

# Une neuropathie des petites fibres trop tardive

## *A too late onset small fiber neuropathy*

P. Cintas\*

### Observation

Monsieur A., âgé de 60 ans, consulte pour des douleurs neuropathiques intolérables affectant les mains et les membres inférieurs. Ces douleurs évoluent depuis 5 ans et sont à l'origine d'un syndrome dépressif grave avec des vellétés suicidaires. Le patient décrit 2 types de douleurs. Le premier type se caractérise par un fond douloureux permanent (EVA évaluée à 3-4) avec une sensation d'étau dans les pieds remontant au tiers distal de la jambe, associée à une allodynie dynamique le contraignant à utiliser un arceau au bout de son lit. Le second type se présente sous la forme de douleurs paroxystiques très intenses (EVA évaluée à 9) survenant 2 fois par semaine en moyenne. Il s'agit de brûlures et de décharges électriques affectant les régions palmo-plantaires, associées à un malaise général avec des frissons et des sueurs profuses. Ces accès sont volontiers déclenchés par le froid ou le chaud. L'examen clinique ne retrouve que très peu d'anomalies. Il existe une très discrète diminution de la sensibilité épicrotique et thermo-algique au niveau des pieds. Les réflexes achilléens sont diminués. Il n'existe pas de signe clinique de dysautonomie. L'anamnèse permet de retrouver la survenue de périodes de crises similaires nettement moins intenses à l'âge de 8 ans et de 30 ans, spontanément résolutive en quelques mois.

L'électroneuromyogramme ne retrouve pas d'anomalie des conductions motrices (nerfs péronier, tibial, médian, ulnaire explorés jusqu'au point d'Erb de façon bilatérale). La neurographie sensitive (nerfs musculo-cutané, sural, médian, ulnaire et radial explorés de façon bilatérale) met en évidence une axonopathie distale d'allure longueur-dépendante d'intensité très modérée (**tableau**).

### Interprétation des données cliniques et électrophysiologiques

Devant ce tableau d'atteinte sensitive à rechute, une polyradiculonévrite sensitive proximale peut être discutée. Cependant, l'étude des conductions motrices proximales ne permet pas de retrouver de signes de démyélinisation. L'exploration de la conduction sensitive proximale par les potentiels évoqués sensitifs ne retrouve pas de trouble de la conduction lemnisciale. Enfin, l'analyse du liquide cébrospinal ne montre pas de dissociation albumino-cytologique (protéïnorachie mesurée à 0,37 g/l sans fragmentation oligoclonale). Cette hypothèse peut ainsi être écartée.

Le diagnostic suspecté est donc celui de neuropathie des petites fibres. L'étude des petites fibres par l'intermédiaire du réflexe cutané sympathique met en évidence un potentiel conservé d'amplitude normale au niveau des mains et des pieds (1,37 mV). Le test d'orthostatisme actif et passif, l'étude de la variabilité de R-R, du baroréflexe et l'analyse fréquentielle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque ne décèlent pas de dysautonomie cardiovasculaire. En revanche, la biopsie du nerf sural permet d'identifier une discrète raréfaction des fibres amyéliniques en microscopie électronique.

### Bilan étiologique

La recherche d'un diabète (glycémie, HbA1C), d'une maladie de Gougerot-Sjögren (biopsie des glandes salivaires accessoires, anticorps antinucléaires et anti-SSA-SSB), d'une amylose (coloration rouge Congo sur la biopsie du nerf et des glandes salivaires, immunofixation des protéides sanguins et urinaires) ou d'un syndrome paranéoplasique (TDM thoraco-abdomino-pelvienne et recherche d'anticorps anti-onconeuronaux) est restée négative.

Malgré l'âge du patient, la sémiologie des crises douloureuses nous a conduits à mesurer l'activité enzymatique leucocytaire de l'alpha-galactosidase A, qui était diminuée à 2 nmol/h/mg (sujet témoin : 30 nmol/h/mg). L'analyse moléculaire a permis

\* Centre SLA et pathologie neuromusculaire, service de neurologie et d'explorations fonctionnelles neurologiques, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.



