



Neuropathie des petites fibres Mythe ou réalité ?

Pr Damien SENE
Département de Médecine Interne
Hôpital Lariboisière, Université de Paris

« L'objectif de cette présentation n'est pas de faire état des dernières recherches mais de présenter l'état de pratique clinique telle que le recommandent les autorités de santé. Aussi, les données présentées sont conformes aux AMM, avis de Commission de Transparence et recommandations de la HAS, l'INCA et l'ANSM. »

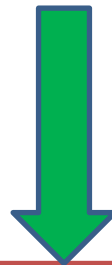
Liens d'intérêt

- LFB[®]
- BIOGARAN[®]
- SANOFI[®]
- BMS[®]



Convoquer les « raisons »

- Ici : Raison \neq faculté
- Raisons = causes ou preuves ou explications
- Preuves \rightarrow validité



DEMYSTIFIER

Evolution des publications annuelles depuis 1972

Nb de publications



**« Un Gougerot qui a mal, c'est banal,
c'est classique. »**

Cas illustratif

- ***Patiente : diagnostic de Sjögren à l'âge de 69 ans***
 - Xérostomie
 - Xérophtalmie
 - Chisholm III
 - Absence d'anticorps anti-SSA/SSB
- ***Douleurs des membres inférieurs puis des membres supérieurs***
 - Brulures
 - Picotements
 - Lancements
 - Allodynie
- ***Examen clinique:***
 - normal : absence de déficit sensitivo-moteur et d'areflexie
 - en dehors de la présence de signes de neuropathie végétative

Explorations

- ***Electromyogramme des 4 membres: normal***

▣ ***Diagnostics évoqués***

- ▣ **Manifestations psychosomatiques ++++**
- ▣ **Fibromyalgie**

Les petites fibres nerveuses Mythe ou Réalité ?



Limite de la stimulation nerveuse électrique

Les stimulations électriques

(EMG, PES, PEM)

n'explorent que les fibres de gros calibre ($d. > 7 \mu\text{m}$)

PETITES FIBRES

(d. < 7 μm)

Type de fibre sensitive	Myéline	Diamètre (μm)	Vitesse de conduction (m/sec)	Information sensitive véhiculée	Réponse à une stimulation électrique
Fibres A- α	Myélinisée	13-20	8-120	Proprioception	Délectable
Fibres A- β	Myélinisée	6-12	30-70	Toucher, pression, vibration	Délectable
Fibres A- δ^*	Myélinisée	1-5	5-40	Douleur (mécanique et thermique)	Non délectable
Fibres C*	Non myélinisée	0.3-1.5	0,5-2	Douleur (mécanique, thermique, chimique)	Non délectable

Explorations

- *Electromyogramme des 4 membres: normal*

- ▣ *Diagnostics évoqués*

- ▣ Manifestations psychosomatiques ++++

- ▣ **Neuropathies des petites fibres**



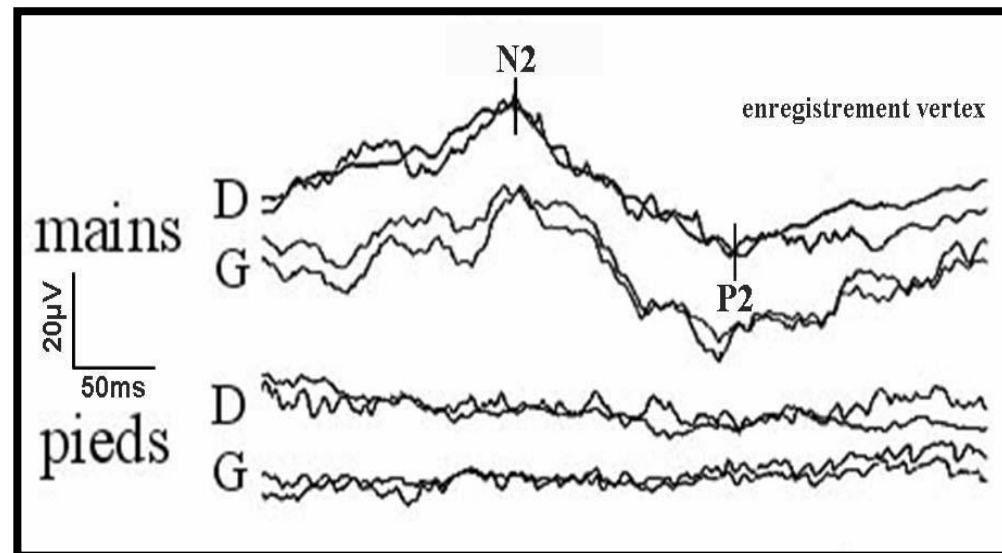
**Peut-on prouver une atteinte
lésionnelle des petites fibres
nerveuses ?**

Méthodes neurophysiologiques

- (i) **réponse cutanée sympathique (RCS)**
- (ii) variabilité de la fréquence cardiaque (RRIV)
- (iii) autres tests du système nerveux autonome
- (iv) conduction sensitive distale des petites fibres
- (vi) **quantification des seuils sensitifs (QST)**
- (vii) **potentiels évoqués laser (PEL)**

Potentiels évoqués laser (PEL)

- Enregistrement de réponses corticales
- Stimulation cutanée par faisceau laser
- amplitude / latence
- présence / absence



Potentiels évoqués laser (PEL)

- Explore les fibres sensibles A δ (voire C)
- Evaluation objective de la douleur provoquée
- **Sensibilité de 70%** (*Lefaucheur et al 2015*)

Limites :

- ◆ - appareillage spécifique
- ◆ - importance du niveau d'attention et de vigilance
- ◆ - réponses « cognitives » / « sensorielles »
- ◆ - composante centrale

