

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques

(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

ARGUMENTAIRE

Mai 2007

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1.1	Choix du thème de travail	6
1.2	Comité d'organisation	6
1.3	Groupe de travail	6
1.4	Rédaction de la première version des recommandations	7
1.5	Groupe de lecture	7
1.6	Version finale des recommandations	7
1.7	Validation par le Collège de la HAS	7
1.8	Diffusion	7
1.9	Travail interne à la HAS	7
1.10	Gradation des recommandations	8
2	Recherche documentaire.....	8
2.1	Source d'informations	8
2.1.1	Bases de données bibliographiques automatisées	8
2.1.2	Autres sources	8
2.2	Stratégie de recherche	8
1	Préambule.....	11
2	Quand suspecter une NP ?.....	12
2.1	Sémiologie clinique sensitive	12
	Symptômes sensitifs positifs ou sensations anormales	13
2.1.1	Paresthésies	13
2.1.2	Dysesthésies	13
2.1.3	Troubles sensitifs subjectifs distaux	13
2.1.4	Douleurs	13
	Symptômes sensitifs négatifs	14
2.1.5	Perte de sensibilité	14
2.1.6	Ataxie sensitive ou troubles de l'équilibre	14
2.1.7	Tremblement	14
2.2	Sémiologie clinique motrice	21
	Symptômes moteurs positifs	21
2.2.1	Crampes	21
2.2.2	Fasciculations	21
	Symptômes moteurs négatifs	21
2.2.3	Faiblesse musculaire	21
2.2.4	Amyotrophie	22
	Commentaires de la littérature	22
2.3	Sémiologie clinique du système nerveux végétatif	22
	Tests dysautonomiques	24
2.3.1	La recherche d'une hypotension orthostatique	24
2.3.2	L'épreuve de la respiration profonde	24
2.3.3	L'épreuve de Valsalva	25
2.3.4	L'épreuve d'orthostatisme (« stand test »)	25
2.3.5	Épreuve explorant la réponse tensionnelle d'Ewing	25
2.3.6	Test à l'histamine	25
	Propriétés des tests dysautonomiques	25
2.4	L'examen clinique	30
2.5	La recherche étiologique de première intention d'un point de vue interrogatoire et anamnèse	31
	Interrogatoire et anamnèse	31
	Médicaments	32
2.5.1	Médicaments avec une NP rapportée comme effet secondaire dans les RCP	32
2.5.2	Médicaments avec une NP rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance	33
	Alcool35	

Toxiques	35
Contexte familial	35
2.6 La recherche étiologique de première intention d'un point de vue biologique	39
2.6.1 Introduction	39
2.6.2 État des études	40
Conclusion	42
2.7 Cas spécifique	42
2.7.1 Les polyradiculonévrites chroniques (PRNC)	42
2.7.2 Prise en charge diagnostique des PNP chez l'enfant	44
3 Quels sont les principaux éléments typologiques, cliniques et électrophysiologiques préalables au diagnostic étiologique, pour le neurologue ?	49
3.1 Type de fibres atteintes	49
3.1.1 Les NP motrices	49
3.1.2 Les NP sensibles ataxiantes en général avec atteinte proprioceptive prédominante	49
3.1.3 Les NP sensibles des petites fibres en général avec atteinte thermo-algique prédominante	49
3.1.4 Les NP avec une atteinte prédominante du système nerveux végétatif	50
3.1.5 Les NP avec une atteinte des petites fibres et du système nerveux végétatif	50
3.2 Évolution chronologique et résultats ENMG	50
3.2.1 NP aiguë asymétrique surtout et symétrique	51
3.2.2 NP subaiguë	51
3.2.3 NP chronique symétrique ou asymétrique	52
4 Quel protocole d'exploration électrophysiologique mettre en œuvre en cas de neuropathie périphérique de cause non évidente ?	57
4.1 Recommandations de l'American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) de 1999	58
4.1.1 Protocole	58
4.2 Consensus 2005	58
4.2.1 Protocole complet	59
4.2.2 Protocole simplifié	59
4.3 Protocole PNP	60
4.4 EMG et douleur	62
Intensité de la douleur et EMG	62
4.4.1 Quelle est l'intensité de douleur attendue par le patient avant l'examen ?	62
4.4.2 Quelle est l'intensité de douleur perçue pendant l'EMG ?	62
4.4.3 Comparaison douleur attendue et douleur réellement perçue par le patient ?	62
4.4.4 Quelle est la concordance entre le niveau d'intensité de la douleur du patient et l'intensité perçue par le médecin ?	63
4.4.5 Quels sont les facteurs associés à la douleur pendant l'EMG ?	63
4.4.6 Comment prévenir la douleur associée à l'EMG ?	64
5 Quelles sont les indications de la biopsie nerveuse (BN) ?	65
5.1 État des études	66
Évaluation des propriétés diagnostiques de la BN	66
5.1.1 Quelles sont les propriétés métriques de la BN dans le diagnostic de NP ?	66
5.1.2 Le temps écoulé depuis le début des symptômes a-t-il un impact sur la valeur contributive d'une BN ?	66
5.1.3 Quelles sont les indications de la BN retrouvées dans la littérature ?	67
5.1.4 Quelle est la contribution de la BN dans le diagnostic de PNP ?	67
5.1.5 Dans quelles conditions la BN est-elle non contributive ?	68
5.1.6 Quelle est la valeur ajoutée de la BN par rapport à l'EMG ou à l'examen clinique + EMG ?	68
5.1.7 Commentaires sur la littérature	69
6 Comment surveiller l'apparition et l'évolution d'une neuropathie périphérique chez un patient ayant une affection potentiellement causale ?	84
6.1 Diabète	84

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

6.1.1	Classification des neuropathies diabétiques	84
6.1.2	Quels sont les facteurs de risque de la neuropathie chez le patient diabétique ?	85
6.1.3	Comment diagnostiquer la neuropathie diabétique ?	86
6.1.4	Quand faut-il faire appel à un neurologue ?	86
6.1.5	Comment dépister une neuropathie diabétique ?	86
6.2	Insuffisance rénale chronique (IRC)	87
6.2.1	Signes et symptômes cliniques	87
6.2.2	Analyse de la littérature	87
6.2.3	Applications cliniques	88
6.3	Traitement par anticancéreux	89
6.3.1	Pourquoi ?	89
6.3.2	Comment ?	89
6.4	Thalidomide	90
6.5	Alcool	90
6.5.1	Pourquoi ?	91
6.5.2	Comment ?	91
6.6	Neuropathies héréditaires	91
Annexe 1. Gradation des recommandations		96
Annexe 2. L'examen du pied diabétique (Source : recommandations Anaes 1999, International consensus IDF 2007).....		97
Annexe 3. Principes actifs (classés par nombre de citations) et imputabilité		98
Annexe 4. Échelle MRC (Medical Research Council of Great Britain)		99
Annexe 5. Questionnaire DETA, version française du CAGE.		100
Annexe 6. Questionnaire DN4.		101
Annexe 7. Principales maladies métaboliques pouvant comporter une neuropathie périphérique		102
Annexe 8. Toxiques et professions associées.....		103
Participants.....		110

Méthode de travail

1 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations professionnelles sont définies comme des « propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode « Recommandations pour la pratique clinique » (RPC) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professions de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Comité d'organisation

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. Il signale les travaux pertinents existants, notamment les recommandations. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de la santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensées diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe, en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

1.4 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission « Évaluation des stratégies de santé »).

1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission « Évaluation des stratégies de santé ». À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission « Évaluation des stratégies de santé », le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.8 Diffusion

La HAS met en ligne gratuitement sur son site (<http://www.has-sante.fr/>) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.9 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure, suivant les principes méthodologiques de celle-ci, la conformité et la coordination de l'ensemble du travail.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par l'interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés aux plans national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des

références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

1.10 Gradation des recommandations

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. annexe 1). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein des groupes de travail et de lecture.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publiée par l'Anaes en 1999, *Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France*. Ce guide est téléchargeable gratuitement sur le site Internet de la HAS. www.has-sante.fr

2 Recherche documentaire

2.1 Source d'informations

2.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, USA)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France)

2.1.2 Autres sources

- Cochrane Library (Grande-Bretagne)
- National Guideline Clearinghouse (États-Unis)
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA)
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

2.2 Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline et Embase précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou types d'étude et la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline) soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs «ET» «OU» «SAUF».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		Sans limite	79
Étape 1	<i>(Polyneuropathies OU Alcoholic neuropathy OU Hereditary motor and sensory neuropathies OU Charcot-Marie-tooth disease OU Refsum disease OU Spastic paraplegia, hereditary OU Hereditary sensory and autonomic neuropathies OU Dysautonomia, familial OU Paraneoplastic polyneuropathy OU POEMS syndrome OU Polyradiculoneuropathy OU Polyradiculo-pathy OU Radiculopathy OU Guillain-Barre syndrome OU Miller Fisher syndrome OU Polyradiculoneuropathy, chronic Inflammatory demyelinating OU Tangier disease OU Amyloid neuropathy OU Chronic inflammatory demyelina-ting polyneuropathy OU Crow Furkase syndrome OU Familial amyloid polyneuropathy OU Uremic polyneuropathy) ET Diagnosis</i>		
ET			
Étape 2	<i>Guideline* OU Practice guideline OU Health planning guideline OU Recommendation [titre] OU Consensus development conference OU Consensus development conference, NIH OU Consensus conference [titre] OU Consensus statement [titre]</i>		
Méta-analyses, revues de littérature		Sans limite	29
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Meta analysis OU Review literature OU Literature review OU Systematic review</i>		
Études contrôlées		1/1999 – 9/2006	220
Étape 1			
ET			
Étape 4	<i>Controlled clinical trial OU Randomized controlled trial* OU Double-blind method OU Double blind procedure OU Random allocation OU Randomization OU Random* [titre] OU Versus [titre] OU Controlled study OU Comparative study OU Comparison [titre]</i>		
Examen clinique		1/2000 – 1/2005	59
Étape 1			
ET			
Étape 5	<i>Physical examination OU Neurologic examination</i>		
Examens biologiques		1/2000 – 1/2005	60
Étape 1			
ET			
Étape 6	<i>Laboratory techniques and procedures OU Clinical laboratory techniques OU Laboratory diagnosis OU Laboratory test* OU Laboratory investigation*</i>		

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Électromyographie		1/2000 – 1/2005	111
Étape 1			
ET			
Étape 7	<i>Electrodiagnosis OU Electromyography</i>		
Électromyographie et douleur		Sans limite	17
Étape 8	<i>Electromyography OU Electromyography/adverse effects OU Electromyography/psychology</i>		
ET			
Étape 9	<i>Anxiety OU Pain OU Physician-Patient Relations OU Professional-Patient Relations OU Patient Rights OU Patient Satisfaction OU Patient information [titre/abstract]</i>		
Biopsie		1/2000 – 9/2006	131
Étape 1			
ET			
Étape 10	<i>Biopsy OU Nerve biopsy</i>		
Ponction lombaire		1/2000 – 1/2005	19
Étape 1			
ET			
Étape 11	<i>Spinal puncture OU Lombar puncture</i>		
	Nombre total de références obtenues		725
	Nombre total d'articles analysés		267
	Nombre d'articles cités		113

Argumentaire

1 Préambule

Les neuropathies périphériques représentent une des pathologies les plus fréquentes en neurologie. Certaines d'entre elles pouvant être responsables d'un handicap sévère avec une diminution importante de l'autonomie, elles imposent de clarifier rapidement la possibilité d'un diagnostic étiologique en vue d'une prise en charge adaptée. La prise en charge diagnostique de ces NP est cependant loin d'être homogène sur le territoire français et, par les difficultés qu'elle pose, peut conduire à des errances diagnostiques.

Ces éléments ont conduit l'Association des neurologues libéraux de langue française (ANLLF) à demander l'élaboration de recommandations sur le sujet. Les objectifs principaux sont de réduire les errances diagnostiques, faciliter l'orientation des patients et leur proposer une prise en charge diagnostique adaptée en fonction des différentes étiologies possibles.

Ces recommandations ont été établies selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique éditée par l'Anaes (annexe 7). Elles ont pour objectif d'améliorer la qualité de prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques par les médecins de premiers recours (en particuliers les généralistes et les endocrinologues, diabétologues), les neurologues et les électromyographistes.

Ce document a trait à la prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (NP), le terme « périphérique » étant à prendre dans une acception assez large. Il aborde les neuropathies distales mais également certaines formes de NP avec atteinte proximale du nerf périphérique et les formes asymétriques. Ces recommandations mentionnent les mononeuropathies multiples, les polyneuropathies et les polyradiculoneuropathies.

Par contre, ont été exclues du sujet les neuropathies focales, les syndromes canaux et les radiculopathies.

Le groupe de travail a identifié en France un ouvrage de référence (1) sur le sujet, dont il reprend les définitions.

La dénomination de « neuropathies périphériques » regroupe un ensemble d'atteintes neurologiques très polymorphes :

- Les mononeuropathies multiples, qui désignent l'atteinte simultanée de plusieurs troncs nerveux. Cette atteinte est dispersée dans le temps, chaque nerf étant touché isolément, et elle aboutit à une répartition inégale, asymétrique des troubles qui ne peuvent être analysés qu'en termes de nerfs périphériques. En relation avec des affections générales, les mononeuropathies multiples ne relèvent pas d'un mécanisme univoque, mais le rôle de l'ischémie est souvent prédominant.
- Les polyneuropathies se distinguent par la symétrie des troubles neurologiques et leur prédominance distale, échappant à la systématisation tronculaire ou radiculaire. L'atteinte porte aussi bien sur les divers types de fibres, sensitives, motrices, végétatives. On peut distinguer deux sous-groupes :
 - Les **polyneuropathies distales**, prédominant aux membres inférieurs : il s'agit habituellement d'un processus primitivement neuronal (l'étiologie peut se refléter dans une participation inégale des différents types de fibres).
 - Les polyneuropathies proximales et distales, qui sont le plus souvent des **polyradiculoneuropathies, ou polyradiculonévrites**, s'opposent aux polyneuropathies

distales par la diffusion des troubles neurologiques, qui atteignent aussi bien la racine que l'extrémité des membres et qui s'étendent aux muscles du tronc et aux nerfs crâniens. L'atteinte de la cellule de Schwann ou de la gaine de myéline paraît être le processus lésionnel unique ou prédominant.

Par ailleurs, un article (2) qui propose une définition des polyneuropathies distales symétriques a été identifié. Le consensus sur une définition a été obtenu par la méthode des groupes nominaux. Cette définition donne les combinaisons¹ de signes cliniques et électrodiagnostiques qui maximisent la probabilité d'un diagnostic de polyneuropathie (PNP). La probabilité d'une PNP symétrique distale est maximale en cas de combinaison des signes suivants : présence de symptômes neurologiques, diminution ou absence du réflexe achilléen, diminution de la sensibilité distale, atrophie ou faiblesse musculaire distale, examen électrophysiologique anormal. Bien que cette définition caractérise précisément une PNP, elle est essentiellement réservée au suivi des patients dans le cadre de la recherche clinique.

2 Quand suspecter une NP ?

Plusieurs facteurs sont déterminants dans la recherche étiologique d'une NP : le contexte, au sens large, les modalités d'installation des troubles et leur évolution, la distribution topographique des signes cliniques, le type de fibres atteint, le type lésionnel en cause.

Il n'existe pas d'étude prospective ou rétrospective à ce jour qui traite d'un suivi de cohorte dans la population générale pour observer l'apparition de signes cliniques qui pourraient définir une NP ou orienter vers elle. Il existe en revanche plusieurs études prospectives ou rétrospectives qui évaluent la démarche diagnostique d'une neuropathie périphérique, ce qui permet de délimiter le contexte et de suspecter celle-ci. La stratégie de référence utilisée pour identifier les malades a été identifiée pour chaque étude. Lorsque le type de l'étude le permettait (cohorte comparative, cas-témoins), la proportion de patients avec le signe positif (sensibilité) et la proportion de non-malades (pas de diagnostic de PNP) avec le signe négatif (spécificité) ont été estimées. Cette procédure a permis de classer les signes en fonction de leur sensibilité et de leur spécificité. Cette procédure a été utilisée par d'autres auteurs (2) pour l'analyse des signes de polyneuropathie distale. Pour les études sans groupe comparateur, la fréquence du signe chez les malades a été estimée. Les résultats de l'analyse de ces études sont résumés dans les tableaux 1, 3, 5 pour les signes cliniques sensitifs et les tableaux 2, 4 et 6 pour les signes cliniques moteurs.

2.1 Sémiologie clinique sensitive

Chaque signe pris séparément n'a pas de sens en soi, et c'est plutôt sur un faisceau d'arguments que sera établi le diagnostic. Les symptômes et les signes cliniques se

1. Cinq combinaisons de signes qui maximisent la probabilité de PNP ont été identifiées par England *et al.* (2) :

- Présence de symptômes neurologiques, diminution ou absence du réflexe achilléen, diminution de la sensibilité distale, atrophie ou faiblesse musculaire distale, examen électrophysiologique anormal.
- Diminution ou absence du réflexe achilléen, diminution de la sensibilité distale, atrophie ou faiblesse musculaire distale, examen électrophysiologique anormal.
- Présence de symptômes neurologiques, diminution ou absence du réflexe achilléen, diminution de la sensibilité distale, examen électrophysiologique anormal.
- Présence de symptômes neurologiques, diminution ou absence du réflexe achilléen, atrophie ou faiblesse musculaire distale, examen électrophysiologique anormal.
- Présence de symptômes neurologiques, diminution de la sensibilité distale, atrophie ou faiblesse musculaire distale, examen électrophysiologique anormal.

regroupent habituellement pour constituer un tableau de formes sensibles, douloureuses ou indolores, motrices et sensitivo-motrices, avec une composante autonome.

Les symptômes sont distingués en symptômes positifs, liés à la génération anormale d'activité par les fibres nerveuses, et négatifs, dus à la perte de fonctions (3).

Les signes peuvent être asymétriques ou multifocaux dans les formes inflammatoires (18 %) (4) ou paranéoplasiques (35 %) (5) des polyneuropathies.

Symptômes sensitifs positifs ou sensations anormales

2.1.1 Paresthésies

Les paresthésies correspondent à des décharges ectopiques des fibres nerveuses sensibles. Elles surviennent de façon spontanée en dehors de toute stimulation. Elles correspondent à des sensations de picotement, de fourmillement, d'eau qui coule, de froid, et peuvent varier dans le temps.

Ce signe est décrit dans deux recommandations (6,7). Chez des enfants âgés de 13 mois à 14 ans, présentant un tableau de polyradiculonévrite aiguë (8), la sensibilité et la spécificité de ce signe ont été estimées à 64 % et 86 % respectivement. Dans les autres études, les paresthésies sont retrouvées dans 58 à 70 % des tableaux de PNP (4,5,9-13).

2.1.2 Dysesthésies

Les dysesthésies sont les mêmes sensations que les paresthésies mais provoquées cette fois-ci par des stimulations, par exemple une intolérance au contact des draps.

Dans une étude, les dysesthésies sont retrouvées chez 21 % des patients avec un tableau de PNP (4). Dans les autres études, la proportion n'est pas spécifiée ou la distinction n'est pas faite avec les paresthésies.

2.1.3 Troubles sensitifs subjectifs distaux

Il s'agit d'engourdissement des extrémités, d'impression de peau recouverte d'un voile, de gant, d'impression de marcher sur du coton ou du sable.

Dans une étude réalisée chez des patients présentant un tableau de polyneuropathie chronique axonale idiopathique (CIAP) (10), les propriétés diagnostiques de ces signes ont été estimées. Globalement, cette étude montre que ces signes ont une forte spécificité. Elle est estimée à 84 % pour l'impression de marcher sur du coton ou du sable, 98 % pour l'impression de chaleur ou de froid, 99 % pour l'impression d'être serré dans un étoupe.

Dans d'autres études (4,9), cette symptomatologie est retrouvée chez 21 à 83 % des patients.

2.1.4 Douleurs

Elles correspondent à des douleurs au niveau des extrémités. Elles sont décrites par le patient en des termes de « brûlures, froid douloureux, décharges électriques, impressions d'étoupe, broiement, épingles, piqûres, marcher sur du verre pilé ». Elles sont plus importantes la nuit et lors de l'immobilité.

Dans une étude portant sur le syndrome de Guillain-Barré chez les enfants (8), la sensibilité et la spécificité de la douleur des extrémités dans le tableau de polyradiculonévrite aiguë ont été estimées à 79 % et 44 % respectivement.

Dans une autre étude (10), chez des patients présentant un tableau de CIAP, la douleur possède une sensibilité de 46 % et une spécificité de 94 %. À l'impression d'être serré dans

un étai, qui est une indication de la douleur chez ces patients, correspondent une sensibilité de 18 % et une spécificité de 100 %.

En fonction de l'étiologie, ces douleurs sont retrouvées chez 12 à 75 % des patients, avec un tableau clinique de PNP (4,5)

Chez des enfants ayant un syndrome de Guillain-Barré, la douleur est retrouvée chez 79 % des patients à l'admission, et au cours du suivi ce symptôme est retrouvé chez 100 % des patients (14).

Bouhassira *et al.* (15) ont validé un questionnaire en français (cf. annexe 6) permettant de classer les douleurs neuropathiques par rapport aux douleurs non neuropathiques. Ce questionnaire possède de bonnes propriétés discriminantes. Il est présenté en une version à 10 items et une autre à 7 items, qui possèdent une aire sous la courbe ROC de 92 % et 87 % respectivement.

Symptômes sensitifs négatifs

2.1.5 Perte de sensibilité

La perte de sensibilité correspond à une hypoesthésie ou une anesthésie. Trois recommandations (6,7,11) indiquent la présence, obligatoire ou non, de ce signe clinique dans les formes héréditaires ou les formes inflammatoires des PNP.

Chez des enfants avec un syndrome de Guillain-Barré présentant un tableau de CIAP (8), la sensibilité et la spécificité de ce signe ont été estimées à 37 % et 100 % respectivement.

Chez des patients avec un tableau de CIAP, la sensibilité et la spécificité ont été estimées à 83 % et 84 % respectivement (10).

Dans une étude (5) concernant des patients avec un syndrome anti-Hu, la fréquence de ce symptôme est estimée à 85 %.

Ces signes sont retrouvés dans de très nombreuses autres études, sans toutefois que leur fréquence soit précisée (4,12,13,16).

2.1.6 Ataxie sensitive ou troubles de l'équilibre

Elle s'exprime par des troubles de la marche majorés dans l'obscurité. Deux revues indiquent la nécessité de rechercher ce signe clinique en cas de suspicion d'une PNP (12,13). Sa fréquence varie entre 30 % et 77 % selon les études (5,10,16).

2.1.7 Tremblement

Le tremblement se situe au niveau des membres supérieurs et s'observe dans le maintien d'une attitude ou en fin d'acte. Il serait en rapport avec une atteinte des fibres sensitives de gros diamètre. Chez des patients avec un tableau de PNP axonale chronique idiopathique, sa sensibilité a été estimée à 15 % et sa spécificité à 72 % (16). Dans une étude (5), la fréquence de ce signe a été estimée à 10 % chez des patients avec une neuropathie périphérique.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 1. Recommandations et revues rapportant des symptômes sensitifs					
Auteurs	Maladie cible	Objectifs	Type d'étude	Prédicteurs	
McLeod, 1995 (12) Australie	neuropathie périphérique	recherche étiologique	revue	paresthésies	picotements, fourmillements
					sensation de piqûre
					sensation de brûlure
					douleurs des extrémités
				troubles subjectifs	sensation de marcher sur du coton
					sensation d'étau/bande autour des chevilles et des poignets
				ataxie	instabilité des pieds
					trébuchements
De Jonghe <i>et al.</i> , 1998 (6) Pays-Bas	CMT2, CMT spinal	classification diagnostic de CMT2, CMT spinal	recommandation	atteinte sensitive	pas plus de détails
				tremblement	
Crespi <i>et al.</i> , 1999 (7) Italie	CMT, neuropathies reliées	diagnostic de CMT et neuropathies reliées	recommandation	hypoesthésie superficielle et profonde	
				tremblement	
Léger, 1999 (13) France	PNP chronique	diagnostic d'une PNP chronique	revue	paresthésies	engourdissement
				troubles subjectifs	sensation d'étau autour des chevilles et des poignets
					impression de marcher sur du coton
				ataxie	
Berger <i>et al.</i> , 2003 (11) États-Unis	PRNC	diagnostic et traitement de PRNC	recommandation	atteinte de la sensibilité véhiculée par les fibres de gros diamètre	

CMT : maladie de Charcot-Marie-Tooth ; PRNC : polyradiculonévrite chronique.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 2. Recommandations et revues rapportant des symptômes moteurs

Auteurs	Maladie cible	Objectifs	Type d'étude	Prédicteurs
McLeod, 1995 (12) Australie	neuropathie périphérique	recherche étiologique	revue	faiblesse, surtout distale initialement
De Jonghe et al., 1998 (6) Pays-Bas	CMT2, CMT spinal	classification diagnostic CMT2, CMT spinal	recommandation	amyotrophie faiblesse distale et symétrique au niveau des membres inférieurs initialement hypertrophie nerveuse arthrogrypose pieds creux orteils en griffe scoliose
Crespi <i>et al.</i> , 1999 (7) Italie	CMT1 et neuropathies reliées	diagnostic CMT1 et neuropathies reliées	recommandation	amyotrophie faiblesse distale et symétrique au niveau des membres inférieurs initialement hypertrophie nerveuse arthrogrypose pieds creux orteils en griffe scoliose
Léger, 1999 (13) France	polyneuropathie chronique	diagnostic d'une polyneuropathie chronique	revue	signes moteurs (faiblesse de début distal)
Berger <i>et al.</i> , 2003 (11) États-Unis	PRNC	diagnostic et traitement PRNC	recommandation	Faiblesse distale, symétrique et proximale évoluant depuis plus de 2 mois

CMT : maladie de Charcot-Marie-Tooth ; PRNC : polyradiculonévrite chronique.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 3. Études permettant d'estimer la sensibilité et la spécificité des symptômes sensitifs

Auteurs	Maladie cible	Test de référence	Cas	Témoins	Type d'étude	Prédicteurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Teunissen <i>et al.</i> , 1997 (16) Pays-Bas	CIAP	clinique dosage CK EMG	48	47	cas témoin	début sensitif	60	85
						signes sensitifs aux mains	44	47
						signes sensitifs aux jambes	96	11
						réflexe bicipital absent	15	74
						réflexe tricipital absent	29	55
						réflexe rotulien absent	46	47
						réflexe achilléen absent	75	11
						signe de Romberg + tremblement	60 15	40 72
Paradiso <i>et al.</i> , 1999 (8) Argentine	AIDP	clinique EMG	43	18	cohorte rétrospective	douleur	79	44
						paresthésies	58	100
						perte sensibilité	37	100
Vrancken <i>et al.</i> , 2002 (10) Pays-Bas	CIAP	clinique EMG	127	108	cohorte prospective	paresthésies	64	86
						douleurs	46	94
						insensibilité/sensation de coton ou de brûlure	83	84
						impression de chaleur, de froid	21	98
						impression d'être serré dans un étai	18	99

AIDP : polyradiculonévrite aiguë ; CIAP : polyneuropathie chronique axonale idiopathique ; EMG : électromyographie ; CK : créatine kinase.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 4. Études permettant d'estimer la sensibilité et la spécificité des symptômes moteurs								
Auteurs	Maladie cible	Test de référence	Cas	Témoins	Type d'étude	Prédicteurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Teunissen <i>et al.</i> , 1997 (16) Pays-Bas	PRNC	clinique dosage CK EMG	48	47	cas témoin	début moteur	40	15
						faiblesse des mains	25	47
						faiblesse des jambes	75	15
						amyotrophie des bras	29	47
						amyotrophie des jambes	44	23
						pieds creux	13	43
						orteils en griffe	13	70
						cyphoscoliose	2	53
						fasciculations	31	51
Paradiso <i>et al.</i> , 1999 (8) Argentine	AIDP	clinique EMG	43	18	cohorte rétrospective	faiblesse surtout distale	33	22
						faiblesse surtout proximale	26	100
						faiblesse diffuse	42	78
Vrancken <i>et al.</i> , 2002 (10) Pays-Bas	PRNC	clinique EMG	12 7	108	cohorte prospective	crampes	54	75
						faiblesse	62	91
						amyotrophie	22	95

AIDP : polyradiculonévrite aiguë ; PRNC : polyradiculonévrite chronique ; EMG : électromyographie ; CK : créatine kinase.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 5. Études permettant d'estimer la fréquence des symptômes sensitifs						
Auteurs	Maladie cible	Test diagnostic	Cas	Type d'étude	Prédicteurs	Fr (%)
Nguyen <i>et al.</i> , 1999 (14) Canada	syndrome de Guillain-Barré	présence douleur chez les enfants	29 enfants (9 mois à 5 ans)	étude cohorte rétrospective	douleur comme symptôme initial	79
					lombalgies	83
					raideur méningée	38
					céphalées	24
					dysesthésies douloureuses aux extrémités	3
					douleur pendant l'évolution de la maladie	100
Busby et Donaghy, 2003 (4) Royaume-Uni	sous-classification PRNC	clinique, EMG	102 patients (8-77 ans)	étude cohorte rétrospective	fourmillements	59
					dysesthésies	21
					douleurs	12
					tableau symétrique	72
					tableau asymétrique/multifocal	18
Camdessan ché <i>et al.</i> , 2002 (5) France	neuropathie périphérique paranéoplasique	clinique, EMG	20 patients Ac anti-Hu positifs (42-80 ans)	étude cohorte rétrospective	hypoesthésie	85
					paresthésies	80
					douleur	75
					diminution ou abolition des ROT	90
					ataxie sensitive	30
					tremblement postural	10
					tableau symétrique	65
tableau asymétrique	25					
tableau multifocal	10					

PRNC : polyradiculonévrite chronique ; ROT : reflexe ostéo-tendineux ; EMG : électromyographie, Fr : fréquence.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 6. Études permettant d'estimer la fréquence des symptômes moteurs

Auteurs	Maladie cible	Test diagnostic	Cas	Type d'étude	Prédicteurs	Fr (%)
Camdessanché <i>et al.</i> , 2002 (5) France	neuropathie périphérique paranéoplasique	clinique, EMG	20 patients Ac anti-Hu positifs (42-80 ans)	étude de cohorte rétrospective	amyotrophie	15
					fasciculations	5
					atteinte motrice distale	30
					tableau symétrique	65
					tableau asymétrique	25
					tableau multifocal	10
Busby et Donaghy, 2003 (4) Royaume-Uni	sous-classification PRNC	clinique, EMG	102 patients (8-77 ans)	étude de cohorte rétrospective	tableau purement moteur	19
					tableau sensitivo-moteur	74
					faiblesse musculaire surtout distale	60
					faiblesse musculaire surtout proximale	16
					faiblesse musculaire globale	28
					faiblesse musculaire, atteinte préférentielle des membres inférieurs	45
					faiblesse musculaire, atteinte des membres supérieurs	15
					faiblesse musculaire, atteinte des membres supérieurs et inférieurs	34
					crampes	9
					tableau symétrique	72
tableau asymétrique/multifocal	18					
Johannsen <i>et al.</i> , 2001 (9) Danemark	polyneuropathie chronique	clinique, EMG	198 patients (18-70 ans)	cohorte prospective	faiblesse bilatérale et distale	na
					crampes de façon bilatérale et distale	na

2.2 Sémiologie clinique motrice

Symptômes moteurs positifs

2.2.1 Crampes

Il s'agit des crampes qui sont de survenue brutale dans un muscle ou un groupe de muscles et qui associent une douleur et une contraction musculaire soudaine, involontaire et transitoire, plus ou moins calmées par l'étirement.

