

## Exploration étiologique des neuropathies périphériques

Dr Arnaud LACOUR

Article rédigé en 2013, non publié.

### RESUME

La fréquence et l'hétérogénéité clinique et étiologique des atteintes du système nerveux périphérique imposent une démarche diagnostique rationalisée en termes de performance diagnostique mais aussi de coût. Les étiologies les plus fréquentes dans les pays développés sont le diabète, les atteintes alcoolo-carencielles, l'insuffisance rénale et les neuropathies héréditaires. Nous exposons tout d'abord les différents examens paracliniques à la disposition du clinicien avant d'aborder les différentes études de rendement diagnostique ayant abouti à la publication de recommandations de groupe d'experts. Enfin, nous proposons un algorithme diagnostique de neuropathies périphériques.

Mots clés : Neuropathies périphériques. Polyneuropathies. Electromyographie. Recommandations professionnelles.

### SUMMARY

*Peripheral neuropathy is a frequent and potentially disabling neurological disorder affecting the peripheral nervous system. Its overall prevalence is about 2.4%. It can be divided into various subtypes regarding its time course, clinical (distribution, motor and/or sensory deficits) and electrophysiological (axonal and/or demyelinating) features. Axonal polyneuropathy is a symmetric, length-dependent, motor and/or sensory axonal neuropathy and represents 80% of the chronic neuropathies. Its main aetiologies are diabetes, chronic renal failure, alcohol abuse and inherited disorders (Charcot-Marie-Tooth disease) in developed countries. However, as numerous other causes are known, a sequential and rational paraclinical assessment of neuropathies is needed. We expose herein a short review of useful diagnostic tools in peripheral neuropathies. We further focus on the published studies which investigated the diagnostic yield of the various paraclinical exams. We*

*eventually discuss the published guidelines and propose an approach to the diagnosis of peripheral neuropathies.*

*Key words: peripheral neuropathies. Polyneuropathy. Electromyography. Practice recommendations.*

## INTRODUCTION

Les neuropathies périphériques (NP) sont une pathologie neurologique fréquente, atteignant 2,4 à 8% de la population selon l'âge (Hughes, 2002).

Leur diagnostic est clinique et repose sur l'interrogatoire et l'examen. Le diagnostic étiologique concerne le neurologue comme le médecin traitant. Les atteintes neurogènes périphériques recouvrent néanmoins plusieurs cadres nosologiques, que l'on peut schématiquement séparer en atteintes longueur-dépendantes (les polyneuropathies (PN)) qui sont les plus fréquentes et atteintes non-longueur-dépendantes (polyradiculoneuropathies, neuronopathies, mononeuropathies multiples). De plus, les neuropathies ont de nombreuses causes possibles, des plus fréquentes au plus exceptionnelles. Dans les pays développés, le diabète est la cause la plus fréquente de neuropathie, tandis qu'à l'échelle mondiale c'est la lèpre qui demeure l'étiologie la plus répandue (England et Asbury, 2004). Les autres causes fréquentes de polyneuropathies sont l'éthylisme chronique, l'insuffisance rénale chronique, les carences vitaminiques, l'hypothyroïdie et les neuropathies héréditaires. Un large éventail d'examens complémentaires est à disposition du praticien pour mener la démarche étiologique. Par conséquent, une démarche diagnostique rationnelle est nécessaire pour optimiser à la fois le rendement diagnostique et les coûts.

Dans cet article, seront exposés les différents examens complémentaires disponibles et les recommandations publiées pour la conduite des explorations.

## LES EXAMENS PARACLINIQUES.

### Explorations biologiques sériques.

#### Métabolisme du glucose.

La recherche d'un diabète ou d'une intolérance au glucose est la démarche qui a le plus haut rendement diagnostique dans les NP (England et al., 2009a). Si le diabète est une cause classique de neuropathie, l'implication de l'intolérance au glucose est maintenant démontrée dans les polyneuropathies axonales chroniques et les neuropathies des petites fibres (Hoffman-Snyder et al., 2006 ; Sumner et al., 2003). Cette recherche fait appel au dosage de la glycémie à jeun et à l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Cette dernière est d'ailleurs plus sensible que la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (HbA1C) pour diagnostiquer le diabète (Smith et Singleton, 2004). De plus, une HbA1C normale n'élimine pas un diabète (Mygland, 2007). Ce dosage n'apparaît donc pas comme un examen performant dans ce cadre. L'HGPO est donc recommandée lorsque la glycémie à jeun est normale, et doit être contrôlée annuellement pour certains auteurs en l'absence d'étiologie déterminée de la neuropathie (Huan, 2010).