Biopsies cutanées

Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy

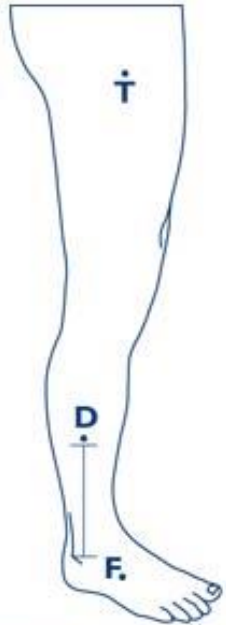
Claudia Sommer, Giuseppe Lauria

Lancet Neurol 2007; 6: 632-42

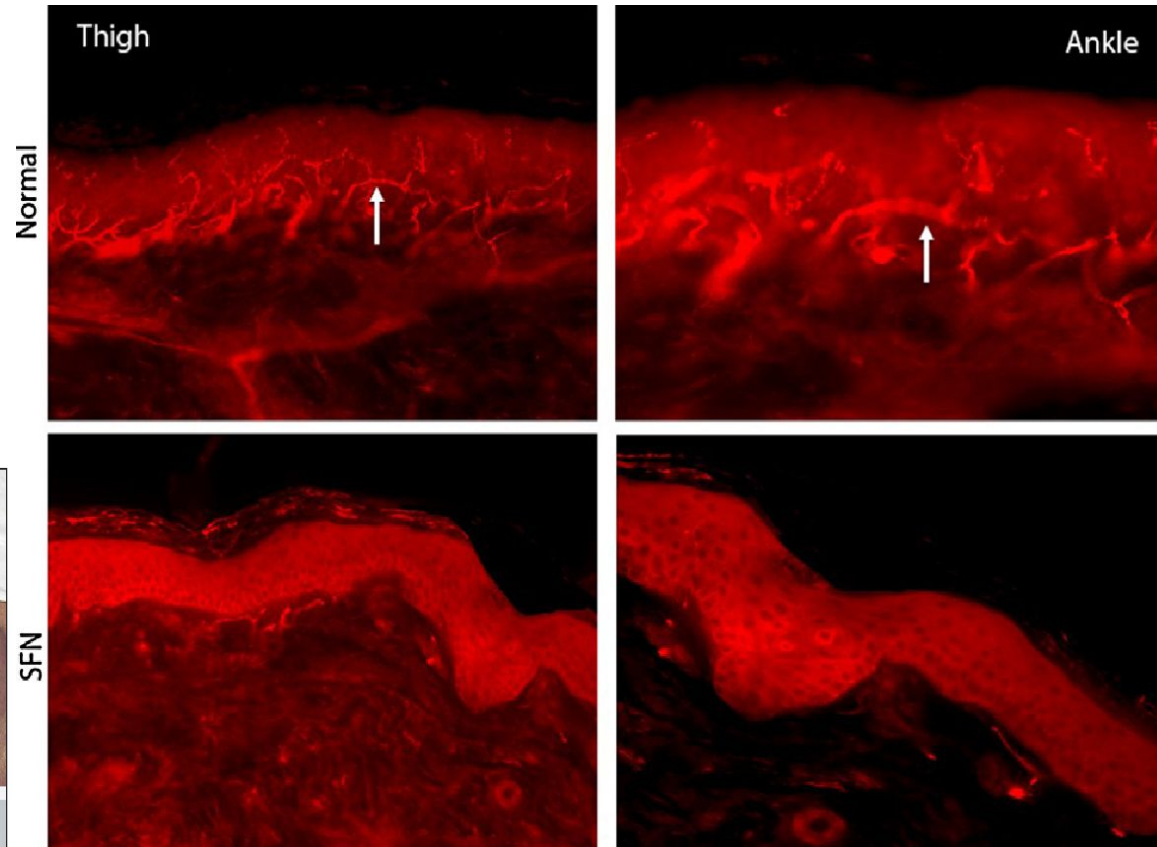
Department of Neurology,
University of Würzburg,
Germany (C Sommer MD);
Neuromuscular Diseases
Unit, National Neurological
Institute Carlo Besta, Milan,
Italy (G Lauria MD)

Skin biopsy has been widely used in recent years for the investigation of small-calibre sensory nerves, including somatic unmyelinated intraepidermal nerve fibres, dermal myelinated nerve fibres, and autonomic nerve fibres in peripheral neuropathies, with different techniques for tissue processing and nerve fibre assessment. Here, we review the techniques for skin biopsy, the processing and assessment of the biopsy sample, their possible uses in different types of peripheral neuropathy, and their use in the follow-up of patients and in clinical trials. We also review the association between morphological measures of skin innervation and function and the limits of this method in the aetiological classification of peripheral neuropathies.

Biopsies cutanées



Copyright Therapath
www.therapath.com



Sène D. Joint Bone Spine 2017

Figure 1: Skin biopsy done with a 3 mm diameter punch
Biopsy samples taken at the distal leg (A) and at the finger (B).

Biopsies cutanées

- Peu invasif
- Sensibilité : 70-90%
- Spécificité: 95-97%
- Valeur diagnostique: 88-90%

Limites :

- ◆ - technique histologique spécifique
- ◆ - pas de renseignement sur les mécanismes
- ◆ - non disponible en routine en France
- ◆ - devra être validée dans chaque laboratoire

Sudoscan[®] (conductances cutanées)



- Evaluation des fibres C:
Se = 60%
- Temps: 3 minutes

Microscopie Confocale Cornéenne In Vivo

- La cornée, avec 7000 fibres nerveuses/mm², est le tissu le plus densément innervé du corps humain: 300-400 fois plus que dans l'épiderme
- Ce sont des fibres de petit calibre, myélinisées (fibre A-delta) ou non (fibres C)



Microscopie Confocale Cornéenne In Vivo

- Evaluation de la densité en fibres de petite calibre de la cornée
- Technique non invasive
- Disponibilité ?

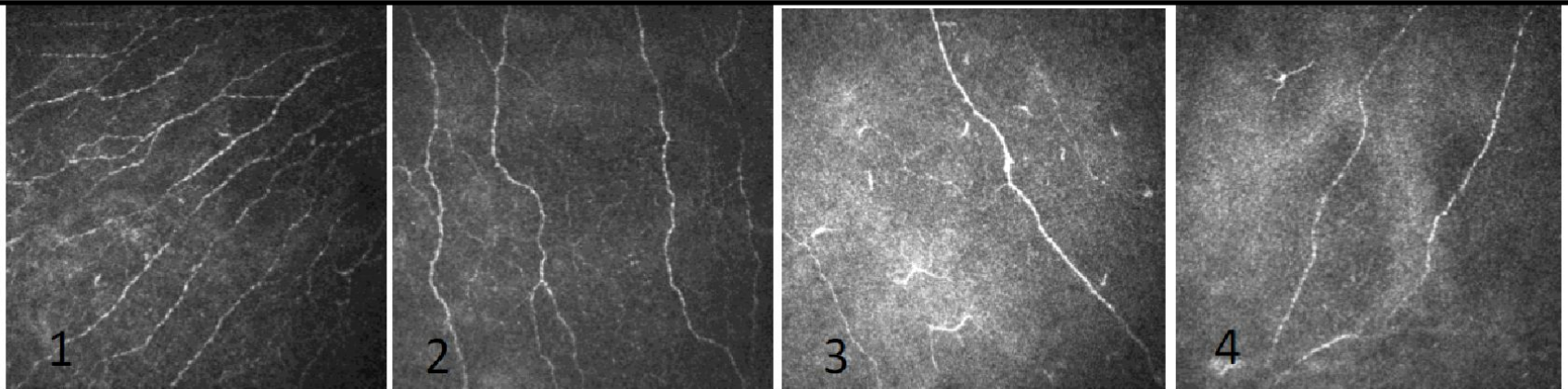
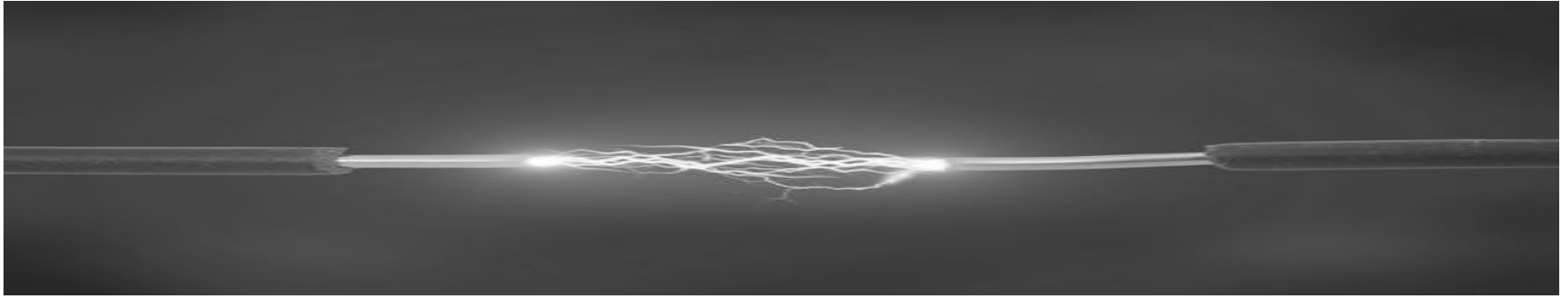