Dans une étude (10) réalisée avec des patients présentant un tableau de PNP axonale chronique idiopathique, la sensibilité de ce signe a été estimée à 54 % et la spécificité à 75 %. Dans une deuxième étude (4), la fréquence était estimée à 9 % chez des patients avec un tableau de PRNC.

2.2.2 Fasciculations

Les fasciculations sont ressenties comme des impressions de vermiculation sous-cutanée. La manifestation la plus intense est la myokimie, perçue comme une ondulation musculaire spontanée.

Dans une étude (16) réalisée avec des patients avec des tableaux de PNP axonale chronique idiopathique, la sensibilité de ce signe a été estimée à 31 % et la spécificité à 51 %. Dans une autre étude (5), chez des patients avec un tableau de PNP paranéoplasique, la fréquence était de 5 %.

Symptômes moteurs négatifs

Ces signes sont rapportés de façon constante dans les études, sans qu'une fréquence soit toujours estimée (6,7,9,11-13).

2.2.3 Faiblesse musculaire

La faiblesse musculaire est surtout distale. Elle peut s'exprimer s'il s'agit d'une atteinte distale au niveau des membres inférieurs sous la forme de difficultés à marcher sur un sol accidenté, des trébuchements, une instabilité à la marche avec un steppage, des entorses ou des chutes à répétition, nécessitant le port de chaussures montantes ou de bottines pour assurer une stabilité au niveau de la cheville. Un déficit proximal au niveau des membres inférieurs peut être rapporté comme une difficulté à se lever d'un siège profond, d'un siège automobile, une difficulté à monter ou descendre les escaliers, des difficultés à se relever de la position accroupie. Un déficit moteur proximal au niveau des membres supérieurs peut consister en des difficultés à lever les bras pour prendre des objets sur une étagère en hauteur, des difficultés à se raser, à s'attacher ou se peigner les cheveux, à se brosser les dents. En dernier, un déficit distal au niveau des membres supérieurs peut être rapporté par le patient sous la forme de difficultés à ouvrir la portière de la voiture, à tourner une clef, à boutonner ou déboutonner, à décapsuler, à ramasser des pièces de monnaie (17).

Dans une étude (8), qui a recruté des enfants avec un syndrome de Guillain-Barré, parmi ceux qui présentaient un tableau de polyradiculonévrite aiguë, la sensibilité et la spécificité ont été estimées respectivement à 33 % et 22 % pour les faiblesses distales, 26 % et 100 % pour les faiblesses proximales, 42 % et 78 % pour les faiblesses diffuses.

Dans une étude réalisée avec des patients adultes présentant un tableau de CIAP, la sensibilité de ce signe a été estimée à 62 % et sa spécificité à 91 % (10).

Dans d'autres études (4,5) réalisées chez l'adulte, la fréquence de ce signe varie entre 15 % et 60 % en fonction des études.

2.2.4 Amyotrophie

Un autre signe moteur négatif est l'amyotrophie. Chez des patients adultes présentant un tableau de CIAP, la sensibilité de ce signe a été estimée à 22 % et la spécificité à 95 % (10).

Dans une autre étude (16) chez des adultes avec un tableau de CIAP, la sensibilité et la spécificité sont estimées respectivement à 29 % et 47 % pour l'amyotrophie des bras et à 44 % et 23 % pour l'amyotrophie des jambes.

Dans une étude (5) réalisée avec des patients qui présentaient un tableau de PNP paranéoplasiques, la fréquence de ce signe a été estimée à 15 %.

Commentaires de la littérature

L'interprétation et l'extrapolation de ces résultats doivent prendre en compte les biais potentiels suivants, qui ont été identifiés par l'analyse critique de ces études.

Dans l'ensemble de ces études, les patients étaient recrutés en milieu hospitalo-universitaire et suivis par des neurologues. Ce mécanisme de recrutement entraîne un potentiel biais de sélection, car ce sont probablement les patients les plus graves qui sont rencontrés dans ces centres. Chez ces patients, on peut penser que les différents signes sont exacerbés. Aussi, on a probablement une surestimation de la sensibilité et de la fréquence des différents signes.

Lorsque la méthodologie de l'étude le permettait (présence d'un groupe témoin), la spécificité de différents signes a été estimée. L'estimation de la spécificité dépend de la nature du groupe témoin. Si le groupe témoin est issu de la population générale et que la distribution du signe est faible, alors on observe une surestimation de la spécificité. Ce phénomène a pu se produire dans les estimations de la spécificité avec l'étude de Vrancken *et al.* (10).

Les malades ont été déterminés par un *gold standard* imparfait (en général examen clinique et électromyographie). L'utilisation d'un *gold standard* imparfait entraîne un biais de classification non différentiel. On observe dans ces conditions une sous-estimation de la sensibilité et de la spécificité.

Les échantillons dans les études étant faibles, la distribution des différents signes en fonction de l'âge n'a pas été estimée. Ce qui limite la généralisabilité des résultats.

2.3 Sémiologie clinique du système nerveux végétatif

Des atteintes du système nerveux végétatif ont été rapportées lors de NP. Les NP dysautonomiques sont associées à des troubles du système immunitaire, notamment des phénomènes d'auto-immunités dirigés contre les structures nerveuses. La NP dysautonomique est une complication fréquente du diabète de type 1 ou 2. Elle concernerait 20 à 70 % des deux millions de diabétiques diagnostiqués (18). Il existe des formes non diabétiques rencontrées dans les NP auto-immunes, les NP paranéoplasiques, le syndrome de Guillain Barré, les NP amyloïdes.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier deux revues (12,13) et deux études (5,8), qui rapportent la sémiologie clinique autonome. Ces données sont décrites dans les tableaux 8 et 9.

Deux revues (12,13) rapportent que l'hypotension orthostatique, la diarrhée et la sécheresse cutanée sont des signes qui peuvent être en faveur d'une neuropathie autonome.

Une étude rétrospective (5) qui traite d'une série de 20 patients avec une NP paranéoplasique rapporte 5 % à 10 % d'instabilité tensionnelle, 2,5 à 5 % de constipation et d'occlusion intestinale ou de rétention urinaire.

Dans une autre étude, qui traite du syndrome de Guillain-Barré chez les enfants, on retrouve chez 22 % à 35 % des patients une atteinte du système végétatif, avec 6 % à 9 % de troubles urinaires, 12 % d'hypertension artérielle, 5 % à 17 % d'anomalies de la sudation, 5 % de tachycardie sinusale et 5 % de bradyarythmie (8).

Compte tenu du faible nombre d'articles qui rapportent ces signes, le groupe de travail a repris les recommandations élaborées par l'Alfédiem en 1997 sur les neuropathies autonomes chez le diabétique (18).

D'après ce document, les dysautonomies cardio-vasculaires sont parmi les premières manifestations dysautonomiques du patient diabétique avec notamment la NP autonome cardio-vasculaire (NAC). La NAC peut avoir une expression clinique patente, mais elle est plus souvent infraclinique.

Les signes en faveur d'une NAC avec expression clinique patente sont :

- une hypotension orthostatique avec des malaises lors des changements de position ;
- une tachycardie permanente (discuté) ;
- un œdème des membres inférieurs ;
- à l'électrocardiogramme : allongement du segment QT, arythmie ventriculaire.

La NAC infraclinique est mise en évidence par des épreuves standardisées (cf. tests dysautonomiques) qui permettent d'explorer les variations de la fréquence cardiaque dans les conditions de repos et dans des conditions dynamiques.

Les signes en faveur d'une neuropathie autonome du tractus digestif sont :

Au niveau du tractus digestif supérieur :

- œsophage : dysphagie, brûlure rétrosternale, reflux gastro-œsophagien ;
- estomac : gastroparésie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, ballonnements, distensions abdominales, sensation de satiété précoce ;
- chez le patient diabétique, le déséquilibre glycémique qui évoque l'existence d'une gastroparésie associe des hypoglycémies postprandiales immédiates, des hyperglycémies à distance des repas.

Au niveau du tractus digestif inférieur :

- diarrhée motrice impérieuse postprandiale, constipation.

Les signes en faveur d'une neuropathie autonome vésicale sont :

- vessie hypoactive (trouble de la perception du besoin d'uriner, dysurie, rétention urinaire chronique) ;
- vessie hyperactive (besoin impérieux, mictions impérieuses avec fuites).

Les signes en faveur d'une neuropathie autonome génitale sont :

Chez la femme :

- baisse des sécrétions vaginales, anorgasmie.

Chez l'homme :

- éjaculation rétrograde, troubles de l'érection.

Les anomalies de la motricité pupillaire se traduisent par un défaut d'adaptation à l'obscurité ou à la lumière.

Les atteintes du système sudoral sont l'anhidrose (surtout au niveau des extrémités des membres inférieurs, avec une sécheresse cutanée, des anomalies vasomotrices) et l'hyperhidrose (sueurs diffuses).

Tests dysautonomiques

La mise en évidence de certains signes cliniques autonomes peut être objectivée par les tests dysautonomiques. Ces tests mesurent la réponse d'un organe après activation d'un arc réflexe (19).

Ils sont de réalisation simple, au lit du malade ou en ambulatoire. Ils sont indiqués notamment lorsqu'il est suspecté une atteinte du système nerveux autonome comme dans un diabète (18-20).

Les recommandations de l'American Diabetes Association réalisées en collaboration avec l'American Academy of Neurology (19) rapportent que les tests dysautonomiques peuvent permettre de :

- suspecter une neuropathie autonome ;
- suivre l'évolution d'une neuropathie autonome.

Les recommandations de l'Alfédiam (18) et celles de l'American Diabetes Association (19) attirent également l'attention sur les précautions à prendre lors de la réalisation et de l'interprétation des ces tests. Les tests doivent être réalisés dans les conditions rigoureuses, au repos depuis au moins 30 minutes en décubitus, à distance de la consommation de café ou de tabac et de stress ou d'un effort physique récent. Leurs résultats peuvent être altérés par une valvulopathie avec insuffisance cardiaque, une fièvre, une anémie, une pathologie respiratoire ou une insuffisance coronaire sévère, et aussi par tout médicament susceptible de modifier la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

2.3.1 La recherche d'une hypotension orthostatique

La pression artérielle est mesurée après 10 minutes de décubitus et toutes les minutes pendant les 5 minutes après le lever. On définit l'hypotension orthostatique par une chute de la pression systolique d'au moins 20 mmHg et/ou par une chute de la pression diastolique d'au moins 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le changement de position lors d'un lever actif ou d'un test sur table basculante (inclinaison d'au moins 60° par rapport à l'horizontale) (21).

2.3.2 L'épreuve de la respiration profonde

Le médecin demande au patient de respirer à une fréquence de 6 cycles par minute, qui correspond à la plus forte variabilité de la fréquence cardiaque (FC). La FC maximale est atteinte en inspiration et la FC minimale en expiration, le rapport inspiration/expiration est calculé. La fréquence cardiaque peut être enregistrée avec l'aide d'un cardiographe ou d'un électromyographe, ou de tout appareil permettant l'enregistrement continu simultané de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

2.3.3 L'épreuve de Valsalva

Le patient en position assise expire dans un embout buccal relié à un manomètre et doit maintenir une pression de 40 mmHg pendant 15 secondes. La réponse physiologique au test est complexe et elle comporte quatre phases. L'expiration active est associée à une augmentation de la FC, suivie lors du relâchement d'un ralentissement de la FC. Le rapport de Valsalva (RR max/ RR min) peut être réduit en raison d'une altération du système parasympathique ou sympathique, ou d'une atteinte des barorécepteurs. Cette épreuve doit être évitée en cas de rétinopathie sévère à risque hémorragique et doit être réalisée sous surveillance continue de la pression artérielle.

2.3.4 L'épreuve d'orthostatisme (« *stand test* »)

Le patient se lève de façon active ou on utilise une table basculante (*tilt test*). La FC s'accélère normalement dans les 15 premières secondes puis ralentit et atteint sa valeur minimale vers la 30^e seconde. Le rapport entre la valeur de l'espace RR à la 30^e seconde et la valeur de RR à la 15^e seconde (rapport 30/15) est normalement supérieur à 1,03. En cas de neuropathie autonome, on ne note qu'une augmentation graduelle de la FC.

2.3.5 Épreuve explorant la réponse tensionnelle d'Ewing

La réponse tensionnelle à une contraction isométrique de la main a été standardisée. À l'aide d'un dynamomètre, on détermine la contraction maximale que peut effectuer le patient et on lui demande de soutenir un tiers de l'effort pendant 5 minutes. La pression artérielle est mesurée toutes les minutes, et la pression diastolique doit s'élever de plus de 10 mmHg au cours de l'épreuve.

2.3.6 Test à l'histamine

Il est utilisé chez l'enfant. Il permet d'objectiver une atteinte dysautonomique. Il s'agit d'injecter en sous-cutané 5×10^{-2} ml d'histamine à 1/1000 ; elle n'entraîne pas d'auréole érythémateuse caractéristique.

Propriétés des tests dysautonomiques

L'analyse de la littérature a identifié trois études dont l'objectif était d'évaluer les propriétés diagnostiques des tests dysautonomiques. Deux études ont évalué la reproductibilité de ces tests (22,23). Vespasiani *et al.* (24) ont évalué la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives de ces tests. Le tableau 7 résume les données de ces articles.

► Synthèse

Les signes de suspicion de PNP peuvent être regroupés en deux catégories : les signes d'appels (signes à forte sensibilité et forte fréquence) et les signes à forte spécificité (faible taux de faux positifs).

Symptômes d'appel sensitifs : paresthésie, signes sensitifs aux jambes, réflexe achilléen absent, signe de Romberg positif, diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT), hypoesthésie, douleur.

Symptômes d'appel moteurs : faiblesse musculaire, en particulier faiblesse des jambes.

Par ailleurs, la présence des signes suivants permet de réduire le taux de faux positif.

Signes sensitifs à faibles taux de faux positifs : tremblement, paresthésie, perte de sensibilité, douleur, insensibilité/sensation de coton ou de brûlure, impression de chaleur, de froid, impression d'être serré dans un étai.

Signes moteurs à faibles taux de faux positifs : faiblesse surtout proximale, faiblesse diffuse, orteils en griffe, crampes et amyotrophie.

Les NP peuvent se traduire éventuellement par des symptômes végétatifs (troubles sphinctériens, instabilité tensionnelle et du rythme cardiaque, modifications sudorales et de la trophicité cutanée). Les troubles du système nerveux autonome peuvent être objectivés par les tests dysautonomiques.

► Propositions de recommandations

Les NP peuvent se révéler par :

- des symptômes sensitifs positifs (paresthésies, dysesthésies, troubles sensitifs subjectifs distaux, douleurs) et négatifs (perte de sensibilité, troubles de l'équilibre) ;
- des symptômes moteurs positifs (crampes, fasciculations) et négatifs (faiblesse, amyotrophie, fatigue) ;
- de manière plus atypique par une manifestation dysautonomique ou l'apparition de troubles trophiques ;
- la constatation d'une aréflexie ostéo-tendineuse, d'une hypoesthésie distale ou de pieds creux lors d'un examen clinique systématique.

Les symptômes sensitifs les plus fréquents sont les suivants :

- paresthésies (picotement, fourmillement, sensation de froid, etc. *en l'absence de stimulation*), dysesthésies (par exemple au contact des draps) et hypoesthésies localisées le plus souvent aux membres inférieurs ;
- douleurs souvent à prédominance nocturne, mal calmées par les antalgiques usuels (brûlures, froid douloureux, sensations d'étai, de piqûre ou de marche sur du gravier), parfois réveillés par le contact, notamment au niveau des membres inférieurs ; le questionnaire DN4 (cf. annexe 5) peut être utilisé pour diagnostiquer des douleurs neuropathiques ;
- troubles de l'équilibre majorés par la perte du contrôle visuel.

Parmi ces symptômes, les paresthésies, les douleurs et l'hypoesthésie ont la plus forte sensibilité. En complément, compte tenu de leur spécificité élevée, il est recommandé de rechercher les symptômes suivants : troubles sensitifs subjectifs distaux (tels engourdissement des extrémités ou impression de marcher sur du coton ou du sable, parfois sensation de chaleur ou de brûlure).

Sémiologie clinique motrice :

Le symptôme moteur le plus fréquent est la faiblesse musculaire, en particulier des loges antéro-externes des jambes se traduisant par un steppage.

En complément, compte tenu de leur spécificité élevée orientant vers certaines étiologies, il est recommandé de rechercher :

- une faiblesse proximale ou diffuse, orientant vers une polyradiculonévrite chronique ;
- des pieds creux, des orteils en griffe, orientant vers une neuropathie héréditaire ;
- des crampes musculaires au repos, des fasciculations et plus rarement une amyotrophie distale des membres supérieurs, orientant vers une neuropathie motrice.

La sémiologie peut avoir une composante autonome, avec notamment les signes suivants :

- malaises orthostatiques ou postprandiaux ;
- troubles de la sudation ;

- troubles mictionnels ;
- troubles de l'érection et de l'éjaculation ;
- diarrhée motrice, sensation de plénitude gastrique ;
- symptômes trophiques : le plus spécifique est l'apparition d'une hyperkératose puis d'une ulcération indolore aux points d'appui de la plante des pieds.

Les circonstances de révélation chez l'enfant peuvent être particulières : troubles de l'écriture, chez le nourrisson, hypotonie aréflexique, chez le petit enfant (< 4 ans), retard d'acquisition motrice, pieds plats valgus.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 7. Propriétés diagnostiques des tests dysautonomiques

Auteurs	Maladie	Test de référence	Objectifs	Type d'étude	Test évalué	CV (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP	VPN
Valensi <i>et al.</i> , 1993 (22) France	132 patients diabétiques avec NP modérée		évaluer la reproductibilité des tests dysautonomiques chez des patients diabétiques	avant-après 1 mois entre les 2 mesures	manœuvre de Valsalva test de la respiration lente « <i>Stand test</i> »	9,2 12,6 6,4	-	-	-	-
Vespasiani <i>et al.</i> , 1996 (24) Italie	74 patients diabétiques, âgés de 18 à 65 ans	ECG	évaluer les propriétés diagnostiques des tests dysautonomiques lorsqu'un système informatisé est utilisé pour les mesures	transversal 2 tests par patient dont 1 test avec ECG et 1 test avec système informatisé	manœuvre de Valsalva test de la respiration lente « <i>Stand test</i> »	- - -	0,84 0,73 0,9	0,75 0,94 0,79	0,77 0,84 0,77	0,83 0,89 0,83
Comi <i>et al.</i> , 1986 (23) Italie	30 patients dont 10 non malades, 10 diabétiques sans dysautonomie, 10 diabétiques avec dysautonomie	clinique + ECG pour le diagnostic de la dysautonomie	évaluer la reproductibilité des tests dysautonomiques chez des patients diabétiques sans dysautonomie, des diabétiques avec dysautonomie, des non malades	5 mesures par patient effectuées pendant la même période et répétées pendant 5 jours	manœuvre de Valsalva test de la respiration lente « <i>Stand test</i> »	5 à 12 10 à 25 2 à 5 en fonction des groupes	-	-	-	-

CV : coefficient de variation ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; ECG : électrocardiogramme.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 8. Revue rapportant la sémiologie clinique autonome

Auteurs	Maladie cible	Objectif	Type d'étude	Résultats
McLeod, 1995 (12) Australie	neuropathie périphériques	recherche étiologique neuropathie périphérique	revue	hypotension orthostatique, impuissance, troubles sphinctériens, diarrhée, constipation, sécheresse cutanée ou hypersudation
Léger, 1999 (13) France	polyneuropathie chronique	diagnostic d'une polyneuro-pathie chronique	revue	hypotension orthostatique, diarrhée, sécheresse cutanée.

Tableau 9. Études rapportant la sémiologie clinique autonome

Auteurs	Maladie cible	Test diagnostic	échantillon	Type d'étude	Résultats
Paradiso <i>et al.</i> , 1999 (8) Argentine	AIDP polyradiculo- névrite aiguë	clinique EMG	61 enfants (14 mois- 14 ans)	cas témoin	neuronopathie motrice aiguë : 29 % atteinte système végétatif : 22 % avec 6 % troubles urinaires, 17 % anomalies sudation polyradiculonévrite aiguë : 71 % atteinte système végétatif : 35 % avec 12 % hypertension artérielle, 9 % troubles urinaires, 5 % anomalies sudation, 5 % tachycardie sinusale, 5 % bradyarythmie
Camdessanché <i>et al.</i> , 2002 (5) France	neuropathie périphérique paranéoplasique associée à des Ac anti-Hu	clinique EMG	20 patients avec des Ac positifs (42-80 ans)	étude rétrospective	syndrome dysautonomique : 6/20 patients 10-20 % : instabilité tensionnelle 2,5 à 5 % : constipation, occlusion intestinale, rétention urinaire

2.4 L'examen clinique

Très peu d'études ont évalué l'examen clinique précis qui sert à poser le diagnostic lors de la suspicion d'une NP. La recherche bibliographique n'a permis de retrouver que des revues générales (12,13,17) et une méta-analyse (25) dont l'objectif était d'estimer la prévalence des signes neurologiques chez les patients non atteints de PNP.

La méta-analyse (25) a montré que : chez les patients non malades d'âge < 60 ans, l'absence de réflexe ostéo-tendineux est faible (< 10 %) et la prévalence de la perte de la sensibilité aux vibrations varie entre 0 et 22 %. La perte de sensibilité et la recherche des réflexes ostéo-tendineux sont donc des signes cliniques importants de NP.

La synthèse des revues est présentée ci-dessous.

L'examen clinique doit rechercher et préciser la topographie d'une amyotrophie, de fasciculations.

L'examen clinique comprend :

- les mensurations des membres par rapport à des repères anatomiques peuvent être utiles ;
- la cotation de la force musculaire des quatre membres au niveau distal et proximal, avec la classification du Medical Research Council (MRC)², dont le score varie de 0 à 5, ou à l'aide d'un dynamomètre ;
- la recherche des réflexes ostéo-tendineux (ROT) au niveau achilléen, rotulien, bicipital, tricipital, stylo-radial, cubito-pronateur ;
- l'examen de la sensibilité, qui doit tester la sensibilité à la température, à la douleur, au toucher. (Dans ses recommandations de 2007 chez le patient diabétique, l'International Working Group on the Diabetic Foot (26) recommande d'utiliser un monofilament pour tester la sensibilité au toucher, à la mobilisation des articulations et aux vibrations ; le diapason doit être appliqué jusqu'au gros orteil.) ;
- l'examen du thorax et de la tête, qui ne doit pas être oublié.

Il faut rechercher :

- une allodynie (douleur déclenchée par une stimulation normalement non douloureuse) ;
- une hyperalgésie (réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse) ;
- une hyperpathie (réponse exagérée, parfois explosive, à un stimulus répétitif dont le seuil est augmenté).

L'examen général peut mettre en évidence des déformations squelettiques et articulaires :

- pieds varus équin, en griffe ;
- une cyphoscoliose ;
- des pieds plats valgus chez l'enfant de moins de cinq ans.

Une étude rapporte entre 2 et 57 % de déformations squelettiques, statistiquement plus fréquentes dans les neuropathies héréditaires (6,7).

Il faut aussi rechercher :

- une hypertrophie nerveuse, également plus fréquente dans les neuropathies héréditaires, des lésions cutanées ;
- une arthrite ;
- une sécheresse des muqueuses ;
- une hépatomégalie ;

2. Échelle MRC est présentée en annexe 4.

- une splénomégalie ;
- des adénopathies.

L'examen ophtalmologique peut mettre en évidence une sécheresse conjonctivale, des modifications pupillaires, une cataracte, une atrophie optique, une uvéite (17).

► Propositions de recommandations

En cas de suspicion de NP, l'examen clinique objective la présence de signes de neuropathie, précise leur distribution spatiale et oriente vers une typologie clinique particulière.

Cet examen clinique doit être systématique chez tout sujet porteur d'une affection ou suivant un traitement susceptible d'entraîner une neuropathie périphérique, même si le patient ne se plaint d'aucun signe fonctionnel évocateur.

Afin de rechercher une participation dysautonomique, il est recommandé que l'examen neurologique comprenne également des tests dysautonomiques, en commençant par une épreuve d'orthostatisme avec mesure des pressions artérielles couché puis debout (recherche d'une hypotension orthostatique en tenant compte des facteurs iatrogènes).

En cas de symptômes dysautonomiques ou dans un contexte de NP à risque dysautonomique (NP avec atteinte des petites fibres : diabète, amylose, etc.), on recourt à des tests plus sensibles, dont la réalisation requiert un enregistrement ECG (un appareil à ENMG peut également être utilisé) :

- examen de la variation de la fréquence cardiaque au cours d'une épreuve de respiration profonde ;
- épreuve d'orthostatisme avec mesure de la variation de la fréquence cardiaque (rapport 30/15) ;
- épreuve de Valsalva avec mesure de la variation de la fréquence cardiaque.

Deux tests anormaux sont requis pour valider l'existence d'une dysautonomie. L'interprétation est fonction de l'âge et des traitements concomitants (par ex. bêtabloquants).

2.5 La recherche étiologique de première intention d'un point de vue interrogatoire et anamnèse

Une recherche étiologique de première intention est réalisée par l'interrogatoire et l'anamnèse. Les examens complémentaires se déduisent ensuite directement de l'anamnèse.

