



Jeudi d'Unisanté – 16.03.2023  
Neurologie chez le généraliste

# **Polyneuropathies**

## **Examen clinique & prise en charge**

J.-B. Epiney CDC Unité Nerf-Muscle



# Plan

- Cas clinique
- Epidémiologie
- Examen clinique
- Diagnostic différentiel
- Investigations
- Utilité de l'ENMG
- Prise en charge et traitement
- Conclusions

# Cas clinique

- Patient de 71 ans
- ATCD: SAOS appareillé, coxarthrose droite
- Depuis 4 ans, diminution de la sensibilité des membres inférieurs en chaussettes, ascendante
- Paresthésies aux pieds
- Sensation de brûlures, impression de marcher sur de la braise
- Par moment, douleurs lombaires droites irradiant dans la jambe
- Peut marcher sans difficulté, fait du vélo régulièrement jusqu'à 50km 1-2x/semaine.

# Status

- **Force:** globalement préservée aux 4 membres
- **ROT:** hypovifs aux membres inférieurs (achiléens obtenus), normovifs aux membres sup, symétriques
- **Sensibilité:** Hypoesthésie tactoalgique en chaussettes jusqu'au tiers supérieur des tibias
- **Pallesthésie:** 0/8 aux hallux, 4/8 aux malléoles internes, 8/8 aux poignets
- **Marche:** stable, Romberg: positif avec danse des tendons



# Investigations

- **Labo:** FSC, TSH, Hb1Ac, électrophorèse des protéines, vitesse de sédimentation, vitamines B : Dans la norme
- **IRM lombaire:** canal lombaire étroit, sans atteinte médullaire ni radiculaire
- **ENMG:** PNP axonale sensitivomotrice, longueur-dépendante

# Polyneuropathies

- **Prévalence:**
  - Population générale: 2.4 %
  - >55 ans: 8%
  - Diabète: 8% au diagnostic, augmentant jusqu'à 30-66 %
- **Importance dans la consultation du généraliste:**
  - Les reconnaître et les dépister
  - Savoir quand référer
  - Savoir traiter les douleurs neuropathiques

# Examen clinique

→ identifier le type d'atteinte et la distribution des symptômes

- Testing moteur et ROT
  - Proximal/distal
  - Hypo-aréflexie: répartition
- Testing sensitif complet
  - Petites fibres: douleur, T°
  - Grosses fibres: toucher, pallesthésie, proprioception
- Equilibre et marche
  - Faiblesse proximale ou distale
  - Ataxie
- Inspection musculaire
  - Amyotrophie
  - Fasciculations

# Diagnostic différentiel des PNP

**Table 1** Causes of peripheral neuropathy according to studies in Norway and the Netherlands

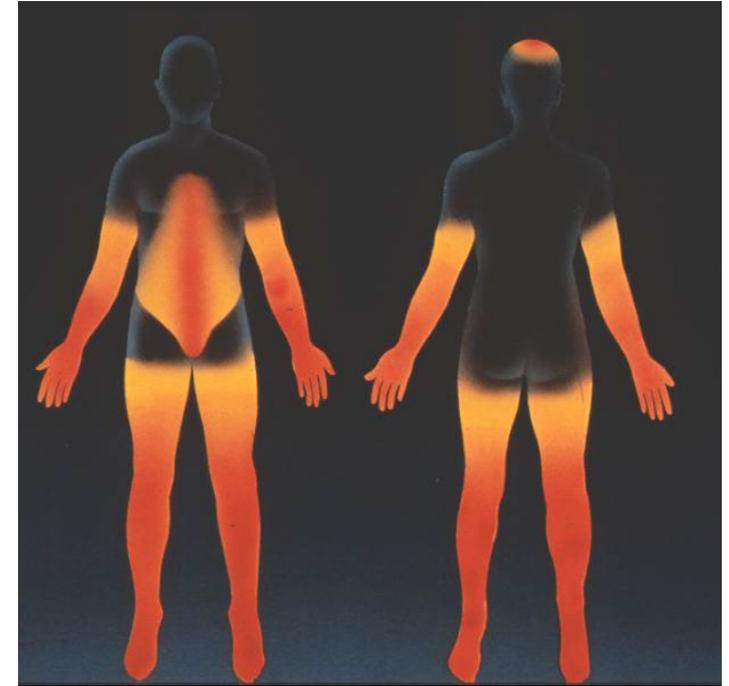
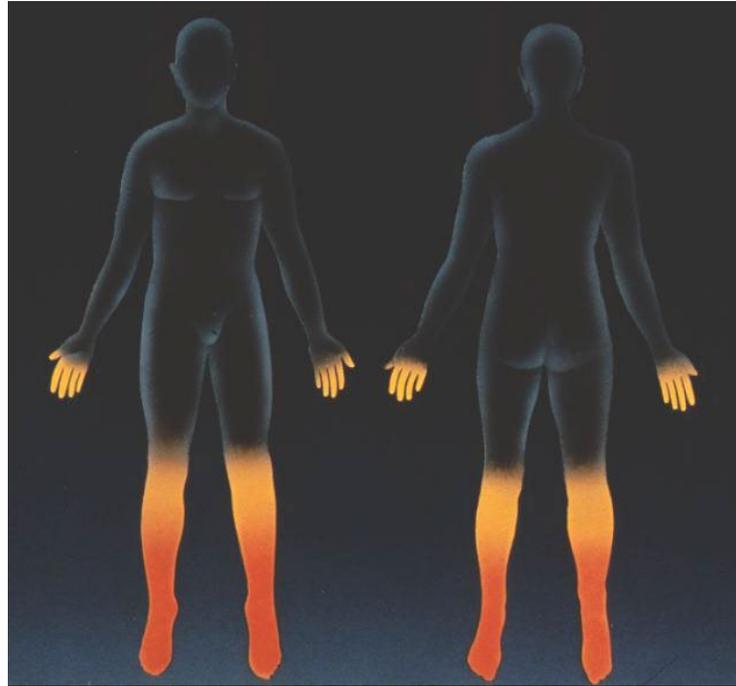
	Norway [5]	Netherlands [1]	USA [6]
Number of patients:	226	743	231
Idiopathic axonal <sup>b</sup>	28%	26%	12%
Diabetic	18%	32%	46%
Toxic (alcohol, drugs chemotherapy etc.)	10%	14%	13%
Inflammatory / Immune-mediated	16%	9%	8%
Hereditary	14%	5%	7%
Vasculitic, amyloid neuropathy, sarcoid, connective tissue disease	<sup>a</sup>	5%	1%
Uremic, thyroid dysfunction	<sup>a</sup>	4%	3%
Vitamin B12 deficiency	4%	3%	1%
Others (i.e. idiopathic small fiber neuropathy <sup>b</sup> )	10%	2%	