#### Bilan lipidique.

Un travail récent suggère que la dyslipidémie est un facteur de risque de neuropathie indépendant de l'hyperglycémie : les sujets normoglycémiques ou intolérants au glucose avec neuropathie présentaient des valeurs de LDL-cholestérol et cholestérol total significativement plus élevées que celles d'un groupe de 175 patients diabétiques sans neuropathies (Smith et al., 2008). Par ailleurs, les autres critères du syndrome métabolique suivaient une répartition différente : les patients diabétiques sans neuropathie avaient un surpoids plus prononcé tandis que les valeurs de tension artérielle étaient similaires entre les deux groupes.

#### Fonction thyroïdienne.

L'hypothyroïdie est classiquement pourvoyeuse de syndrome du canal carpien mais peut également entraîner plus rarement une PN axonale ou une neuropathie des petites fibres (Amato et Russel, 2008a). Il s'agit d'une étiologie traitable pour laquelle les effets bénéfiques de l'opothérapie sont démontrés cliniquement et sur l'électromyogramme (EMG) (Huan, 2010).

L'hyperthyroïdie est plus rarement associée à une atteinte neurogène périphérique. Néanmoins, une étude systématique a retrouvé des signes cliniques de NP chez 24% des patients hyperthyroïdiens et des anomalies neurogènes en EMG chez 19% (Duyff et al., 2000).

#### Fonction rénale.

Une neuropathie urémique est notée chez 60% des patients insuffisants rénaux chroniques. L'incidence de la NP est corrélée au débit de filtration glomérulaire : minime au dessus de 12ml/min, elle augmente nettement en dessous de 6 ml/min (Huan, 2010).

#### Carences et excès vitaminiques.

La recherche d'une carence en vitamine B12 a un rendement diagnostique élevé dans plusieurs études de classe III : entre 2 et 8% des patients présentant une polyneuropathie ont une carence en vitamine B12 (Huan, 2010 ; Smith et Singleton, 2004). Le groupe expert de l'AAN recommande que le dosage de la B12 sérique s'accompagne de celui de ses métabolites (acide méthylmalonique et homocystéine), ces derniers pouvant être isolément perturbés (England et al., 2009a ; Saperstein et al., 2003). L'atteinte périphérique liée à une carence en vitamine B12 est classiquement à très nette prédominance sensitive, sous la forme d'une polyneuropathie ou d'une neuronopathie.

Alors que la recherche d'une carence en folates est très fréquemment associée au dosage de la vitamine B12, les atteintes périphériques isolées liées à cette carence sont exceptionnelles, le plus souvent intriquées avec des signes centraux (Amato et Russell, 2008b).

La carence en vitamine B1 est responsable de polyneuropathies axonales sensitivomotrices d'installation aiguë ou chronique. Elle doit être particulièrement recherchée dans des circonstances favorisantes : éthyliste chronique (une des causes les plus fréquentes de PN), chirurgie gastrique, dénutrition, malabsorption (Huan, 2010).

Tant la carence que l'excès de vitamine B6 sont associés à la survenue d'une neuropathie, dans un contexte favorisant : supplémentation orale en vitamine B6 ou à l'inverse, prise de médicaments interférant avec son absorption (pénicillamine, isoniazide, hydralazine) (Huan, 2010).

D'autres carences sont impliquées dans la survenue d'une NP mais le plus souvent en association avec des signes centraux : atteinte cérébelleuse, pyramidale et cordonale postérieure pour la vitamine E, myélonuropathie pour le cuivre.

Enfin, de rares cas de NP isolées en rapport avec un excès de zinc ont été rapportés (Huan, 2010).

#### Gammopathies monoclonales.

La mise en évidence d'une gammopathie monoclonale repose sur l'électrophorèse des protéines couplée à l'immunofixation et l'électrophorèse des protéines urinaires à la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones. Ces gammopathies, en relation avec une hémopathie maligne ou de signification indéterminée (MGUS), peuvent s'associer à tous types de NP par le biais de mécanismes divers : activité anticorps dirigée contre un épitope du nerf périphérique, cryoglobulinémie, amylose, dépôts endoneuraux de chaînes légères (Stojkovic, 2007). Le lien étiologique entre gammopathie et neuropathie est néanmoins d'évidence variable : s'il est direct et clair dans l'exemple d'une IgM avec activité anti-MAG avec une neuropathie démyélinisante homogène, il n'est qu'épidémiologique dans d'autres cas. Ainsi, la prévalence des MGUS (10%) chez les patients souffrant de PN axonale chronique (Kelly JJ et al., 1981) est très supérieure à celle dans la population générale (de 3,2% chez les plus de 50 ans à 5,3% chez les plus de 70 ans (Kyle et al., 2006)). Compte tenu de ces données et

du risque de progression d'une MGUS vers une hémopathie maligne de 1% par an (Kyle et al., 2002), la recherche d'une gammopathie monoclonale semble pertinente dans tous les types de NP.