était dose-dépendante, démontrée par la réapparition des crises douloureuses, de façon reproductible, à la posologie de 0,5 mg/kg/2 semaines. Il n'existe pas d'échappement thérapeutique après plus de 2 ans de traitement.

### Discussion

La maladie de Fabry est une affection lysosomale récessive liée à l'X, secondaire à un déficit en alpha-galactosidase, entraînant une accumulation de GL-3 et d'autres glycosphingolipides intracellulaires. Cette accumulation préférentielle au niveau des cellules endothéliales et musculaires lisses de nombreux organes est à l'origine des signes successifs de cette affection. Dans sa forme classique, les premiers symptômes surviennent dans l'enfance ou l'adolescence et sont caractérisés par des manifestations neuropathiques douloureuses évoluant par crises, associées à des angiokératomes et à une cornée verticillée. Les complications survenant à l'âge adulte incluent une insuffisance rénale progressive, une atteinte cardiaque rythmique et hypertrophique et une atteinte cérébrale (accidents vasculaires cérébraux ischémiques et anévrysmes) [1].

Les douleurs neuropathiques sont caractérisées par des douleurs chroniques à type de brûlure sur lesquelles se greffent des crises de dysesthésies extrêmement intenses associées à une hypohydrose. Ces crises peuvent être déclenchées par des modifications de la température corporelle (fièvre, stress, activité physique, exposition au froid, etc.) ou par la fatigue (2). Leur physiopathologie n'est pas clairement élucidée. Il existe une accumulation de GL-3 au

niveau des cellules endothéliales et musculaires lisses des vaisseaux périmébraux ainsi qu'au sein des axones peu ou non myélinisés, déterminant une perte axonale amyélinique (3). De plus, il existe une accumulation ainsi que des modifications microvasculaires au niveau des ganglions rachidiens postérieurs, intervenant très probablement dans la genèse des crises (4).

L'identification de l'atteinte neuropathique des petites fibres reste difficile. Cliniquement, outre les douleurs, elle reste longtemps limitée à une diminution de la perception du froid, et peut être au mieux évaluée par la réalisation d'une étude quantifiée standardisée sensitive (QST) [5]. L'étude des conductiones sensitives, explorant les fibres myélinisées, est le plus souvent normale. L'étude du réflexe cutané sympathique peut mettre inconstamment en évidence une altération de la réponse (6). La biopsie cutanée peut être utile. Chez les femmes hétérozygotes présentant des symptômes neuropathiques isolés et dont le diagnostic enzymatique est fréquemment pris à défaut, elle peut permettre d'identifier une diminution de la densité des fibres intra-épidermiques (7).

### Conclusion

La recherche d'une maladie de Fabry doit faire partie du bilan de toute neuropathie des petites fibres de l'adulte de sexe masculin (formes neuropathiques isolées) ou de sexe féminin (hétérozygotes paucisymptomatiques). Son diagnostic est essentiel en raison du traitement par enzymothérapie substitutive et des implications de l'enquête familiale. ■

### Références bibliographiques

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372(9647):1427-35.
2. Burlina AP, Sims KB, Politei JM et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011;11:61.
3. Pellissier JF, Van Hoof F, Bourdet-Bonerandi D et al. Morphological and biochemical changes in muscle and peripheral nerve in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 1981; 4(5):381-7.
4. Kaye EM, Kolodny EH, Logigian EL et al. Nervous system involvement in Fabry's

- disease: clinicopathological and biochemical correlation. *Ann Neurol* 1988;23(5):505-9.
5. Maag R, Binder A, Maier C et al. Detection of a characteristic painful neuropathy in Fabry disease: a pilot study. *Pain Med* 2008;9(8):1217-23.
6. Gomes I, Nora DB, Becker J et al. Nerve conduction studies, electromyography and sympathetic skin response in Fabry's disease. *J Neurol Sci* 2003;214(1-2):21-5.
7. Liguori R, Di Stasi V, Bugiardini E et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2010;41(3):409-12.