<sup>a</sup> = not classified, <sup>b</sup> = axonal in the study from the Netherlands

*Lehmann et al. Neurological Research and Practice (2020)*

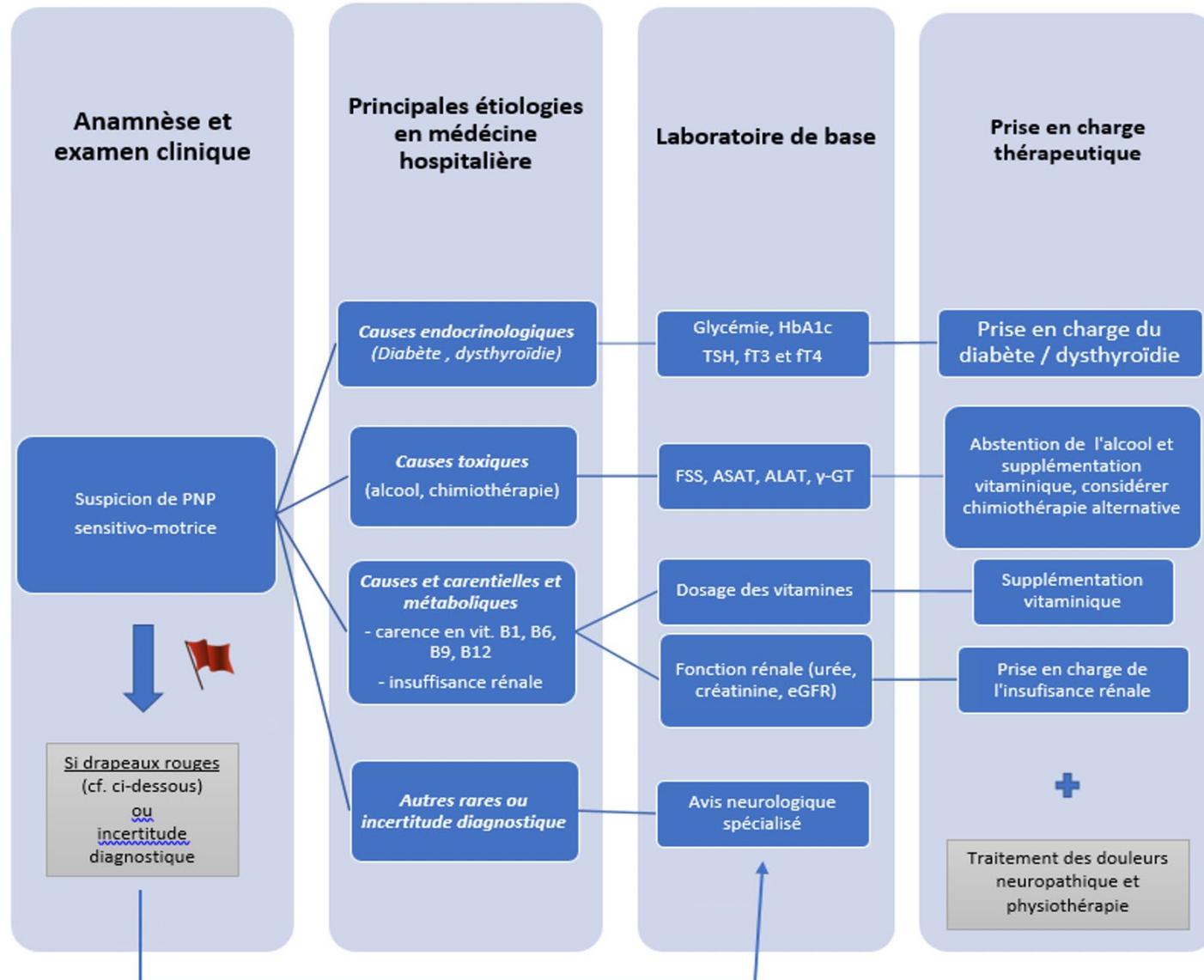
# Polyneuropathie longueur dépendante

- Lentement