#### Anticorps anti-gangliosides.

Ces anticorps sont associés à différents types de NP (Tableau 1) : aiguës ou chroniques, démyélinisantes ou axonales, longueur-dépendantes ou non. Ils sont souvent concomitants d'une gammopathie monoclonale mais peuvent être isolés (Huan,2010). L'orientation vers l'origine dysimmunitaire de la neuropathie repose sur plusieurs arguments : mode d'installation, résultats de l'EMG, gammopathie monoclonale et/ou contexte dysimmunitaire, dissociation albuminocytologique du liquide cérébro-spinal. L'indication du dosage des anticorps anti-gangliosides doit donc être évaluée au cas par cas à la lumière de ces éléments. A défaut, le prescripteur s'expose à de grandes difficultés d'interprétation d'anticorps à titres faibles.

Anticorps	Type	Neuropathie
Anti-MAG	IgM	PN démyélinisante Profil PIDC
Anti-GM1	IgM	NMMBC
	IgG	AMAN, SGB
Anti-GQ1b	IgG	Miller-Fischer
Anti-GD1	IgM	PN chronique sensitive ou SM
	IgG	AMAN, SGB
Anti-sulfatides	IgM	PN sensitive chronique

Tableau 1 : Auto-anticorps et neuropathies périphériques correspondantes (d'après Huan, 2010).

AMAN : acute motor axonal neuropathy. NMMBC : neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction. PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique. PN : polyneuropathie. SGB : syndrome de Guillain-Barré. SM : sensitivo-motrice.

#### Inflammation et dysimmunité.

De nombreuses maladies systémiques (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, vascularites) sont susceptibles de créer des atteintes neurogènes périphériques de différents types (Hughes, 2002). De ce fait, il n'est pas raisonnable de systématiser des explorations biologiques inflammatoires mais de les adapter au contexte clinique et électrophysiologique.

Une situation particulière est à noter : la survenue aiguë d'atteintes tronculaires asynchrones et asymétriques en relation avec un profil de mononeuropathie multiple à l'EMG constitue une urgence diagnostique pour démasquer une vascularite. Dans ce cadre, la recherche d'un syndrome inflammatoire (numération formule plaquettes, vitesse de sédimentation, protéine C-réactive) le dosage des ANCA, des anticorps anti-nucléaires, la sérologie de l'hépatite B sont à effectuer en urgence.

Parmi des maladies de système, le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est particulièrement pourvoyeur de neuropathies : la fréquence des atteintes périphériques chez les patients souffrant de SGS est estimée aux environs de 20% selon les séries (Delalande et al., 2004). Celles-ci consistent en des polyneuropathies à prédominance sensitives souvent ataxiantes et douloureuses, des neuronopathies sensitives, des neuropathies crâniennes notamment trigéminales. Des profils plus rares sont également possibles (mononeuropathies multiples, neuropathies dysautonomiques, radiculoneuropathies). Le diagnostic repose biologiquement sur la positivité des anticorps anti-nucléaires de spécificité anti-SSA (Ro) et anti-SSB (La) et l'existence d'un syndrome inflammatoire.

Enfin, l'implication de la maladie coeliaque dans la survenue d'une NP reste débattue du fait de résultats contradictoires selon les travaux. Une étude a montré une incidence finalement plus faible de la maladie coeliaque dans un échantillon de 560 patients avec neuropathie (0,2%) que dans un groupe témoin sans neuropathie (Huan, 2010). L'atteinte périphérique peut consister en une PN axonale ou intéresser exclusivement les petites fibres.

#### Autres dosages sériques.

Le dosage d'anticorps onconeuronaux est réalisé lorsqu'une origine paranéoplasique est suspectée au regard du type de neuropathie et de l'existence ou non d'une néoplasie.

L'atteinte paranéoplasique classique du système nerveux périphérique (SNP) est la neuronopathie sensitive subaiguë liée à la présence d'anticorps anti-Hu. Leur positivité n'est cependant pas indispensable dans ce cas au diagnostic de syndrome paranéoplasique défini, selon les critères de Graus (Antoine et Camdessanché, 2007). D'autres anticorps onconeuronaux sont retrouvés dans les

syndromes paranéoplasiques du SNP : anti-CV2 (neuropathie sensitive ou sensitivomotrice prédominante aux membres inférieurs, axonale ou mixte) et plus rarement les anti-Yo, anti-Ma2, anti-amphiphysine (Antoine et Camdessanché, 2007).

