

Neuropathies des petites fibres : implications pour le dermatologue

RÉSUMÉ : Les neuropathies des petites fibres (NPF) constituent un groupe de maladies définies il y a une quinzaine d'années par une atteinte spécifique des terminaisons nerveuses, en particulier cutanées. Les dermatologues peuvent être amenés à évoquer le diagnostic, car les symptômes sont en général initialement cutanés : prurit et autres sensations anormales débutant aux extrémités, puis diffusant à l'ensemble du tégument.

En outre, les biopsies cutanées réalisées dans certaines conditions permettent de confirmer le diagnostic par la numération des fibres nerveuses intra-épidermiques. Les causes sont multiples, mais certaines d'entre elles sont très bien connues des dermatologues : syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus, sarcoïdose et maladie de Fabry. Certains considèrent aussi que l'érythermalgie, le prurigo nodulaire, la stomatodynie ou les peaux sensibles pourraient entrer dans le cadre des neuropathies des petites fibres.



→ L. MISERY
Service de Dermatologie,
CHU de BREST.

Définies il y a seulement une quinzaine d'années, les neuropathies des petites fibres (NPF) sont assez fréquentes. Elles constituent un groupe de maladies dues à une atteinte spécifique des terminaisons nerveuses (sensitives et du système nerveux autonome), en particulier cutanées.

[Clinique

Les dermatologues peuvent souvent être en première ligne pour évoquer le diagnostic, car les symptômes sont en général initialement cutanés : prurit, douleurs, picotements, brûlures, chatouillements et autres sensations anormales, débutant fréquemment aux extrémités puis diffusant à l'ensemble du tégument [1, 2]. D'autres signes peuvent être rencontrés : rougeur ou pâleur localisée, *flushs*, troubles de la sudation, xérostomie, xérophtalmie, hypotension orthostatique, instabilité vésicale, troubles digestifs, troubles sexuels, diminution de la sensibilité cutanée... [3] Il peut être aussi par-

fois utile de savoir rechercher les NPF dans le cadre de certaines étiologies (cf. **Causes**), les patients n'osant pas toujours en parler.

[Diagnostic

Cette atteinte caractéristique, sans lésion visible et prédominant initialement aux mains et aux pieds, éventuellement associée à ces autres signes, doit donc faire suggérer le diagnostic de NPF, malheureusement trop souvent assez tardif. Des examens complémentaires sont nécessaires pour le confirmer [3].

L'électromyogramme ne montre pas d'anomalie puisqu'il n'y a pas d'atteinte motrice. Par ailleurs, la conduction nerveuse surale est normale, dans la mesure où il n'y a pas d'atteinte des grosses fibres. Une analyse quantitative de la sensibilité (QST) peut être réalisée dans des centres spécialisés, de même que celle du réflexe sudoro-moteur (QSART) ou bien de l'apparition de rides induite par l'eau (WISW). Mais

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

un consensus se dégage en faveur de la numération des fibres nerveuses intra-épidermiques, dont le nombre est diminué, surtout en position distale. Le rôle du dermatologue est alors une seconde fois important (après l'évocation du diagnostic). Les conditions de prélèvement sont particulières [4].

Conditions des biopsies cutanées

La biopsie cutanée [4] doit inclure un follicule pileux. Elle doit être réalisée sur la jambe, 10 cm au-dessus de la malléole latérale, dans le territoire du nerf sural. À condition d'être comparative, cette biopsie permet d'évaluer la densité de fibres nerveuses intra-épidermiques. C'est pourquoi une seconde biopsie est réalisée sur la face latérale de la cuisse, 20 cm au-dessous de la crête iliaque antérieure. Elle permet de détecter la perte de fibres nerveuses longueur-dépendante, signe d'une axonopathie, ou plus rarement non longueur-dépendante. Des biopsies peuvent être réalisées dans d'autres parties du corps en cas de neuropathie localisée, mais leur interprétation est très difficile car il n'y a pas de valeurs de référence, celles-ci existant seulement pour les membres inférieurs [5]. En cas d'atteinte unilatérale, il est donc plutôt recommandé de faire une biopsie comparative contro-latérale sur une zone non affectée.