progressive, symétrique, distale, à prédominance sensitive



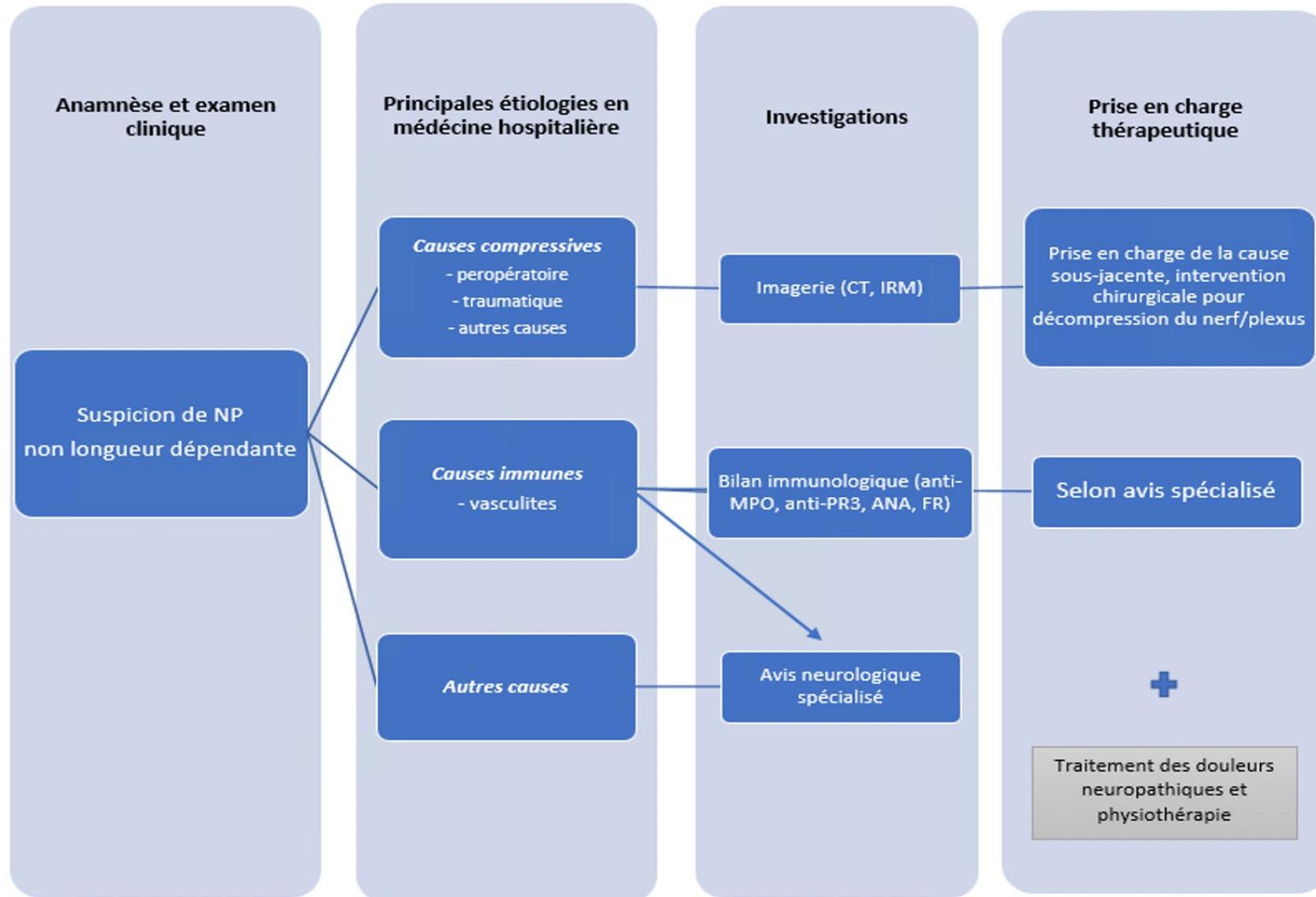
Lehmann, H.C., Wunderlich, G., Fink, G.R. *et al.* Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol. Res. Pract.* 2, 20 (2020).