De nombreux autres dosages biologiques sont à la disposition du clinicien selon le contexte :

- dosages des métaux lourds (mercure, arsenic, thallium, plomb)
- sérologies virales (hépatites B et C, VIH, Lyme, CMV...)
- dosage du porphobilinogène et de l'acide aminolévulinique urinaires à la recherche d'une porphyrie (neuropathie axonale motrice aigue)
- dosage de l'alpha-galactosidase A pour recherche d'une maladie de Fabry (NP des petites fibres ou NP sensitive distale douloureuse ou NP végétative).
- recherche d'une sarcoïdose : Enzyme de conversion de l'angiotensine sérique et intrathécale, calcémie, phosphorémie, vitamine D.

La radiographie de thorax.

Ses intérêts sont multiples : recherche d'adénopathies médiastinales voire d'atteinte parenchymateuse dans le cadre d'une sarcoïdose, identification d'une néoplasie pulmonaire, mise en évidence d'une pneumopathie interstitielle du Gougerot-Sjögren.

Les tests génétiques.

La prévalence relativement élevée (1/2500) des neuropathies héréditaires en fait une étiologie majeure des polyneuropathies. La grande majorité des PN héréditaires est représentée par la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Cliniquement, une étiologie héréditaire est suspectée devant un début précoce (en général par une déformation des orteils en griffe, un équin avec raccourcissement du tendon d'Achille, des pieds creux-varus, parfois une scoliose), une évolution lentement progressive, l'existence de cas familiaux à l'interrogatoire.



Du fait de la multiplicité des gènes impliqués (36 loci et 28 gènes) une approche rationnelle du diagnostic génétique guidée par l'EMG est nécessaire. Les formes autosomiques dominantes démyélinisantes (CMT1) sont les plus fréquents et les duplications de PMP22 (CMT1A) rendent compte de 70% des CMT1. Le rendement diagnostique de la recherche de duplication de PMP22 parmi les CMT1 se situe donc logiquement entre 54 et 80%. Il chute à 43% chez les sujets suspects de neuropathies héréditaires quelques soient leurs caractéristiques EMG (England et al., 2009a).

La seconde forme la plus fréquente de CMT (12%) est liée aux mutations de *GJB1* codant pour la connexine 32 et porté par le chromosome X (CMTX). Son phénotype EMG est démyélinisant ou intermédiaire, volontiers asymétrique. Concernant les formes axonales, les mutations de *MFN2* rendent compte de 33% des formes dominantes (CMT2). Cependant, de nombreux autres gènes ont été décrits dans ces formes axonales, rendant le diagnostic génétique bien plus ardu que dans les formes démyélinisantes.

Ainsi, le groupe d'experts de l'AAN recommande l'analyse de PMP22 puis de GJB1 chez les sujets présentant une PN chronique non étiquetée dont le phénotype clinique est compatible avec une origine héréditaire (England et al., 2009a).

Analyse du liquide cérébro-spinal.

La ponction lombaire a des indications limitées :

- recherche d'une dissociation albumino-cytologique dans les suspicions de neuropathies dysimmunitaires aiguës ou chroniques.
- Suspicion de méningoradiculopathie infectieuse ou infiltrative (méningite carcinomateuse des tumeurs solides ou hémopathies).

Place de l'électromyogramme.

Selon le groupe expert de l'HAS, l'EMG n'est pas recommandé en première intention, le diagnostic de neuropathie reposant sur l'examen clinique (HAS, 2007).

En revanche, selon ce même groupe, l'EMG sera effectué si la neuropathie suspectée ne peut être affirmée cliniquement, si les explorations étiologiques de première intention sont négatives ou s'il existe une discordance entre l'étiologie supposée et le tableau clinique (topographie, sévérité, évolutivité).

L'EMG est cependant utile précocement dans deux cas :

- une neuropathie supposée héréditaire car il va orienter d'emblée les investigations génétiques selon les résultats des vitesses de conduction.

- une suspicion de vascularite avec des déficits tronculaires asymétriques et asynchrones évolutifs évocateurs d'une mononeuropathie multiple, ce qui constitue une urgence diagnostique.