Interrogatoire et anamnèse

Dans une revue décrivant les dix étapes nécessaires pour réaliser le diagnostic d'une NP, Dyck *et al.* (27) soulignent l'importance de retracer l'histoire neurologique et le mode évolutif à l'interrogatoire, le rythme d'apparition puis d'évolution ultérieure, de rechercher les antécédents familiaux similaires et de vérifier s'il y a des associations possibles avec des maladies antérieures ou en cours.

McLeod (12) propose de rechercher des infections récentes des voies respiratoires supérieures, les autres infections, la prise d'alcool, de médicaments, de drogues, le suivi d'un régime alimentaire particulier, l'exposition à des toxiques industriels ou environnementaux, une histoire familiale, les symptômes d'une maladie systémique. Il note

également la vitesse de la maladie – début aigu, subaigu ou progressif – et l'évolution – rapide ou lente, avec une évolution progressive, en marches d'escalier ou par poussées.

Léger (13) rapporte l'importance du type et de la localisation du premier symptôme, le profil évolutif, la notion d'une histoire familiale, l'exposition à des toxiques environnementaux et industriels, la consommation alcoolique, la prise de médicaments, de drogues, la présence d'une maladie systémique ou de signes en faveur de celle-ci.

Dans une autre étude comparative, non randomisée (10), qui avait inclus des patients avec une CIAP, l'interrogatoire comportait les facteurs suivants : les antécédents médicaux généraux, les prises médicamenteuses, l'exposition à des substances toxiques, l'existence d'un tableau de NP au niveau familial.

Dans une autre étude prospective (9), 198 patients avec des symptômes évocateurs d'une NP chronique étaient évalués pour identifier les comorbidités associées à une NP chronique. Parmi les 147 patients (74 %) avec un diagnostic confirmé de NP, 37 NP (25 %) étaient idiopathiques, 37 (25 %) étaient d'origine diabétique, 28 (19 %) étaient d'origine alcoolique et 7 (5 %) étaient induites par la prise médicamenteuse.

Dans une étude très récente comparative non randomisée (28) concernant les CIAP, les auteurs ont observé une association statistiquement significative avec l'exposition à des toxiques dans l'environnement (insecticides, solvants organiques, plomb) ($p = 0,01$) et la consommation d'alcool ($p = 0,007$). L'association était non significative avec les facteurs suivants : l'âge, la chronologie et la vitesse de progression du tableau, des antécédents familiaux identiques, une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline, une hyperlipidémie, un déficit en vitamine C ou E.

Deux recommandations ont été élaborées pour la prise en charge des NP héréditaires ou maladie de Charcot-Marie-Tooth et neuropathies associées (6,7). Ces recommandations indiquent qu'il est important de retracer l'histoire familiale pour déterminer le mode d'hérédité, qui peut être autosomique dominant (29), lié à l'X, autosomique récessif ou sporadique (30). Il faut également déterminer l'âge de début des symptômes, le mode évolutif.

Médicaments

La plupart des NP médicamenteuses sont subaiguës. Elles peuvent être dose-dépendantes et s'installer en quelques semaines ou quelques mois ou immuno-allergiques et survenir en quelques jours. De nombreux médicaments sont reconnus comme toxiques pour le nerf périphérique, mais les mécanismes physiopathologiques et l'incidence exacte de ces neuropathies reste mal connue. Les données actuelles reposent sur un petit nombre d'études épidémiologiques d'interprétation difficile et sur des données bibliographiques issues d'études prospectives chez des patients exposés à un médicament neurotoxique (31,32).

2.5.1 Médicaments avec une NP rapportée comme effet secondaire dans les RCP

La revue de la littérature a identifié un ouvrage de référence (1) et une revue récente (20) qui donnent les principaux médicaments susceptibles de causer une NP. Les principes actifs les plus souvent rapportés sont résumés dans le tableau 10.

Nom de classe	Dénomination commune internationale (DCI)
Antimitotiques	Vincristine, cisplatine, vinblastine, doxorubicine, taxoïdes
Antibiotiques	Isoniazide, métronidazole, éthambutol, nitrofurantoïne, colistine
Antiviraux	Analogues nucléosidiques (ex. didanosine, zalcitabine, stavudine), interféron alpha, ténofovir
Antiarythmiques	Amiodarone
Antirhumatismaux	Sels d'or, D-pénicillamine, colchicine
Immunosuppresseurs	Ciclosporine
Hématologie	Thalidomide, bortézomib
Antipsychotiques	Lithium
Antiépileptiques	Phénytoïne
Antilépreux	Dapsone
Antituberculeux	Isoniazide
Autres	Almitrine, vitamine B6 en excès, cimétidine, disulfiram, infliximab, miglustat, montélukast, statines

2.5.2 Médicaments avec une NP rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance

À titre informatif, une réactualisation des données concernant les neuropathies médicamenteuses a été effectuée à la demande de la HAS à partir de la Banque nationale française de pharmacovigilance, sur une période allant de 1995 à 2005 (rapport neuropathies médicamenteuses, 2005). La relation entre l'apparition d'une neuropathie et un médicament est basée sur l'analyse de l'imputabilité selon la méthode française (33). Cette méthode est fondée sur la détermination d'une imputabilité intrinsèque, fonction des critères chronologiques et sémiologiques de la notification, et d'une imputabilité extrinsèque qui correspond à l'état des connaissances bibliographiques sur l'effet indésirable.

Les classes de médicaments les plus fréquemment rapportés dans la survenue de neuropathies sont par ordre décroissant : les anti-infectieux (43,6 %), les antinéoplasiques et immunomodulateurs (15,9 %), les médicaments du système cardio-vasculaire (14,8 %), les médicaments du système nerveux central (7,9 %) et les médicaments des voies digestives et du métabolisme (4,8 %).

Parmi les anti-infectieux, les antirétroviraux sont très souvent décrits dans la survenue de neuropathies : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse représentent 19,6 % de l'ensemble des médicaments impliqués, les antiprotéases sont citées dans 6,8 % des cas et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans 2,0 % des cas (figure 1).

Parmi les antinéoplasiques et immunomodulateurs, les immunosuppresseurs et les agents alcaloïdes sont les sous-classes les plus fréquemment citées (figure 2).

Dans la majorité des cas, l'imputabilité était faible. Le critère chronologique de l'imputabilité était souvent difficile à apprécier : la neuropathie s'installe de façon progressive au bout de plusieurs mois. L'évaluation des critères sémiologiques était aussi délicate, car les médicaments les plus souvent imputés (antiviraux, anticancéreux, etc.) sont indiqués dans le traitement de pathologies elles-mêmes responsable de neuropathies.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

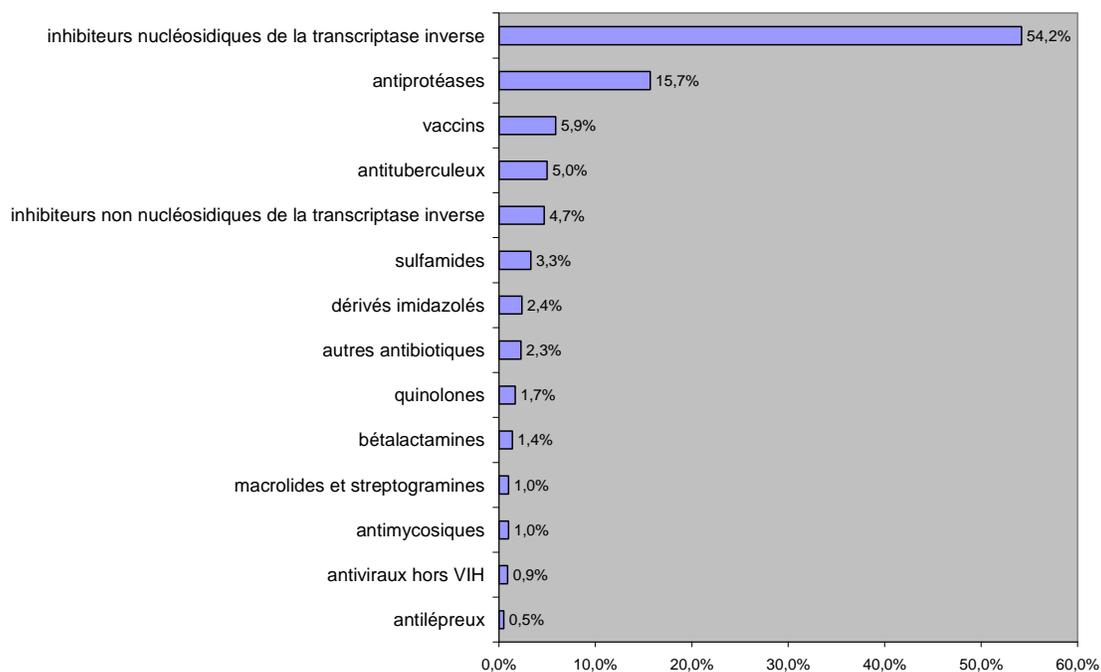


Figure 1 : Répartition des anti-infectieux par sous-classes ATC³ (%)

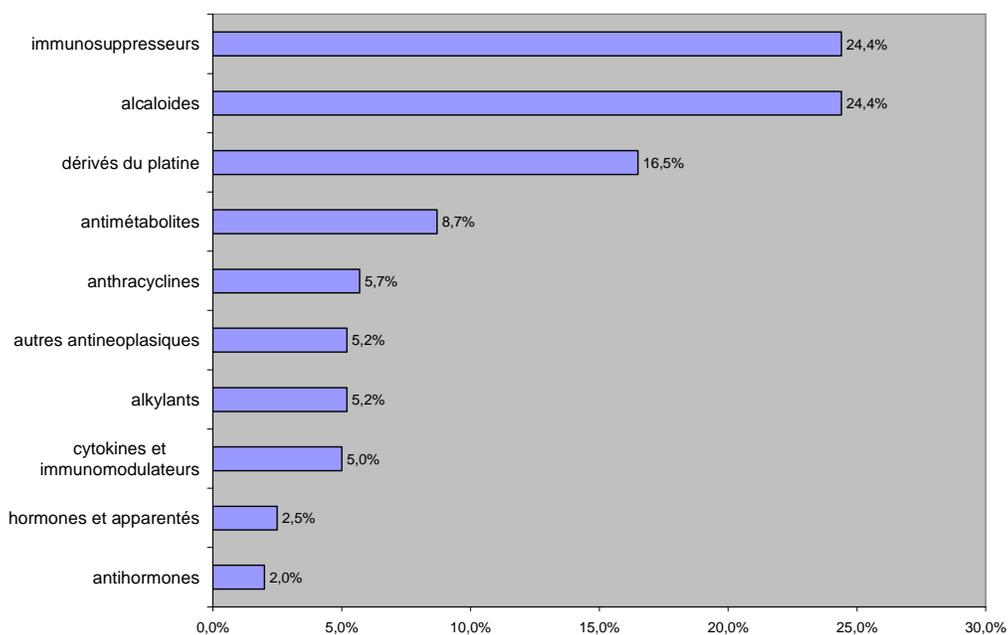


Figure 2 : Répartition des antinéoplasiques et immuno-modulateurs par sous-classes ATC (%)

³ ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)

Alcool

Ces effets ne sont observés que chez des consommateurs de quantités élevées, nettement supérieures à 40 g par jour (34).

La prévalence de NP chez les patients alcooliques est hétérogène. Dans une étude réalisée en Italie dans les cabinets de médecins généralistes, chez des patients de plus de 55 ans, Beghi et Monticelli (35) ont estimé à 12,5 % la prévalence de NP chez les patients alcooliques.

Dans une autre étude, réalisée en Allemagne (36) sur un échantillon de 241 patients (64 femmes de moyenne d'âge \pm déviation standard $43,8 \pm 8,8$ ans et 177 hommes de moyenne d'âge \pm déviation standard $41,0 \pm 8,7$ ans), la prévalence des NP a été estimée à 29,6 % chez les alcooliques chroniques, 29,9 % chez les consommateurs fréquents, et 11,3 % chez les consommateurs épisodiques.

Toxiques

Les agents toxiques (métaux lourds, agents industriels, toxiques environnementaux) peuvent entraîner des neuropathies périphériques. Dans certaines circonstances, la neuropathie toxique peut être due à une absorption volontaire (toxicomanie ou tentative de suicide) ou involontaire (contexte criminel ou professionnel).

L'analyse de la littérature a permis d'identifier un ouvrage de référence (37), une revue récente sur les polyneuropathies (20) et une conférence de consensus (38) dont certains chapitres traitent de ce thème.

Le tableau 11 résume les résultats de cette analyse.

Classe des Toxiques	Nature du toxique	Signes cliniques prédominant
Métaux	Plomb	NP motrice (extenseurs membres supérieurs), douleurs abdominales, anémie, fatigue
	Arsenic	NP sensitive et motrice douloureuse
	Thallium	NP sensitive et motrice douloureuse Alopécie, nausées et vomissements
	Mercure	NP sensitive, tremblements, troubles de l'audition et de la parole
Toxiques industriels	Organophosphorés	NP sensitive et motrice douloureuse
	Trichloroéthylène	
	Hexacarbones	Dégénérescence axonale distale sévère et bloc de conduction distal des nerfs des membres inférieurs et supérieurs à l'EMG
	Acrylamide	NP sensitive distale sans paresthésie puis motrice, sueur profuse

Contexte familial

En présence d'un cas sporadique de neuropathie d'origine indéterminée, il faut penser à la possibilité d'une neuropathie héréditaire.

Cette hypothèse peut être évoquée s'il y a un faisceau d'arguments :

- troubles de la marche dans l'enfance, retard d'acquisition motrice, difficulté en sport (20) ;
- ENMG compatible ;
- pieds creux ;
- peu de symptômes sensitifs.

La prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales ne peuvent être faites que dans l'intérêt des patients (article L.145-15.1 du Code de la santé publique).

Il convient d'informer le patient qu'une forme héréditaire de neuropathie est suspectée. Le patient doit être informé de la portée des examens.

S'il faut réaliser l'examen chez les autres membres de la famille du patient, il appartient au patient, sur les conseils du médecin prescripteur, d'obtenir le consentement de chacun d'entre eux.

Un examen clinique et électrophysiologique peut être réalisé chez les membres de la famille qui le souhaitent. L'examen électrophysiologique est représenté par une vitesse de conduction nerveuse (VCN) motrice et une VCN sensitive.

S'il s'agit d'une forme infraclinique chez les membres de la famille et qu'il n'y a pas de bénéfice à attendre de la prise en charge, le mineur de moins de 18 ans doit arriver à sa majorité pour faire réaliser le diagnostic.

Pour certaines pathologies, un diagnostic présymptomatique permet de mieux suivre et mieux traiter le patient. En l'absence de thérapeutique, le diagnostic présymptomatique ne se conçoit que chez l'adulte souhaitant connaître son statut.

La prescription du test doit être faite, dans le cadre d'une prise en charge globale, par une équipe pluridisciplinaire.

Devant une suspicion ou une confirmation de NP héréditaire, le patient peut ensuite être adressé au centre de référence pour la maladie.

► **Synthèse**

L'interrogatoire et l'anamnèse doivent permettre de préciser les antécédents personnels et familiaux, la prise de médicaments, la consommation d'alcool.

Malgré les limites méthodologiques de l'analyse des notifications spontanées, les données de pharmacovigilance sont concordantes avec celles qui sont décrites dans la littérature. Les médicaments les plus souvent associés aux NP sont les anticancéreux et les antirétroviraux.

En cas d'alcoolisation chronique, l'alcool peut être mis en avant comme cause de polyneuropathie. Il ne faut cependant pas négliger de rechercher les autres causes et l'exposition éventuelle à des toxiques environnementaux.

L'évaluation de la consommation déclarée d'alcool (CDA), exprimée en nombre de « verres standard » du commerce contenant 10 grammes d'alcool, permet d'identifier les patients à risque. L'utilisation d'un questionnaire validé et standardisé permet de faciliter le diagnostic. Le groupe de travail préconise l'utilisation du questionnaire DETA (annexe 5). Un score supérieur ou égal à 2 pour ce questionnaire est en faveur d'un usage nocif ou d'une alcoolodépendance (39).

► **Propositions de recommandations**

Il est recommandé que l'interrogatoire comprenne des questions sur :

- l'existence d'un diabète en cours de traitement, son équilibre, ses complications et son ancienneté ;

- la consommation déclarée d'alcool (CDA)⁴ : recherche d'une consommation régulière et excessive d'alcool (> 30 g/j⁵ c'est-à-dire d'après l'OMS 3 verres/j pour un homme et 2 verres/j pour une femme), notamment dans un contexte de troubles nutritionnels (alcoolocarentiel). Pour faciliter le diagnostic de consommation problématique d'alcool, il est recommandé d'utiliser un questionnaire validé⁶ ;
- une éventuelle affection en cours de traitement et notamment la prise de médicaments, afin d'identifier les produits potentiellement neurotoxiques (vincristine, cisplatine, vinblastine, doxyrobutine, isoniazide, métronidazole, éthambutol, nitrofurantoïne, colistine, dapsonne, traitement antipaludéen, traitements antirétroviraux, etc.) (cf. *annexe 3*) ; il est recommandé en cas d'incertitude de se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- des éventuels antécédents familiaux de neuropathie ;
- un syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ;
- une maladie systémique ;
- un cancer, une hémopathie ;
- une hypothyroïdie ;
- une insuffisance rénale chronique ;
- une hépatite ou une situation à risque ;
- une exposition passée ou actuelle à des agents neurotoxiques soit dans l'environnement soit dans l'alimentation (plomb⁷, mercure⁸, polyacrylamide⁹, etc.) ;
- la notion de séjours prolongés en pays tropicaux (lèpre, maladie de Chagas, etc.)

⁴ La CDA est évaluée en nombre de « verres standard » ou UIA (unité internationale d'alcool) contenant 10 g d'alcool pur.

⁵ 10 grammes d'alcool = 1 verre de vin (à 12° - 10 cl) = 1 verre de pastis (à 45° - 2,5 cl) = 1 verre de whisky (à 45° - 2,5 cl) = 1 verre de champagne (à 12° - 10 cl) = 1 apéritif (à 18° - 7 cl) = 1 verre de bière (à 5° - 25 cl).

⁶ Le questionnaire DETA (cf. *annexe 4*) est un instrument validé et standardisé qui permet d'évaluer la consommation alcoolique du patient. Un score supérieur ou égal à 2 avec ce questionnaire est en faveur d'un usage nocif ou d'une alcoolodépendance

(cf. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Orientation diagnostique et prise en charge, au décours d'une intoxication éthylique aiguë, des patients admis aux urgences des établissements de soins. Paris : Anaes 2001).

⁷ cf. éléments de repérage des patients à risque de saturnisme in Société française de pédiatrie et Société française de santé publique, avec la participation de l'Anaes. Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte. Prévention et prise en charge médico-sociale. Conférence de consensus. Paris : Anaes 2003

⁸ Notamment pour la consommation des poissons de rivière dans certaines régions françaises telles que la Guyane (prospection aurifère).

⁹ Cf. liste de neurotoxiques potentiels dans le cadre du travail en *annexe 5*.

Tableau 12. Interrogatoire et anamnèse

Auteurs	Type d'étude	Objectifs	Population	Résultats
Léger, 1999 (13) France	Revue	Diagnostic d'une PNP chronique		Interrogatoire : type et localisation des 1 ^{ers} symptômes, profil évolutif, histoire familiale, exposition à des produits toxiques, environnementaux et industriels, alcool, médicaments, drogues, maladie systémique connue ou présence de signes en faveur
De Jonghe <i>et al.</i> , 1998 (6)	Recommandations	Classification et diagnostic CMT2, CMT de forme spinale		Histoire familiale AD, AR ou liée à l'X, début habituellement avant l'âge de 20 ans
Vrancken <i>et al.</i> , 2002 (10) Pays-Bas	Étude comparative non randomisée bien menée	Influence de l'âge et de la durée d'évolution sur la sévérité du tableau de CIAP	127 patients CIAP (40-89 ans) 108 contrôles sains	Histoire médicale, traitement médicamenteux en cours, exposition à des substances toxiques, antécédents familiaux
McLeod, 1995 (12) Australie	Revue	Recherche étiologique neuropathie périphérique		Interrogatoire : infections récentes des voies respiratoires supérieures ou autres infections, alcool, drogues, toxiques, médicaments, exposition à des toxiques industriels et environnementaux, histoire familiale, symptômes de maladie systémique, apparition (sub) aiguë, progressive, évolution en poussées ou d'un seul tenant, rapide ou progressive
Johannsen <i>et al.</i> , 2001 (9) Danemark	Série de cas	Évaluation des patients avec symptômes évocateurs d'une PNP chronique	198 patients (18-70 ans) recrutement hospitalier	ATCD familiaux similaires proches, diagnostic connu responsable de la PNP, médicaments, alcool

Tableau 12 (suite). Interrogatoire et anamnèse

Auteurs	Type d'étude	Objectifs	Population	Résultats
Crespi <i>et al.</i> , 1999 (7) Italie	Recommandations	Diagnostic de CMT et neuropathies reliées		Histoire familiale : mode d'hérédité (AD, AR, lié à l'X, sporadique)
Dyck <i>et al.</i> , 1996 (27) États-Unis	Revue	Dix étapes pour caractériser et réaliser le diagnostic chez un patient avec une neuropathie périphérique		- Modèle anatomopathologique : histoire, examen neurologique - Début des signes et évolution - Déterminer si trouble héréditaire (évolution très progressive) ou acquis (persistance dysesthésies, engourdissement) - Recherche association avec une pathologie ancienne ou récente
Hughes <i>et al.</i> , 2004 (28) Royaume-Uni	Étude rétrospective	Étude contrôlée, recherche étiologique des PNP axonales idiopathiques	50 patients (57-76 ans) 22 avec une neuropathie douloureuse, 28 sans douleur 26 avec une neuropathie sensitive 24 avec une neuropathie sensitivo-motrice	Antécédents médicaux Histoire familiale Consommation alcool, tabac, Exposition à des toxiques environnementaux

2.6 La recherche étiologique de première intention d'un point de vue biologique

2.6.1 Introduction

Il s'agit d'identifier des étiologies évidentes qui conduisent le médecin de premier recours à ne pas orienter systématiquement le patient vers un neurologue. Ces patients seront pris en charge par le médecin généraliste ou par le spécialiste de la pathologie causale de la neuropathie (par exemple : endocrinologue). Dans un deuxième temps, malgré la prise en charge adaptée de la pathologie causale, si le tableau persiste ou s'aggrave ou si le tableau clinique n'est pas en cohérence avec l'étiologie retrouvée, le patient sera adressé au neurologue.

Ceci ne doit pas faire oublier qu'à côté d'une étiologie évidente une autre étiologie de NP peut apparaître. Ainsi, une neuropathie diabétique ou héréditaire peut être associée à un tableau de polyradiculonévrite chronique. En cas d'absence d'amélioration ou de stabilisation des symptômes après la prise en charge étiologique de première intention, le patient sera orienté vers le neurologue.

2.6.2 État des études

Aucune étude n'a été retrouvée qui permette véritablement d'identifier ces étiologies et le bilan biologique qui en dépend. Le groupe de travail a retenu quatre études récentes qui rapportent les étiologies des NP. Trois études sont des cohortes rétrospectives et comprennent un échantillon de patients âgés de 26 à 93 ans. Une étude comporte un échantillon de 171 patients (40), une deuxième a recruté 147 patients (9) et une dernière étude concerne un échantillon de 116 patients (41).

Ces études sont réalisées la plupart du temps par des neurologues dépendant d'un service hospitalier universitaire avec un recrutement hospitalo-universitaire des patients. Il s'agit d'une population d'emblée sélectionnée, orientée avec un diagnostic évoqué par des neurologues. Ceci limite la généralisabilité des résultats.

Ces études observent que le diabète est l'étiologie la plus fréquente (24 à 56 %) chez ces patients, la consommation d'alcool est retrouvée chez 14 à 19 % des patients, l'insuffisance rénale chez 0,7 à 6 % des patients, les syndromes inflammatoires chez 2 à 3 % des patients.

Une quatrième étude de cohorte (constituée d'une cohorte rétrospective avec $n = 290$ patients et d'une cohorte prospective avec $n = 102$ patients) réalisée aux États-Unis traite des étiologies des neuropathies en fonction de l'âge (65 à 79 ans *versus* plus de 80 ans) (42). La cohorte prospective montre que l'étiologie la plus fréquente est le diabète (36 %) des patients. Les diabétiques sont moins fréquents chez les patients de plus de 80 ans que chez les patients âgés de 65 à 79 ans (24 % *versus* 40 %, $p < 0,01$). Les étiologies idiopathiques sont plus fréquentes chez les plus de 80 ans que chez les 65-79 ans (40 % *versus* 22 %, $p < 0,05$). Ces résultats confirment ceux qui ont été mis en évidence avec la cohorte rétrospective.

► Synthèse

Par déduction, d'après les étiologies les plus fréquentes, le groupe de travail propose un bilan biologique initial, qui pourra être réalisé par le médecin de premier recours. Il s'agit bien sûr d'indications, et le bilan est à adapter à chaque situation et à chaque cas. Les étiologies de première intention retenues dans ce cadre sont le diabète, l'alcool, l'insuffisance rénale, les toxiques ou les causes médicamenteuses évidentes avec les analyses biologiques qui en découlent.

► Bilan biologique recommandé

Le bilan biologique à réaliser en première intention pourrait être le suivant :

- glycémie à jeun (après au moins huit heures de jeûne) (43) ;
- numération formule sanguine (NFS) : recherche anémie, macrocytose, hémopathie ;
- gamma-glutamyl transférase, volume globulaire moyen (VGM), transferrine désialylée ; (consommation d'alcool). Le dosage de la transferrine désialylée est plus spécifique que l'augmentation du VGM ou le dosage de la gamma-glutamyl transférases (39) ;
- transaminases : recherche d'une hépatite ;
- créatinine, clairance par la formule de Cockcroft et Gault : recherche d'une insuffisance rénale, qui peut favoriser une intoxication médicamenteuse potentielle (44) ;
- protéine C-réactive (CRP) ou vitesse de sédimentation (VS) : recherche d'un syndrome inflammatoire, suspicion d'une hémopathie maligne ;
- thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) : recherche d'une hypothyroïdie.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

	Auteurs Année Pays	Johannsen <i>et al.</i>, 2001 (9) Danemark	Lubec <i>et al.</i>, 1999 (40) Autriche	Rosenberg <i>et al.</i>, 2001 (41) Pays-Bas	Verghese <i>et al.</i>, 2001 (42) États-Unis	Verghese <i>et al.</i>, 2001 (42) États-Unis	Verghese <i>et al.</i>, 2001 (42) États-Unis
	Pathologie cible	NP chronique	NP	NP chronique	NP	NP	NP
	Âge de la population	52 [20-69]	28-93	26-93	65-75	75-84	≥ 85
	Diabète	25,2 %	21 %	56 %	46,3 %	33,8 %	17,2 %
	Idiopathique	25,5 %		27 %	12,5 %	23,3 %	45,9 %
	Héréditaire	0,7 %	2,4 %	3 %	7,4 %	7,8 %	10,3 %
	Toxique		1,5 %	6 %	7,4 %	7 %	3,4 %
	Inflammatoire/démýélinisant		0,8 %	2-3 %	6,5 %	3,5 %	3,4 %
	Alcool	19 %	16 %	14 %	6,1 %	1,4 %	0 %
	Diabète et alcool	-		6,8 %			
	Pathologie aiguë	0,7 %	1,6 %	1,7 %	3 %	4,2 %	3,4 %
	Insuffisance rénale	0,7 %	-	6 %	2,2 %	2,8 %	0 %
	Cancer	0,7 %	3,2 %	4 %	2,5 %	3,2 %	3,4 %
Étiologies	Gammapathie bénigne	4,8 %	4,8 %	5 %	1,3 %	2,9 %	6,8 %
	Vascularite	-	2,4 %	1,7 %	0,8 %	2,1 %	3,4 %
	Infection	1,4 %	4,8 %		0,4 %	0,7 %	3,4 %
	Déficit vitamine B1	-	-	10 %			
	Déficit vitamine B6	-	4 %	7 %			
	Déficit vitamine B12	-	5,6 %	2,1 %	1,3 %	0,7 %	0 %
	Hypothyroïdie	-	4 %	4 %	0,8 %	0,7 %	0 %
	Hyperthyroïdie	-	2,4 %	2 %			
	Ischémique	0,7 %	-		0 %	2,1 %	0 %
	VIH	0,7 %	-	18 %			
	Syndrome de Guillain-Barré	-	7,3 %	5 %			
	Maladie de Lyme	-	-	0,7-4 %			
	Sarcoïdose	-	0,8 %	-			
	Maladie de Refsum	-	0,8 %	-			
	Connectivites	2,7 %	0,8 %	-			

Conclusion

Devant une NP évidente, le plus souvent sensitive, l'anamnèse et l'examen clinique peuvent d'emblée orienter vers une NP héréditaire, toxique, médicamenteuse ou métabolique. Le bilan biologique pourra confirmer certaines de ces hypothèses ou révéler une gammopathie monoclonale, un syndrome inflammatoire, une carence vitaminique. Si ce premier bilan n'apporte pas d'indication étiologique, il convient d'adresser le patient au neurologue.