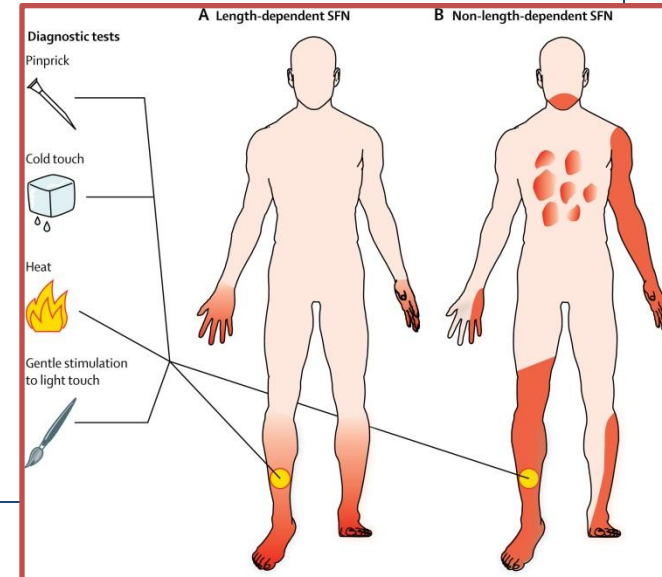
Image 2 : Diminution de la densité des nerfs des plexus sub-basaux au centre de la cornée dans les groupes SGS, SGS + NPF et NPF idiopathique versus témoin : image 2.1 sujet témoin, image 2.2 sujet SGS, image 2.3 sujet SGS + NPF, image 2.4 sujet NPF idiopathique.



**Quelles manifestations cliniques
peuvent être rapportées à une
atteinte lésionnelle des petites
fibres nerveuses ?**

Clinique : signes subjectifs +++

- Douleurs :
 - sensations de brûlures , de cuisson, de pique d'aiguille,
 - froid douloureux,
 - de décharges électriques
 - Superficielles ou profondes
 - Spontanée ou provoquées (Allodynie +++)
- **Paresthésies, dysesthésies**
- démangeaisons, illusions de gonflements
- modifications vasomotrices
- impatiences, jambes sans repos



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. Fourmillements

Le diagnostic de la douleur neuropathique est posé à partir d'un score de 4/10 avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 90%

Examen du patient

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

1. Hypoesthésie du tact
2. Hypoesthésie à la piqûre

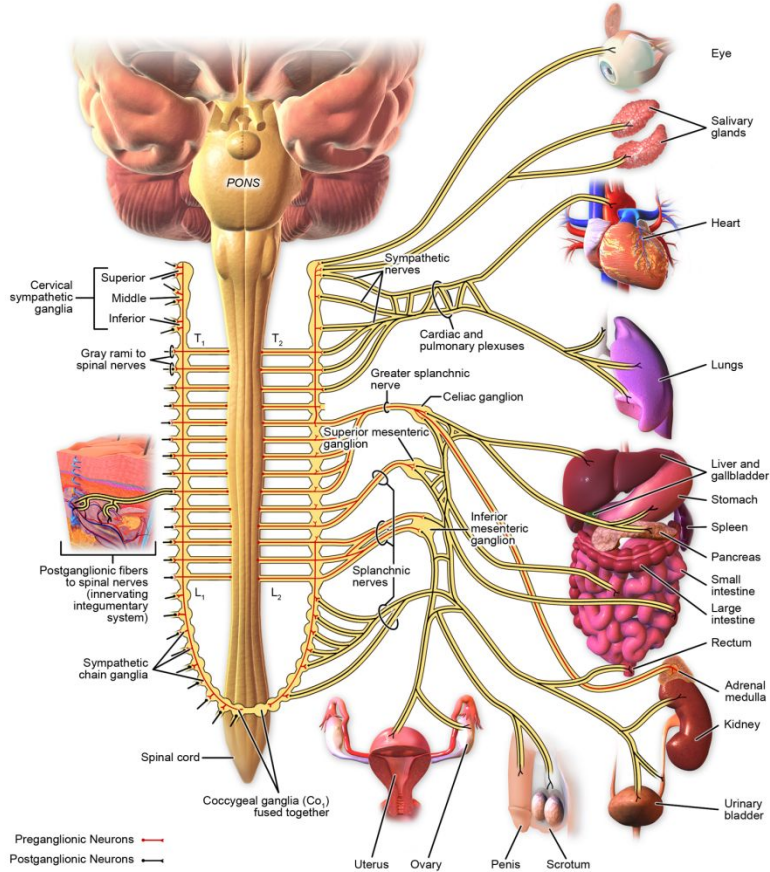
Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

1. Le frottement

Clinique : signes subjectifs +++

- Signes dysautonomiques :

- Hypotension orthostatique
- gastroparésie, constipation, diarrhée, impuissance, troubles urinaires,
- flush au niveau du visage,
- syndrome sec buccal, oculaire
- troubles de la sudation : hypohidrose, anhidrose ou hypersudation



Sympathetic Innervation

6 AREAS AFFECTED

EYES

Difficulty adjusting from light to dark

BLADDER

*Loss of bladder control
Urinary retention
Urinary tract infections*

DIGESTIVE SYSTEM

*Indigestion or heartburn
Nausea or vomiting
Diarrhea or constipation
Bloating
Loss of appetite*