Enfin, un EMG normal n'élimine pas une neuropathie périphérique : il peut s'agir d'une neuropathie atteignant les fibres myélinisées très distales non explorées par la technique ou d'une neuropathie des petites fibres intraépidermiques. Dans ce contexte, les tests sensitifs quantifiés (QST) et la biopsie cutanée peuvent objectiver l'atteinte périphérique (Mygland, 2007).

#### Place de la biopsie nerveuse.

Hormis une indication pertinente, l'apport diagnostique de la biopsie nerveuse dépend de l'expertise de l'équipe qui la réalise et l'exploite, tout au long du processus : qualité et longueur du fragment nerveux, fixation, colorations et coupes de l'échantillon, analyse histologique. Elle doit donc s'effectuer dans un centre rompu à la technique.

De plus, la réalisation concomitante d'une biopsie musculaire augmente de quelques pourcents le rendement diagnostique des vascularites (Vrancken et al., 2010). Il convient donc lorsque cela est possible de choisir un site de biopsie permettant un prélèvement nerveux et musculaire. Les complications opératoires restent rares mais non exceptionnelles : dans une série chirurgicale de 60 patients, Rappaport et al. dénombrent 12% de retard de cicatrisation, 10% d'infections de plaie et 5% de douleurs séquellaires (Rappaport et al., 1993).

Les groupes d'experts américains et français ont émis les mêmes recommandations d'indications de la biopsie nerveuse (England, et al., 2009b ; HAS, 2007) :

- pathologie interstitielle : amylose, sarcoïdose, infiltration tumorale (neurolymphome ou autres tumeurs nerveuses), lèpre.
- mononeuropathie multiple (suspicion de vascularite).
- polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) atypique.

Le groupe français étend les indications de biopsie à tout tableau neurogène périphérique non étiqueté, invalidant et évolutif.

Le groupe américain n'émet pas de recommandations concernant la pratique de la biopsie dans les neuropathies distales symétriques du fait du faible niveau de preuve des études disponibles. Dans ces travaux, le rendement diagnostique est d'environ 30%. Une étude rétrospective de 177 cas de NP distales symétriques retrouve un résultat « utile » ou « essentiel » de la biopsie dans 39,1% des cas seulement (Desprez et al., 2000).

#### Autres examens complémentaires.

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) permet la mise en évidence d'un granulome, d'un dépôt amyloïde ou d'un infiltrat lymphocytaire. Il s'agit d'un geste techniquement aisé avec des complications rares. Une série rétrospective de 452 BGSA a recensé 12,7% d'effets secondaires, tous bénins et transitoires (Caporali et al., 2008). Son intérêt dans les PN axonales chroniques dites idiopathiques (CIAP : chronic idiopathic axonal polyneuropathy) a été entre autres souligné par l'équipe de Créteil (Lechapt-Zalcman et al., 1999) : 7 patients sur 32 présentaient un dépôt amyloïde à la BGSA, permettant de mener au diagnostic de neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine dans 5 cas et d'amylose AL dans 2 cas.

La biopsie cutanée est une technique prometteuse et source d'une littérature abondante ces dernières années. Facile à pratiquer, peu ou pas douloureuse, elle permet la quantification et l'analyse morphologique des fibres amyéliniques intra-épidermiques chez des patients suspects de neuropathies

à petites fibres. Néanmoins, son utilisation en routine en France reste limitée et prudente pour plusieurs raisons : absence de normes françaises publiées, absences de consensus techniques concernant la fixation et les techniques de marquage de l'échantillon. Par conséquent, un groupe de travail s'est formé à l'initiative du centre de référence des neuropathies périphériques rares du CHU de Limoges afin d'annihiler ces obstacles et d'harmoniser les pratiques. Ce travail préliminaire est indispensable pour optimiser la fiabilité du diagnostic des neuropathies à petites fibres pour lesquelles il n'existe pas actuellement de maître-étalon diagnostique.

## CONDUITE DES EXPLORATIONS PARACLINIQUES.

### Les études de rendement diagnostique.

Alors que de nombreux auteurs évoquent la nécessité d'une conduite diagnostique rationalisée dans les neuropathies périphériques, les travaux étudiant le rendement diagnostique des examens complémentaires restent peu nombreux. Nous exposerons les trois études principales.