2.7 Cas spécifique

Plusieurs recommandations de la Fédération européenne des sociétés de neurologie (European Federation of Neurological Societies – EFNS) ont été publiées en 2006 : recommandations de prise en charge diagnostique des neuropathies motrices focales (45), des neuropathies paraprotéïnémique démyélinisantes (46) et des polyradiculonévrites chroniques (47). Le tableau 14 présente les critères diagnostiques des neuropathies multifocales. Le groupe de travail a souhaité attirer l'attention sur la prise en charge diagnostique de la polyradiculonévrite chronique (PRNC) et des polyneuropathies chez l'enfant.

2.7.1 Les polyradiculonévrites chroniques (PRNC)

Les PRNC appartiennent à la classe des polyneuropathies inflammatoires chroniques (48). Le diagnostic repose sur la confrontation d'un tableau clinique, d'une grande hétérogénéité, à des anomalies électrophysiologiques et parfois histologiques visant à montrer le processus de démyélinisation (48). Dans une série d'articles sur les limites du concept de PRNC (48-51), il apparaît que certaines polyneuropathies classées idiopathiques sont en fait des PRNC. Cette classification entraîne une perte pour le patient, car les PRNC ont comme particularité essentielle de bien répondre, pour un nombre significatif de cas, à des thérapeutiques spécifiques.

La recherche bibliographique a permis d'identifier des recommandations européennes et françaises (47,52) et un article sur les limites cliniques du concept de PRNC (48) qui proposent des critères diagnostiques. Le tableau 14 résume les critères proposés dans ces articles.

► Propositions de recommandations

Le groupe de travail reprend les critères diagnostiques proposés par le groupe français de PRNC.

Les signes cliniques évocateurs de PRNC sont les suivants :

- déficit sensitivo-moteur affectant les quatre membres ;
- déficit moteur proximal ;
- aréflexie diffuse ;
- troubles sensitifs débutant par les membres supérieurs ;
- atteinte associée d'un ou de plusieurs nerfs crâniens ;
- évolution par poussées.

Variantes cliniques de la PRNC :

- installation subaiguë (4 à 8 semaines) ;
- déficit moteur pur ;
- atteinte sensitive pure ;
- déficit moteur distal des membres inférieurs ;
- déficit asymétrique sensitivo-moteur prédominant aux membres supérieurs.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 14. Critères diagnostiques de la PRNC

Auteurs	Type d'étude	Objectifs	Résultats
Antoine <i>et al.</i> 2005 (52) France	Recommandations	Critères diagnostiques de la PRNC	<p>Signes cliniques évocateurs de PRNC</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficit sensitivo-moteur affectant les 4 membres - déficit moteur proximal - aréflexie diffuse - troubles sensitifs débutant par les membres supérieurs - atteinte associée d'un ou de plusieurs nerfs crâniens - évolution par poussées <p>Variantes cliniques de la PRNC</p> <ul style="list-style-type: none"> - installation subaiguë (4 à 8 semaines) - déficit moteur pur - atteinte sensitive pure - déficit moteur distal des membres inférieurs - déficit asymétrique sensitivo-moteur prédominant aux membres supérieurs
Azulay 2006 (48) France	Revue	Critères diagnostiques cliniques de la PRNC	<p>Déficit moteur proximal et distal, symétrique, prédominant aux membres inférieurs</p> <p>Déficit sensitif prédominant sur les fonctions des grandes fibres myélinisées pouvant être à l'origine d'une ataxie, d'un tremblement et de troubles sensitifs subjectifs constitués plus de paresthésie que de douleur</p> <p>Aréflexie étendue, ou tout au moins ne se limitant pas à une abolition des réflexes achilléens comme dans les NP</p>
EFNS 2006 (47) Royaume-Uni	Recommandations	Modalité de prise en charge de la PRNC	<p>PRNC</p> <p>NP d'évolution chronique, par poussées ou qui progresse depuis plus de 2 mois, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptômes sensitif positifs - faiblesse proximale - atteinte possible des nerfs crâniens - ROT réduits ou absents <p>PRNC atypique</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficit sensitif ou sensitif et moteur à prédominance distale (DADS) - formes motrices pures ou sensitives pures - tableau asymétrique (MADSAM, syndrome de Lewis-Sumner) - présentation focale - atteinte du SNC (possible en cas de PIDC pure ou PIDC atypique)

Tableau 14. (suite) Critères diagnostiques de la PRNC

Auteurs	Type d'étude	Objectifs	Résultats
EFNS 2006 (45) Royaume-Uni	Recommandations	Prise en charge diagnostique de la neuropathie motrice multifocale	<p>Critères principaux (au moins deux doivent être présents) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - faiblesse asymétrique des jambes, progressant lentement ou par palier, ou atteinte motrice impliquant au moins deux nerfs depuis plus de un mois - pas d'anomalie sensitive exceptée une sensation anormale de vibrations dans les extrémités des membres inférieurs <p>Critères en faveur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prédominance proximale - diminution ou absence de réflexes ostéo-tendineux sur la jambe atteinte - absence d'atteinte des nerfs crâniens - crampes et fasciculations à la jambe <p>Critères d'exclusion (doivent être tous absents) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - signe du neurone moteur supérieur - atteinte à prédominance bulbaire - atteinte sensitive plus importante qu'une simple perte de vibration au niveau des membres inférieurs - faiblesse asymétrique et diffuse dans la première semaine - protéinorachie < 1 g/l

PRNC : polyradiculonévrite chronique ; SNC : système nerveux central ; DADS : *distal acquired demyelinating symmetric* ; MADSAM : *multifocal acquired demyelinating sensory and motor* ; PIDC : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique.

2.7.2 Prise en charge diagnostique des PNP chez l'enfant

La majorité des neuropathies périphériques de l'enfant sont génétiquement déterminées, 15 à 20 % d'entre elles étant acquises (53). Une revue des articles qui traitent de la prise en charge diagnostique des polyneuropathies de l'enfant a été réalisée par le docteur Cuisset (membre du groupe de travail). Le groupe de travail a repris les principaux résultats, qui sont résumés dans le tableau 15.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 15. Prise en charge diagnostique de la PNP chez l'enfant

PNP sensitivo-motrices chroniques			
PNP sensitivo-motrices héréditaires			
	Signes d'appel	Examen clinique	Examens paracliniques
CMT type 1	Troubles de la marche, chutes anormalement fréquentes, déformation des pieds	Faiblesse bilatérale et symétrique de la dorsiflexion et la rotation externe des pieds Gros orteil souvent en extension spontanée lors de la marche L'aspect en pied creux apparaît après 4 ans Douleurs et crampes des membres inférieurs après un exercice prolongé Tremblement fin des mains	
CMT type 2	L'âge de début moyen est plus tardif que pour les CMT1		
CMT type 3 (maladie de Déjerine-Sottas)	Marche acquise tardivement (après l'âge de 2 ans)	Ataxie proprioceptive Faiblesse motrice et proximale Possibilité de paralysie faciale et d'hyporéactivité pupillaire Apparition précoce d'une scoliose Déformations des mains et pieds apparaissant dans la 2 ^e décennie	La BN objective des lésions d'hypermélinisation et une hypertrophie schwannienne en bulbe d'oignon
NP congénitales	Début dans les premières semaines de la vie par une hypotonie	Faiblesse musculaire à prédominance distale Muscles respiratoires atteints Évolution sévère	Hyperprotéinorachie constante La BN montre une réduction majeure du nombre de gaines de myéline et des bulbes d'oignon composés de couches concentriques de membrane basale La BN montre une absence totale de myéline
NP sensitivo-motrice héréditaire avec hypersensibilité à la pression	Début le plus souvent Entre 10 et 20 ans Paralysies récurrentes, paresthésies		

Tableau 15. (suite) Prise en charge diagnostique de la PNP chez l'enfant

PNP sensitivo-motrices chroniques			
	Signes d'appels	Examen clinique	Examens paracliniques
NP périphériques des maladies métaboliques héréditaires*			
Maladie de Refsum		Rétinopathie pigmentaire, ataxie, surdité, anosmie, ichtyose, atteinte myocardique et musculaire, NP démyélinisante	Mise en évidence de l'augmentation de l'acide phytanique plasmatique
Maladie de Krabbe	Début dans les 2/3 des cas entre 1 et 2 ans	Regression psychomotrice, syndrome pyramidal évoluant rapidement vers une tétraplégie spastique sévère, NP démyélinisante	hyperprotéinorachie
Syndrome de Leigh	Début dans la 1 ^{re} ou 2 ^e année de vie	NP le plus souvent sensitive axonale	
PNP sensitivo-motrices chroniques			
NP sensibles et autonomes héréditaires			
	Signes d'appels	Examen clinique	Examens paracliniques
NP sensibles héréditaires type 1	Début à la 2 ^e ou 3 ^e décennie par des ulcères plantaires torpides, indolores, des fractures spontanées	Thermo-anesthésie distale des membres inférieurs ROT tardivement abolis aux membres inférieurs Surdité associée assez fréquente	La BN objective une diminution du nombre de fibres non myélinisées et myélinisées de petit calibre
NP sensibles héréditaires type 2	Début néonatal comportant une anesthésie de tous les modes de sensibilité cutanée et une atteinte variable de la sensibilité profonde	Plaies des extrémités, cicatrices, brûlures Morsures mutilantes de la langue Troubles trophiques distaux Anesthésie cornéenne ROT et réflexe du voile abolis	La BN montre une absence de fibre myélinisées

Tableau 15. (suite) Prise en charge diagnostique de la PNP chez l'enfant

PNP sensitivo-motrices chroniques		
NP sensitive héréditaire type 3 (dysautonomie familiale de Riley-Day)	Touche presque toujours des familles d'origine juive Absence de larmes aux pleurs Absence de papilles fungiformes linguales Négativité du test à l'histamine	Troubles de la succion-déglutition dès la naissance, à l'origine de régurgitations, reflux nasaux, hypersialie, fausses-routes compliquées de pneumopathie d'inhalation, anesthésie cornéenne à l'origine des ulcérations, hyperhidrose, poussées d'hyperthermie inexpliquées Abolition des ROT, faibles réactions aux <i>stimuli</i> douloureux, absence de papilles fungiformes, spasme du sanglot pouvant induire des malaises graves, épisodes récurrents de vomissements avec agitation extrême, hypotension orthostatique, scoliose, agueusie et anosmie, labilité tensionnelle et thermique au cours du temps
NP sensitive héréditaire type 4		

* Certaines maladies métaboliques héréditaires peuvent comporter une neuropathie périphérique, le plus souvent symptomatique : les principales maladies sont mentionnées dans l'annexe 7. Les tableaux 15 présentent les maladies métaboliques héréditaires avec forme symptomatique voire inaugurale de NP révélatrice de la maladie.

BN : biopsie nerveuse.

3 Quels sont les principaux éléments typologiques, cliniques et électrophysiologiques préalables au diagnostic étiologique, pour le neurologue ?

Il y a plusieurs façons de classer les NP. La classification peut s'effectuer selon le mode évolutif, la population de fibres ou neurones atteints, la prédominance clinique sensitive ou motrice, l'origine héréditaire ou acquise, etc. (27).

3.1 Type de fibres atteintes

Une première approche pour classer les NP et déterminer leur étiologie éventuelle est de procéder par tableaux cliniques. Dans certains cas, la prédominance de l'atteinte de tel ou tel type de fibres peut être un élément d'orientation clinique. Les neuropathies peuvent être classées en sensitive, sensitivo-motrice, motrice ou autonome.

Au plan de l'atteinte sensitive, il est important de distinguer l'atteinte thermo-algique de l'atteinte proprioceptive. L'atteinte peut être symétrique ou asymétrique.

Sans que les listes d'étiologie évoquées soient exhaustives, l'analyse de traités abordant ce sujet et retenus par le groupe de travail (1,17,54) pourrait aboutir à la classification suivante.

3.1.1 Les NP motrices

- syndrome de Guillain-Barré ;
- porphyrie ;
- saturnisme ;
- intoxication par la dapsoné ;
- intoxication par le tri-ortho-crésyl-phosphate ;
- maladie de Charcot-Marie-Tooth ;
- polyradiculonévrite inflammatoire chronique idiopathique ;
- neuropathie motrice avec blocs de conduction.

3.1.2 Les NP sensibles ataxiantes en général avec atteinte proprioceptive prédominante

- PRNC ;
- syndrome de Guillain-Barré ; syndrome de Miller-Fischer ;
- paraprotéinémie IgM ;
- toxiques ;
- sensibles héréditaires ;
- neuropathies urémiques ;
- neuropathies paranéoplasiques (syndrome de Denny-Brown) ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- intoxication par vitamine B6, cisplatine, métronidazole ;
- CIAP ;
- neuropathies sensitive aiguë ;
- infection (*Rickettsia*, Syphilis, diphtérie, HIV, HTLV1).

3.1.3 Les NP sensibles des petites fibres en général avec atteinte thermo-algique prédominante

- PNP symétrique distale du SIDA ;
- diabète avec la PNP diabétique symétrique et distale, la neuropathie diabétique cachectisante ;
- amylose ;
- drogues et agents toxiques ;
- syndrome de Guillain-Barré ;

- neuropathie sensitive douloureuse idiopathique ;
- néoplasme infiltrant (lymphome) ;
- vascularite nécrosante : cancer et syndrome de Sjögren, sarcoïdose, insuffisance rénale ;
- lèpre ;
- porphyrie ;
- certaines formes de neuropathies sensibles héréditaires (Tangier, Fabry) ;
- neuropathies alcoolo-carencielles.

3.1.4 Les NP avec une atteinte prédominante du système nerveux végétatif

- diabète ;
- amylose familiale et acquise ;
- pandysautonomie aiguë ;
- neuropathie autonome paranéoplasique ;
- porphyrie ;
- neuropathie alcoolique ;
- neuropathie médicamenteuse : vincristine, perhexiline, paclitaxel, cisplatine, amiodarone ;
- neuropathie toxique : thallium, arsenic, mercure, solvants organiques, acrylamide ;
- syndrome de Guillain-barré ;
- dysautonomie familiale de Riley-day.

3.1.5 Les NP avec une atteinte des petites fibres et du système nerveux végétatif

- diabète ;
- amylose familiale et acquise ;
- porphyrie ;
- neuropathie alcoolique ;
- neuropathie médicamenteuse : vincristine, perhexiline, paclitaxel, cisplatine, amiodarone ;
- neuropathie toxique : thallium, arsenic, mercure, solvants organiques, acrylamide ;
- syndrome de Guillain-Barré.

3.2 Évolution chronologique et résultats ENMG

Une revue générale et un traité considèrent la conduite à tenir devant une NP (1,31). Le groupe de travail a repris la classification qui divise en trois grands groupes les étiologies des NP en fonction du mode évolutif : évolution aiguë, subaiguë et chronique.

Une revue (20) et un traité de référence (1) définissent les formes aiguës comme étant caractérisées par une installation en quelques heures à quatre semaines, les formes subaiguës, en quelques semaines à quelques mois et les formes chroniques, sur plusieurs années, avec un début fréquent dans l'enfance.

Ensuite, en fonction des résultats électrophysiologiques, les principales étiologies sont énumérées. Le but est d'essayer de déterminer le processus lésionnel prédominant.

1. L'ENMG d'une NP axonale retrouve des conceptions nerveuses motrices et sensibles normales ou légèrement réduites, comme la latence distale et l'onde F. L'amplitude des potentiels évoqués moteurs et sensitifs est diminuée proportionnellement à la perte axonale. Le caractère évolutif est jugé sur l'importance des signes de dénervation active.

2. La NP démyélinisante a une conduction motrice ralentie, de façon homogène ou hétérogène, il peut exister des blocs de conduction ou des aspects de dispersion temporelle, il y a une augmentation de la latence distale et de la latence proximale (onde F, réflexe H). Un bloc de conduction est suspecté quand il y a une diminution d'amplitude et de surface du potentiel à une stimulation proximale donnée en amont du segment nerveux considéré, sans dispersion temporelle significative (55).

3. La neuronopathie correspond à l'atteinte du corps cellulaire du neurone moteur dans la moelle ou du neurone sensitif dans le ganglion rachidien. La neuronopathie est motrice si seules les fibres motrices sont touchées, sans altération du potentiel sensitif. Elle est sensitive s'il y a une altération du potentiel sensitif et une conduction motrice normale.

3.2.1 NP aiguë asymétrique surtout et symétrique

L'installation du tableau se fait en quelques jours jusqu'à quatre semaines.

► Les résultats de l'ENMG sont en faveur d'une axonopathie

Il faut rechercher :

- une intoxication aiguë aux sels de lithium, au thallium ;
- une décompensation d'une neuropathie diabétique ;
- d'une carence nutritionnelle aiguë dans un contexte de consommation excessive d'alcool ;
- une forme axonale de syndrome de Guillain-Barré ;
- une porphyrie aiguë intermittente ;
- une vascularite.

► Les résultats de l'ENMG sont en faveur d'une myélinopathie

Il faut rechercher :

- un syndrome de Guillain-Barré ;
- un syndrome de Miller-Fischer ;
- une diphtérie.

► Les résultats de l'ENMG sont en faveur d'une neuronopathie motrice

Il faut penser à la poliomyélite, une atteinte de la corne antérieure.

► Les résultats de l'ENMG sont en faveur d'une neuronopathie sensitive

Il faut rechercher :

- une neuropathie paranéoplasique aiguë ;
- une ganglionopathie aiguë idiopathique ;
- une variante du syndrome de Guillain-Barré.

3.2.2 NP subaiguë

L'installation du tableau clinique se fait en quelques semaines (plus de quatre semaines) à quelques mois et peut être symétrique ou asymétrique.

► L'ENMG est en faveur d'une axonopathie

Il faut rechercher les étiologies possibles suivantes :

- une cause toxique médicamenteuse (vincristine, amiodarone, almitrine, isoniazide, métronidazole, cisplatine, taxoïdes, ddl, ddC), toxiques environnementaux ou industriels avec des métaux lourds (plomb) et les hexacarbones ;
- une cause métabolique (diabète, hypothyroïdie, hypoglycémie, insuffisance rénale, carence vitaminique ou nutritionnelle associée à une consommation excessive d'alcool ;
- une maladie systémique (périartérite noueuse, sarcoïdose, lupus, vascularite nécrosante) ;
- une hémopathie ou lymphoréticulopathie (SIDA, lymphome, polyglobulie) ;
- une dysglobulinémie (myélome) ;
- une amylose primitive ;
- une cause infectieuse (SIDA, hépatite C).

► **L'ENMG est compatible avec une myélinopathie**

Il faut rechercher :

- une polyradiculonévrite (PRN) inflammatoire subaiguë idiopathique ;
- une PRN secondaire (myélome condensant, syndrome POEMS, plasmocytome solitaire, lupus, sarcoïdose, SIDA).

► **L'ENMG est en faveur d'une neuropathie motrice**

Il faut rechercher un lymphome (non) Hodgkinien.

► **L'ENMG est en faveur d'une neuropathie sensitive**

Il faut rechercher :

- un syndrome paranéoplasique de Denny-Brown ;
- un syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- une cause toxique (cisplatine, intoxication à la vitamine B6) ;
- une origine idiopathique.

3.2.3 NP chronique symétrique ou asymétrique

Les troubles s'installent sur des années.

► **L'ENMG peut montrer une axonopathie**

Il faut rechercher :

- une cause acquise, qui est représentée par la dysglobulinémie bénigne à IgM ;
- une cause héréditaire avec une atteinte motrice prédominante (CMT2, CMTX), une atteinte sensitive prédominante (neuropathies sensibles héréditaires rares) ou une atteinte du système nerveux autonome (amylose héréditaire).

► **L'ENMG peut montrer une myélinopathie**

Il faut rechercher :

- une polyradiculonévrite inflammatoire chronique idiopathique ;
- une neuropathie associée à une gammapathie monoclonale bénigne à IgM ;
- un CMT de type 1.

► **L'ENMG peut montrer une neuropathie motrice**

Il faut rechercher :

- une amyotrophie spinale distale ;
- une forme spinale de CMT.

► **L'ENMG peut montrer une neuropathie sensitive**

Il peut s'agir de formes acquises ou héréditaires de polyneuropathie, qui sont très rares.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 16. Orientation du diagnostic en fonction de l'anamnèse, de l'examen clinique et des résultats de l'ENMG : **formes aiguës** (jusqu'à 4 semaines)

Anamnèse et clinique	ENMG compatible			
	Axonopathie	Myélinopathie	Neuronopathie motrice	Neuronopathie sensitive
Atteinte à prédominance motrice	Porphyrie Décompensation aiguë d'une NP alcool-carentielle NP de réanimation	Syndrome de GB Diphthérie	PAA	
Atteinte à prédominance sensitive ataxiante		Syndrome de Miller-Fisher		NP paranéoplasique
Atteinte des petites fibres et/ou du système nerveux végétatif	Déséquilibre glycémique chez le diabétique Pandysautonomie aiguë Vascularite nécrosante Intoxication aiguë (sels de lithium, arsenic, thallium...)			

NP : neuropathie périphérique ; GB : Guillain-Barré, ENMG : électroneuromyogramme ; PAA : poliomyélite antérieure aiguë.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 16 (suite). Orientation du diagnostic en fonction de l'anamnèse, de l'examen clinique et des résultats de l'ENMG : polyneuropathie et mononeuropathie multiple, **formes subaiguës** (d'installation > 4 semaines jusqu'à 6 mois)

Anamnèse et clinique	ENMG compatible			
	Axonopathie	Myélinopathie	Neuronopathie motrice	Neuronopathie sensitive
Atteinte à prédominance motrice	Saturnisme	PRNC, Plasmocytome POEMS		
Atteinte à prédominance sensitive ataxiante		PRNC		NP paranéoplasique Gougerot-Sjögren Intoxication (cisplatine, vit. B6)
Atteinte des petites fibres et/ou du système nerveux végétatif	NP médicamenteuse Amylose NP diabétique NP alcoolo-carentielle NP symétrique distale du Sida NP toxique			
Mononeuropathie multiple	PAN Autres maladies systémiques (PR, Gougerot-Sjögren, Churg-Strauss, lupus, VIH, etc.) Sarcoïdose Lèpre Hémopathie maligne Cryoglobulinémie Hépatite C	NMBC HNPP		

NP : Neuropathie périphérique ; ENMG : électroneuromyogramme, PNRC : polyradiculonévrite chronique, NMBC : neuropathie multifocale (motrice ou sensitivo-motrice) avec bloc de conduction ; HNPP : neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression ; PAN : périartérite noueuse ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; POEMS = peripheral neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasmaproliferative disorder, skin changes

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 16 (suite). Orientation du diagnostic en fonction de l'anamnèse, de l'examen clinique et des résultats de l'ENMG : **NP chroniques**

Anamnèse et clinique	ENMG compatible avec			
	Axonopathie	Myélinopathie	Neuronopathie motrice	Neuronopathie sensitive
Atteinte à prédominance motrice	CMT type 2	PRNC CMT type 1	CMT (forme spinale) Amyotrophies spinales chroniques	
Atteinte à prédominance sensitive ataxiante	Diabète (prédominance axonale)	PRNC Paraprotéinémie IgM		Friedreich Mitochondriopathies
Atteinte à prédominance sensitive autre (douloureuse, paresthésiante, etc.)	IRC, diabète NP iatrogène (dapsone, thalidomide, isoniazide, amiodarone, etc.)			
Atteinte des petites fibres et/ou du système nerveux végétatif	Amylose acquise ou familiale Diabète	NP sensitive héréditaire (rare)		NP sensitive héréditaire (rare)
Mononeuropathie multiple	Vascularite nerveuse isolée Autres maladies systémiques (lupus, Gougerot-Sjögren, etc.) Sarcoïdose Lèpre Hémopathie maligne Cryoglobulinémie Hépatite C	NMBC HNPP		

NP : neuropathie périphérique ; ENMG : électroneuromyogramme, CMT : Charcot-Marie-Tooth ; PRNC : polyradiculonévrite chronique, HNPP : neuropathie héréditaire avec hypersensibilité nerveuse à la pression, NMBC : neuropathie multifocale (motrice ou sensitivo-motrice) avec bloc de conduction, IRC : insuffisance rénale chronique.

4 Quel protocole d'exploration électrophysiologique mettre en œuvre en cas de neuropathie périphérique de cause non évidente ?

L'examen ENMG est un ensemble des méthodes d'exploration électrophysiologiques du système neuromusculaire. Cet examen comprend l'étude des conductions nerveuses motrice et sensitive. Ceci permet d'analyser les activités électriques conduites le long des nerfs et de mesurer divers paramètres qui reflètent, segment nerveux par segment nerveux, l'état de ces fonctions de conduction (56).

La deuxième partie de cet examen comprend l'électromyographie de détection. Il s'agit de l'examen électrique des muscles, généralement fait à l'aide d'électrodes à aiguille, permettant l'analyse des activités musculaires au repos et à l'effort chez le sujet normal dans des conditions pathologiques variées.

Cette exploration permet de séparer les PNP des autres atteintes topographiques du système nerveux périphérique. Elle identifie, en fonction de l'altération primitive, les lésions axonales et les atteintes héréditaires ou acquises de la gaine de myéline et détermine la prédominance motrice ou sensitive de la NP. Elle apprécie la sévérité et le pronostic de celle-ci.

Des protocoles électrophysiologiques ont été évalués en 2003 par le service nomenclature de l'Anaes¹⁰. Ces protocoles sont donc inscrits sur la liste des actes prévus par l'article

8. Protocoles électrophysiologiques inscrits sur la liste des actes.

- AHQP003 : Mesure des vitesses de conduction motrice et de l'amplitude des réponses musculaires de 2 à 4 nerfs, sans étude de la conduction proximale
- AHQP008 : Mesure des vitesses de conduction motrice et de l'amplitude des réponses musculaires de 2 à 4 nerfs, avec étude de la conduction proximale sur au moins 2 nerfs
- AHQP009 : Mesure des vitesses de conduction motrice et de l'amplitude des réponses musculaires de 5 nerfs ou plus, avec une étude de la conduction proximale sur au moins 4 nerfs
- AHQP010 : Mesure des vitesses de conduction motrice et de l'amplitude des réponses musculaires de 5 nerfs ou plus, sans étude de la conduction proximale
- AHQP011 : Mesure de la vitesse de conduction sensitive et de l'amplitude du potentiel sensitif de 2 à 4 nerfs
- AHQP012 : Mesure de la vitesse de conduction sensitive et de l'amplitude du potentiel sensitif de 5 nerfs ou plus
- ADQP014 : Mesure du réflexe trigéminopalpébral (réflexe de clignement) et/ou du réflexe massétérin
- AHQP016 : Mesure des réflexes H et/ou T
- AHQD003 : Mesure des latences distales du nerf pudendal (nerf honteux), par stimulation intrarectale
- AHQB032 : Électromyographie de 3 à 6 muscles striés au repos et à l'effort par électrode aiguille, avec mesure des vitesses de conduction motrice et de l'amplitude des réponses musculaires de 2 à 4 nerfs sans étude de la conduction proximale par électrode de surface, et mesure de la vitesse de conduction sensitive et l'amplitude du potentiel sensitif de 2 à 4 nerfs
- AHQB033 : Électromyographie de 7 muscles striés ou plus au repos et à l'effort par électrode aiguille, avec mesure des vitesses de conduction motrice et de l'amplitude des réponses musculaires de 5 nerfs ou plus sans étude de la conduction proximale par électrode de surface, et mesure des vitesses de la conduction sensitive et de l'amplitude du potentiel sensitif de 5 nerfs ou plus

L. 162-1-7. La revue de la littérature a permis d'identifier trois protocoles (2), qui sont décrits dans les paragraphes suivants.

4.1 Recommandations de l'American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) de 1999

Les recommandations de l'AAEM de 1999 (57) ont été élaborées à partir d'une revue de la littérature et l'expérience clinique des membres du comité de l'assurance qualité de l'AAEM. Le comité était composé de médecins spécialisés dans la pratique de l'ENMG, la prise en charge du patient, la recherche clinique et l'enseignement.