# Polyneuropathie: démarche diagnostique

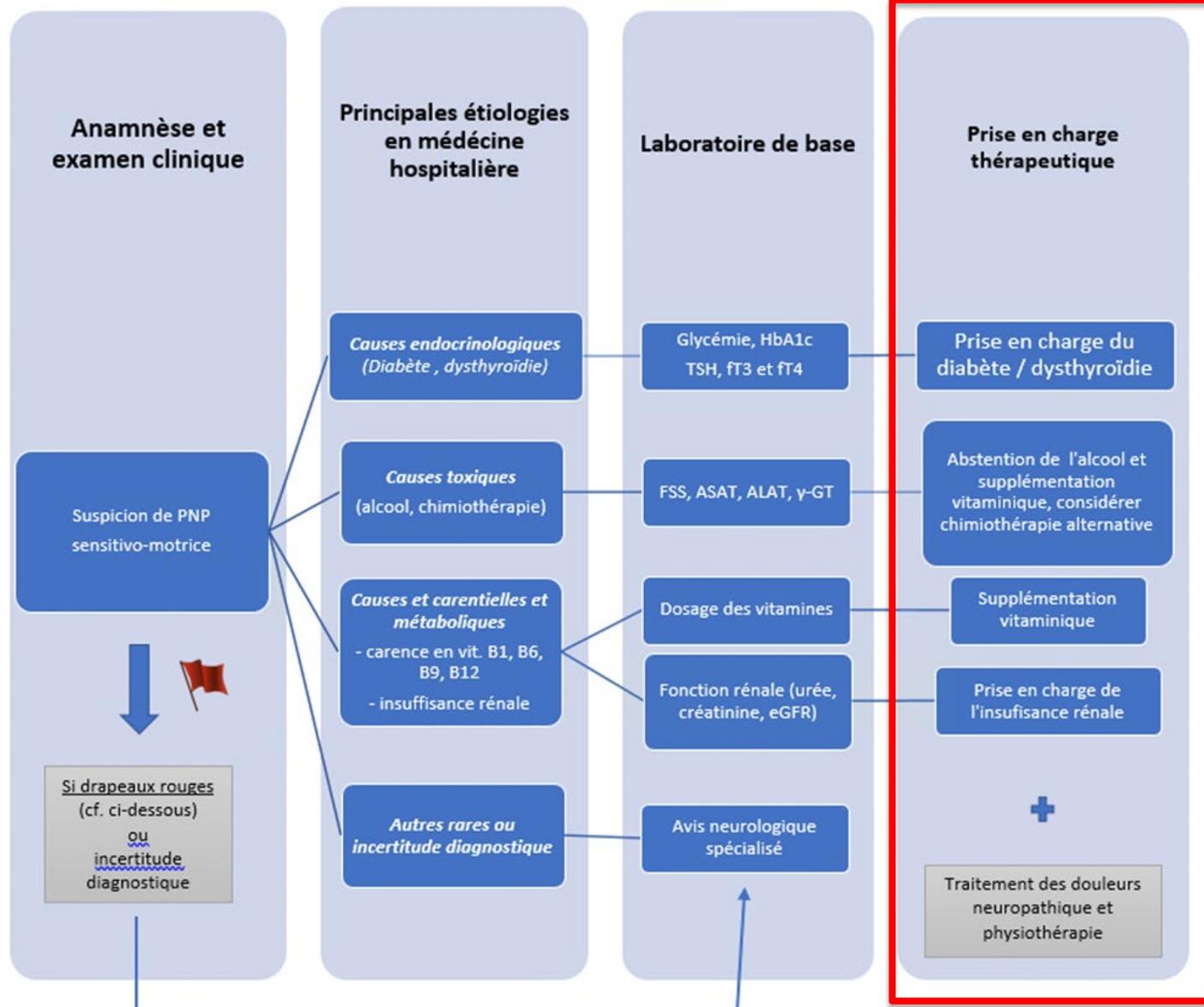


 <b>Atypies / Drapeaux rouges</b>
Asymétrie/ début asynchrone (non longueur dépendant)
Evolution aiguë / subaiguë
Aggravation rapide
Ataxie proprioceptive
Déficit moteur précoce
Troubles dysautonomiques

# Neuropathie non longueur dépendante



# Prise en charge



- Adaptée à la cause!
- Physiothérapie +/- ergo
- Traitement des douleurs neuropathiques
- Attention: éviter l'excès de vitamine B6!

# Place de l'ENMG pour les PNP

Combinaison d'anamnèse, status, laboratoire peuvent permettre de reconnaître l'étiologie de 74-82% des cas de PNP longueur-dépendante (20-25% idiopathique!)

**1. Si PNP non longueur dépendante et/ou drapeau rouge**

**2. Si PNP longueur dépendante:**

- Confirmer le diagnostic si pas clair
- Exclure un mimic (radiculopathie, myopathie distale)
- Révéler des atteintes infra-cliniques
- Evaluer la pathophysiologie sous-jacente
- Déterminer la sévérité

 Atypies / Drapeaux rouges
Asymétrie/ début asynchrone (non longueur dépendant)
Evolution aiguë / subaiguë
Aggravation rapide
Ataxie proprioceptive
Déficit moteur précoce
Troubles dysautonomiques