HEART & BLOOD VESSELS

*Dizziness or fainting
Difficulty breathing
Abnormal blood pressure
High heart rate
Heart attack (without warning signs)*

SEX ORGANS

*Erectile dysfunction
Difficulty achieving orgasm during sex (women)
Vaginal dryness*

SWEAT GLANDS

*Lack of sweat
Excessive sweating
Dry skin on feet*



Clinique : signes objectifs (pauvres)

- Hypoesthésie parfois à la pique , au chaud /froid
- Allodynie à la pression, au frottement, au chaud, au froid
- Troubles vasomoteurs,
 - hypotension orthostatique
 - anomalies pupillaires
- **Pas de déficit proprioceptif, sens de position, vibration**
- **Pas de déficit moteur**
- **Pas d'aréflexie**
- **Pas de pieds creux, de troubles trophiques...**

Manifestations cliniques à partir d'une cohort personnelle de 151 patients

Symptômes Neurovégétatifs		
Troubles vasomoteurs	48	32%
Hyperhidrose	34	23%
Dysurie	31	21%
Constipation	33	22%
Troubles trophiques	14	9%
Hypotension orthostatique	11	7%

Conséquences invisibles

« L'essentiel est invisible pour les yeux »

La douleur, un handicap invisible



- Incompréhension

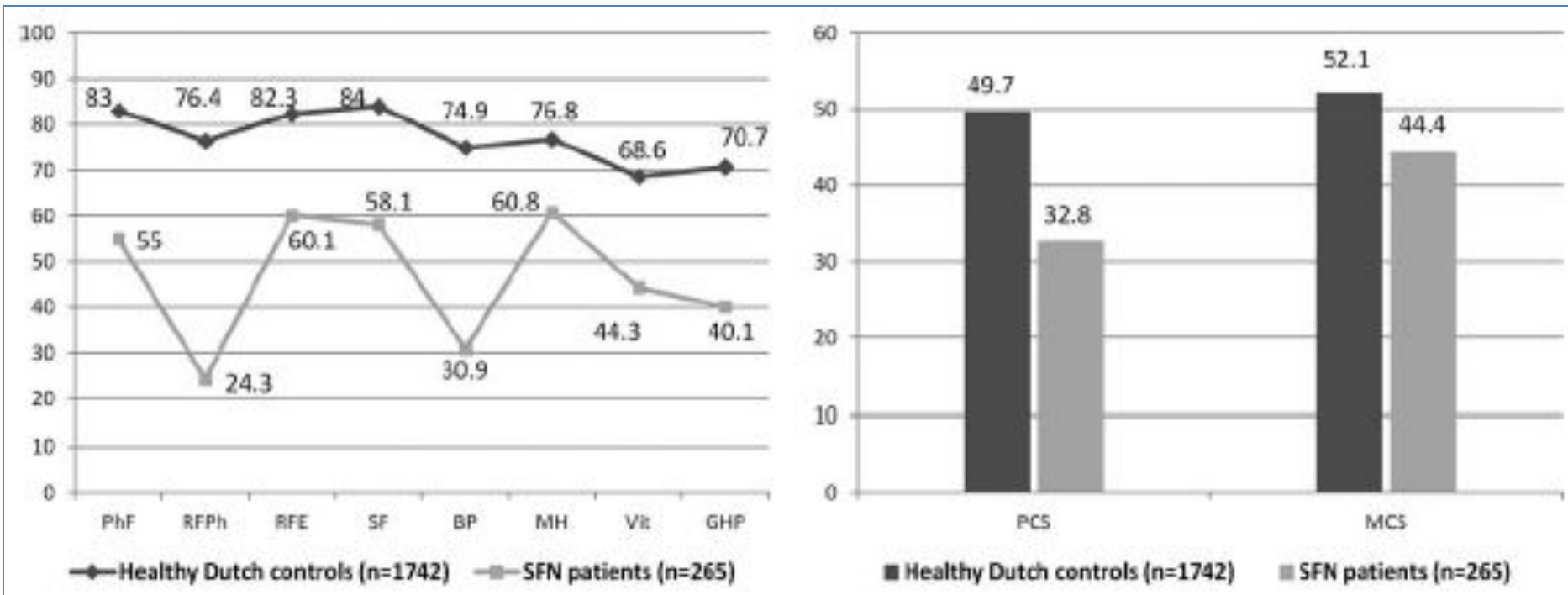


- Confinement



F. Lois.

Impact de la SFN sur la qualité de vie (Echelle SF-36)



**Dans quelles conditions
pathologiques rencontre-t-on les
patients souffrant de neuropathie
des petites fibres ?**

Etiologies des NPF

Métaboliques

- **Diabète sucré**
- **Intolérance au glucose**
- **Carence en vitamine B12**
- **Carence en vitamine B6**
- **Dyslipidémie**
- **Hypothyroïdie**
- **Insuffisance rénale chronique**

Etiologies des NPF

Dys-immunes / Inflammatoires

- **Syndrome de Gougerot-Sjögren**
- **Sarcoïdose**
- Maladie cœliaque
- Polyarthrite rhumatoïde
- Lupus systémique
- Vascularite systémique
- Gammopathie monoclonale
- Amylose AL
- Ganglionopathie autonome auto-immune
- Syndrome paranéoplasique