Les références de la littérature ont été obtenues par une recherche Medline avec les mots-clefs suivants : électromyographie, conduction nerveuse, maladies neuromusculaires et maladies du nerf périphérique.

Les traités ont été sélectionnés avec les titres *électromyographie* et *électrodiagnostic*.

Le niveau de preuve est basé sur des séries de cas et des opinions d'experts.

Une des limites de la technique ENMG est que ce sont principalement les fonctions des fibres à large diamètre qui sont testées, alors que la plupart des axones sont de petit diamètre. Ceci limite la sensibilité de l'ENMG pour les neuropathies dysautonomiques et certaines neuropathies avec atteinte des petites fibres, où l'atteinte sensitive est limitée au niveau de la douleur et de la température.

4.1.1 Protocole

Étude de la conduction nerveuse sensitive et motrice dans deux membres, avec enregistrement de la latence, l'amplitude, la durée, la configuration et la vitesse de conduction.

Si les réponses sont absentes dans les muscles distaux, réaliser une étude des muscles proximaux, qui peut même comprendre l'étude du *blink reflex* (« réflexe de clignement des yeux »).

En cas d'anomalie, réaliser l'étude de la conduction nerveuse dans un nerf moteur controlatéral homologue.

Pour caractériser la nature de la NP (axonale, démyélinisante, diffuse, multifocale), il peut être nécessaire d'étudier quatre (ou plus) nerfs moteurs et quatre (ou plus) nerfs sensitifs.

L'étude des réponses tardives peut également être utile.

L'examen à l'aiguille doit comprendre au moins un muscle distal dans les deux membres inférieurs et un membre supérieur. La démonstration d'un gradient proximal-distal avec une accentuation des anomalies en distal peut compléter les résultats de l'étude de la conduction nerveuse.

Pour faire le diagnostic différentiel avec une polyradiculopathie, une plexopathie, une neuronopathie ou une mononeuropathie multiple, l'étude de deux ou trois membres et des muscles paraspiniaux correspondants peut être nécessaire.

4.2 Consensus 2005

Un consensus a été élaboré très récemment (2) par une collaboration entre l'American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM), l'American Academy of Neurology (AAN) et l'American Academy of Physical Medicine and Readaptation (AAPM&R). Le protocole a été élaboré par 17 spécialistes faisant partie des trois sociétés savantes susnommées. La

recherche a été effectuée en limitant la littérature à la terminologie *PNP distale et symétrique* qui est également utilisée pour définir les cas dans les études de recherche. 1 450 références ont été retrouvées et 61 articles ont été retenus. L'objectif était de construire un protocole d'examen simple et applicable par tous les praticiens dans le cadre de la recherche clinique. Les propositions du comité ont toujours été confrontées aux données de la littérature. Ensuite, le consensus a été validé par des comités de contrôle des standards de qualité et des pratiques de l'AAN, l'AAEM et l'AAPM&R. Le document a enfin été validé par un comité de lecture.

4.2.1 Protocole complet

Le protocole suivant est proposé avec les critères de sensibilité, de spécificité et d'efficacité les plus élevés pour le diagnostic de NP distale et symétrique (16,58-65).

Étude unilatérale de la vitesse de conduction nerveuse (VCN) des nerfs sensitifs sural, cubital et médian.

Étude unilatérale de la conduction nerveuse des nerfs moteurs sciatiques poplités externes (SPE) et interne (SPI), médian et cubital, associée à une étude des ondes F.

L'étude d'autres conductions nerveuses peut être nécessaire en fonction de l'opinion clinique du réalisateur.

Amplitude des réponses motrices et sensitives.

Le critère minimum pour retenir une atteinte électrodiagnostique en faveur d'une NP est une anomalie au niveau d'un des paramètres de l'étude des conductions nerveuses dans deux nerfs différents dont au moins un est représenté par le nerf sural.

L'étude doit être réalisée de façon rigoureuse, selon les recommandations de l'AAEM de 1999. Les variables comme la température cutanée, l'âge, la taille, le sexe et le poids doivent être prises en compte.

Un protocole simplifié peut être utilisé, mais il n'est pas suffisant pour déterminer le sous-type et la sévérité de la NP.

4.2.2 Protocole simplifié

Le protocole simplifié est le suivant :

Étude de la conduction nerveuse du nerf sensitif sural et du nerf moteur SPE dans un membre inférieur. Si la conduction est normale dans les deux nerfs, il n'y a pas d'argument pour une NP. Il n'est pas nécessaire de réaliser l'étude de la conduction nerveuse sur d'autres nerfs.

Si on décèle une anomalie de la conduction nerveuse du nerf sural ou du SPE, il faut compléter l'examen par l'étude d'autres nerfs. Cela devrait comprendre l'étude des nerfs ulnaire et médian sensitifs et du nerf ulnaire moteur dans au moins un membre supérieur. On peut également réaliser l'étude d'un nerf sural controlatéral ou l'étude du SPI. Il faut rester prudent quand on interprète les résultats de l'étude des nerfs ulnaire et médian, car ceux-ci peuvent être comprimés au niveau du poignet ou du coude.

Si une réponse est absente pour un des nerfs étudiés (sensitif ou moteur), l'étude de la conduction nerveuse du nerf controlatéral doit être réalisée.

Si la réponse du SPE est absente, il faut réaliser l'étude du SPI homolatéral.

4.3 Protocole PNP

Une exploration électrophysiologique large améliore le rendement diagnostique et la caractérisation du tableau, tant du point de vue de la nature des anomalies que de leur topographie (55).

L'étude de la conduction motrice et proximale est indispensable pour localiser les anomalies et classer la neuropathie. On choisit habituellement d'étudier les nerfs médians droit et gauche, au moins l'un des deux nerfs ulnaires, les deux nerfs SPE, avec l'étude des ondes F correspondantes (et des réflexes H des deux nerfs SPI). L'étude standard de chaque nerf est éventuellement complétée par une étude étagée remontant aussi haut que possible à la recherche d'un bloc de conduction proximal. L'enregistrement est déplacé sur des muscles plus distaux (long palmaire, jambier antérieur) en cas d'absence de réponse des muscles proximaux. L'étude de la conduction motrice porte donc sur au moins 6 nerfs, avec l'étude des réponses tardives.

L'étude de la conduction sensitive est plus sensible que l'étude de la conduction motrice pour détecter une neuropathie débutante ou minime. On étudie la conduction sensitive d'au moins 6 nerfs. Aux membres supérieurs, les nerfs médians droit et gauche et au moins deux des nerfs ulnaires et radiaux droits et gauches. Il peut être utile d'enregistrer les potentiels sensitifs de nerfs proximaux tels que les nerfs musculo-cutané ou brachial cutané interne, lorsque les potentiels sensitifs des nerfs plus distaux sont abolis. Aux membres inférieurs, les nerfs saphènes externes (suraux) droit et gauche, et l'un au moins des nerfs fibulaires superficiels.

L'électromyographie est très sensible, elle permet de préciser l'indice de sévérité. Elle porte sur les muscles distaux et proximaux, des membres supérieurs et des membres inférieurs, de sorte à établir la topographie des anomalies, à la recherche notamment d'un gradient. Aux membres supérieurs, les premiers interosseux dorsaux droit et gauche, et un ou deux muscles plus proximaux : long supinateur d'un côté, deltoïde de l'autre, par exemple. Aux membres inférieurs, les deux jambiers antérieurs de manière comparative. S'ils sont normaux ou peu atteints, enregistrement des plantaires internes où les anomalies sont plus marquées en cas d'atteinte distale. Si les jambiers antérieurs sont très atteints, enregistrement des quadriceps pour étudier la diffusion proximale des anomalies.

Ce plan d'exploration n'est qu'indicatif et doit s'adapter aux résultats de l'examen clinique. En cas de déficit moteur proximal, l'examen porte sur un plus grand nombre de muscles proximaux (deltoïde, biceps, quadriceps). Éventuellement, étude d'un muscle de la face ou d'un muscle du cou pour juger d'une éventuelle diffusion du processus pathologique.

► Propositions de recommandations

Le protocole électrophysiologique ne peut être que la suite d'un examen clinique orienté du système nerveux périphérique et des muscles, qu'il prolonge dans ses différentes dimensions (étude de la motricité, de la sensibilité et des réflexes).

L'électroneuromyographie (ENMG) est du ressort des spécialistes et exige une pratique régulière.

Aucun examen électrophysiologique n'est justifié sans un examen clinique préalable et adapté.

Les objectifs généraux de l'ENMG sont de caractériser la NP en termes de :

- topographie des atteintes :

- ▶ distales et/ou proximales,
- ▶ membres inférieurs et/ou supérieurs,
- ▶ caractère symétrique ou asymétrique ;
- prédominance motrice ou sensitive ;
- identification d'une axonopathie, myélinopathie ou d'une neuronopathie ; mise en évidence d'une éventuelle :
 - ▶ atteinte multitrunculaire,
 - ▶ démyélinisation multifocale ou homogène, à prédominance distale ou proximale ;
- sévérité de l'atteinte (par exemple baisse des amplitudes des réponses motrices et ou sensitives, activité spontanée évoquant une perte axonale évolutive).

Il est recommandé de conduire le protocole de sorte que le nombre total, la nature, l'ordre et la localisation des examens électrophysiologiques à réaliser pour un patient déterminé soient toujours :

- cohérents avec les données préétablies de l'anamnèse et de l'examen clinique ;
- adaptés au fur et à mesure en fonction des résultats obtenus successivement (l'ENMG est étendu de manière progressive : ainsi, on examine les membres supérieurs en cas de perte axonale marquée des membres inférieurs ne permettant pas d'identifier des indices de myélinopathie ;
- suffisants pour apporter une aide substantielle au diagnostic, concernant la localisation, le type, la sévérité, la cause connue ou supposée, l'évolution possible des lésions neurologiques ;
- limités au recueil des données utiles sans occasionner pour le patient de gêne disproportionnée au regard du bénéfice diagnostique attendu (par exemple en limitant les examens de détection à l'aiguille).

L'évaluation et la surveillance d'une polyneuropathie, cliniquement nette, homogène, symétrique et de cause identifiée (diabète, insuffisance rénale, traitement neurotoxique) ne nécessitent pas systématiquement un ENMG (cf. chapitre 6). Lorsqu'un ENMG est indiqué, un protocole court est alors recommandé (étude de deux à quatre nerfs moteurs, deux à quatre nerfs sensitifs, deux à trois muscles).

Si les résultats sont discordants par rapport aux données cliniques, il est recommandé de poursuivre l'évaluation par un protocole plus complet.

L'exploration est à adapter selon le contexte et la clinique et en fonction des objectifs mentionnés ci-dessus. L'étude des vitesses de conduction motrice peut comporter vitesse tronculaire, latence distale, latence des ondes tardives, dépistage de blocs de conduction, amplitude et aspect des réponses motrices, étude de la conduction des segments proximaux des nerfs et peut être menée au niveau des membres supérieurs et inférieurs des deux côtés. L'étude des vitesses de conduction sensitive (vitesse de conduction et amplitude des potentiels sensitifs) peut être menée au niveau des membres supérieurs et inférieurs et des deux côtés.

L'étude électromyographique de détection à l'aiguille d'au moins deux muscles, étendue en fonction de la clinique, permet :

- de dépister une atteinte axonale motrice infraclinique ;
- d'apprécier son évolutivité subaiguë ou chronique, en fonction de l'amplitude, de l'aspect des potentiels et de l'existence ou non d'une activité spontanée de dénervation.

4.4 EMG et douleur

L'EMG est un examen de référence pour le diagnostic de NP. Il peut être associé à certains inconvénients, notamment la douleur perçue par le patient pendant l'examen. Ce chapitre a pour objectif d'évaluer la relation entre l'EMG et la douleur, et les stratégies proposées pour réduire cette douleur. La revue de la littérature a identifié dix articles. Les principaux résultats de ces articles sont résumés dans le tableau 17

Intensité de la douleur et EMG

4.4.1 Quelle est l'intensité de douleur attendue par le patient avant l'examen ?

Trois études (66-68) ont évalué l'intensité de la douleur attendue par le patient avant l'EMG.

Sur une échelle visuelle analogique cotée de 0 à 10, Buckelew *et al.* (66) ont estimé un score moyen de douleur attendu avant l'examen de 4,3 (écart type = 3,4). Cette moyenne varie en fonction du type de procédure (conduction nerveuse ou EMG à aiguille).

Sur une échelle de 0 à 100, Kothari *et al.* (67) ont estimé un score moyen de douleur attendue avant l'examen de 43,2.

4.4.2 Quelle est l'intensité de douleur perçue pendant l'EMG ?

Sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10, Buckelew *et al.* (66) ont estimé un score moyen de 5,7 (écart type = 2,9). Dans l'étude de Strommen et Daube (69), le score de douleur immédiate variait de 0 à 9.

Sur une échelle de 0 à 100, Kothari *et al.* (67) ont estimé un score moyen de douleur perçue pendant l'examen de 31,4.

Sur une échelle cotée de 0 à 4, Gans et Kraft (70) ont estimé un score moyen de douleur perçue pendant l'examen de 1,69 (écart type = 0,95) pour les hommes et 2,43 (écart type = 1,05) pour les femmes.

Dans une enquête réalisée par Hays *et al.* (71), les médecins ont considéré qu'en moyenne 35 % des patients de moins de 17 ans avaient une douleur extrême (hurlement, tentative de se lever de la table, besoin de contrôler la douleur) pendant l'EMG.

Dans une étude ancienne de Khoshbin *et al.* (72), 3 patients sur 76 avaient arrêté l'examen pour cause de douleur importante.

4.4.3 Comparaison douleur attendue et douleur réellement perçue par le patient ?

Trois études (66,67,73) ont réalisé une comparaison de l'intensité de la douleur attendue par le patient avant l'examen et l'intensité réellement perçue pendant l'examen.

Buckelew *et al.* (66) n'ont pas observé de différence significative entre l'intensité de la douleur avant et après l'examen. Les estimations ponctuelles montraient cependant une tendance à l'augmentation. En effet, pour les femmes, le score passait de 3,34 avant l'examen à 5,58 après ; pour les hommes, le score passait de 4,74 avant l'examen à 5,25 après. Un manque de puissance peut expliquer la différence non significative.

Kothari *et al.* (67) ont observé une réduction significative ($p < 0,005$) de la douleur réellement perçue par rapport à la douleur attendue. L'analyse du questionnaire patient dans cette étude montrait que l'examen avait été plus douloureux que prévu pour 18 % des patients et que 93 % des patients considéraient qu'ils pourraient refaire l'examen si nécessaire.

Dans l'étude de Walker *et al.* (73), une analyse en sous-groupe montrait une augmentation de l'intensité de la douleur : le score moyen passait chez les hommes de 2,73 avant à 6,28 après et chez les femmes de 4,35 à 8,85.

Dans l'étude de Jan *et al.* (74), 54 % des patients estimaient après l'examen que l'EMG était moins douloureux que prévu ; pour 9 % des patients, l'examen était plus douloureux que prévu.

4.4.4 Quelle est la concordance entre le niveau d'intensité de la douleur du patient et l'intensité perçue par le médecin ?

Buckelew *et al.* (66) ont montré qu'il existait une corrélation importante ($r = 0,54$; $p < 0,001$) entre l'intensité de douleur perçue par le patient et l'évaluation du médecin. Cette corrélation importante est retrouvée avec le niveau d'anxiété ($r = 0,46$; $p < 0,005$).

Strommen et Daube en 2001 (69) ont comparé l'intensité de la douleur perçue par le patient et évaluée par le médecin pendant un EMG, et ils ont observé une sous-estimation significative ($p < 0,0012$) par le médecin de l'intensité de la douleur du patient. Les sources de cette sous-estimation n'ont pas été étudiées.

Gans et Kraft (70) ont estimé une concordance de 46 % entre le score de douleur valeur du patient et le score évalué par le médecin. Cette étude montre également que les médecins avaient tendance à coter faiblement la douleur perçue par les patients.

4.4.5 Quels sont les facteurs associés à la douleur pendant l'EMG ?

Cinq études ont estimé les facteurs de risque associés à l'intensité de la douleur pendant un EMG. Les facteurs souvent étudiés sont :

► L'effet de genre

Trois études (70,73,75) ont observé que l'intensité de la douleur pendant l'EMG est plus importante chez les femmes. Trois études (66,68,69) n'ont pas mis en évidence cette association. Dans l'étude de Strommen et Daube (69), les examinateurs considéraient que l'examen était plus douloureux chez les femmes.

► Le niveau d'anxiété

Dans une étude Jan *et al.* (74), les auteurs ont observé que le niveau de douleur attendu variait avec le niveau d'anxiété : 70 % des patients avec une anxiété normale s'attendaient à une douleur de faible intensité alors que seuls 30 % des patients avec une anxiété élevée s'attendaient à une douleur de faible intensité. Cette relation a été retrouvée par Khoshbin *et al.* (72) : ils ont également observé que les patients qui venaient pour un EMG avaient un état d'anxiété élevé.

► La douleur attendue

Khoshbin *et al.* (72) ont observé une association positive entre la douleur attendue et la douleur perçue.

Au total, Khoshbin *et al.* (72) ont estimé dans un modèle de régression linéaire que le sexe féminin, le niveau d'anxiété, la douleur attendue expliquaient 34 % de la variance de l'intensité de la douleur pendant un EMG.

► **Les facteurs liés à l'examen**

Dans l'étude de Hays *et al.* (71), 77 % des médecins considéraient que l'EMG à aiguille était plus douloureux que la mesure de la conduction nerveuse chez les enfants de moins de 17 ans.

Dans une étude randomisée, Walker *et al.* (73) ont montré qu'il n'y avait pas de différence d'intensité de douleur entre les électrodes à aiguille concentrique et les électrodes monopolaires lorsque l'insertion était minimale.

Strommen et Daube (69) ont montré qu'il n'y avait pas de différence d'intensité de douleur entre les techniques d'insertion standard et minimale lorsque les aiguilles étaient monopolaires. Pour les aiguilles concentriques, l'insertion minimale était moins douloureuse. Cette étude a retrouvé dans une analyse en sous-groupe les résultats de Walker *et al.* (73) : il n'y avait pas de différence d'intensité de douleur entre les électrodes lorsque l'insertion était minimale.

► **L'information du patient**

Kothari *et al.* (67) ont observé que les patients qui recevaient une information sur l'EMG avant l'examen était moins anxieux et ressentaient moins de douleur. Cette observation avait été décrite par Khoshbin *et al.* (72).

Les patients sont cependant peu informés à propos de l'examen. En effet, dans l'étude de Jan *et al.* (74), 33 % des patients qui arrivaient pour un EMG avaient reçu une information sur l'examen et seuls 6 % considéraient qu'ils avaient été bien informés. Parmi ceux qui étaient informés, moins de la moitié (48 %) avaient été informés par le médecin prescripteur ; plus du quart (16 %) des patients l'avaient été par des amis ou la famille.

4.4.6 Comment prévenir la douleur associée à l'EMG ?

► **L'information du patient**

L'analyse de la littérature a identifié une étude prospective et comparative (75) dont l'objectif était d'évaluer l'effet d'une information structurée sur l'EMG donnée au patient quant à la douleur ressentie pendant l'examen. Soixante-douze patients (42 dans le groupe informé et 30 dans le groupe non informé) ont été inclus. Une réduction non significative ($p = 0,07$) de l'intensité de la douleur était mise en évidence dans le groupe des patients informés. Le test d'interaction sexe/intervention était significatif ($p = 0,008$) : l'information entraîne une réduction plus importante de la douleur chez les femmes pendant un EMG.

► **Autres interventions**

L'analyse de la littérature n'a pas identifié d'étude récente qui évaluait l'impact d'autres modalités de prévention de la douleur, notamment par des médicaments, pendant l'EMG. Dans une enquête ancienne de Hays *et al.* (71) effectuée auprès des médecins qui réalisaient des EMG chez des enfants de moins de 17 ans, 71 % considéraient que distraire les enfants pendant l'examen permettaient de réduire la douleur ; 46 % ne donnaient pas de médicaments pour atténuer la douleur ; 48 % administraient occasionnellement un traitement ; 32 % réalisaient en routine une intervention psychologique. Dans l'étude de Kothari *et al.* (67), 81 % des patients qui avaient eu un EMG estimaient qu'écouter de la musique pendant l'examen atténuait la douleur.

► Synthèse

L'analyse de la littérature a montré que les patients allaient avoir un EMG s'attendaient à avoir une douleur importante. L'intensité de la douleur était très variable. En moyenne, pendant l'examen, les patients rapportaient une augmentation de l'intensité de la douleur par rapport à l'intensité attendue de 0,5 à 4,5 points sur une échelle visuelle analogique. Il existait une forte corrélation entre la perception de l'intensité par le médecin et la douleur ressentie par le patient. Cependant, deux études ont montré que les médecins avaient tendance en moyenne à sous-estimer l'intensité de la douleur du patient. Il existait une grande variabilité sur les facteurs cliniques associés à l'intensité de la douleur. Les données montraient que l'intensité de la douleur ne variait pas en fonction du type d'électrode, monopolaire ou concentrique, pour les techniques d'insertion minimale. Lorsque les électrodes concentriques étaient utilisées, les techniques d'insertion minimale étaient moins douloureuses. Les patients étaient globalement peu informés à propos de l'examen, notamment lors de la prescription. Une étude comparative a montré qu'une information structurée pour le patient permettait de réduire l'intensité de la douleur pendant l'examen.

► Propositions de recommandations

Au-delà du fait que le praticien a une obligation d'information dans le cadre de la loi du 4 mars 2002, une étude a montré qu'une information préalable semblait réduire la douleur induite par l'ENMG. Il est recommandé d'informer le patient sur le caractère potentiellement douloureux de l'examen.

La littérature ne permet pas de recommander un traitement médicamenteux préventif. En pratique, il est recommandé :

- de justifier l'examen en perspective avec les symptômes ;
 - de réduire au minimum le nombre de chocs électriques et l'intensité de stimulation ;
- d'avoir une constante empathie avec le patient pendant toute la durée de l'examen.

5 Quelles sont les indications de la biopsie nerveuse (BN) ?

La biopsie d'un fragment de nerf sensitif périphérique est, dans des cas soigneusement sélectionnés, un examen très informatif (56). Ce type d'exploration ne doit jamais être systématique.

Le but de la BN est d'identifier les causes de NP pour lesquelles un traitement peut être proposé au patient. La BN peut permettre de préciser l'étiologie ou le mécanisme d'une NP (37). Elle n'a pas pour objectif de confirmer que le patient a ou n'a pas de neuropathie périphérique.

La biopsie doit être réalisée dans un laboratoire en mesure d'appliquer les techniques actuelles de façon rigoureuse.

On doit toujours avoir à l'esprit qu'on extrapole au nerf moteur des lésions détectées sur le nerf sensitif. Il s'agit généralement du nerf sural, du nerf péronier superficiel, plus rarement du nerf radial ou crural.

Il ne faut pas oublier qu'il y existe des complications liées à la BN. Dans un ouvrage de référence (37), ces complications sont retrouvées chez 10 % des patients. Rappaport *et al.* (76) ont estimé, après un suivi de six mois pour 60 patients ayant eu une BN, une fréquence d'infection de 10 %, 5 % de douleur chronique ; 12 % des patients avaient un retard de cicatrisation. Dans une autre étude (77), sur un échantillon de 39 patients ayant eu une BN, les complications suivantes étaient estimées après quatre semaines de suivi : douleurs, 67 %, et infections, 15 %. Après six mois de suivi, encore 18 % des patients rapportaient des douleurs et 33 % une infection. Ruth *et al.* (78) ont estimé les complications suivantes à long terme chez 47 patients ayant eu une BN : infection (6,4 %), douleur (39,1 %) et perte de la sensibilité (2,5 %).

5.1 État des études

L'analyse de la littérature a permis d'identifier plusieurs articles qui ont évalué la valeur diagnostique de la BN dans les NP. Les résultats de l'analyse de ces articles sont résumés dans le tableau 18.

Évaluation des propriétés diagnostiques de la BN

5.1.1 Quelles sont les propriétés métriques de la BN dans le diagnostic de NP ?

Il y a peu d'études qui ont évalué les propriétés métriques de la BN dans les polyneuropathies.

► L'accord inter-juges ou concordance

Dans une étude qui avait inclus une série de 107 patients avec une suspicion de polyneuropathie (79), la concordance des trois juges qui évaluaient les biopsies était de 52 %.

Dans une autre étude (80), l'accord entre deux neuropathologistes estimé par la statistique kappa était de 0,57 dans les biopsies de patients avec PRNC et de 0,18 dans les biopsies de patients avec CIAP.

Une autre étude (81) a estimé l'accord inter-juges entre trois neuropathologistes expérimentés pour quatre structures (densité de la gaine de myéline, taille de la gaine perdue, épaisseur de la gaine de myéline, grappes d'axone) sur 20 BN. L'estimation ponctuelle de la statistique kappa variait de 0,03 à 0,49 en fonction de la structure.

► Stabilité du jugement (accord intra-juge)

Molenaar *et al.* (82) ont estimé un accord intra-juge avec la statistique kappa de 0,92 ; IC95 % [0,85–0,99].

Dans une autre étude, Pamphlett et Sjarif (81) ont estimé l'accord intra-juge de trois neuropathologistes pour quatre structures (densité de la gaine de myéline, taille de la gaine perdue, épaisseur de la gaine de myéline, grappes d'axone) sur 20 BN. La stabilité du jugement était évaluée à deux mois d'intervalle. En fonction de la structure, l'estimation ponctuelle de la statistique kappa variait de 0,18 à 0,89 pour le juge 1, de 0,17 à 0,40 pour le juge 2 et de 0,6 à 1 pour le juge 3.

► Sensibilité et spécificité

En utilisant comme procédure de référence une combinaison des signes cliniques, la réponse au traitement et les rechutes, Molenaar *et al.* (82) ont trouvé une sensibilité et une spécificité de la BN, pour le diagnostic de PRNC, de 61 % et 78 % respectivement.

5.1.2 Le temps écoulé depuis le début des symptômes a-t-il un impact sur la valeur contributive d'une BN ?

Dans une étude rétrospective, Deprez *et al.* (83) ont montré que lorsque le temps écoulé depuis le début des symptômes était pris en compte, on observait que 56 % des biopsies étaient contributives à moins de six mois ; ce taux décroît à 37 % pour les biopsies effectuées plus de six mois après le début des symptômes.

5.1.3 Quelles sont les indications de la BN retrouvées dans la littérature ?

Dans une étude rétrospective (83) où les indications de 355 biopsies de nerfs ont été revues, la majorité (22-33 %) des biopsies était réalisée en l'absence de diagnostic étiologique, 12 % était réalisées en cas de suspicion de PRNC, 13,5 % dans les suspicions de neuropathies héréditaires sensitivo-motrices, 5 à 16 % dans les tableaux douloureux et/ou très invalidants de début récent ou qui continuent à progresser, sans étiologie.

Dans une étude prospective, Gabriel *et al.* (77) renaient comme indications de la BN des symptômes importants, d'évolution progressive, et des difficultés à établir un diagnostic définitif.

Dans une revue (84) sur la PRNC, l'indication de la BN était retenue chez des patients souffrant de neuropathie mais ne remplissant pas les critères électrodiagnostiques de PRNC, des patients avec une comorbidité (PRNC et Sida ou hépatite C) pouvant influencer la décision thérapeutique, des patients qui ne s'amélioraient pas avec un traitement adéquat (corticoïdes, immunoglobuline IV, échanges plasmatiques) avant d'utiliser des traitements plus lourds et chez des patients avec des formes atypiques de PRNC.

Dans une série de cas, Vallat *et al.* (85) ont rapporté l'intérêt de la BN dans les formes de PRNC atypiques (patient souffrant de neuropathie mais ne remplissant pas les critères électrodiagnostiques de PRNC).

5.1.4 Quelle est la contribution de la BN dans le diagnostic de PNP ?

Dans une étude rétrospective (83) les auteurs ont évalué la contribution de la BN au diagnostic des PNP. Une biopsie était contributive lorsqu'elle répondait à l'un des critères suivant : i) elle apportait une information spécifique permettant le diagnostic ; ii) elle apportait une information permettant de modifier la prise en charge du patient ; iii) elle était en faveur d'un diagnostic dont pouvaient dépendre des traitements ou des conseils génétiques ; iv) elle permettait de faire le diagnostic différentiel lorsque plusieurs médicaments étaient impliqués ; v) elle permettait de mettre en évidence des cellules inflammatoires. Parmi les 355 biopsies de nerfs revues par les auteurs, 35,5 à 47,3 % étaient contributives.