Dès 1983 un travail suédois décrit test par test le rendement diagnostique des examens paracliniques chez 141 patients atteints de PN chroniques (Fagius, 1983). Les plus rentables sont l'HGPO et la glycosurie, aboutissant à la détection d'une intolérance au glucose chez 18% des patients. L'intérêt particulier de ce travail est de distinguer la perturbation d'un test biologique du diagnostic qui peut en être déduit. Ainsi, 4 patients ont un facteur rhumatoïde positif et un patient des anticorps anti-nucléaires positifs, sans que ces anomalies aient abouti à un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde ou de connectivite. En conclusion de ce travail, les auteurs recommandent les dosages suivants : numération formule plaquettes (NFP), vitesse de sédimentation (VS), glycémie à jeun, glycosurie, protéinurie, calcémie et dosage de vitamine B12.

En 2001, Rosenberg et collaborateurs ont investigué rétrospectivement la pertinence de leur protocole diagnostique chez 213 patients dont la première étape consistait en une série d'examens biologiques (NFP, VS, ionogramme sanguin, créatininémie, urémie, phosphatases alcalines, gamma-glutamyl-

transférases, glycémie à jeun). L'examineur pouvait ensuite prendre connaissance de l'EMG s'il l'estimait nécessaire aux vues des données cliniques et biologiques et demander des explorations de seconde ligne prédéterminées en fonction du type de NP à l'EMG. Les auteurs ont ainsi estimé que l'EMG avait été inutile chez 82 des 172 patients en ayant bénéficié (47,6%) car soit la cause de la NP « évidente » soit la probabilité d'une NP était faible selon les données cliniques. De plus, le diagnostic des 82 patients n'a pas été modifié par les résultats de l'EMG. Sur le plan biologique, 36 patients (17%) ont eu des examens jugés inutiles, la cause de la NP étant connue antérieurement. Au final, les auteurs estiment que 51% des patients ont eu des examens inutiles tandis que 11% en ont eu trop peu pour aboutir au diagnostic étiologique (Rosenberg et al., 2001). Les résultats de ce travail sont à interpréter avec précaution du fait d'une analyse clinique rétrospective sur dossier. Par ailleurs, il n'est pas abordé la possibilité d'une autre cause de neuropathie que celle qui paraît évidente (exemple de l'association du diabète et des PIDC).

Le troisième travail (Smith et Singleton, 2004) évalue le rendement d'un algorithme diagnostique chez 138 patients adressés à un centre spécialisé pour neuropathie d'étiologie indéterminée. Les tests systématiquement recommandés par l'équipe étaient une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, un dosage de vitamine B12 (avec dosages complémentaires d'acide méthylmalonique et homocystéine si le résultat était compris entre 200 et 300 pg/ml), un dosage de TSH et une HGPO. Des tests additionnels étaient pratiqués selon les points d'appel. Les examens les plus rentables étaient les tests du métabolisme du glucose : la glycémie à jeun était anormale chez 11% des patients testés et l'HGPO chez 61% des patients testés (dont 45% d'intolérance au glucose et 13% de diabète). L'HGPO s'est révélée plus sensible que l'HbA1C puisque 59% des patients avec HbA1C normale avaient une HGPO pathologique. D'autre part, 3 MGUS ont été détectées et 2 patients souffraient d'une carence en vitamine B12. Enfin, 2 patients avaient des taux modérément élevés d'anticorps antinucléaires. Les auteurs concluent à la pertinence de l'HGPO et du dosage de vitamine B12 systématiques, la signification diagnostique des autres anomalies retrouvées (MGUS, antinucléaires) restant incertaine. Il convient cependant de souligner que ces recommandations se limitent aux PN à prédominance sensitive puisque 84% des patients recrutés avaient un déficit clinique exclusivement sensitif.

Les recommandations disponibles.

Deux groupes d'experts (England et al., 2009a ; HAS, 2007) ont publié des recommandations récentes concernant les explorations étiologiques de première intention (tableau 2).

Les recommandations françaises, avec un bilan plus étoffé, concernent l'ensemble des neuropathies périphériques tandis que les recommandations américaines se limitent aux neuropathies distales symétriques. D'autre part, les premières sont basées sur la fréquence des causes de neuropathie tandis que les secondes sont élaborées à partir des résultats des études de rendement. Il faut ici souligner encore le faible nombre de travaux disponibles, puisque les recommandations d'explorations biologiques du groupe de l'AAN reposent sur 5 études de classe III.

Recommandations	AAN	HAS
Neuropathies	NP distales symétriques	Neuropathies périphériques
Tests biologiques sanguins de première intention	Glycémie à jeun +/- HGPO Vitamine B12 (et acide methylmalonique +/- homocystéinémie) EPS + immunofixation	Glycémie à jeun NFS γ GT, VGM, transaminases Créatininémie et débit de filtration glomérulaire CRP ou VS TSH

Tableau 2 : Synthèse des recommandations d'explorations biologiques de première intention.