Etiologies des NPF

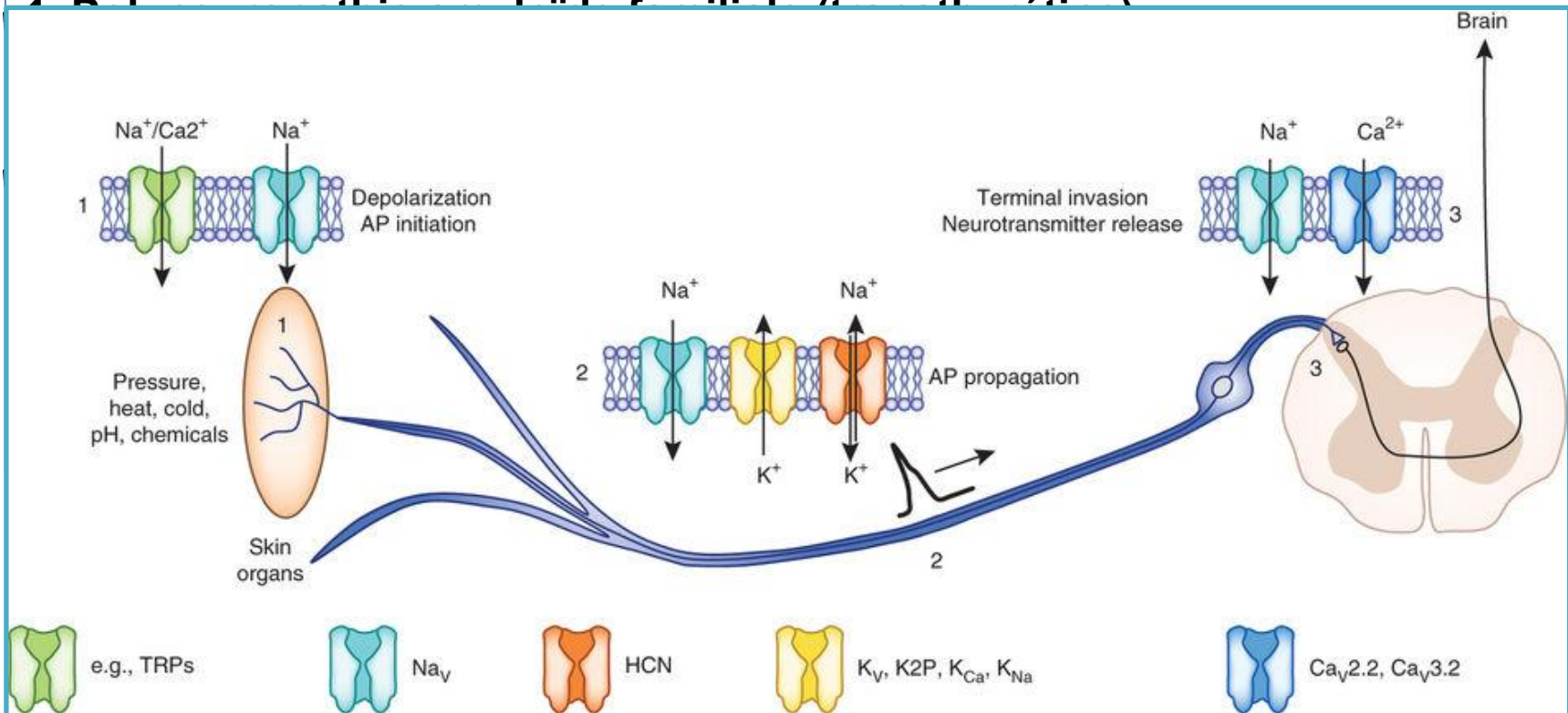
Toxiques et médicamenteuses

- Antirétroviraux
- Antibiotiques (métronidazole, nitrofurantoïne, linézolide)
- Chimiothérapie (bortezomib, sels de platine, oxaliplatine, taxol)
- Alcool
- Flécaïnide
- Surdosage en vitamine B6
- Statine ?
- Silicone ?

Etiologies des NPF

Héréditaires/génétiques

- ✓ Mutations $\text{Na}_v1.7$ (mutation avec gain de fonction)
- ✓ Mutations $\text{Na}_v1.8$ (mutation avec gain de fonction)



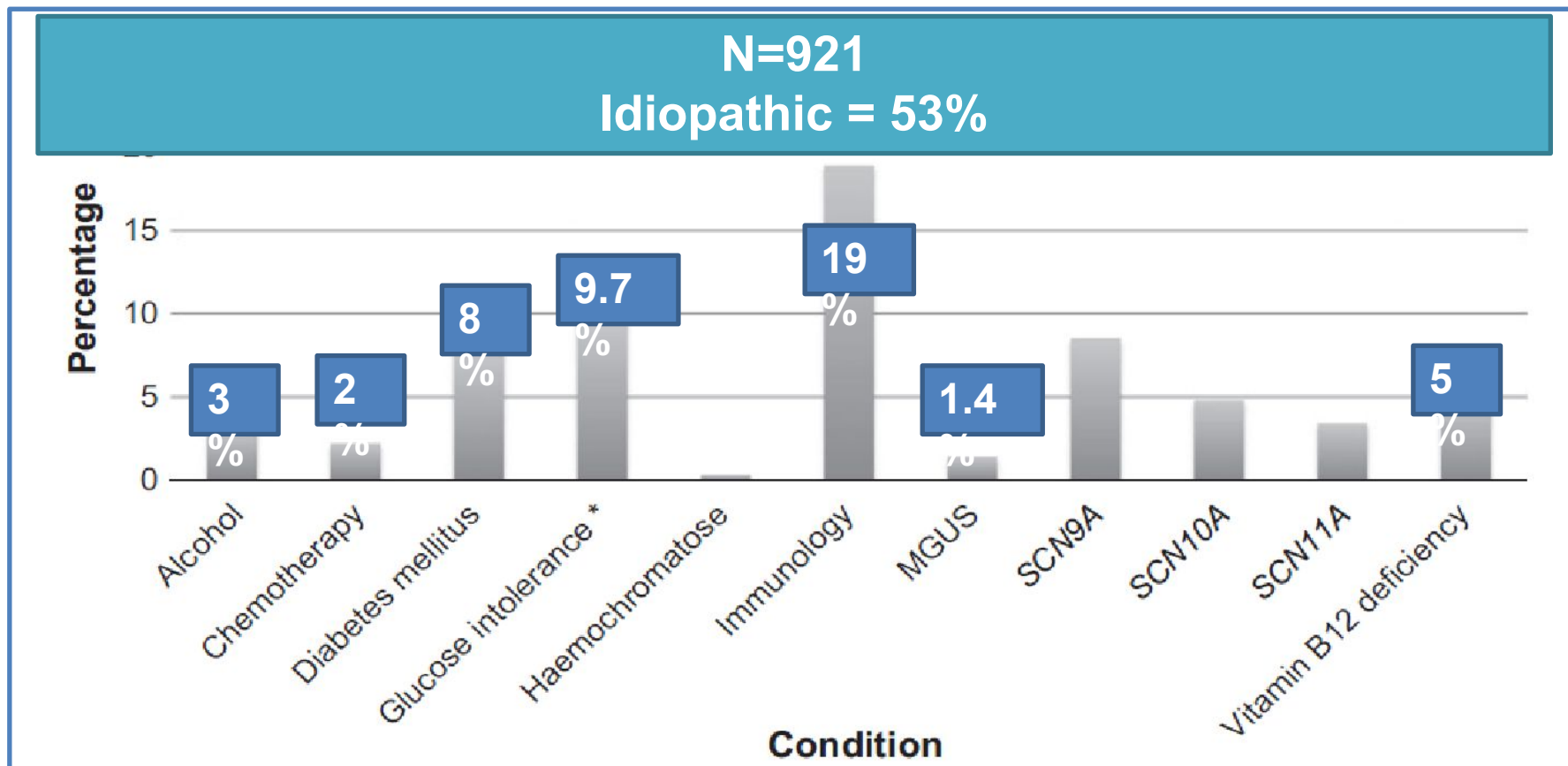
Etiologies des NPF

Héréditaires/génétiques

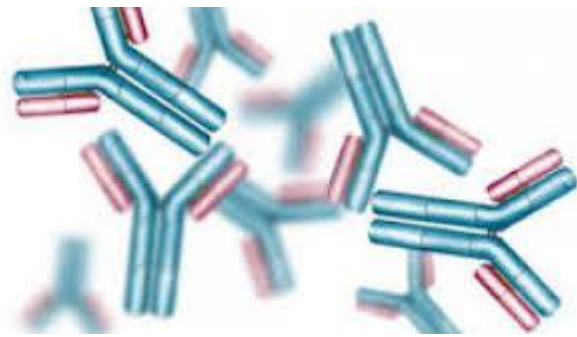
- Mutations Na_v1.7
- Mutations Na_v1.8
- Mutation des nocicepteurs cutanés (TRPA1)
- Polyneuropathie amyloïde familiale (transthyrétine)
- Maladie de Fabry
- Neuropathie héréditaire sensitive et autonome
- Maladie de Tangier
- Ataxie de Friedrich
- Xanthomatose cerebrotendineuse