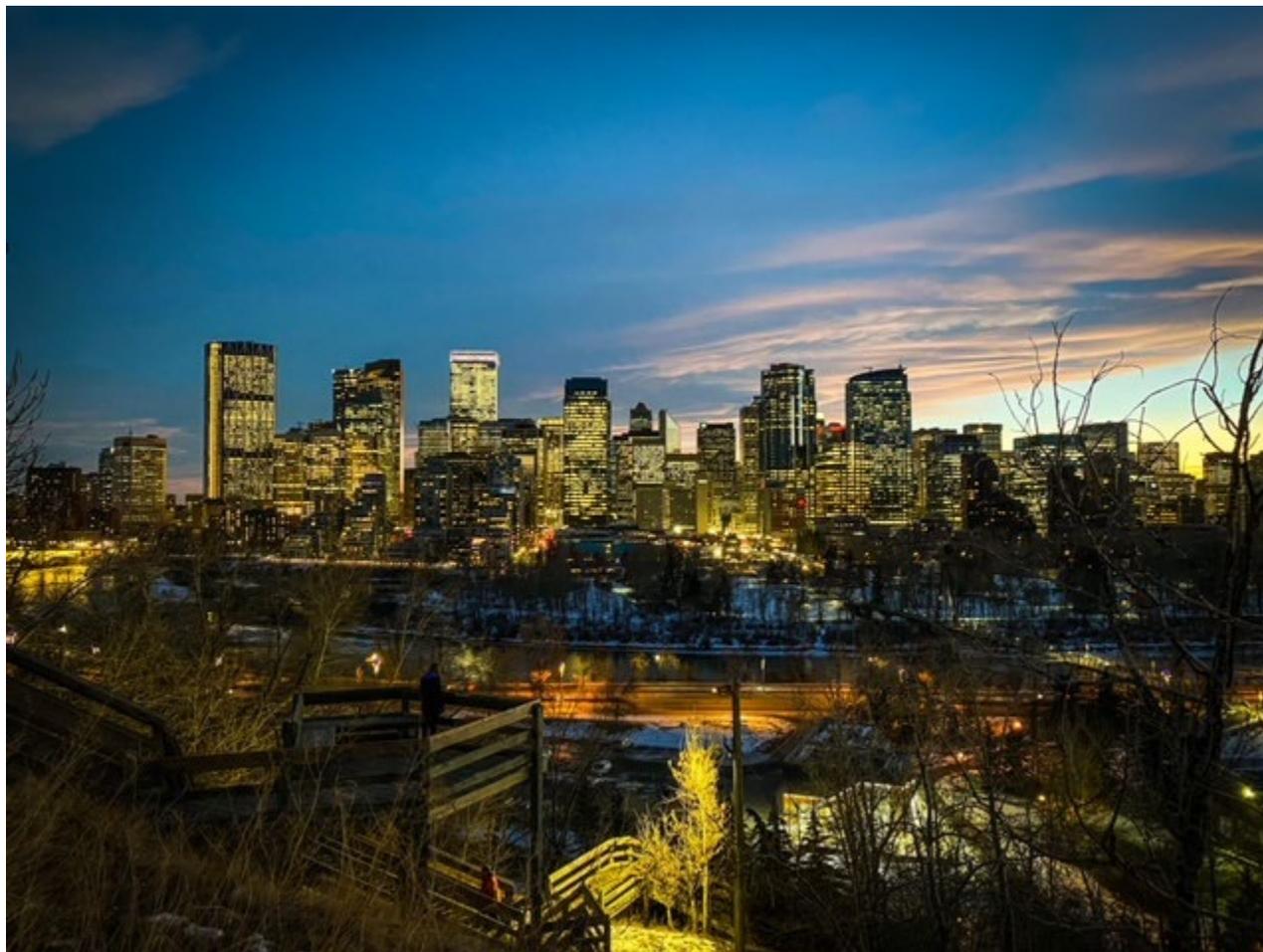
## Traitement des douleurs neuropathiques centrales ou périphériques (focales ou diffuses)

Ligne	Classe pharmacologique	Dose (en mg/jour) Initiale / Entretien		Effets indésirables fréquents
1 <sup>ère</sup>	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline : - Venlafaxine (Effexor®) - <b>Duloxétine</b> (Cymbalta®)	37.5 20-30	75-225 60-120	Nausées, somnolence, baisse de libido, céphalées, diarrhées, constipation, etc
	Antiépileptiques : - <b>Gabapentine</b> (Neurontin®)	100-300	900-3600	Somnolence, céphalées prise de poids, fatigue, etc.
	Antidépresseurs tricycliques : - <b>Amitriptyline</b> (Saroten®)	10-25	25-150	Xérostomie, mydriase, hypotension , prise de poids, céphalées, etc.
2 <sup>ème</sup>	Antiépileptiques : - Prégabaline (Lyrica®)	150	150–600	Réaction cutanée locale, cf gabapentine
	Opioides - Tramadol (tramal®)	50	100-400	Nausées, somnolence, dépression, respiratoire, constipation, syndrome sérotoninergique, abus
	Association de traitements (antidépresseurs+gabapentioides)	Tricycliques 25-75 ou duloxétine 60 <u>et</u> prégabaline 150–300 mg/j ou gabapentine 1200–1800)		Cf. plus haut

# Conclusions

- PNP: importance de les dépister (patients à risque: âgé, diabète, chimiothérapie...)
- Savoir reconnaître quand ce n'est pas typique
- Bilan labo +/- extensif
- Traitement des douleurs neuropathiques généralisées:
  - Gabapentine
  - Amitriptyline
  - Duloxetine

} en première ligne



Merci!

# Bonus

# Anamnèse (1)

- Douleurs neuropathiques: brûlures, dysesthésie, allodynie
- Hypo/anesthésie, paresthésies
- Perte de force
- Trouble de la marche et de l'équilibre
- Troubles dysautonomiques (hypotension orthostatique, troubles du contrôle sphinctérien, gastroparésie...)