AAN : american academy of neurology. EPS : électrophorèse des protéines sériques. γ GT : gamma-glutamyl transférase. HAS : haute autorité de santé. HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale. NFS : numération formule sanguine. NP : neuropathie périphérique. VGM : volume globulaire moyen. VS : vitesse de sédimentation. TSH : thyroid stimulating hormone.

## LES NEUROPATHIES AXONALES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES.

Malgré des explorations exhaustives, 20 à 25% des polyneuropathies chroniques restent sans étiologie identifiée (England et Asbury, 2004). Ces polyneuropathies sont à très nette majorité sensitives et distales, affectant des patients plus âgés que ceux ayant une cause identifiée, et semblent peu évolutives. Un suivi de 5 ans de 57 patients atteints de CIAP a confirmé cette notion. Durant cette période, une étiologie ne s'est démasquée que chez 4 patients. (Notermans et al., 1994).

## CONCLUSION ET PROPOSITION D'ALGORITHME DIAGNOSTIQUE.

L'hétérogénéité nosologique des neuropathies périphériques et la multiplicité de leurs causes potentielles ne permet pas d'établir une conduite diagnostique dogmatique et univoque. Cependant, quelques grandes étapes peuvent être définies, en fonction des données cliniques et électrophysiologiques (figure). Cette démarche implique le médecin traitant, prescripteur des examens de première intention, puis le neurologue. Les recommandations actuellement disponibles sont basées sur un petit nombre d'études avec un faible niveau de preuve, soulignant le besoin d'études à la fois plus étendues mais aussi ciblées sur les différents types de neuropathies périphériques.