Associated conditions in small fiber neuropathy – a large cohort study and review of the literature

de Greef et al. *European Journal of Neurology* 2018, 25: 348–355



Duration of complaints, median (IQR) = 3 years (2-7)



**Existe-t-il des arguments en faveur
d'une origine dysimmune ?**

Arguments en faveur d'une origine dysimmune

Association avec des maladies dys-immunes (Gougerot, Sarcoidose, maladie cœliaque, rhumatismes inflammatoires): 20% des causes

Présence d'anticorps anti-FGFR3: 13-17%

Présence d'anti TS-HDS : 28-42%

- **Associés à des formes non longueur dépendantes et à la présence de dysautonomie et de douleurs neuropathiques**

Sensibilité aux IGIV et aux EP

Tholance Y, et al. Clinical characteristics of sensory neuropathy with anti-FGFR3 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jan;91(1):49-57.

Nagarajan, E., et al. Clinical features with anti fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) antibody-related polyneuropathy: a retrospective study. *BMC Neurol* 21, 74 (2021)

Trevino JA, Novak P. TS-HDS and FGFR3 antibodies in small fiber neuropathy and Dysautonomia. *Muscle Nerve*. 2021 Jul;64(1):70-76.

Zeidman LA, Kubicki K. Clinical Features and Treatment Response in Immune-Mediated Small Fiber Neuropathy with Trisulfated Heparin Disaccharide or Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Antibodies. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2021 Jun 1;22(4):192-199.

Levine TD, Kafaie J, et al. Cryptogenic small-fiber neuropathies: Serum autoantibody binding to trisulfated heparan disaccharide and fibroblast growth factor receptor-3. *Muscle Nerve*. 2020 Apr;61(4):512-515.

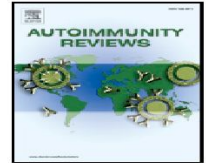
ARTICLE IN PRESS

Autoimmunity Reviews xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Intravenous immunoglobulin efficacy for primary Sjögren's Syndrome associated small fiber neuropathy

Antoine Gaillet^{a,b}, Karine Champion^a, Jean-Pascal Lefaucheur^{c,d},
Hervé Trout^e, Jean-François Bergmann^{a,b}, Damien Sène^{a,b,*}

^a *Internal Medicine Department, Lariboisière Hospital, APHP, Paris, France*

^b *Paris-Diderot University, Paris, France*

^c *Clinical Neurophysiology Unit, Henri-Mondor Hospital, Créteil, France*

^d *EA4391, Faculty of Medicine, UPEC, Créteil, France*

^e *Pharmacy Department, Lariboisière Hospital, APHP, Paris, France*

E-mail address: damien.sene@aphp.fr (D. Sène).

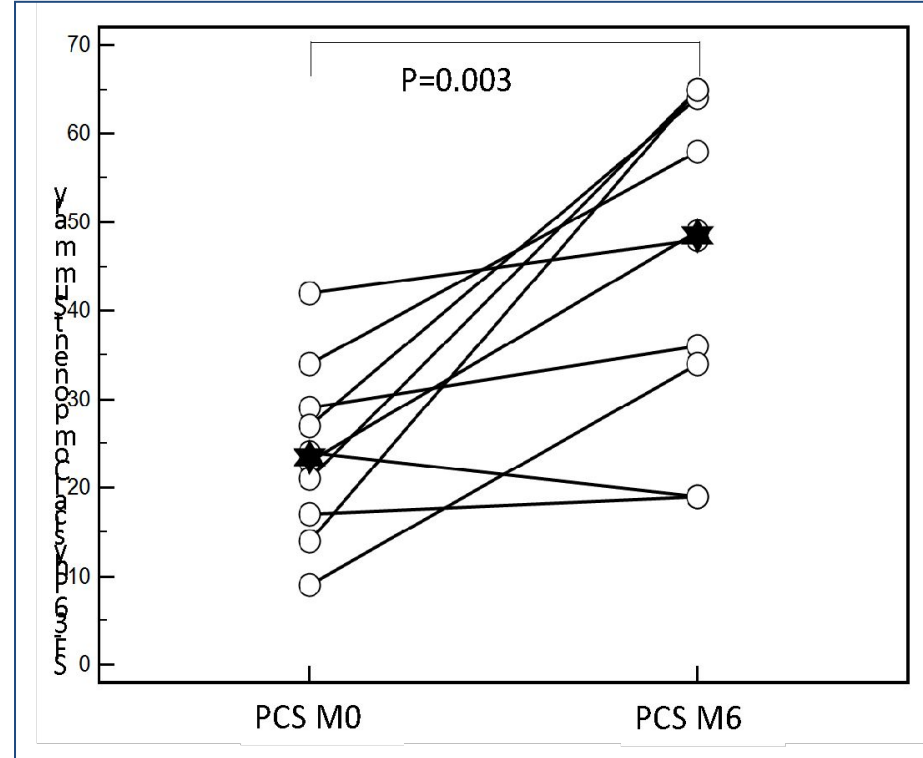
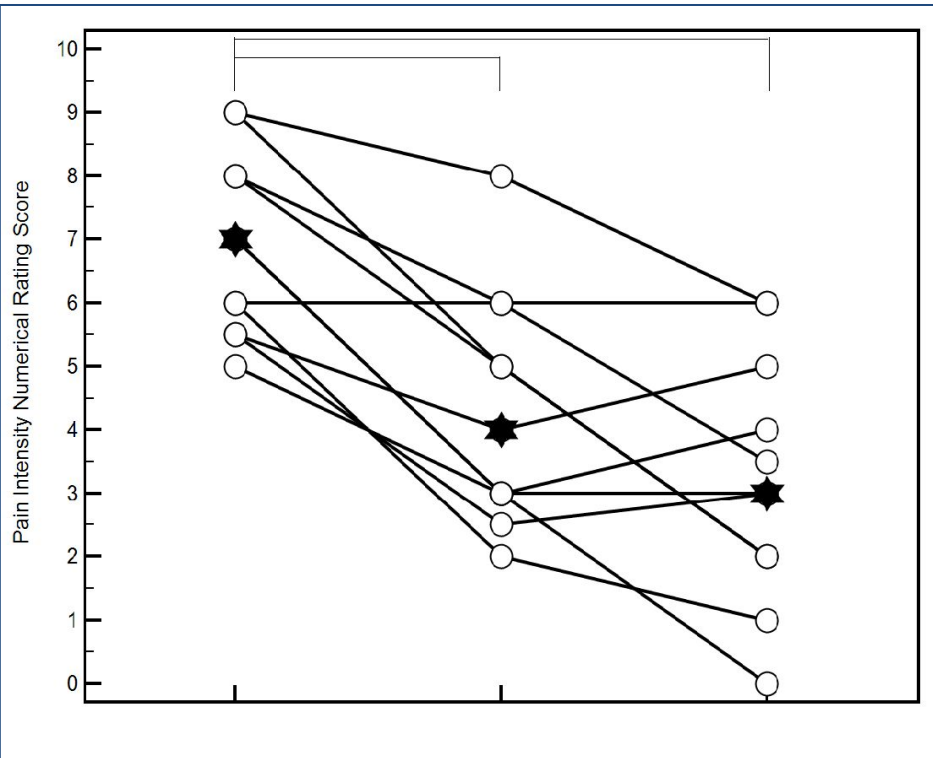
*Autoimmun Rev. 2019 Sep 11:102387. doi:
10.1016/j.autrev.2019.102387*