# Anamnèse (2)

- Début et évolution
- Histoire familiale
- Exposition aux toxiques (médicaments ou/et alcool)
- Diabète
- Symptômes associés: fièvre, sudations nocturnes, perte de poids

# Bilan laboratoire des PNP

- Formule sanguine complète : recherche d'une anémie
  - Clairance à la créatinine et protéinurie/microalbuminurie : recherche d'une IR
  - Tests hépatiques : recherche d'hépatite, consommation OH
  - Diabète et thyroïde (T4 et T3): glycémie à jeun, HbA1c en 2<sup>ème</sup> intention
  - Recherche d'une carence vitaminique : B12 + acide méthylmalonique et homocystéine, B9, B1, B6, anti-TG
- LDH, VS, CRP, Ca corrigé, électrophorèse et immunoélectrophorèse, ANA/ANCA/FR/anti-SSA-B : recherche d'une pathologie Inflammatoire ou oncologique. Si immuno anormale, ou FR positif, rechercher une cryoglobulinémie (<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102313>) + bilan infectieux: Lyme, Syphilis, VIH
  - CAVE : ce bilan est plutôt indiqué dans les NP non longueur dépendantes

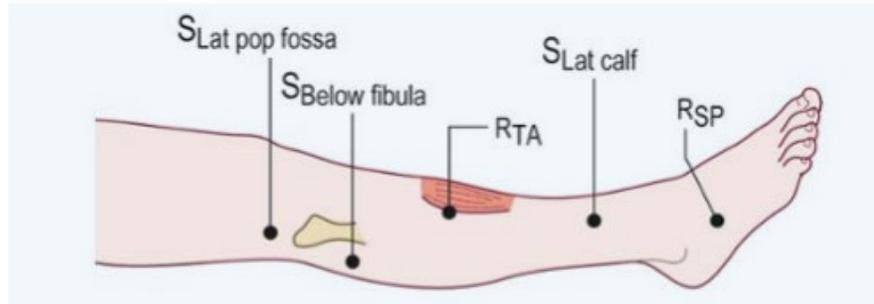


# Bilan complémentaire

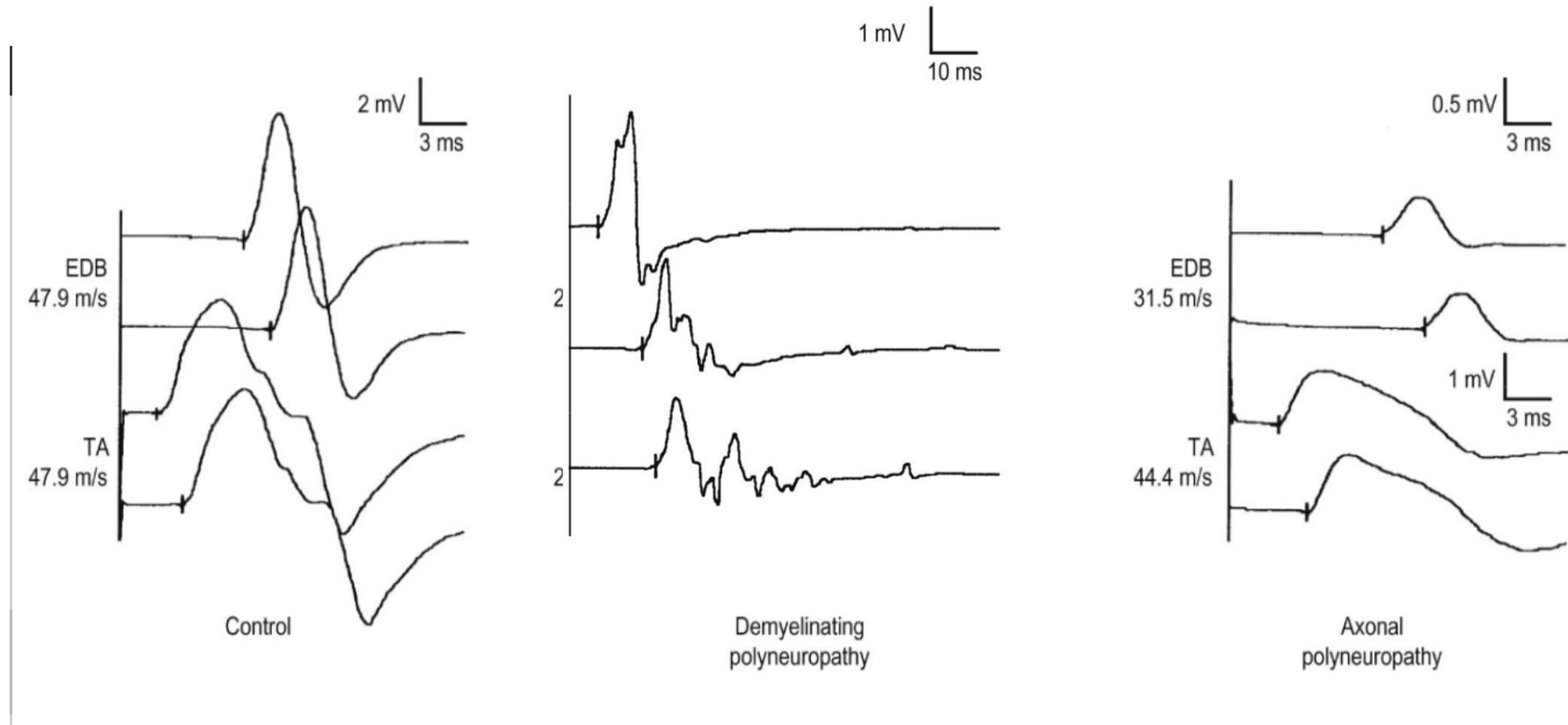
**En cas de PNP rapidement évolutive, de symptômes généraux associés (syndrome sec...)**

- Liquide céphalo-rachidien
- Biopsies de glandes salivaires, muscle et nerf périphérique
- CT-scan thoraco-abdominal, PET-scan
- Autres (analyses génétiques, dosages biochimiques, ...)