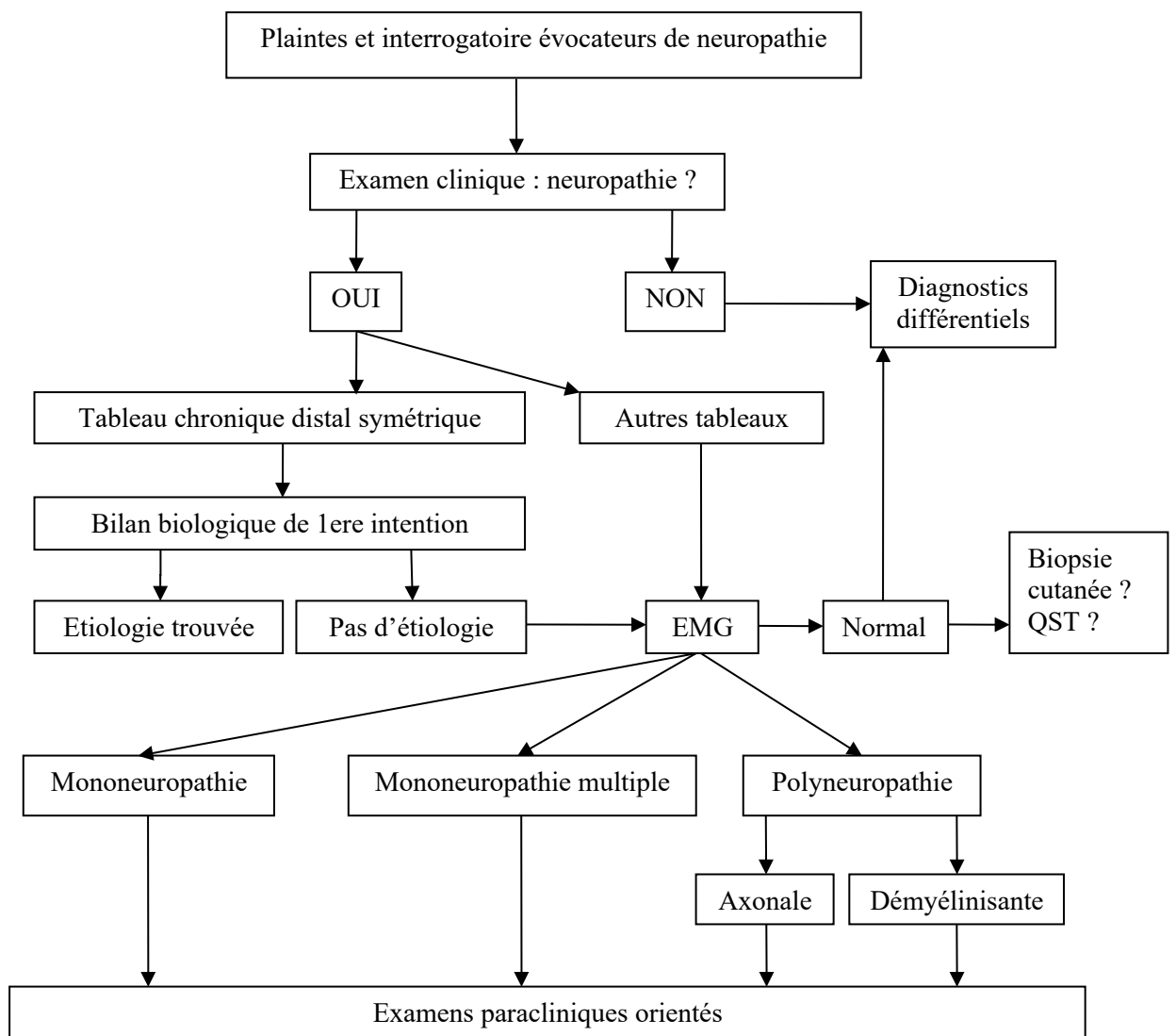


Figure: Algorithme diagnostique d'une neuropathie périphérique. QST: quantitative sensory testing.

*Figure: Approach to the diagnosis of peripheral neuropathies. QST: quantitative sensory testing.*

Pas de conflit d'intérêt en lien avec cet article.

## REFERENCES

- Amato A, Russell J. Neuropathies associated with endocrinopathies. In: Amato A, Russel J. Neuromuscular disorders. MacGraw-Hill.2008: 351-360.
- Amato A, Russell J. Neuropathies related to nutritional deficiencies. In: Amato A, Russel J. Neuromuscular disorders. MacGraw-Hill.2008: 303-311.
- Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75–86.
- Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. 2008 ; 59 (5) : 714–720.
- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D et al. Neurological manifestations in primary Sjögren syndrome : a study of 82 patients. *Medecine (Baltimore)*. 2004; 83(5): 280-291.
- Deprez M, Ceuterick-de Groote C, Gollogly L, Reznik M, Martin JJ. Clinical and neuropathological parameters affecting the diagnostic yield of nerve biopsy. *Neuromuscular disorders*. 2000; 10:92-98.
- Duyff RF, Van den Bosch J, Martin Laman D, van Loon BJP, Linssen W. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2000; 68: 750-755.
- England J, Gronseth G, Franklin G, Carter G, Kinsella L, Cohen JA et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review): Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*.2009; 72; 185-192.
- England J, Asbury A. Peripheral neuropathy. *The Lancet*.2004; 363: 2151-2161.
- Fagius J. Chronic cryptogenic polyneuropathy, the search for a cause. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1983; 67: 173-180.
- Haute autorité de Santé (HAS). Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques. Recommandations professionnelles, Mai 2007.
- Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch P. Value of the oral glucose tolerance testing in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Archives of Neurology*. 2006; 63:1075-1079.
- Huan MC. Laboratory evaluation of peripheral neuropathy. *Semin Neurol* 2010;30:337–349.
- Hughes RAC. Regular review: peripheral neuropathy. *British Medical Journal*.2002;324:466-469.
- Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology*. 1981; 31(11):1480-1483.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et coll. A long-term study of prognosis in monoclonal



gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002; 346(8):564-9.

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, L. Melton J III. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance.. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.

Lechapt-Zalcman E, Authier FJ, Créange A, Voisin MC, Gherardi RK. Labial salivary gland biopsy for diagnosis of amyloid polyneuropathy. *Muscle and Nerve*. 1999; 22: 105-107.

Mygland A. Approach to the patient with chronic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007; 187:15-21.

Notermans NC, Wokke JH, van der Graaf Y, et coll. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57(12):1525-7.

Rappaport WD, Valente J, Hunter GC et al. Clinical utilization and complications of sural nerve biopsy. *Am J Surg*. 1993; 166 (3): 252-256.

Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(2):205-9.

Saperstein DS, Wolfe GI, Gronseth GS, Nations SP, Herbelin LL, Bryan WW et al. Challenges in the Identification of Cobalamin-Deficiency Polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2003;60: 1296-1301.

Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med*. 2004; 164(9):1021-5.

Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2008; 273(1-2):25-28

Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003; 60(1):108-11.

Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med*. 2004; 164(9):1021-5.

Stojkovic T. Neuropathy, monoclonal gammopathy and autoantibodies: how to establish a link ? *Rev Neurol (Paris)*. 2007; 163: HS1:3S45-3S53.

Vrancken AFJE, Gathier CS, Cats EA, Notermans NC, Collins MP. The additional yield of combined nerve/muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Eur J Neurol*. 2010, May 6 [Epub ahead of print].