies. Si sa réalité est claire dans le diabète et dans la maladie de Fabry, il est parfois nécessaire de rester prudent dans les atteintes auto-immunes ou infectieuses.

Ainsi, des atteintes des petites fibres sont décrites dans le syndrome de Gougerot-Sjögren mais également, plus récemment, dans certaines fibromyalgies, maladies de Lyme, hépatites... Les douleurs sont fréquentes dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et, selon certaines études, la neuropathie à petites fibres serait présente dans 3 à 9 % des syndromes de Gougerot-Sjögren primaire (Sène et al, 2013).

Dans de nombreux cas, il est important de différencier de vraies neuropathies à petites fibres et des maladies où l'on retrouve une atteinte associée des petites fibres, sans pour autant que cela n'explique tout le tableau clinique.

La fibromyalgie c'est fini ? Repartir en périphérie ?

Dans la fibromyalgie, certaines études récentes issues d'équipes espagnoles ou allemandes ont évoqué la présence d'atteinte des petites fibres (Levine et al, 2015), relançant le débat entre l'atteinte périphérique ou l'atteinte centrale, la fibromyalgie étant, pour l'instant, plutôt considérée comme une perte de la modulation de la douleur à l'étage central.

Il est probable que certaines fibromyalgies ou étiquetées comme telles soient en fait des neuropathies à petites fibres (Doppler et al, 2015) mais cela ne représente probablement pas la majorité et ne doit pas faire oublier l'origine centrale de la fibromyalgie. Une étude très récente a montré qu'il y avait des différences entre les neuropathies à petites fibres histologiquement prouvées et les fibromyalgies où certaines petites fibres seraient atteintes préférentiellement.

Pour conclure, se tenir au courant !

Dans le contexte d'une entité encore mal définie au plan physiopathologique, liée à de multiples étiologies, la tentation est grande d'évoquer le diagnostic de neuropathie à petites fibres devant des tableaux douloureux diffus mal définis. Il faut bien sûr l'évoquer mais raison garder avec une analyse clinique, des examens complémentaires validés et une analyse étiologique raisonnée. On se rappellera que l'EMG est normal, et que le diabète doit d'abord être éliminé.

Il faudrait éviter d'assister à une dérive où ce diagnostic est évoqué sans preuve clinique, avec des traitements tels que des perfusions d'immunoglobulines ou de corticoïdes, proposés sans validation scientifique.

La neuropathie à petites fibres existe, nous la rencontrons, mais n'utilisons pas ce diagnostic pour masquer notre ignorance devant des tableaux douloureux mal définis, restons raisonnables dans son diagnostic et surtout dans son traitement.

Références :

-Doppler K, Rittner HL, Deckart M, Sommer C. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain*. 2015;156(11):2319-25.

-Lefaucheur JP, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Lefaucheur I, Rouie D, Tebbal D, Salhi H, Créange A, Zouari H, Ng Wing Tin S. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin*. 2015;45(6):445-55.

-Lefaucheur JP. [Painful neuropathies and small fiber involvement]. *Rev Neurol (Paris)*. 2014; 170(12):825-36.

- Levine TD, Saperstein DS. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):413-7.

- Sène D, Cacoub P, Authier FJ, Haroche J, Créange A, Saadoun D, Amoura Z, Guillausseau PJ, Lefaucheur JP. Sjögren Syndrome-Associated Small Fiber Neuropathy: Characterization From a Prospective Series of 40 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013.