# ENMG dans les polyneuropathies LD



*Preston & Shapiro, 2013*





# Douleurs neuropathiques périphériques localisées (focales)

## Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association avec des traitements systémiques

Ligne	Classe pharmacologique	Dose (en mg/jour) Initiale / Entretien	Effets indésirables fréquents
1 <sup>ère</sup>	Emplâtres de lidocaïne (Neurodol®)	1-3 emplâtres (selon l'étendue de la zone douloureuse), 12h/jour ≥30 minutes/jour	Irritation cutanée locale, allergie
	TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation)		
2 <sup>ème</sup>	Capsaïcine 8% patch	1-4 patches/ 3 mois (30 min sur les pieds et 60 min sur les autres zones du corps)	Sensation de brûlure initiale, rougeur, œdème.
	Toxine botulique A	50-300 Unités/ 3 mois	Douleur provoquée par les injections





# Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Nadine Attal, Daniel C de Andrade, Frédéric Adam, Danièle Ranoux, Manoel J Teixeira, Ricardo Galhardoni, Irina Raicher, Nurcan Üçeyler, Claudia Sommer, Didier Bouhassira

*Lancet Neurol* 2016; 15: 555-65

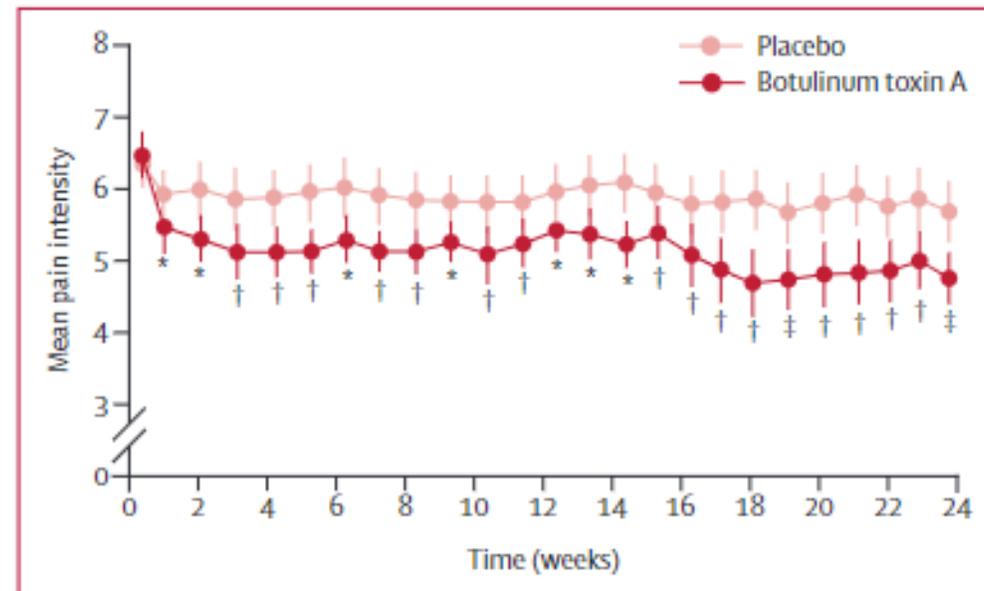
Published Online

February 29, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00017-X)

[S1474-4422\(16\)00017-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00017-X)

- 2 sets d'injections de toxine botulique sous-cutanée séparées de 12 semaines
- → Effet antinociceptif spécifique de la toxine botulique!



**Figure 2: Effects of botulinum toxin A and placebo on the primary endpoint**  
Bars are SE. p values are for the difference between botulinum toxin A and placebo at each timepoint. \*p<0.05. †p<0.01. ‡p<0.001.

## Toute douleur neuropathique confondue ( focale ou plus diffuse) si échec de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes

<b>3<sup>ème</sup> ligne</b>	<b>rTMS</b> : repetitive tran-scranial magnetic stimulation	>5 Hz, >1200 impulsions/séance	Risque de céphalées dans les heures suivant la stimulation
	<b>Stimulation médullaire</b> (douleur chronique après chirurgie du rachis ou douleurs neuropathiques diabétiques)	-	Migration, déconnexion ou casse d'électrode.
	<b>Opioïdes forts</b> à libération prolongée (seuls ou en association) : - morphine - oxycodone	Selon avis spécialisé et titration (<150/jour)	Cf. opioïdes, plus haut