Dans une deuxième étude sur la même série de BN, Deprez *et al.* (83) montraient que 60 % des biopsies dans les formes asymétriques et 39 % des biopsies dans les formes symétriques étaient contributives.

Dans une étude prospective (77), le diagnostic des neurologues était comparé avant et après BN. Parmi les 50 patients qui étaient inclus dans cette étude, 14 % ont eu un changement de prise en charge après les résultats de la biopsie. Pour 60 % des patients, celle-ci a conduit à une confirmation du diagnostic ou à une aide dans le traitement. La répartition en fonction du diagnostic de la contribution de la biopsie était de 73 % en cas de neuropathies démyélinisantes, 54 % en cas de neuropathie axonale et 55 % en cas de mononeuropathies multiples.

Une étude rétrospective (86) qui ne concerne malheureusement que deux cas, la BN a permis de rectifier le diagnostic devant un tableau atypique de syndrome de Guillain-Barré.

Une autre série de cas (87) rapporte l'intérêt de la BN pour rectifier la prise en charge thérapeutique chez 13 cas d'hémopathie maligne associé à une neuropathie périphérique.

Une étude récente (88) montre que la BN a permis de faire le diagnostic définitif de 43 % des NP aiguës et subaiguës. Elle a également permis d'identifier l'étiologie de 62,5 % des NP subaiguës asymétriques, de 50 % des formes subaiguës symétriques, de 30 % des formes chroniques asymétriques et de 15 % des formes chroniques symétriques.

5.1.5 Dans quelles conditions la BN est-elle non contributive ?

Dans une étude rétrospective (83), une biopsie était définie comme non contributive si elle n'influait pas la prise en charge du patient ou si elle permettait de confirmer la sévérité et l'activité de la maladie. Cette étude montrait que 59 % des biopsies étaient non contributives lorsque les résultats de l'EMG étaient pris en compte.

Une étude comparative non randomisée (80) ne trouvait aucun intérêt à réaliser une BN pour différencier un tableau classique de PRNC (21 patients) avec un tableau de CIAP (13 patients). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les résultats de biopsie concernant ces deux pathologies.

5.1.6 Quelle est la valeur ajoutée de la BN par rapport à l'EMG ou à l'examen clinique + EMG ?

Dans une étude prospective (77), le diagnostic des neurologues a été comparé avant et après BN. Cette étude rapporte le fait que dans 70 % des cas, il y a une confirmation du diagnostic déjà suspecté auparavant par la clinique, l'interrogatoire, la biologie et l'ENMG.

Dans une autre étude, Molenaar *et al.* (82) évaluaient la valeur diagnostique de la biopsie de nerf lorsque les données cliniques et l'EMG étaient connus chez des patients PRNC. Dans un modèle de régression logistique ajusté, l'effet indépendant de la BN sur le diagnostic de PRNC était estimé par un *odds ratio* de 2,2 ($p = 0,42$). Cette étude montrait que le neurologue en présence des données cliniques et de l'EMG classait correctement les patients PRNC et les patients non PRNC (aire sous la courbe ROC = 0,95 ; IC 95 % [0,9-1]). Lorsque les données de la BN étaient incorporées, on n'observait pas d'amélioration de la qualité de la classification (aire sous la courbe ROC = 0,95 ; IC 95 % [0,9-1]).

Dans l'étude de Deprez *et al.* (83), lorsque l'EMG était pris en compte, la contribution de la biopsie au diagnostic des formes axonales, demyélinisantes et mixtes était respectivement de 41, 46 et 37 %.

Dans une autre étude rétrospective (78) sur 67 patients avec suspicion de PNP, l'interrogatoire, l'examen clinique et l'EMG ont permis de classer les patients en quatre groupes : 14 PRNC (20,9 %), 46 PNP idiopathiques (68,6 %), 2 PNP héréditaires (3 %), 5 autres PNP (7,5 %). Au total, 34 % des BN ont permis d'avoir une information histologique spécifique, 33 % ont eu une conséquence sur le diagnostic et 27 % ont eu un impact sur le traitement des patients.

Une étude a été réalisée sur une grande série de 107 patients avec une suspicion de PNP (79). Elle trouvait une concordance entre l'ENMG et la biopsie pour 63 % des patients. La répartition en fonction du diagnostic montrait que la concordance était importante en cas de neuropathies axonales (75 %), modérée en cas de neuropathies intermédiaires (55 %) et faible en cas de neuropathies démyélinisantes (25 %). Les deux procédures étaient complémentaires (la complémentarité étant définie comme l'aptitude d'une procédure à donner une information plus précise pour le diagnostic) pour 64 patients. En effet, la biopsie était cruciale pour le diagnostic chez 61 % de ces patients et l'ENMG pour 39 % de ces patients.

5.1.7 Commentaires sur la littérature

Ces résultats sont à interpréter en tenant compte des biais potentiels suivants qui ont été identifiés.

Les propriétés métriques

Les estimations de la concordance entre les juges sont difficiles à interpréter. En effet, ces estimations étaient faibles. Il existait donc une variabilité importante dans la manière de classer les BN par les neuropathologistes. Aucune étude n'a identifié ou expliqué ces sources de variabilité. Ceci est probablement dû au fait que l'objectif principal de ces études n'était pas l'étude des propriétés métriques de la BN. Toutefois, pour améliorer la validité de résultats de BN, de telles études sont nécessaires.

Molenaar *et al.* (82) avaient également estimé la sensibilité et la spécificité de la BN pour le diagnostic de PRNC. La procédure de référence utilisée était imparfaite. Lorsque la procédure de référence est imparfaite, on observe des erreurs de classification non différentielle. Ceci entraîne une sous-estimation de la sensibilité et de la spécificité.

La non-contribution de la BN au diagnostic de PNP.

L'article de Bosboom *et al.* (80) est difficile à interpréter. En effet, La concordance entre les neuropathologistes est modérée ($\kappa = 0,57$) dans les PRNC et faible ($\kappa = 0,17$) dans les CIAP. Ce qui signifie qu'il y a une grande variabilité d'interprétation des biopsies. La combinaison grande variabilité et petits échantillons entraîne une réduction importante de la puissance des tests.

La valeur ajoutée de la BN par rapport à l'examen clinique + EMG

La qualité de la classification des patients PRNC a été estimée par Molenaar *et al.* (82). Cependant, le biais d'incorporation a probablement un impact sur ces estimations. En effet, la procédure de référence était une combinaison des signes cliniques, de la réponse au traitement et des rechutes ; les neurologues évaluaient les patients sur la base de signes cliniques. Les signes cliniques étant inclus dans la procédure de référence, on observe un biais d'incorporation qui entraîne une surestimation des indices diagnostiques.

La généralisabilité des résultats.

La grande partie des informations fournies dans ces études concerne la PRNC. Aussi, ces résultats sont-ils raisonnablement généralisables aux autres formes de NP ?

► Synthèse de la littérature

Les données actuelles suggèrent que la reproductibilité inter-juges des biopsies de nerf sural est faible. Ces données réduisent la valeur diagnostique de la BN.

La BN peut être contributive dans les suspicions de vascularite, dans les cas difficiles de PRNC, dans les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices avant la possibilité de réaliser le diagnostic par la biologie moléculaire (1992) et dans les tableaux douloureux et/ou très invalidants de début récent, ou qui continuent à progresser, sans étiologie.

La contribution au diagnostic de NP de la BN semblait plus importante quand elle était réalisée dans les six mois après le début des symptômes.

La valeur ajoutée diagnostique de la BN était en général faible à modérée par rapport à un neurologue expérimenté qui utilise l'examen clinique et l'EMG.

La biopsie avait peu d'intérêt pour les tableaux de neuropathie symétrique, dans plus de la moitié des neuropathies axonales et des neuropathies mixtes sensitivo-motrices et dans la moitié des tableaux de PRNC.

Cette synthèse est complétée par un article récent (89) qui a montré l'efficacité et les bonnes valeurs prédictives de la biopsie cutanée dans le diagnostic des neuropathies périphériques. La biopsie cutanée n'a pas été évaluée, car elle est peu utilisée en France.

► Propositions de recommandations

La BN est un examen qui doit être réalisé dans un laboratoire hautement spécialisé et par un médecin ayant validé une formation spécifique. Elle doit être limitée aux situations où un recueil de données est utile, sans occasionner pour le patient une gêne disproportionnée par rapport au bénéfice diagnostique attendu.

La biopsie nerveuse est utile si :

- Elle peut permettre d'identifier les causes de NP pour lesquelles un traitement ou une modification de la prise en charge peut être proposé au patient.
- Elle peut permettre de préciser l'étiologie ou le mécanisme d'une NP.

La biopsie nerveuse n'est pas utile si :

- Le diagnostic étiologique est établi par le bilan clinique, biologique et l'ENMG, et si le praticien veut simplement confirmer le diagnostic.

Indications de la biopsie nerveuse :

La BN est indiquée dans les NP qui n'ont pu être classées de manière tranchée par l'ENMG et ne peuvent être affirmées autrement, et qui amènent à suspecter les pathologies suivantes :

- pathologie interstitielle : amylose, sarcoïdose, lèpre, lymphome, etc. ;
- vascularites ;
- suspicions de PRNC atypique, c'est-à-dire devant un tableau de neuropathie chronique sans cause apparente et avec suspicion d'atteinte démyélinisante ;
- formes très rares de neuropathie héréditaire, pour lesquelles le diagnostic par biologie moléculaire est complexe, ou en l'absence d'anomalie génétique diagnostiquée par la biologie moléculaire, et à condition que la prise en charge puisse être modifiée ;
- tout tableau douloureux et très invalidant de début récent, ou qui continue à progresser, sans étiologie définie.

Chez l'enfant, la biopsie nerveuse peut être indiquée :

- devant un tableau clinique d'encéphalopathie évolutive de cause inconnue, associé à une neuropathie axonale ;
- devant un tableau conduisant à suspecter une hypomyélinisation congénitale ou une neuropathie amyélinique compte tenu de l'absence de gène identifiable.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 17. Études sur l'association de l'EMG à la douleur

Auteurs Année Pays	Type d'étude	Échantillon	Objectifs	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Gans et Kraft, 1977 (70) États-Unis	Étude transversale	93 patients inclus sur une période de 3 mois 42 H 51 F Âge moy H = 43,9 ans Age moy F = 42,1 ans 60 % pour un diagnostic de NP	Identifier les facteurs associés à une douleur importante Évaluer la concordance de la perception de douleur par le patient et par le médecin	La sévérité de la douleur estimée par une échelle de 0 à 4 après un EMG Le critère est évalué de manière indépendante par le patient et le médecin	Douleur perçue pendant l'EMG : Moy H = 1,69 (ET = 0,95) Moy F = 2,43 (ET = 1,08) Augmentation de la douleur chez les femmes ($p < 0,001$). Douleur évaluée par le médecin : Méd H = 2,09 (ET = 1,05) Méd F = 2,13 (ET = 1,19) Taux de concordance de médecin et patient 46 % Les médecins ont tendance à sous-estimer la douleur perçue par le patient	Analyses univariées, pas de contrôle de facteurs confondants potentiels Multiplicité de tests statistiques (augmentation du risque <i>alpha</i>) Aucun examen arrêté à cause de la douleur
Khoshbin <i>et al.</i> 1987 (72) États-Unis	Étude longitudinale (avant/après)	76 patients, 47 F ; 29 H, ayant une suspicion de douleur	Estimer les facteurs qui sont associés à la douleur	Évaluation de la douleur par l'échelle visuelle analogique et le MPQ	3/76 patients ont arrêté le test à cause de la douleur Le niveau de douleur avant l'EMG, l'anxiété et le sexe féminin expliquent 34 % de la variance de la douleur due à l'EMG	Cette étude montre également que les patients qui viennent pour un EMG ont un état d'anxiété élevé ; les patients qui sont informés sur l'examen ont moins d'anxiété EX. plusieurs patients étaient informés par des « rumeurs » ; les patients avaient peur de l'examen

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

<p>Bucklew <i>et al.</i>, 1992 (66) États-Unis</p>	<p>Étude longitudinale (avant/après)</p>	<p>50 patients Âge moyen 45 ans 26 F ; 24 H Parmi ces patients, 11 ont déjà eu un EMG, 8 ont une évaluation de la CN et 31 ont eu les 2 tests</p>	<p>Estimer l'effet de genre et l'impact du type de procédure sur la douleur perçue pendant un EMG</p>	<p>L'intensité de la douleur est évaluée par une échelle visuelle analogique Le niveau d'anxiété est évalué par le STAI</p>	<p>Pas de différence entre H et F sur l'intensité de la douleur et de l'anxiété avant et après l'EMG et la CN Douleur attendue 4,28 (3,43) Douleur pendant 5,69 (2,9)</p>	<p>Tests de rang de Wilcoxon EMG seule douleur avant = 4,14 (3,69) pendant = 5,68 (3,19) VCN seule douleur avant = 2,95 (3,33) pendant = 4,0 (3,11)</p>
<p>Hays <i>et al.</i>, 1993 (71) États-Unis</p>	<p>Enquête transversale Questionnaire envoyé à 117 médecins</p>	<p>84 retours 52 % réalisent régulièrement des EMG 59 % sont hospitalo-universitaires</p>	<p>Estimer l'incidence des douleurs importantes au cours d'un EMG chez le patient de moins de 17 ans Identifier les facteurs qui peuvent réduire cette douleur</p>	<p>Douleur extrême : hurlement, besoin de plus de moyens pour contrôler la douleur, tentative de se lever de la table d'examen</p>	<p>En moyenne 35 % des patients < 17 ans ont ce niveau de douleur 77 % considèrent que l'EMG est plus douloureux que la CN 71 % considèrent que distraire le patient permet de réduire la douleur 46 % ne donnent pas de médicament contre la douleur 48 % administrent occasionnellement un médicament 32 % donnent en routine une intervention psychologique pour réduire la douleur</p>	<p>Taux important de douleur extrême chez les enfants pendant un EMG Variabilité importante des préférences des médecins par rapport à différents aspects de prise en charge de la douleur associée à l'EMG Médicaments + utilisés : hydrate de chloral (68 %) ; paracétamol + codéine ; diazépam</p>

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Richardson <i>et al.</i> , 1994 (75) États-Unis	Étude de cohorte comparative	91 patients n'ayant jamais eu d'EMG ont été inclus 72 patients analysés dont 26 hommes Groupe non informé = 30 Groupe informé = 42	Évaluer l'effet de l'information structurée du patient sur la procédure L'information structurée = lettre d'information envoyée au patient 10 jours avant l'examen Le message donne des informations sur l'objectif de l'EMG, l'importance de l'examen et les sensations douloureuses qui peuvent apparaître pendant l'examen	Douleur évaluée par l'échelle visuelle analogique et le MPQ Niveau d'anxiété évalué par le STAI	Tendance à la réduction (p = 0,07) de la perception de la douleur (mesuré par EVA) chez les patients informés Interaction sexe/information (p = 0,008) Pas de différence significative avant/après sur MPQ	Le modèle est une régression linéaire multiple Âge significatif pour l'état d'anxiété (p < 0,001), pour la douleur due à l'aiguille (p = 0,002) Les femmes ont plus de douleur : p < 0,001 pour la CN ; p = 0,003 pour l'EMG Échantillon faible Tests multiples
Kothari <i>et al.</i> , 1995 (67) États-Unis	Étude transversale	100 patients Âge 20 à 85 ans 35 H, 65 F Après l'EMG, il est proposé aux patients un questionnaire	Comparer le niveau d'anxiété et de douleur attendu par le patient au niveau réellement perçu pendant l'examen	Questionnaire : Grader le niveau d'anxiété avant l'examen (faible, médian, élevé) EVA (de 0 à 100) pour évaluer la douleur attendue et réellement ressentie La douleur était-elle plus importante que ce qu'ils attendaient ? La musique a-t-elle eu un effet relaxant ? Qualité du sommeil la nuit précédent l'examen ?	Douleur réellement perçue significativement inférieure à douleur attendue (p < 0,005) Moyenne douleur pré-test = 43,2 Moyenne douleur perçue = 31,4 Niveau d'anxiété pré-test élevé ou médian pour 41 % Test plus douloureux que prévu chez 18 % des patients 93 % pourraient refaire l'examen si nécessaire 84 % considèrent que la musique était relaxante	Pas de description du type de musique utilisé Les auteurs considéraient qu'une information sur l'EMG permettait de réduire le niveau d'anxiété et la douleur

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

<p>Jan <i>et al.</i>, 1999 (74) Canada</p>	<p>Cohorte prospective</p>	<p>79 patients Âge 19 à 72 ans F = 65 % Tous ont eu une étude de la CN, 49 % ont eu un EMG en plus</p>	<p>Évaluer le niveau et les sources d'anxiété avant un EMG Estimer les facteurs associés à un niveau élevé d'anxiété</p>	<p>Questionnaire d'évaluation des connaissances sur l'EMG avant l'examen 1 questionnaire avant l'EMG sur les sources d'information, l'anxiété et la douleur attendue Après l'examen, une série de questions sur l'impression générale sur l'examen Niveau d'anxiété évalué par le STAI</p>	<p>33 % des patients n'ont pas été informés sur l'examen avant le test 6 % considèrent qu'ils ont été bien informés 44 % ont un niveau d'anxiété élevé avant le test Les patients avec un niveau d'anxiété normal s'attendent à une douleur faible (70 % vs 30 %) Après l'examen, 54 % considèrent que l'examen était moins douloureux que prévu et 9 % plus douloureux que prévu</p>	<p>Parmi ceux qui ont été informés, la source d'information est le médecin pour 48 %, les amis ou la famille pour 16 % Pas d'effets de genre sur le niveau d'anxiété</p>
<p>Walker <i>et al.</i>, 2001 (73) États-Unis</p>	<p>Étude randomisée</p>	<p>90 patients Âge moyen 54 ans Randomisés dans 2 groupes (45 par groupe) G1 = électrode à aiguille concentrique G2 = électrode à aiguille monopolaire Les électrodes sont à usage unique</p>	<p>Évaluer l'impact du type d'électrode sur la douleur perçue par le patient pendant un EMG</p>	<p>Intensité de la douleur évaluée par l'échelle visuelle analogique (0 à 10)</p>	<p>Pas de différence avant/après sur l'intensité de la douleur entre les 2 groupes (p = 0,67) Les femmes trouvaient l'examen plus douloureux (p < 0,01) Douleur attendue H = 2,73 (2,73) F = 4,35 (3,04) Douleur perçue H = 6,28 (2,69) F = 8,85 (1,35)</p>	<p>EMG réalisé selon un protocole standardisé La relation entre le sexe et l'intensité de la douleur peut s'expliquer par la différence qui existait avant l'examen entre hommes et femmes Technique d'insertion minimale</p>

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Strommen et Daube, 2001 (69) États-Unis	Étude de cohorte	48 patients Âge moyen 55 ans (26-82 ans) H = 50 % 23 patients ont déjà eu un EMG	Évaluer l'impact de la technique sur l'intensité de la douleur perçue par le patient Comparer l'évaluation de la douleur réalisée par le patient et par le médecin 4 combinaisons évaluées : Aiguille monopolaire / insertion minimale Aiguille monopolaire / insertion standard Aiguille concentrique / insertion minimale Aiguille concentrique / insertion standard	Intensité de la douleur immédiate et résiduelle (après l'examen) mesurée par une échelle visuelle analogique de 0 à 10	La douleur immédiate était évaluée entre 0 et 9 Les examinateurs ont tendance à sous-estimer la douleur ressentie par le patient ($p < 0,012$) Avec les aiguilles monopolaires, la technique d'insertion n'influence pas l'intensité de la douleur Avec les électrodes concentriques, l'insertion minimale est moins douloureuse ($p < 0,001$) Pas de différence entre les électrodes utilisées pour l'insertion minimale	L'effet de genre n'était pas observé, mais les examinateurs estimaient que l'examen était plus douloureux chez les femmes
Wee <i>et al.</i> , 2004 (68) États-Unis	Cohorte prospective	77 patients H = 32, F = 45 Âge moyen 46,4 ans Tous les patients ont un examen de CN et un EMG à aiguille	Évaluer la perception de la douleur ressentie par le patient pendant un examen d'EMG Identifier les facteurs associés à la perception de la douleur	Intensité de la douleur évaluée immédiatement après l'examen sur une échelle visuelle analogique	Score douleur CN H moy = 5,1 F moy = 5,4 Score douleur EMG H moy = 5,7 F moy = 6,4 EMG plus douloureux que VCN ($p = 0,005$, test t) Pas d'association de l'âge ($p = 0,65$), du genre ($p = 0,24$) et de la taille de l'aiguille ($p = 0,48$) pour la douleur après EMG	Modèle de régression linéaire multiple Pas d'association âge, genre et BMI avec la douleur après une CN

BMI : body mass index ; ET : écart type ; F : femmes ; H : hommes ; Méd : médecin; moy : moyenne ; MPQ : *MacGill pain questionnaire* ; STAI : *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* ; (V)CN : (vitesse de) conduction nerveuse

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 18. Évaluation des propriétés diagnostiques de la biopsie nerveuse

	Étude Année	Objectifs	Nombre de biopsies	Diagnostic	Mesure	Résultats
Propriétés métriques	Logigian <i>et al.</i> , 1994 (79)	Évaluation de l'accord inter-juges entre 3 neuropathologistes	107	11 MGUS 11 NP inflammatoires non vascularites 9 NM neuropathies 8 vascularites 6 NP héréditaires 5 PRNC 5 NP diabétiques 3 NP multifocale 3 NP associées à la connectivité	Pourcentage de concordance des juges	52 % d'accord entre 3 juges
	Bosboom <i>et al.</i> , 2001 (80)	Évaluation de l'accord inter-juges entre 2 neuropathologistes	34	21 PRNC 13 CIAP	Kappa (K)	K (PIDC) = 0,57 K (CIAP) = 0,18
	Molenaar <i>et al.</i> 1998 (82)	Estimation de la sensibilité, la spécificité et l'accord intra-juge	64	23 PRNC 41 Autres	Sensibilité (Se) Spécificité (Sp) Kappa intra-juge (Kint)	Se = 0,61 Sp = 0,78 Kint = 0,92 [0,85 – 0,89]

PRNC : polyradiculonévrite chronique ; CIAP : polyneuropathie chronique axonale idiopathique ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; NP : neuropathie.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 18 (suite). Évaluation des propriétés diagnostiques de la biopsie nerveuse

	Étude Année	Objectifs	Nombre de biopsies	Mesure	Résultats
Propriétés métriques	Pamphlett et Sjarif, 2003 (81)	Évaluation de l'accord inter-juges entre trois neuropathologistes	20	Kappa (densité FM)	0,49 [0,27 – 0,70]
				Kappa (taille perte FM)	0,13 [0,13 – 0,39]
				Kappa (épaisseur M)	0,44 [0,17 – 0,72]
				Kappa (grappe axonale)	0,03 [-0,1 – 0,17]
		Évaluation de l'accord intra-juge de trois neuropathologistes	20	Juge 1	
	Kappa (densité FM)			0,64 [0,44 – 0,84]	
	Kappa (taille perte FM)			0,34 [-0,01 – 0,70]	
	Kappa (épaisseur M)			0,89 [0,69 – 1]	
				Kappa (grappe axonale)	0,18 [-0,14 – 0,49]
				Juge 2	
				Kappa (densité FM)	0,17 [-0,06 – 0,39]
				Kappa (taille perte FM)	0,40 [0,04 – 0,76]
				Kappa (épaisseur M)	0,39 [-0,02 – 0,80]
				Kappa (grappe axonale)	0,34 [0,01 – 0,67]
				Juge 2	
				Kappa (densité FM)	0,95 [0,85 – 1]
				Kappa (taille perte FM)	1
				Kappa (épaisseur M)	0,80 [0,55 – 1]
				Kappa (grappe axonale)	0,6 [0,31 – 0,89]

FM : fibre de myéline ; M : myéline.

Tableau 18 (suite). Évaluation des propriétés diagnostiques de la biopsie nerveuse

	Étude Année	Objectifs	Nombre de biopsies	Diagnostic	Résultats (fréquences)
Indication de la biopsie nerveuse	Deprez <i>et al.</i> , 2000 (83)	Déterminer les indications de la BN	355	Biospie sans étiologie	22 – 33 %
				Suspicion de PRNC	12 %
				Suspicion de neuropathie héréditaire sensitivo- motrice	13 – 5 %
				Tableau douloureux invalidant de début récent qui continue à évoluer	5 – 16 %
	Gabriel <i>et al.</i> , 2000 (77)	Évaluer l'utilité de la BN	50	Patients avec des symptômes importants, d'évolution progressive, et difficultés à établir un diagnostic définitif	

PRNC : polyradiculonévrite chronique ; BN : biopsie nerveuse.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 18 (suite). Évaluation des propriétés diagnostiques de la biopsie nerveuse

	Étude Année	Objectifs	Nombre de biopsies	Diagnostic	Indications
Indication de la biopsie nerveuse	Gorson <i>et al.</i> , 1999 (84)	Indication de la BN chez les patients PRNC	-	PRNC	Neuropathie mais ne remplissant pas les critères électrodiagnostiques de PRNC
					Patients avec une comorbidité (PRNC et Sida ou hépatite C) pouvant influencer la décision thérapeutique
					Patients avec des formes atypiques de PRNC
					Patients qui ne s'améliorent pas avec un traitement adéquat (corticoïdes, immunoglobuline IV, échanges plasmatiques), avant d'utiliser des traitements plus lourds
	Vallat <i>et al.</i> , 2003 (85)	Intérêt de la BN dans les formes atypiques	8	PRNC	Forme atypique (patients ne remplissant pas les critères électrodiagnostiques de PRNC)

BN : biopsie nerveuse ; PRNC : polyradiculonévrite chronique ; Sida : syndrome d'immunodéficience acquise.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 18 (suite). Évaluation des propriétés diagnostiques de la biopsie nerveuse

	Étude Année	Objectifs	Nombre de biopsies	Diagnostic	Mesure	Résultats
Contribution de la BN au diagnostic de PNP	Deprez <i>et al.</i> , 2000 (83)		355		Pourcentage de biopsies contributives	35,5-47,3 %
					Biopsies contributives dans les neuropathies héréditaires	70-78 %
					Biopsies contributives dans les PRNC	46-63 %
					Biopsies contributives dans les vascularites	49-65 %
	Deprez <i>et al.</i> , 2000 (83)		355		Biopsies contributives dans les NP asymétriques	60 %
					Biopsies contributives dans les NP symétriques	39 %
					Changement de la prise en charge après la biopsie	14 %
	Gabriel <i>et al.</i> , 2000 (77)	Évaluer l'utilité de la BN	50		Contribution dans les neuropathies démyélinisantes	73 %
					Contribution dans les neuropathies axonales	54 %
					Contribution dans les mononeuropathies multiples	55 %

PRNC : polyradiculonévrite chronique ; NP : neuropathie ; BN : biopsie nerveuse.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 18 (suite). Évaluation des propriétés diagnostiques de la biopsie nerveuse

	Étude Année	Objectifs	Nombre de biopsies	Diagnostic	Mesure	Résultats
Contribution de la BN au diagnostic de la PNP	Briemberg <i>et al.</i> , 2002 (86)		2	Syndrome atypique de Guillain-Barré		La biopsie a permis de rectifier le diagnostic
	Vallat <i>et al.</i> , 1995 (87)		13	Neuropathie associée à une hémopathie maligne		La biopsie a permis de rectifier la prise en charge thérapeutique
	Schweikert <i>et al.</i> , (88)	Contribution de la BN des NP	38	23 NP chroniques 14 NP subaiguës 1 NP aiguë	Diagnostic définitif	28 % des NP chroniques 43 % des NP subaiguës et aiguës 50 % des NP asymétriques et 28 % des NP symétriques
					Étiologie	62,5 % NP subaiguës asymétriques 50 % des NP subaiguës symétriques 30 % des NP chroniques asymétriques et 15 % des chroniques symétriques
Impact du temps	Deprez <i>et al.</i> , 2000 (83)		355		Pourcentage de biopsies contributives si symptômes < 6 mois	56 %
					Pourcentage de biopsies contributives si symptômes > 6 mois	37 %
Dans quelles conditions les BN sont-elles non contributives ?	Deprez <i>et al.</i> , 2000 (83)		355		Pourcentage de biopsies non contributives si EMG pris en compte	59 %
	Bosboom <i>et al.</i> , 2001 (80)					La biopsie ne permet pas de différencier les PRNC des CIAP

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

CIAP : polyneuropathie chronique axonale idiopathique ; PRNC : polyradiculonévrite chronique ; EMG : électromyogramme, BN : biopsie nerveuse, NP : neuropathie périphériques

Tableau 18 (suite). Évaluation des propriétés diagnostiques de la biopsie nerveuse						
	Étude Année	Objectifs	Nombre de biopsies	Diagnostic	Mesure	Résultats
Valeur ajoutée de la BN par rapport à l'examen clinique + EMG	Gabriel <i>et al.</i> , 2000 (77)	Évaluer l'utilité de la BN	50		Concordance biopsie et [examen clinique + interrogatoire + biologie + EMG]	70 %
	Molenaar <i>et al.</i> , 1998 (82)	Évaluer la valeur ajoutée de la biopsie par rapport à l'examen clinique + EMG	64		Effet de la biopsie dans un modèle logistique ajusté sur l'absence de comorbidité, EMG, concentration de protéine dans le LCR, signes cliniques	OR = 2,2 (p = 0,42)
					Capacité d'un neurologue à bien classer les patients	Aire sous la courbe ROC = 0,95 [0,9 – 1]
					Capacité d'un neurologue à bien classer les patients s'il prend en compte une biopsie	Aire sous la courbe ROC = 0,95 [0,9 – 1]

EMG : électroneuromyogramme ; ROC : *receiver operating characteristic* ; OR : *odds ratio* ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; BN : biopsie nerveuse.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Tableau 18 (suite). Évaluation des propriétés diagnostiques de la biopsie nerveuse						
	Étude Année	Objectifs	Nombre de biopsies	Diagnostic	Mesure	Résultats
Valeur ajoutée de la BN par rapport à l'examen clinique + EMG	Deprez <i>et al.</i> , 2000 (83)	Évaluer la valeur ajoutée de la biopsie par rapport à l'examen clinique + EMG	355		Contribution de la biopsie dans les formes axonales si EMG pris en compte	41 %
					Contribution de la biopsie dans les formes demyélinisantes si EMG pris en compte	46 %
					Contribution de la biopsie dans les formes mixtes si EMG pris en compte	37 %
	Logigian <i>et al.</i> , 1994 (79)		107		Concordance EMG / biopsie	63 %
					Concordance EMG / biopsie dans les formes axonales	75 %
					Concordance EMG / biopsie dans les formes intermédiaires	55 %
					Concordance EMG / biopsie dans les formes démyélinisantes	25 %
	Ruth <i>et al.</i> , 2005 (78)	Évaluer l'utilité de la BN	67	14 PRNC 46 PNP étiologiques 2 PNP 5 autres	Information histologique spécifique Conséquences thérapeutiques	50 % PRNC, 26 % PNP étiologiques, 50 % PNP, 60 % autres 50 % PRNC, 20 % PNP étiologiques, 0 % PNP, 40 % autres

EMG : électroneuromyogramme ; BN : biopsie nerveuse ; PNP : polyneuropathie héréditaire ; PRNC : polyradiculonévrite inflammatoire chronique.