Mettre les données à l'épreuve des raisons !!!! RCT ou autre modalité

IVIIG in pSS-associated SFN : Our experience (Lariboisière Hospital, Paris)

- Between M0 and M6, the median NRS score decreased from 7 to 3 ($P < 0.00001$).
- **The primary endpoint was achieved in 8 patients (72%).**

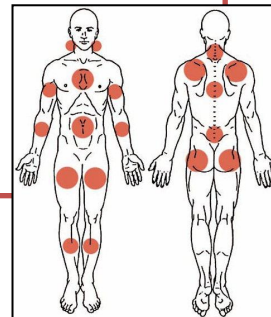
- The median SF-36 physical component subscore also significantly improved from 23/100 to 48/100 ($P = 0.003$).



Qu'est-ce qui différencie la neuropathie des petites fibres de la fibromyalgie ?

Fibromyalgie: *2016 ACR Diagnostic Criteria*

- Un patient satisfait aux critères de diagnostic de fibromyalgie, lorsqu'il remplit les trois conditions suivantes :
 - Présence des symptômes douloureux depuis au moins trois mois.
 - Index de la douleur généralisée (Widespread pain index) à 7 et **échelle de sévérité des symptômes** à 5 ou index de la douleur entre 3 et 6 et échelle de sévérité des symptômes à 9
 - Élimination de toute autre cause des douleurs chroniques ostéoarticulaires.



Fibromyalgie

Echelle de sévérité des symptômes

- **Fatigue**
- **Troubles du sommeil**
- **Troubles cognitifs**
- **Symptômes somatiques**

- Fièvre

- **Beaucoup de ces symptômes peuvent avoir une origine neuropathique (somato-sensorielle ou végétative)**

- **bouche sèche, yeux secs, vision floue**

- douleur à la poitrine, respiration sifflante, essoufflement

- ulcères buccaux, perte ou changement du goût, perte d'appétit

- phénomène de Raynaud, urticaire, traces cutanées, éruption, sensibilité au soleil, ecchymoses, perte de cheveux,

- sifflements dans les oreilles, audition difficile

- **besoin fréquent d'uriner, miction douloureuse et spasmes de la vessie.**

Fibromyalgie et Neuropathie des petites fibres, comment les différencier cliniquement ?



Neuropathic

Research Paper

OPEN

PAIN
REPORTS®

Specific symptoms may discriminate between fibromyalgia patients with vs without objective test evidence of small-fiber polyneuropathy

Mette Lodahl^a, Roi Treister^{b,*}, Anne Louise Oaklander^{a,c,d}

Aucune différence sur la présentation clinique

Table 1

Symptom severity scores from the MGH Small-Fiber Symptom Survey (MGH-SSS).

Symptom	Entire cohort (n = 39)		SFPN+ (n = 14)		SFPN- (n = 25)		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Individual items							
1. Tiredness (fatigue)	3.38	0.71	3.36	0.84	3.40	0.65	0.860
2. Reduced endurance or strength for activities	3.36	0.63	3.50	0.65	3.28	0.61	0.300
3. Headaches	2.18	1.27	2.36	1.08	2.08	1.38	0.522
4. Difficulty thinking, concentrating, or remembering	2.82	1.07	2.57	1.28	2.96	0.93	0.284
5. Eye difficulties (dry, sensitive to light, and hard to focus)	2.51	1.27	2.71	1.20	2.40	1.32	0.467
6. Changed pattern of sweating on body	1.72	1.47	2.21	1.58	1.44	1.36	0.115
7. Less hair growth on lower legs or feet	1.08	1.35	1.57	1.45	0.80	1.22	0.086
8. Need to move legs often for comfort	2.26	1.39	2.50	1.45	2.12	1.36	0.420
9. Skin that hurts for no reason	2.74	1.46	3.14	1.17	2.52	1.58	0.170
10. Skin that itches for no reason	2.13	1.40	2.36	1.39	2.00	1.41	0.452
11. Skin that hurts after gentle contact (touch, breeze)	2.18	1.30	2.57	1.34	1.96	1.24	0.160
12. Skin that burns or requires cooling for comfort	1.92	1.60	2.14	1.61	1.80	1.61	0.527
13. Skin that has less sensation (numbness)	2.38	1.27	2.86	1.10	2.12	1.30	0.082
14. Tingling or "pins and needles"	2.59	1.09	3.14	0.86	2.28	1.10	0.016
15. Deep pains or aches	3.44	0.64	3.36	0.63	3.48	0.65	0.572
16. Deep vibration or fluttering	1.23	1.37	1.07	1.21	1.32	1.46	0.592
17. Feeling dizzy or faint when standing up	2.33	1.24	2.57	1.34	2.20	1.19	0.378
18. Rapid heartbeat	1.79	1.56	1.79	1.52	1.80	1.61	0.979
19. Swelling in hands or feet	1.72	1.47	2.29	1.44	1.40	1.41	0.070
20. Skin with unusual color or changes in color	1.69	1.62	2.00	1.66	1.52	1.61	0.383
21. Blisters or sores inside mouth	0.79	0.89	0.86	0.95	0.76	0.88	0.749
22. Blisters, sores, or ulcers on feet and hands	0.23	0.71	0.43	1.09	0.12	0.33	0.319
23. Less appetite or unintended weight loss	1.05	1.36	1.07	1.54	1.04	1.27	0.946
24. Stomach quickly full or bloated after meals	2.26	1.52	2.14	1.61	2.32	1.49	0.731
25. Nausea or vomiting	1.56	1.43	1.79	1.42	1.44	1.45	0.476
26. Abdominal pain	1.74	1.52	1.29	1.38	2.00	1.55	0.161
27. Diarrhea	0.79	1.08	0.71	1.39	0.84	1.07	0.732
28. Constipation	2.10	1.48	2.36	1.55	1.96	1.46	0.430
29. Urinary frequency, urgency, or accidents	1.62	1.35	2.36	1.49	1.56	1.29	0.737
30. Difficulty starting to urinate	0.95	1.26	1.00	1.30	0.92	1.26	0.852
31. Difficulty completely emptying bladder	1.28	1.41	1.57	1.45	1.12	1.39	0.345
32. Difficulty with sexual function	1.49	1.52	1.21	1.31	1.64	1.63	0.409
33. Chronic Widespread Pain (CWP)	7.74	1.82	7.86	1.70	7.68	1.91	0.775