La biopsie est fixée dans une solution avec 4 % de paraformaldéhyde (PFA) à + 4 °C pendant 12 à 24 heures, puis immergée dans une solution contenant 10 % de sucrose pour 12 à 24 heures, et enfin congelée à - 80 °C [6]. Il faut un laboratoire d'anatomie pathologique à proximité pour que le PFA soit livré au dernier moment. Un marquage par anticorps anti-PGP 9.5 (*ubiquitine carboxy-terminal hydrolase*, marqueur cytoplasmique neuronal) permet ensuite la quantification des fibres nerveuses intra-épidermiques, en comparaison

avec les normes liées à l'âge et au sexe actuellement disponibles [7]. Cela demande de l'expérience et il est préférable que l'analyse soit réalisée dans des centres spécialisés (Brest, Créteil, Limoges, Nice...). La diminution de l'innervation observée a une valeur diagnostique certaine (mais non exclusive) et pronostique probable, mais ce n'est pas un marqueur de la sévérité actuelle.

Causes

Les NPF sont souvent idiopathiques [8]. Néanmoins, il est nécessaire de faire un bilan étiologique (**tableau I**), car les causes peuvent être nombreuses (**tableau II**). Parmi celles-ci, certaines sont très bien connues des dermatologues. Ainsi, environ 40 % des patients présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire ont une NPF [9, 10]. Au cours du lupus systémique ou de la sarcoïdose, ils seraient plutôt 10 % [11]. La sarcoïdose constitue d'ailleurs une exception dans la mesure où l'axonopathie n'est pas longueur-dépendante et n'est donc pas particulièrement exprimée aux extrémités.

Au cours de la maladie de Fabry, hommes et femmes peuvent rapporter des sensa-

Bilan biologique
Ionogramme + glycémie
Test de charge en glucose
Anticorps anti-nucléaires
Anticorps anti-ADN natif
Ac anti-antigènes solubles du noyau
Enzyme de conversion de l'angiotensine
Electrophorèse des protéines
Immunoélectrophorèse des protéines
Dosage pondéral des immunoglobulines
Anticorps anti-transglutaminase
TSH
Vitamine B12
Sérologie VIH
Sérologie VHC
Dépistage de la maladie de Fabry
Bilan paraclinique
Radiographie thoracique

TABLEAU I : Bilan de neuropathie des petites fibres.

Maladies acquises
Diabète et pré-diabète
Lupus érythémateux systémique
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Sarcoïdose
Gammopathies monoclonales
Amyloïdose
Dysthyroïdies
Alcoolisme
Carence en vitamine B12
Infection à VIH
Infection à VHC
Maladie cœliaque
Syndrome des jambes sans repos
Médicaments neurotoxiques (métronidazole, linézolide, bortézomib...)
Neuro-aldodystrophie
Syndromes paranéoplasiques
Maladies génétiques
Maladie de Fabry
Neuropathie autosomique récessive héréditaire
Amylose familiale
Ataxie de Friedreich
Neuropathie héréditaire sensori-autonome
Syndrome de Ross
Maladie de Tangier

TABLEAU II : Maladies associées aux neuropathies des petites fibres.

tions de brûlure ou de piqûre des mains et des pieds, puis des 4 membres, ainsi qu'une intolérance à la chaleur et une hyposudation. Cela est lié à une NPF objective par la diminution du nombre de fibres nerveuses intra-épidermiques chez 100 % des hommes et 57 % des femmes [12].

Des neuropathies sensibles affectent 30 % des patients ayant un SIDA : il s'agit habituellement de NPF. Leur fréquence est associée à l'intensité de la lymphopénie CD4 et à une charge virale en VIH plus élevée [13].