6 Comment surveiller l'apparition et l'évolution d'une neuropathie périphérique chez un patient ayant une affection potentiellement causale ?

6.1 Diabète

Les recommandations de l'Anaes en 1999 (43) indiquent que la neuropathie périphérique est une complication fréquente du diabète de type 2. En effet, elle s'observe dans près de 50 % des cas après 15 ans d'évolution (26).

Une revue (90) a estimé une prévalence des neuropathies périphériques supérieure à 20 % chez des patients diabétiques.

Dans une étude descriptive récente (91) réalisée au Royaume-Uni, la prévalence des neuropathies périphériques chez les patients diabétiques de type 2 est de 60,6 %. Chez ces patients, la prévalence des formes douloureuses est de 26,4 %.

La NP chez un patient diabétique est le facteur majeur de prédisposition à la plaie du pied, qui est une complication grave et fréquente.

Cette NP se définit par la présence de symptômes et/ou de signes d'altération nerveuse périphérique secondaire au diabète, après l'exclusion des autres causes de neuropathie ; Elle peut être infraclinique ou symptomatique. Le risque de neuropathie diabétique n'exclut pas, bien au contraire, la recherche d'une neuropathie d'une autre cause chez un diabétique en cas d'une symptomatologie et/ou d'une évolution atypique du tableau clinique.

6.1.1 Classification des neuropathies diabétiques

Plusieurs classifications (92,93) ont été proposées pour classifier les neuropathies diabétiques. Le groupe de travail reprend celle de Brown et Asbury (92), dont les principaux éléments sont résumés ci-dessous.

1 – Les neuropathies distales et symétriques représentent 90 % des neuropathies. Elles se caractérisent par une atteinte bilatérale et symétrique débutant à l'extrémité distale des membres et ont une progression ascendante. La polyneuropathie se manifeste la plupart du temps par des paresthésies et des dysesthésies. Les symptômes sont fonction des fibres atteintes. Les petites fibres non myélinisées sont les premières à être touchées et correspondent à la perte de la sensibilité douloureuse et thermique. L'atteinte des fibres moyennes et grosses, myélinisées, correspond à la perte de la sensibilité vibratoire, du tact fin, de la sensibilité proprioceptive (sens positionnel du gros orteil) et à l'abolition des réflexes ostéo-tendineux. On distingue :

- les neuropathies mixtes sensitivo-motrices (70 % des cas) : les troubles sensitifs y sont au premier plan, l'amyotrophie des sites moteurs peut manquer ;
- les PNP sensitives pures (30 %) prédominent soit sur les fibres de petit calibre (10 %), soit sur les fibres de gros calibre (5 %) ;
- les PNP symétriques et distales à prédominance motrice sont exceptionnelles.

2 – Les neuropathies symétriques proximales motrices se caractérisent par l'installation insidieuse et progressive sur plusieurs semaines à plusieurs mois d'une faiblesse et d'un déficit musculaire intéressant plus particulièrement la racine des membres inférieurs et notamment les quadriceps. Elles sont parfois associées à des manifestations douloureuses au niveau des cuisses, sans trouble de la sensibilité objective. L'étude analytique de la force musculaire peut relever une certaine asymétrie du déficit moteur. Les réflexes rotuliens sont

absents ou faibles. Cette forme de neuropathie périphérique touche surtout les sujets âgés atteints de diabète non insulino-dépendant.

3 – Les neuropathies focales et multifocales sont à l'origine d'un déficit neurologique correspondant au territoire d'un seul tronc (mononeuropathie) ou de plusieurs troncs nerveux (mononeuropathie multiple). Elles réalisent des tableaux hyperalgiques pouvant atteindre le nerf crural, le nerf fémoro-cutané, le nerf sciatique ou encore le plexus lombaire. La phase d'installation est souvent rapide, réalisant un tableau hyperalgique en quelques heures à quelques jours. Un déficit musculaire est souvent associé. L'atteinte des nerfs crâniens est possible.

4 – La neuropathie autonome diabétique a une prévalence de 54 % dans le diabète de type 1 (durée d'évolution moyenne 24 ans) et de 73 % dans le type 2 (durée d'évolution moyenne 15 ans) (94). Elle peut atteindre le système nerveux autonome dans son ensemble. L'évolution n'est pas toujours parallèle à celle de la neuropathie diabétique.

Le groupe de travail attire l'attention sur la possibilité d'apparition de neuropathies hyperalgiques chez des sujets atteints de diabète non insulino-dépendant dans les cinq semaines suivant le début d'une insulinothérapie. Il est probable que des anomalies vasculaires de l'endonevrie soient responsables des douleurs.

6.1.2 Quels sont les facteurs de risque de la neuropathie chez le patient diabétique ?

Le rôle de l'hyperglycémie dans l'histoire naturelle de la neuropathie diabétique a été confirmé par l'étude du Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) (95). Cette étude a mis en évidence, dans un échantillon de 1 441 patients diabétiques âgés de 13 à 39 ans, une réduction de 64 % [45 %-76 %] de l'apparition de neuropathie de NP chez les patients qui avaient une insulinothérapie intensive par comparaison au traitement avec 1 ou 2 injections par jour.

Dans une étude récente chez des patients diabétiques de type 1, Tesfaye *et al.* (96) montrent que le contrôle glycémique et sa détérioration au cours du temps sont des facteurs explicatifs importants de la survenue d'une NP.

Ces résultats sont concordants avec ceux de Dyck *et al.* (97), qui montrent que l'exposition chronique à l'hyperglycémie était un facteur explicatif indépendant de la sévérité d'une NP.

À côté de ces données bien établies, les recommandations de l'Alfédiam (98) attirent l'attention sur le fait que 50 % des patients, quel que soit leur type de diabète, quel que soit le niveau de leur équilibre glycémique, ne développent pas de neuropathie clinique, même après 20 ans d'évolution. A l'opposé, certains patients peuvent présenter une neuropathie invalidante peu de temps après l'établissement du diagnostic de diabète. Ces recommandations (98) concluent que ces constatations suggèrent l'existence de facteurs indépendants de l'état d'hyperglycémie chronique dans la physiopathologie. Ces facteurs pourraient être génétiques et/ou liés à l'environnement notamment nutritionnel.

La durée du diabète est le deuxième facteur de risque souvent retrouvé dans la littérature. Davies *et al.* (91) estiment dans une étude transversale que la durée du diabète était associée à la sévérité de neuropathie : OR = 1,06 [1,02 – 1,1].

Dans une autre étude de cohorte, qui a évalué 265 patients diabétiques, Dyck *et al.* (97) mettent en évidence dans un modèle linéaire multivarié que la durée du diabète explique 15 % de la sévérité des NP diabétiques.

Dans une revue (99), la durée de la maladie est aussi identifiée comme facteur de risque de la sévérité de la NP diabétique.

6.1.3 Comment diagnostiquer la neuropathie diabétique ?

Les études concernant les différents moyens pour aboutir au diagnostic d'une neuropathie périphérique sont hétérogènes. Le diagnostic repose sur :

- l'interrogatoire à la recherche de douleurs, dysesthésies ;
- la recherche des troubles de la sensibilité vibratoire. La sensibilité vibratoire s'étudie sur le gros orteil à l'aide d'un diapason gradué à 128 hertz ;
- la recherche d'anomalies de la sensibilité thermique. Elle renseigne sur les atteintes axonales, mais sa reproductibilité est très mauvaise. Le coefficient de variation est de 64 % pour le chaud et 117 % pour le froid ;
- l'évaluation de la sensibilité tactile : il est recommandé d'utiliser un monofilament de Nylon, de calibre 5,07, correspondant à l'application d'une force de 10 grammes pour évaluer le risque de développer une plaie du pied (26,43) ;
- la recherche des réflexes achilléens.

Compte tenu de sa valeur pronostique, il est recommandé de rechercher systématiquement une NAC en recourant au moins à deux tests dysautonomiques (respiration profonde et orthostatisme).

En soins primaires, par le médecin de premier recours, l'objectif principal est de reconnaître une neuropathie symptomatique, d'où l'importance de l'interrogatoire même si l'absence d'anomalie à l'interrogatoire n'élimine pas une neuropathie infraclinique, et de reconnaître les patients à risque de développer une plaie du pied.

6.1.4 Quand faut-il faire appel à un neurologue ?

Dès qu'il existe un doute diagnostique, notamment en cas de :

- mononeuropathies des paires crâniennes ;
- neuropathie des membres supérieurs ;
- neuropathie sévère apparaissant de manière précoce chez des patients diabétiques de type 1 avec moins de 10 ans d'évolution de la maladie ;
- formes amyotrophiques ;
- formes asymétriques ;
- deux tests dysautonomiques perturbés.

6.1.5 Comment dépister une neuropathie diabétique ?

Le dépistage de la NP fait partie du bilan périodique annuel du diabétique. Le risque de neuropathie est à évaluer pour déterminer le pronostic et l'éducation du patient. Il repose sur l'examen clinique. Une collaboration avec le neurologue est utile dans les formes de neuropathies très douloureuses afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique et est fortement conseillée dans les formes atypiques pour confirmer le diagnostic.

L'analyse de la littérature a identifié deux recommandations (43,100) dont les conclusions sont reprises par le groupe de travail.

D'après les recommandations pour le suivi du diabète de type 2 (43), il convient, une fois par an, de rechercher par l'interrogatoire les principaux symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie autonome à expression clinique : hypotension artérielle orthostatique, troubles digestifs, anomalies de la vidange vésicale, impuissance.

Des lignes directrices de pratique clinique élaborées au Canada (100) vont dans le même sens que ces recommandations.

- Le dépistage de la neuropathie périphérique doit être effectué annuellement afin de repérer les personnes qui présentent un risque d'ulcères du pied diabétique.
- Le dépistage doit commencer au moment du diagnostic chez les patients atteints de diabète type 2 et 5 ans après le diagnostic de diabète de type 1 chez les personnes d'âge postpubertaire.
- Il faut effectuer le dépistage de la neuropathie périphérique en évaluant la perte de sensibilité du gros orteil au monofilament de 10 g à la vibration.
- Chez les personnes atteintes de diabète de type 1, un contrôle rigoureux de la glycémie s'impose pour repousser l'apparition et ralentir l'évolution de la neuropathie périphérique. L'intensification du contrôle de la glycémie doit être envisagée chez les personnes atteintes de diabète de type 2 pour prévenir l'apparition et l'évolution de la neuropathie.

6.2 Insuffisance rénale chronique (IRC)

La neuropathie est une complication fréquente des patients avec une défaillance de la fonction rénale (101,102).

Peu de données contributives ont été identifiées dans la littérature. La recherche de la littérature a identifié, dans les recommandations de pratique clinique (102) pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique réalisée par la fondation nationale du rein aux États-Unis en 2002, un chapitre qui traite de l'association niveau de clairance de la créatinine et neuropathie.

Le groupe de travail a repris les principaux points de cette recommandation.

La neuropathie se développe pendant l'évolution de l'IRC et peut devenir symptomatique. Cette survenue est liée au niveau de dysfonctionnement rénal mais pas au type de pathologie rénale.

Il existe des causes spécifiques d'IRC qui touchent directement le système nerveux périphérique comme l'amylose, le diabète, le lupus érythémateux diffus, la périartérite noueuse et l'insuffisance hépatique.

Il existe également des pathologies congénitales qui touchent les reins et le système nerveux comme les maladies de Von Hippel-Lindau, de Wilson et de Fabry.

6.2.1 Signes et symptômes cliniques

Cette recommandation rapporte les signes et symptômes cliniques suivants :

- La polyneuropathie urémique est symétrique, sensitivo-motrice avec une atteinte préférentielle des nerfs distaux donc longueur-dépendante.
- Les patients rapportent les symptômes suivants : prurit, brûlures, impatiences, crampes, faiblesse musculaire.
- Les signes dysautonomiques sont représentés par une anomalie de l'adaptation du rythme cardiaque et de la tension artérielle en réponse au cycle respiratoire, au changement de position et à la manœuvre de Valsalva.
- L'examen clinique retrouve une amyotrophie, une diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux, une perturbation de la sensibilité (vibratoire, toucher, douleur).
- Le test le plus pertinent à la recherche d'une NP asymptomatique est le ralentissement des vitesses de conduction nerveuse (101).

6.2.2 Analyse de la littérature

La NP se développe pendant l'évolution de l'IRC. La NP est présente chez près de 65 % des patients au moment ou débute la dialyse (101). Les symptômes en faveur d'une NP apparaissent généralement quand la clairance de la créatinine est au dessous de 12 à 20 ml/min ou quand il existe une hyperuricémie depuis au moins six mois (101). L'atteinte

végétative est présente chez 20 à 80 % des patients avec une néphropathie diabétique, chez 66 % des patients avec une clairance inférieure à 8 ml/min et chez 50 % des patients traités par dialyse (103).

Le traitement par la dialyse améliore les symptômes de la NP ; néanmoins, les vitesses de conduction restent diminuées chez 60 à 80 % des patients. Les signes et les symptômes sont en revanche très améliorés par la greffe rénale.

Le début et la sévérité de la NP sont associés à la valeur de la clairance. Le niveau de preuve est insuffisant pour déterminer un seuil spécifique au-delà duquel on a une augmentation de la prévalence de la PNP.

Les vitesses de conduction nerveuse sont diminuées chez les patients avec une diminution de la fonction rénale. Il y a une forte présomption de corrélation entre le taux de la clairance et la vitesse de conduction, mais le niveau de preuve est trop faible pour déterminer une valeur seuil au-delà de laquelle les vitesses de conduction nerveuse deviennent anormales (104).

Concernant l'apparition des symptômes et signes cliniques de NP en fonction du taux de clairance, les méthodes de l'examen clinique pour retrouver les signes et symptômes ne sont pas spécifiées. Aucune des études n'établit la corrélation entre l'existence des signes et symptômes et le taux de clairance. Une seule étude mentionne que les patients avec symptômes ont un taux de clairance plus bas (6 ml/min) que celui des patients sans symptômes (16 ml/min). Ces études ne donnent pas un niveau de preuve assez élevé pour établir clairement un lien entre l'apparition progressive des symptômes et la diminution progressive de la clairance.

Tableau 19. Corrélations entre clairance de la créatinine et vitesse de conduction

Auteur, pays, année	Nombre de patients	Clairance	Résultats
Teschan <i>et al.</i> , 1979 (105)	177	2-29 ml/min	Pas d'association significative entre clairance et VCN
Di Paolo <i>et al.</i> , 1982 (104)	129	0-31 ml/min	Clairance élevée associée à des VCN élevées
Savazzi <i>et al.</i> , 1980 (106)	100	0-32 ml/min	Clairance élevée associée à des VCN élevées (statistiquement significatif)
Nielsen, 1973 (107)	56	0-30 ml/min	Clairance élevée associée à des VCN élevées
Goel <i>et al.</i> , 1978 (108)	40	2-60 ml/min	Pas de corrélation significative entre clairance et VCN
Knoll et Dierker, 1980 (109)	210	1-12 ml/min	Pas de corrélation significative entre clairance et VCN

6.2.3 Applications cliniques

La surveillance des indices en faveur d'une NP n'est pas un marqueur pertinent pour surveiller l'évolution de l'IRC.

La présence de symptômes ou autres indices en faveur d'une NP peut aider à poser l'indication de débiter les dialyses.

Le niveau de preuve est insuffisant pour suggérer de réaliser des études de vitesses de conduction nerveuse ou de biopsie de nerf chez des patients avec une IRC qui sont asymptomatiques pour la NP.

► Propositions de recommandations

La survenue d'une NP peut correspondre à une aggravation et amener à modifier la prise en charge du patient.

Il est recommandé de rechercher l'existence de signes et de symptômes à chaque visite de routine lors de la surveillance rénale.

Dans un contexte d'insuffisance rénale chronique (IRC) sans perspective de dialyse, il n'est pas recommandé de réaliser d'ENMG, sauf suspicion d'une autre étiologie que l'IRC. En revanche, une ENMG de référence est recommandée avant de débiter une dialyse.

Au stade de la dialyse, il est recommandé de réaliser une ENMG dans les situations suivantes :

- dans un contexte d'altération de l'état général ou en l'absence d'explication ;
- avant transplantation (l'ENMG fait partie du bilan prégreffe) ;
- en cas de symptomatologie du canal carpien.

6.3 Traitement par anticancéreux

6.3.1 Pourquoi ?

La survenue d'une NP étant relativement prévisible, elle doit faire l'objet d'une information du patient et peut amener à adapter la prise en charge thérapeutique de celui-ci. La surveillance doit être minutieuse et pouvoir faire la part entre une NP liée à l'usage des anticancéreux et une NP liée à l'affection cancéreuse en elle-même (paranéoplasie, compression, infiltration).

6.3.2 Comment ?

La surveillance clinique (symptômes et examens cliniques simples) est réalisée par l'oncologue et par le médecin traitant ainsi que, le cas échéant, par les professionnels assurant la prise en charge à domicile. La survenue possible voire fréquente d'une NP étant bien documentée pour les produits concernés, il est recommandé que les modalités de prise en charge fassent l'objet d'un protocole spécifique, prenant en compte les mentions portées au RCP, notamment lorsque le patient est soigné à domicile.

Les bénéfices et les risques du traitement doivent faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Un avis neurologique est recommandé lorsque la NP attendue est sévère et handicapante et que cet effet indésirable doit être mis en balance avec les bénéfices attendus de la chimiothérapie sur la maladie cancéreuse ; dans ce cas, un ENMG de référence est recommandé avant la mise en œuvre de la chimiothérapie.

Il est recommandé, à chaque cycle de chimiothérapie, de recourir à un avis neurologique et de réaliser un ENMG si le neurologue en s'aidant de la clinique le juge utile.

L'avis neurologique peut amener à suspendre temporairement ou définitivement le traitement.

Un avis neurologique et un ENMG sont recommandés lorsqu'une alternative étiologique peut être discutée, en particulier si la NP peut être liée à l'affection cancéreuse en elle-même.

6.4 Thalidomide

Le thalidomide peut entraîner des neuropathies sévères dont les caractéristiques sont une atteinte sensitive bilatérale et symétrique à début distal. Le groupe de travail a repris les recommandations de surveillance neurologique du traitement qui sont présentés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP).

Avant le traitement

Il est recommandé de réaliser un examen neurologique autant que possible avant la mise en route du traitement ou au plus tard un mois après le début du traitement.

Cet examen neurologique comprendra :

- 1 – un examen neurologique clinique ;
- 2 – un examen électroneurophysiologique standardisé.

L'examen électroneurophysiologique privilégiera une mesure de l'amplitude des potentiels d'action sensitifs et des potentiels évoqués moteurs plus que les vitesses de conduction nerveuse.

Les nerfs à explorer impérativement sont :

- aux membres supérieurs d'un côté (toujours le même), le nerf médian sensitif et moteur ; s'il y a un doute sur une pathologie associée, faire le côté controlatéral et le nerf ulnaire.
- aux membres inférieurs, les deux nerfs sciatiques poplités externes moteurs et les deux nerfs saphènes externes sensitifs.

En cours de traitement

Chez tous les patients, il est recommandé d'effectuer un examen neurologique clinique, tous les trois mois au minimum, à la recherche de signes d'appel d'une neuropathie. Ces troubles neurologiques seront recherchés avec d'autant plus de soin que le patient est porteur d'une neuropathie préexistante ou en cas d'association à d'autres médicaments ayant un potentiel neurotoxique.

Un nouvel examen neurophysiologique réalisé selon les mêmes modalités sera pratiqué à 6 mois, puis tous les ans, ou en cas de survenue d'anomalie clinique, de paresthésies ou de troubles sensitifs objectifs.

L'association de signes cliniques et électriques est une indication à l'arrêt du traitement. Cependant, lorsque le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru, on peut envisager de poursuivre le traitement, malgré l'existence des signes, en diminuant éventuellement la posologie et en renforçant la surveillance clinique et électroneurophysiologique par un examen mensuel.

6.5 Alcool

Il s'agit d'une NP sensitivo-motrice d'installation chronique, mais on peut observer une décompensation aiguë, à l'occasion d'une infection intercurrente, une diète alimentaire (112). Il existe la forme classique de PNP (cf. 2.1), qui est la plus fréquente. Il y a également la probabilité d'avoir une atteinte dysautonomique (cf. 3.1.5). Il existe aussi des formes cliniques plus rares, qui sont représentées par la forme subaiguë avec atteinte proximale et la forme acrodystrophique qui associe un ulcère plantaire perforant à une destruction articulaire et osseuse indolore des pieds.

Les NP chez les patients alcooliques sont d'origine multifactorielle. L'alcool semble être par lui-même neurotoxique, l'installation d'un déficit alimentaire suite à la consommation importante d'alcool augmentant le risque de NP (112).

Dans la conférence de consensus concernant les objectifs, les indications et les modalités du sevrage du patient alcoolodépendant, un chapitre est consacré aux pathologies somatiques associées et sevrage (113). Il est indiqué que l'origine carencielle vitaminique, souvent évoquée comme responsable de la neuropathie, n'est pas prouvée.

Le diagnostic différentiel de la NP alcoolique est représenté par la polyradiculoneuropathie subaiguë.

6.5.1 Pourquoi ?

Les NP alcooliques doivent bénéficier d'un diagnostic précoce.

Associée à une carence vitaminique ou nutritionnelle aiguë, la NP alcoolique peut être améliorée par l'abstinence et par une nutrition adaptée.

Le sevrage alcoolique (pour les alcoolodépendants) et la suppression du toxique (pour les consommateurs en mésusage sans dépendance) permettent une bonne récupération de la NP, qui a d'autant plus de chance de guérir qu'elle est précoce.

6.5.2 Comment ?

La surveillance clinique à la recherche d'une PNP est réalisée par le médecin traitant (cf. examen neurologique, chapitre 2).

Un avis spécialisé neurologique est recommandé pour évaluer le degré de la neuropathie et la nécessité d'éventuels examens complémentaires s'il existe :

- une discordance entre le tableau clinique, l'étiologie supposée et l'évolution ;
- la possibilité d'avoir une autre étiologie responsable du tableau clinique. À titre informatif, la forme la plus fréquente est d'apparition aiguë ou subaiguë à prédominance sensitive avec atteinte des petites fibres (à type d'anesthésie douloureuse).

6.6 Neuropathies héréditaires

Les neuropathies héréditaires sont essentiellement du ressort du neurologue. Deux questions se posent :

- le diagnostic présymptomatique chez les apparentés d'un sujet atteint ;
- le repérage précoce de troubles à type de NP chez une personne ayant des antécédents familiaux.

Concernant le diagnostic présymptomatique et si l'on se réfère aux recherches génétiques, pour le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), l'information initiale des apparentés sur la maladie et sur l'opportunité d'une recherche génétique relève de l'initiative du patient lui-même (le probant). Le médecin ne prend l'initiative de contacter les membres de la famille que si le patient le lui demande. Le cas échéant, un conseil génétique est apporté dans un second temps par une équipe spécialisée (dans le cadre d'une consultation médicale individuelle) et porte notamment sur l'intérêt et les limites du diagnostic génétique (différences entre génotype et phénotype), sur l'évolutivité prévisible de la maladie (fonction des antécédents familiaux) et sur les différentes options thérapeutiques.

Il est rappelé que, pour les mineurs, le cadre réglementaire indique que les examens des caractéristiques génétiques ne peuvent être réalisés que si les mineurs ou leurs familles peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates (c'est-à-dire avant leur majorité). Par ailleurs, d'après le CCNE, une recherche génétique ne doit être entreprise que si la maladie liée à ce génotype peut se déclarer avant 18 ans ou si l'enfant peut bénéficier de mesures préventives avant 18 ans.

Les mêmes dispositions sont proposées lorsque le diagnostic présymptomatique s'appuie sur le génotype (test de biologie moléculaire lorsqu'il est réalisable) ou le phénotype (ENMG).

Le repérage des premiers signes dans un contexte familial doit amener à adresser le patient à un neurologue pour avis.

Glossaire

Signe de Romberg : impossibilité de maintenir la station debout, pieds joints, les yeux fermés

Paresthésies : sensations de picotements, de fourmillement, d'eau qui coule, de froid

Dysesthésies¹¹ : sensations comme les paresthésies mais provoquées par des stimulations

Polyneuropathie : atteinte des fibres nerveuses de manière diffuse et plus ou moins symétrique, distale, prédominant aux membres inférieurs

Polyradiculoneuropathie : atteinte des fibres nerveuses de manière diffuse et plus ou moins symétrique, proximale et distale

Mononeuropathie multiple : atteinte simultanée ou successive de plusieurs troncs nerveux

¹¹ Définition du dictionnaire médical Masson : « tout trouble de la sensibilité, notamment de la sensibilité tactile »

Abréviations utilisées

AD : autosomique dominant
AIDP : acute inflammatory demyelinating polyneuropathy
AR : autosomique récessif
ATC : classification anatomique, thérapeutique, chimique
ATCD : antécédents
BN : biopsie nerveuse
CIAP : polyneuropathie chronique axonale idiopathique
CK : créatine kinase
CMT : maladie de Charcot-Marie-Tooth
CV : coefficient de variation
ENMG/EMG : électroneuromyogramme
FC : fréquence cardiaque
GB : Guillain-Barré
GS : Gougerot-Sjögren
HMSN : neuropathie héréditaire sensitivo-motrice
HNPP : neuropathie héréditaire avec hypersensibilité nerveuse à la pression
IRC : insuffisance rénale chronique
LCR : liquide céphalo-rachidien
MPQ : MacGill pain questionnaire
MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée
NMBC : neuropathie multifocale (motrice ou sensitivo-motrice) avec bloc de conduction
NAC : Neuropathie autonome cardio-vasculaire
NP : neuropathie périphérique
NS : non significatif
OR : odds ratio
PAA : poliomyélite antérieure aigüe
PAN : périartérite noueuse
PNP : polyneuropathie
POEMS : peripheral neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasmaproliferative disorder, skin changes
PR : polyarthrite rhumatoïde
PRNC : polyradiculonévrite chronique aussi appelée PIDC (polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique)
ROT : réflexe ostéo-tendineux
ROC : receiver operating characteristic
Se : sensibilité = probabilité d'avoir un test positif chez les malades
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
Sp : spécificité = probabilité d'avoir un test négatif chez les non malades
SPE : sciatique poplitée externe

SPI : sciatique poplitée interne

STAI: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory

(V)CN : (vitesse de) conduction nerveuse

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

Annexe 1. Gradation des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de forte puissance• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés• Analyse de décision basée sur des études bien menées	<p>A Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de faible puissance• Études comparatives non randomisées bien menées• Études de cohorte	<p>B Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none">• Études de cas témoins	
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none">• Études comparatives comportant des biais importants• Études rétrospectives• Séries de cas	<p>C Faible niveau de preuve</p>

Annexe 2. L'examen du pied diabétique (Source : recommandations Anaes 1999, International consensus IDF 2007)

Les pieds du patient diabétique sont exposés à développer des troubles trophiques potentiellement graves et pouvant aboutir à des amputations. Le risque est favorisé par la conjonction de complications neurologiques, artérielles et infectieuses de la maladie. La neuropathie périphérique est très fréquemment à l'origine des lésions du pied, car elle entraîne d'une part une perte de la sensibilité, favorisant les zones de frottement et d'hyperpression, d'autre part des troubles de la statique. S'agissant d'une plaie, même accidentelle, c'est son caractère indolore qui est particulier et source d'autoaggravation. Les patients doivent en avoir conscience.