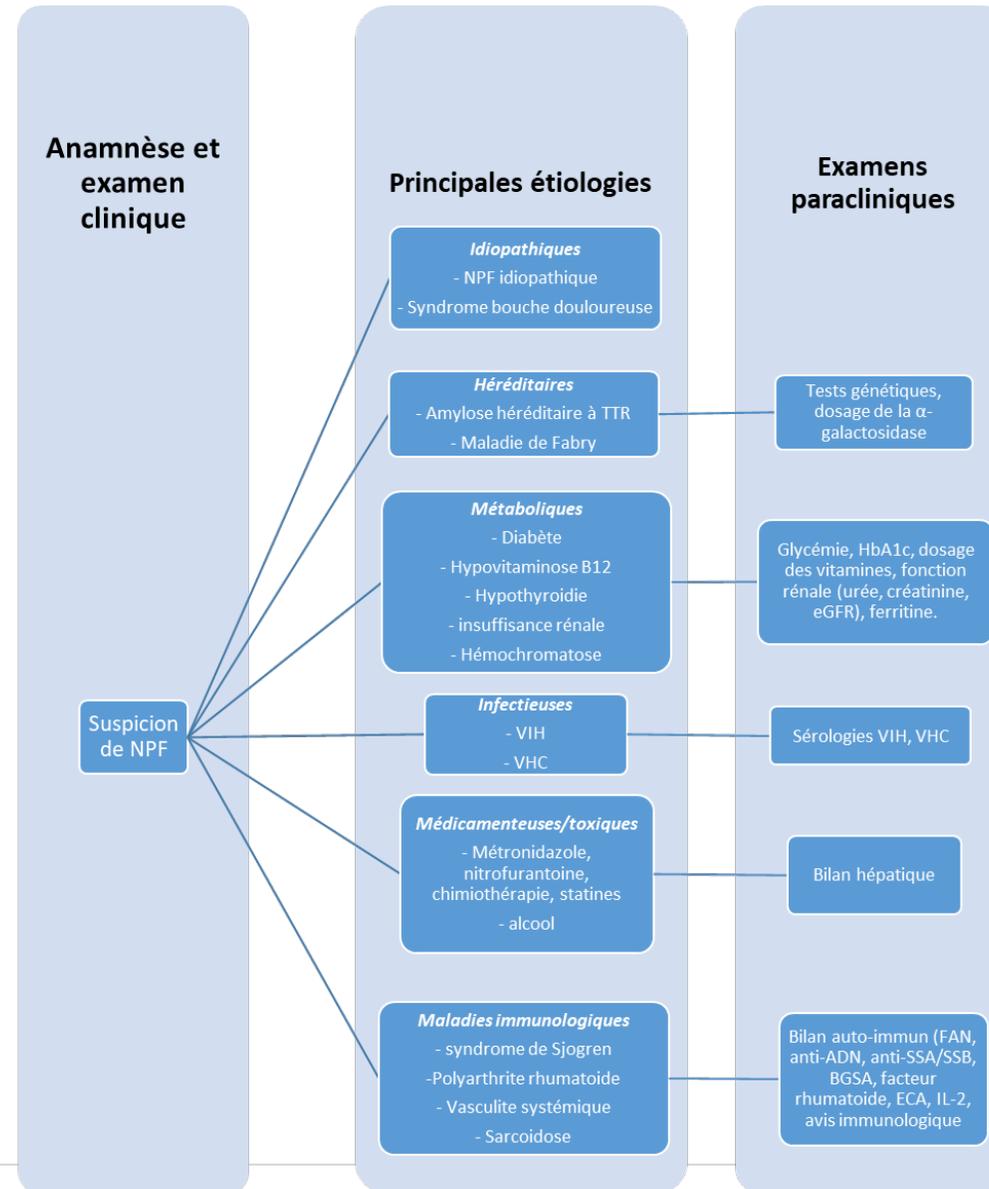
Maslias, Theaudin & Epiney, *in review*

## TABLE 2. Recommended Evaluation of Chronic, Length-Dependent Peripheral Neuropathy

- Complete blood cell count
- Renal function
- Liver function tests
- Erythrocyte sedimentation rate (extractable nuclear antigen if dry eyes/mouth and sensory neuropathy are present)
- Fasting glucose<sup>a</sup> (11%) or hemoglobin A<sub>1c</sub><sup>a</sup> (26%)
- Thyroid stimulating hormone
- Monoclonal protein<sup>a</sup> (serum protein immunofixation electrophoresis) (10%)
- Vitamin B<sub>12</sub> (2%) (with methylmalonic acid 9%)<sup>a</sup>
- Infectious (if risk factors or endemic region): Lyme disease, human immunodeficiency virus
- Family history of peripheral neuropathy, pes cavus, hammertoes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Indicates highest-yield serologic tests with percentage of cases identified.

# Neuropathie des petites fibres



# Biochemical screening in definite small fiber NP

Terkelsen AJ et al. Lancet Neurol 2017

## Acute or subacute development of autonomic dysfunction

- Ganglionic acetylcholine receptor antibodies
- Onconeural antibodies (anti-Hu antibodies, anti-CV2 antibody, voltage-gated calcium channel antibody, voltage-gated potassium channel antibody, Purkinje cell cytoplasmic antibody type 2)

## Autoimmune or connective tissue disorder

- Rheumatoid factor
- Antinuclear antibody
- Antineutrophil cytoplasmic antibody screening
- Cryoglobulin
- Interleukin-2 receptor antibody
- Total and free calcium ion
- Serum and urine protein immunofixation electrophoresis
- CSF analysis

## Sjögren's syndrome

- Anti-RO (SSA), anti-La (SSB)

## Infection

- HIV tests
- Fluorescent treponemal antibody absorption test
- Hepatitis B and C
- CSF analysis

## Diseases of the gut

- Antibodies for coeliac disease (gliadin, transglutaminase, and endomysial)
- Vitamin B and E concentrations

## Porphyria

- Blood, urine, and stools for porphyrins

## Neurotoxins

- Urine and blood toxicology

## Hereditary causes

- Leucocyte  $\alpha$ -galactosidase A enzyme activity in men and genetic tests in women for suspected Fabry disease when systemic features of the disease are present
- Genetic testing for *SCN9A* and *SCN10A* in patients with suspected Nav1.7 $\alpha$ , 1.8 $\alpha$ , or 1.9 $\alpha$  sodium channelopathies
- Genetic testing for familial transthyretin amyloidosis