Hypothèses

D'autres maladies pourraient rejoindre le spectre des NPF, comme la fibromyalgie ou certaines formes de tachycardie paroxystique. L'érythermalgie hérédi-

taire ou acquise est aussi de plus en plus considérée comme une NPF. Le prurigo nodulaire est associé à une diminution du nombre de fibres nerveuses intra-épidermiques [14] et peut donc être considéré comme une NPF. Une telle diminution, associée à des sensations de brûlure, à une hypoesthésie à la chaleur et à une hypogoussie (ou une dysgoussie), a aussi été constatée au niveau de la langue d'un certain nombre de patients atteints de glossodynie [15]. Il semble que la stomatodynie primaire regroupe en fait 3 entités distinctes : une NPF dans 50-65 % des cas, une névralgie (donc une atteinte des grosses fibres) dans 20-25 % des cas et une douleur d'origine centrale (*a priori* psychogène?) dans 20-40 % des cas [16].

Cliniquement, les peaux sensibles ressemblent à une NPF puisqu'il s'agit de sensations de brûlure, de picotements ou de démangeaisons déclenchées par des *stimuli* minimes, éventuellement associées à un érythème. Une diminution du nombre de fibres nerveuses intra-épidermiques a effectivement été démontrée chez des patientes ayant une peau sensible par rapport à des témoins [17].

Traitement

Dans tous les cas, le traitement doit être avant tout étiologique. En dehors du cas spécifique des peaux sensibles, il peut être aussi symptomatique grâce à des traitements de la douleur ou du prurit neuropathique tels que la gabapentine, la prégabaline, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou des antalgiques forts.

Bibliographie

1. MISERY L, BODÉRE C, GENESTET S *et al.* Small-fiber neuropathies and skin: news and perspectives for dermatologists. *Eur J Dermatol*, 2014;24:147-153.

POINTS FORTS

- ➔ Les neuropathies des petites fibres sont dues à une atteinte des terminaisons nerveuses, en particulier cutanées.
- ➔ Les symptômes cutanés sont au premier plan : sensations de prurit, douleurs, picotements ou brûlures, commençant souvent aux extrémités.
- ➔ Les biopsies cutanées réalisées dans certaines conditions peuvent être un très bon moyen de faire le diagnostic.
- ➔ Il faut réaliser un bilan pour explorer les différentes causes, bien que les neuropathies des petites fibres restent souvent idiopathiques.

2. MISERY L, BRENAUT E, LE GARREC R *et al.* Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol*, 2014;10:408-416.
3. DEVIGLI G, TUGNOLI V, PENZA P *et al.* The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, 2008;131:1912-1925.
4. KLUGER N, FRAITAG S, ROGUEDAS AM *et al.* Indications extra-cutanées de la biopsie de peau. *Ann Dermatol Vénereol*, 2014;141:192-200.
5. LAURIA G, HSIEH ST, JOHANSSON O *et al.* European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*, 2010;17:903-12, e44-9.
6. KENNEDY WR, WENDELSCHAFER-CRABB G, JOHNSON T. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. *Neurology*, 1996;47:1042-1048.
7. LAURIA G, CORNBLATH DR, JOHANSSON O *et al.* EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*, 2005;12:747-758.
8. HOVAGUIMIAN A, GIBBONS CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*, 2011; 15:193-200.
9. FAUCHAIS AL, RICHARD L, GONDRAN G *et al.* Neuropathie des petites fibres au cours du syndrome de Sjögren primitif. *Rev Med Interne*, 2011;32:142-148.
10. BIRNBAUM J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist*, 2010;16:287-297.
11. TAVEE J, CULVER D. Sarcoidosis and small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*, 2011;15:201-206.
12. BIEGSTRATEN M, HOLLAK CE, BAKKERS M *et al.* Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 2012;106:135-141.
13. POLYDEFKIS M, YIANNOUTSOS CT, COHEN BA *et al.* Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology*, 2002;58:115-119.
14. SCHUHKNECHT B, MARZINIAK M, WISSEL A *et al.* Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol*, 2011;165:85-91.
15. LAURIA G, MAJORANA A, BORGNA M *et al.* Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*, 2005;115:332-337.
16. JÄÄSKELÄINEN SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*, 2012;123:71-77.
17. BUHÉ V, VIÉ K, GUÉRE C *et al.* Pathophysiological study of sensitive skin. *Acta Derm Venereol*, 2015 Sep 4. doi:10.2340/00015555. [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.