Pour dépister les sujets à haut risque de lésion du pied, l'interrogatoire, à la recherche d'une neuropathie sensitive symptomatique, doit être complété par l'examen neurologique du pied.

- L'évaluation de la sensibilité tactile par le monofilament Nylon est le geste essentiel de cet examen. La neuropathie diabétique est typiquement distale ; il y aura donc différence de perception des sensations (monofilament, piqûre) entre partie distale des membres inférieurs, les zones à risque étant surtout les points d'appui plantaires, et partie proximale.
- Avoir une diminution et/ou une disparition de la sensibilité tactile distale évaluée par le monofilament Nylon est prédictif de lésions du pied.
- Avoir une sensibilité vibratoire diminuée est prédictive d'ulcération du pied.

Le consensus international 2007 (26) de l'International Working Group on the Diabetic Foot précise que l'examen du pied d'un patient diabétique doit être réalisé au moins 1 fois par an et au moins tous les 6 mois chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque.

Annexe 3. Principes actifs (classés par nombre de citations) et imputabilité

	Principe actif	Nombre de citations	Imputabilité		
			I1	I2	I3
	stavudine	198	155	40	3
	didanosine	134	109	19	6
	lamivudine	124	113	11	-
	thalidomide	57	48	7	2
	ritonavir	55	53	2	-
	zalcitabine	53	45	7	1
	amiodarone	47	38	9	-
	vaccin anti-hépatite B	46	45	1	-
	zidovudine	46	42	4	-
vincristine		38	29	8	1
	cisplatine	36	30	4	2
	indinavir	35	34	1	-
	abacavir	32	29	3	-
	nefinavir	32	32	-	-
	almitrine + raubasine	29	18	8	3
	éfavirenz	29	26	3	-
	sulfaméthoxazole + triméthoprime	28	28	-	-
	métronidazole	26	20	4	2
	allopurinol	25	23	1	1
	isoniazide	25	19	6	-
	lopinavir	23	22	1	-
	névirapine	23	22	1	-
	simvastatine	23	21	2	-
	léflunomide	21	18	3	-
	saquinavir	21	21	-	-
	carboplatine	19	13	5	1
	prednisone	17	16	1	-
	furosémide	16	16	-	-
	oméprazole	16	16	-	-
	paclitaxel	16	10	5	1
	prednisolone	16	16	-	-
	méthylprednisolone	15	14	1	
	pravastatine	15	12	2	1
	cyclophosphamide	13	13	-	-
	fénofibrate	13	13	-	-
	hydrochlorothiazide	13	12	1	-
	hydroxychloroquine	13	13	-	-

La relation entre l'apparition d'une neuropathie et un médicament est basée sur l'analyse de l'imputabilité selon la méthode française (33). L'imputabilité intrinsèque possède quatre niveaux : I4 : très vraisemblable, I3 : vraisemblable, I2 : plausible, I1 : douteuse, I0 : exclue.

Annexe 4. Échelle MRC (Medical Research Council of Great Britain)

Classification internationale qui permet de coter le déficit moteur sur une échelle de 0 à 5.

5. Force normale
4. Capacité de lutter contre la pesanteur et contre une résistance
3. Capacité de lutter contre la pesanteur mais non contre une résistance
2. Possibilité de mouvement, une fois éliminée la pesanteur
1. Ébauche de mouvement
0. Aucun mouvement

Annexe 5. Questionnaire DETA, version française du CAGE.

Il s'agit d'un questionnaire de dépistage en quatre questions, portant sur la vie entière du sujet. Deux réponses positives ou plus sont en faveur d'un mésusage de l'alcool, usage nocif ou dépendance, présent ou passé. Il peut être utilisé comme autoquestionnaire ou être posé lors d'un entretien.

Les quatre questions sont les suivantes :

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de **D**iminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
2. Votre **E**ntourage vous a-t-il déjà fait des remarques sur votre consommation ?
3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez **T**rop ?
4. Avez-vous déjà eu besoin d'**A**lcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

Annexe 6. Questionnaire DN4.

Ce questionnaire permet de diagnostiquer les douleurs neuropathiques. Il est soumis au praticien pendant la consultation. La réponse positive à chaque item est cotée 1 et la réponse négative est cotée 0. Le score maximum est de 10, et le diagnostic de la douleur neuropathique est posé à partir d'un score de 4/10.

Interrogatoire du patient

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

1. Brûlure
2. Sensation de froid douloureux
3. Décharges électriques

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

1. Fourmillement
2. Picotements
3. Engourdissement
4. Démangeaisons

Examen du patient

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire que l'examen met en évidence ?

1. Hypoesthésie du tact
2. Hypoesthésie à la piquûre

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

1. Le frottement

Extrait de : Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2):29-36.

Annexe 7. Principales maladies métaboliques pouvant comporter une neuropathie périphérique

Principales maladies métaboliques pouvant comporter une neuropathie périphérique	
Trouble du métabolisme des lipoprotéines	Maladie de Tangier Abêtalipoprotéïnémie Hypobêtalipoprotéïnémie
Maladies lysosomales	Leucodystrophie métachromatique Maladie de Krabbe Mucosulfatidose ou maladie d'Austin Maladie de Gaucher Maladie de Niemann-Pick GM2-gangliosidose Maladie de Farber Maladie de Pompe
Maladies peroxysomales	Maladie de Refsum Adrénoleucodystrophie liée à l'X et adrénomyélonéuropathie
Déficits de réparation de l'ADN	Ataxie télangiectasie Syndrome de Cockayne Xeroderma pigmentosum
Autres	Syndrome de Leigh : autres cytopathies mitochondriales Ataxie de Friedreich Aciduries organiques Xanthomatose cérébro-tendineuse Déficit en triose phosphate-isomérase CDG syndrome (<i>Congenital Disorders of Glycosylation</i> ou <i>Carbohydrate-Deficient Glycoprotein</i>) type IA

Annexe 8. Toxiques et professions associées

Classe du toxique	Nature du toxique	Profession
Métaux	Plomb	Manufacturiers Peintres Armuriers
	Arsenic	Teinturiers Peintres
	Thallium	
Toxiques industriels	Mercure	
	Organophosphorés	Agriculteurs
	Trichloroéthylène	Nettoyage
	Hexacarbones	Peintres
	Acrylamide	Industrie du plastique

D'après Stojkovic T. Les neuropathies périphériques : orientations et moyens diagnostiques. Rev Med Interne 2006;27(4):302-12.

Références

1. Bouche P, Léger JM, Vallat JM. Neuropathies périphériques. Polyneuropathies et mononeuropathies multiples. Volume 1. Rueil-Malmaison: Doin; 2003.
2. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, *et al.* Distal symmetrical polyneuropathy: definition for clinical research. *Muscle Nerve* 2005;31(1):113-23.
3. Serratrice G, Gastaut JL. Le diagnostic clinique des neuropathies périphériques. Marseille: Diffusion générale de librairie; 1984.
4. Busby M, Donaghy M. Chronic dysimmune neuropathy. A subclassification based upon the clinical features of 102 patients. *J Neurol* 2003;250(6):714-24.
5. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, *et al.* Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125(Pt 1):166-75.
6. De Jonghe P, Timmerman V, Van Broeckhoven C. 2nd Workshop of the European CMT consortium: 53rd ENMC international workshop on classification and diagnostic guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2-HMSN II) and distal hereditary motor neuropathy (distal HMN-Spinal CMT) 26-28 september 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Dis* 1998;8(6):426-31.
7. Italian Neurological Society, Crespi V, Fabrizi GM, Mandich P, Pareyson D, Salvi F, *et al.* Guidelines for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Ital J Neurol Sci* 1999;20(4):207-16.
8. Paradiso G, Tripoli J, Galicchio S, Fejerman N. Epidemiological, clinical, and electrodiagnostic findings in childhood Guillain-Barré syndrome. A reappraisal. *Ann Neurol* 1999;46(5):701-7.
9. Johannsen L, Smith T, Havsager AM, Madsen C, Kjeldsen MJ, Dalsgaard NJ, *et al.* Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neuromuscular Dis* 2001;3(2):47-52.
10. Vrancken AFJE, Franssen H, Wokke JHJ, Teunissen LL, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and successful aging of the peripheral nervous system in elderly people. *Arch Neurol* 2002;59(4):533-40.
11. Berger AR, Bradley WG, Brannagan TH, Busis NA, Cros DP, Dalakas MC, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2003;8(4):282-4.
12. McLeod JG. Investigation of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58(3):274-83.
13. Léger JM. Diagnosis of chronic neuropathy. *J Neurol* 1999;246(3):156-61.
14. Nguyen DK, Agenarioti-Bélanger S, Vanasse M. Pain and the Guillain-Barré syndrome in children under 6 years old. *J Pediatr* 1999;134(6):773-6.
15. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2):29-36.
16. Teunissen LL, Notermans NC, Franssen H, van der Graaf Y, Oey PL, Linssen WHJP, *et al.* Differences between hereditary motor and sensory neuropathy type 2 and chronic idiopathic axonal neuropathy. A clinical and electrophysiological study. *Brain* 1997;120(Pt 6):955-62.
17. Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. New York: Oxford University Press; 2001.
18. Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, Valensi P, Gautier JF, Amarenco G, Sauvanet JP, Leutenegger M, *et al.* Neuropathie autonome chez le diabétique. Recommandations. Paris: Alfédiem; 1997.
19. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on Diabetic neuropathy. *Diab Care* 1988;11(7):592-7.
20. Stojkovic T. Les neuropathies périphériques : orientations et moyens diagnostiques. *Rev Med Interne* 2006;27(4):302-12.
21. European Federation of Neurological Societies, Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W,

- et al.* EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006;13(9):930-6.
22. Valensi P, Attali JR, Gagant S. Reproducibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy. The French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. *Diabet Med* 1993;10(10):933-9.
23. Comi G, Natali Sora MG, Ghilardi MF, Canal N, Galimberti G, Librenti MC, *et al.* Reproducibility of cardiovascular autonomic tests in diabetics with and without autonomic dysfunction and in normal controls. *Acta Diabetol Lat* 1986;23(4):323-9.
24. Vespasiani G, Bruni M, Meloncelli I, Clementi L, Amoretti R, Branca S, *et al.* Validation of a computerised measurement system for guided routine evaluation of cardiovascular autonomic neuropathy. *Comput Methods Programs Biomed* 1996;51(3):211-6.
25. Vrancken AFJE, Kalmijn S, Brugman F, Rinkel GJE, Notermans NC. The meaning of distal sensory loss and absent ankle reflexes in relation to age: a meta-analysis. *J Neurol* 2006;253(5):578-89.
26. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot [Interactive version on DVD]. Amsterdam: International Diabetes Federation; 2007.
27. Dyck PJ, Dyck PJB, Grant IA, Fealey RD. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurology* 1996;47(1):10-7.
28. Hughes RAC, Umapathi T, Gray IA, Gregson NA, Noori M, Pannala AS, *et al.* A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain* 2004;127(Pt 8):1723-30.
29. Lupski JR, Chance PF, Garcia CA. Inherited primary peripheral neuropathies. Molecular genetics and clinical implications of CMT1A and HNPP. *JAMA* 1993;270(19):2326-30.
30. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103(2):259-80.
31. Bouche P, Maisonobe T, Le Forestier N. Conduite à tenir devant une polyneuropathie. *Rev Neurol* 1998;154(6-7):552-6.
32. Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002;15(5):633-8.
33. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40(2):111-4.
34. Société française d'alcoologie. Les conduites d'alcoolisation, lecture critique des classifications et définitions. Quels objectifs thérapeutiques ? Pour quel patient ? Sur quels critères ? Recommandations pour la pratique clinique. *Alcool Addictol* 2001;23(Suppl 4):1S-76S.
35. Beghi E, Monticelli ML. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation of risk factors for polyneuropathy in two Italian communities. Italian General Practitioner Study Group (IGPST). *J Clin Epidemiol* 1998;51(8):697-702.
36. Wetterling T, Veltrup C, Driessen M, John U. Drinking pattern and alcohol-related medical disorders. *Alcohol Alcohol* 1999;34(3):330-6.
37. Bouche P, Léger JM, Vallat JM. Neuropathies périphériques. Polyneuropathies et mononeuropathies multiples. Volume 2. Rueil-Malmaison: Doin; 2004.
38. Société française de pédiatrie, Société française de santé publique, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte. Prévention et prise en charge médico-sociale. Conférence de consensus. Paris: Anaes, SFP, SFSP; 2003.
39. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Orientations diagnostiques et prise en charge, au décours d'une intoxication éthylique aiguë, des patients admis aux urgences des établissements de soins. Recommandations. Paris: Anaes; 2001.
40. Lubec D, Müllbacher W, Finsterer J, Mamoli B. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Postgrad Med J* 1999;75(890):723-7.
41. Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001;71(2):205-9.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

42. Verghese J, Bieri PL, Gellido C, Schaumburg HH, Herskovitz S. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. *Muscle Nerve* 2001;24(11):1476-81.
43. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Paris: Anaes; 1999.
44. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations. Paris: Anaes; 2002.
45. European Federation of Neurological Societies, Peripheral Nerve Society, van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Léger JM, *et al.* European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2006;13(8):802-8.
46. European Federation of Neurological Societies, Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11(1):9-19.
47. European Federation of Neurological Societies, Peripheral Nerve Society, Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, *et al.* European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2006;13(4):326-32.
48. Azulay JP. Les limites cliniques du concept de polyradiculonévrite chronique. *Rev Neurol* 2006;162(4):518-21.
49. Léger JM. Les limites du concept de polyradiculonévrite chronique d'hier à aujourd'hui. *Rev Neurol* 2006;162(4):515-7.
50. Vial C, Bouhour F. Les limites électrophysiologiques du concept des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Journées neuromusculaires. *Rev Neurol* 2006;162(4):522-6.
51. Maisonobe T. Limites histologiques des polyradiculonévrites chroniques. Journées neuromusculaires. *Rev Neurol* 2006;162(4):527-32.
52. Antoine JC, Azulay JP, Bouche P, Créange A, Fournier E, Gallouedec G, *et al.* Pratique neurologique. Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques : stratégie diagnostique. Recommandations du groupe d'étude français PIDC. *Rev Neurol* 2005;161(10):988-96.
53. Ouvrier R. Huitièmes journées des maladies du système nerveux périphérique. *Rev Neurol* 2004;160(12):1216-20.
54. Asbury AK. Affections neurologiques et musculaires. Maladies du système nerveux périphérique. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, *et al.*, ed. Harrison. Médecine interne. London: McGraw-Hill International; 2004. p. 2835-48.
55. Fournier E. Examen électromyographique et étude de la conduction nerveuse. Sémiologie électrophysiologique. Cachan: Ed Médicales internationales; 2000.
56. Serratrice G. Sémiologie clinique et paraclinique des polyneuropathies chroniques. *Rev Prat* 2000;50(7):719-23.
57. American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. The electrodiagnostic medicine consultation. *Muscle Nerve* 1999;22(Suppl 8):S73-90.
58. Dyck PJ, Classen SM, Stevens JC, O'Brien PC. Assessment of nerve damage in the feet of long-distance runners. *Mayo Clin Proc* 1987;62(7):568-72.
59. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester diabetic neuropathy study cohort. *Neurology* 1997;49(1):229-39.
60. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985;108(Pt 4):861-80.
61. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ. The Rochester diabetic neuropathy study. Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992;42(6):1164-70.
62. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(11):1281-9.
63. Gentile S, Turco S, Corigliano G, Marmo R. Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. Preliminary data of a multicentre study

- in the Campania region. SIMSDN Group. *Acta Diabetol* 1995;32(1):7-12.
64. Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus report. *Ann Neurol* 1995;38(3):478-82.
65. Kahn R. Quantitative sensory testing. *Diabetes Care* 1992;15(8):1092-4.
66. Buckelew SP, Conway RC, Shetty MS, Lawrence JA, Grafiing MR, Anderson SK, *et al.* Spontaneous coping strategies to manage acute pain and anxiety during electrodiagnostic studies. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73(6):594-8.
67. Kothari MJ, Preston DC, Plotkin GM, Venkatesh S, Shefner JM, Logigian EL. Electromyography: do the diagnostic ends justify the means? *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(10):947-9.
68. Wee AS, Boyne RL, Abernathy SD, Nick TG. Pain perception to nerve conduction and needle electromyographic procedures. *J Miss State Med Assoc* 2004;45(11):327-30.
69. Strommen JA, Daube JR. Determinants of pain in needle electromyography. *Clin Neurophysiol* 2001;112(8):1414-8.
70. Gans BM, Kraft GH. Pain perception in clinical electromyography. *Arch Phys Med Rehabil* 1977;58(1):13-6.
71. Hays RM, Hackworth SR, Speltz ML, Weinstein P. Physicians' practice patterns in pediatric electrodiagnosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74(5):494-6.
72. Khoshbin S, Hallett M, Lunbeck R. Predictors of patients' experience of pain in EMG. *Muscle Nerve* 1987;10(7):629-32.
73. Walker WC, Keyser-Marcus LA, Johns JS, Seel RT. Relation of electromyography-induced pain to type of recording electrodes. *Muscle Nerve* 2001;24(3):417-20.
74. Jan MMS, Schwartz M, Benstead TJ. EMG related anxiety and pain: a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1999;26(4):294-7.
75. Richardson JK, Evans JE, Warner JH. Information effect on the perception of pain during electromyography. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(6):671-5.
76. Rappaport WD, Valente J, Hunter GC, Rance NE, Lick S, Lewis T, *et al.* Clinical utilization and complications of sural nerve biopsy. *Am J Surg* 1993;166(3):252-6.
77. Gabriel CM, Howard R, Kinsella N, Lucas S, McColl I, Saldanha G, *et al.* Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(4):442-6.
78. Ruth A, Schulmeyer FJ, Roesch M, Woertgen C, Brawanski A. Diagnostic and therapeutic value due to suspected diagnosis, long-term complications, and indication for sural nerve biopsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(3):214-7.
79. Logigian EL, Kelly JJ, Adelman LS. Nerve conduction and biopsy correlation in over 100 consecutive patients with suspected polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994;17(9):1010-20.
80. Bosboom WMJ, van den Berg LH, Franssen H, Giesbergen PCLM, Flach HZ, van Putten AM, *et al.* Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2001;124(12):2427-38.
81. Pamphlett R, Sjarif A. Is quantitation necessary for assessment of sural nerve biopsies? *Muscle Nerve* 2003;27(5):562-9.
82. Molenaar DSM, Vermeulen M, de Haan R. Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;64(1):84-9.
83. Deprez M, Ceuterick-de Groote C, Schoenen J, Reznik M, Martin JJ. Nerve biopsy: indications and contribution to the diagnosis of peripheral neuropathy. The experience of the Born Bunge Foundation University of Antwerp and University of Liege between 1987 and 1997. *Acta Neurol Belg* 2000;100(3):162-6.
84. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH. Upper limb predominant, multifocal chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22(6):758-65.
85. Vallat JM, Tabaraud F, Magy L, Torny F, Bernet-Bernady P, Macian F, *et al.* Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve* 2003;27(4):478-85.

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

86. Briemberg HR, Levin K, Amato AA. Multifocal conduction block in peripheral nerve vasculitis. *J Clin Neuromuscular Dis* 2002;3(4):153-8.
87. Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, *et al.* Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies : 13 cases. *Brain* 1995;118(Pt 5):1233-45.
88. Schweikert K, Fuhr P, Probst A, Tolnay M, Renaud S, Steck AJ. Contribution of nerve biopsy to unclassified neuropathy. *Eur Neurol* 2007;57(2):86-90.
89. European Federation of Neurological Societies, Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, *et al.* EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12(10):747-58.
90. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, *et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4):956-62.
91. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(7):1518-22.
92. Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1984;15(1):2-12.
93. Said G. Les neuropathies diabétiques : classification et prise en charge. *Diabetes Metab* 1998;24(Suppl 3):50-4.
94. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, *et al.* Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27(12):2942-7.
95. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122(8):561-8.
96. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, *et al.* Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352(4):341-50.
97. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester diabetic neuropathy study cohort. *Diabetes Care* 1999;22(9):1479-86.
98. Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, Gautier JF, Cahagne B, Edan G, Balarac N, Halimi S, *et al.* Neuropathie diabétique périphérique. Recommandations. Paris: Alfédiem; 1997.
99. Poncelet AN. Diabetic polyneuropathy. Risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and treatment. *Geriatrics* 2003;58(6):16-30.
100. Association canadienne du diabète. Neuropathie. *Can J Diab* 2003;27(Suppl 2):S80-1.
101. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):810-21.
102. National Kidney Foundation. Association of level of GRF with complications in adults. Guideline 11, association of level of GRF with neuropathy. In: K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. New York: National Kidney Foundation; 2002. p.
103. Weinrauch LA, D'Elia JA, Gleason RE, Keough J, Mann D, Kennedy FP. Autonomic function in type I diabetes mellitus complicated by nephropathy. A cross-sectional analysis in the presymptomatic phase. *Am J Hypertens* 1995;8(8):782-9.
104. Di Paolo B, Cappelli P, Spisni C, Albertazzi A, Rossini PM, Marchionno L, *et al.* New electrophysiological assessments for the early diagnosis of encephalopathy and peripheral neuropathy in chronic uraemia. *Int J Tissue React* 1982;4(4):301-7.
105. Teschan PE, Ginn HE, Bourne JR, Ward JW, Hamel B, Nunnally JC, *et al.* Quantitative indices of clinical uremia. *Kidney Int* 1979;15(6):676-97.
106. Savazzi GM, Migone L, Cambi V. The influence of glomerular filtration rate on uremic polyneuropathy. *Clin Nephrol* 1980;13(2):64-72.
107. Nielsen VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. VI. The relationship between sensory and motor nerve conduction and kidney function, azotemia, age, sex, and clinical neuropathy. *Acta Med Scand* 1973;194(5):455-62.
108. Goel MK, Gulati PD, Janki S, Ram SRJ, Raina V, Rizvi SNA. Observations on peripheral neuropathy in chronic uraemics. *J Assoc Phys Ind* 1978;26(5):341-6.

109. Knoll O, Dierker E. Detection of uremic neuropathy by reflex response latency. *J Neurol Sci* 1980;47(2):305-12.

110. Péréon Y, Nguyen The Tich S, Guihéneuc P. Neuropathies périphériques : une bonne figure vaut mieux qu'un long discours. *Neurophysiol Clin* 2003;33(1):31-2.

111. Guihéneuc P. Neuropathies périphériques des insuffisants rénaux chroniques. *Revue. Néphrologie* 1997;18(5):165-73.

112. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, Terzi M, Fonte R, Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol* 2001;36(5):393-400.

113. Société française d'alcoologie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Conférence de consensus, 17 mars 1999. Paris: Anaes; 1999.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (Alfédiam)
Collège national des généralistes enseignants (CNGE)
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
Société française de pharmacie clinique (SFPC)
Société française de neurologie (SFN)
Association des neurologues libéraux de langue française (ANLLF)
Société française d'alcoologie (SFA)
Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET)

Comité d'organisation

D^f Augusto FERNANDEZ, neurologue, Saint-Denis
D^f Isabelle JOLIVET, pharmacienne, Paris
D^f Thierry MAISONOBE, neurologue, Paris
D^f Jean-Marie MUSSINI, neurologue, Nantes
P^f Jean POUGET, neurologue, Marseille
P^f François PAILLE, gériatre, Vandœuvre-Lès-Nancy
D^f Nadia VANDENBERGHE, neurologue, Lyon

Groupe de travail

P^f Jean POUGET, neurologue, Marseille, président du groupe de travail
D^f Nadia VANDENBERGHE, neurologue, Lyon, chargée de projet
M. Brice KITIO, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine
M. Frédéric DE BELS, adjoint au chef de service, HAS, Saint-Denis La Plaine

D^f Guy CHAUPLANNAZ, neurologue, Lyon
D^f Jean-Marie CUISSET, neuropédiatre, Lille
P^f Henri GIN, diabétologue, Bordeaux
P^f Pierre GUIHENEUC, neurophysiologiste, Carquefou
D^f Paul KIRITZE-TOPOR, médecin généraliste, Beaupréau
D^f Patrick LEBRUN, rhumatologue, Metz
D^f Jean-Marc LÉGER, neurologue, Paris
D^f Jean-Michel ORIOL, médecin généraliste, Septème
D^f Christophe RAPP, infectiologue, Saint-Mandé
D^f Angèle ROPERT, neurologue, Paris
D^f Élisabeth STEYER, médecin généraliste, Talange
P^f Paul VALENSI, diabétologue, Bondy
P^f Jean-Michel VALLAT, neurologue, Limoges
D^f Didier VINCENT, neurologue, La Rochelle

Groupe de lecture

P^f David ADAMS, neurologue, Le Kremlin-Bicêtre
P^f Jean-Christophe ANTOINE, neurologue, Saint-Étienne
D^f Marie ARNAUD-DUCLOS, rhumatologue, Limoges
D^f Dominique AUDRY-CHABOUD, neurologue, Dijon
D^f Yves BENCE, rhumatologue, Nice
D^f Jacques BIRGE, médecin généraliste, Boulay
D^f Jean-Claude BOURRIN, neurologue, Draguignan
D^f Jean-Philippe CAMDESSANCHE, neurologue, Saint-Étienne
D^f Jacques D'ANGLEJAN, neurologue, Versailles
D^f Corinne DANO, médecin du travail, Angers
P^f Frédéric DUBAS, neurologue, Angers
D^f Marcel GALLOIS, rhumatologue, Sens
D^f Isabelle GOT, diabétologue, Nancy
D^f Michel GUGENHEIM, neurologue, Rambouillet
P^f Serge HALIMI, endocrinologue, Grenoble
D^f Françoise LE BRAS, neurologue, Niort

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques
(Polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

D^r Armelle MAGOT, neurologue, Nantes
P^r Josette MANCINI, neuropédiatre, Marseille
D^r Lucile MERCADAL, néphrologue, Paris
D^r Patrick NAMBOTIN, médecin généraliste,
Dolomieu
D^r Guillaume NICOLAS, neurologue, Angers
D^r François OCHSNER, neurologue, La Chaux-
de-Fonds
D^r Philippe ORIOL, rhumatologue, Andrézieux-
Bouthéon
M. Michel PAPARAMBORDE, kinésithérapeute,
Lille
P^r Yann PÉRÉON, neurophysiologiste, Nantes
D^r Dominique RABATTU, neurologue, Sallanches
P^r Denis RACCAH, nutritionniste, Marseille
D^r Max-Louis REBOTIER, rhumatologue, Vierzon
D^r Bruno STANKOFF, neurologue, Paris
D^r Tanya STOJKOVIC, neurologue, Lille
P^r Franck STURTZ, biochimiste, Limoges
D^r François TABARAUD, neurologue, Limoges
D^r Christophe VIAL, neurologue, Bron
D^r Sylvie VILLAR-FIMBEL, endocrinologue, Bron