Aucune difference sur les caractéristiques de la douleur, l'impact sur la qualité de vie, les symptômes neurovégétatifs

Table 2
Secondary outcomes by group.

Measure	Entire cohort (n = 39)		SFPN (n = 14)		Non-SFPN (n = 25)		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
COMPASS-31							
Orthostatic intolerance	15.18	13.27	12.00	13.94	16.96	12.82	0.269
Vasomotor	1.82	1.73	1.85	1.74	1.80	1.76	0.939
Secretomotor	5.38	4.63	5.05	4.17	5.57	4.95	0.741
Gastrointestinal	8.15	5.32	7.27	6.46	8.64	4.64	0.447
Bladder	1.54	2.10	1.43	2.24	1.60	2.06	0.811
Pupillomotor	1.88	1.26	1.67	1.41	2.00	1.17	0.432
Total COMPASS-31 score	33.95	22.48	29.26	22.92	36.57	22.25	0.343
McGill							
Continuous pain	3.4	2.52	3.63	3.18	3.27	2.14	0.709
Intermittent pain	2.76	2.68	2.70	2.88	2.79	2.62	0.916
Neuropathic pain	2.83	2.12	2.86	2.13	2.82	2.16	0.959
Affective descriptors	2.71	2.31	2.14	2.50	2.02	2.18	0.255
Total McGill score	2.95	2.16	2.90	2.35	2.97	2.10	0.915
SF-36							
Physical component summary	43.18	26.66	52.16	31.39	37.94	4.6	0.152
Mental component summary	44.98	24.26	52.06	28.23	39.69	4.17	0.078
Total SF-36 score	44.08	22.98	53.11	29.18	38.82	3.45	0.111

COMPASS-31, Composite Autonomic Symptom Score; SF-36, Short-Form Health Survey; SFPN, small-fiber polyneuropathy.

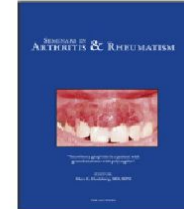
**Et si la fibromyalgie n'était qu'un
des syndromes du spectre des
neuropathies des petites fibres ?**



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit



A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis

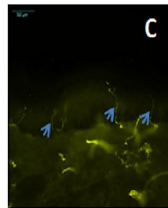
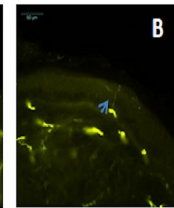
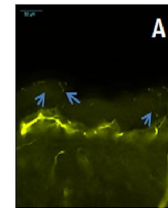
Rebecca Grayston^a, Gabriela Czanner^{a,b}, Kareim Elhadd^c, Andreas Goebel^d, Bernhar Nurcan Üçeyler^e, Rayaz A Malik^f, Uazman Alam^{a,g,h,i,*}

IENFD

Healthy control

FM SFP

FM normal



CCM

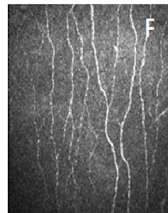
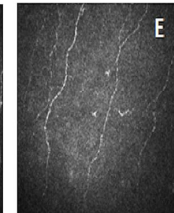
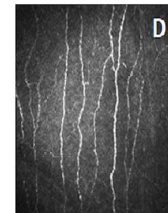


Table 1

Data extraction information from all final selected studies.

Author	Country	Sample size	Study group	Group size	Mean age (years \pm SD or range)	Sex (Female/Male)	SFP diagnostic technique and criteria for diagnosis	International fibromyalgia guideline	Prevalence number	Prevalence estimate (%)		
de Tommaso et al. [51]	Italy	81	Fibromyalgia	21	51 \pm 9	18/3	Skin biopsy: IENFD below the 5 ^o percentile cut-off in the thigh, distal leg or finger-tip ^a	2010 ACR criteria	16	76		
			Control	60	53 \pm 6	50/10						
Giannoccaro et al. [28]	Italy	52	Fibromyalgia	20	40 \pm 6	19/1	Skin biopsy: IENFD below 13.5 ENFs/mm in the thigh or 9.5 ENFs/mm in the distal leg	1990 ACR criteria	6	30		
			Control	32	^b	^b						
Kosmidis et al. [30]	Greece	80	Fibromyalgia	46	53 (29–76)	41/5	Skin biopsy: IENFD below 3.65 fibres/mm in the distal leg	2010 ACR criteria	16	34		
			Control	34	32 (19–84)	18/16						
Leinders et al. [52]	German		Prevalence				Prevalence					
			Study or Subgroup	Prevalence	SE	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI				
Oaklander et al. [27]	USA		de Tommaso, 2014				0.76 [0.58, 0.94]				11	41
			Giannoccaro, 2014				0.30 [0.10, 0.50]					
Oudejans et al. [31]	Netherl:		Kosmidis, 2014				0.34 [0.20, 0.47]				20	51
			Leinders, 2016				0.50 [0.32, 0.68]					
			Oaklander, 2013				0.41 [0.22, 0.59]					
Ramírez et al. [32]	Mexico		Oudejans, 2015				0.51 [0.35, 0.67]				12	71
			Ramírez, 2015				0.70 [0.49, 0.92]					
			Uceyler, 2013				0.42 [0.22, 0.61]					
Üceyler et al. [26]	German		Total (95% CI)				0.49 [0.38, 0.60]				10	42
			Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 21.75, df = 7 (P = 0.003); I ² = 68%									
Test for overall effect: Z = 8.53 (P < 0.00001)												

CNBD – corneal nerve branch density, CNFD – corneal nerve fibre density, CNFL – corneal nerve fibre length, ENF – epidermal nerve fibers, IENFD – intra-epidermal nerve fiber density.

^a Precise cut-off values for IENFD not provided.^b Information are unavailable.

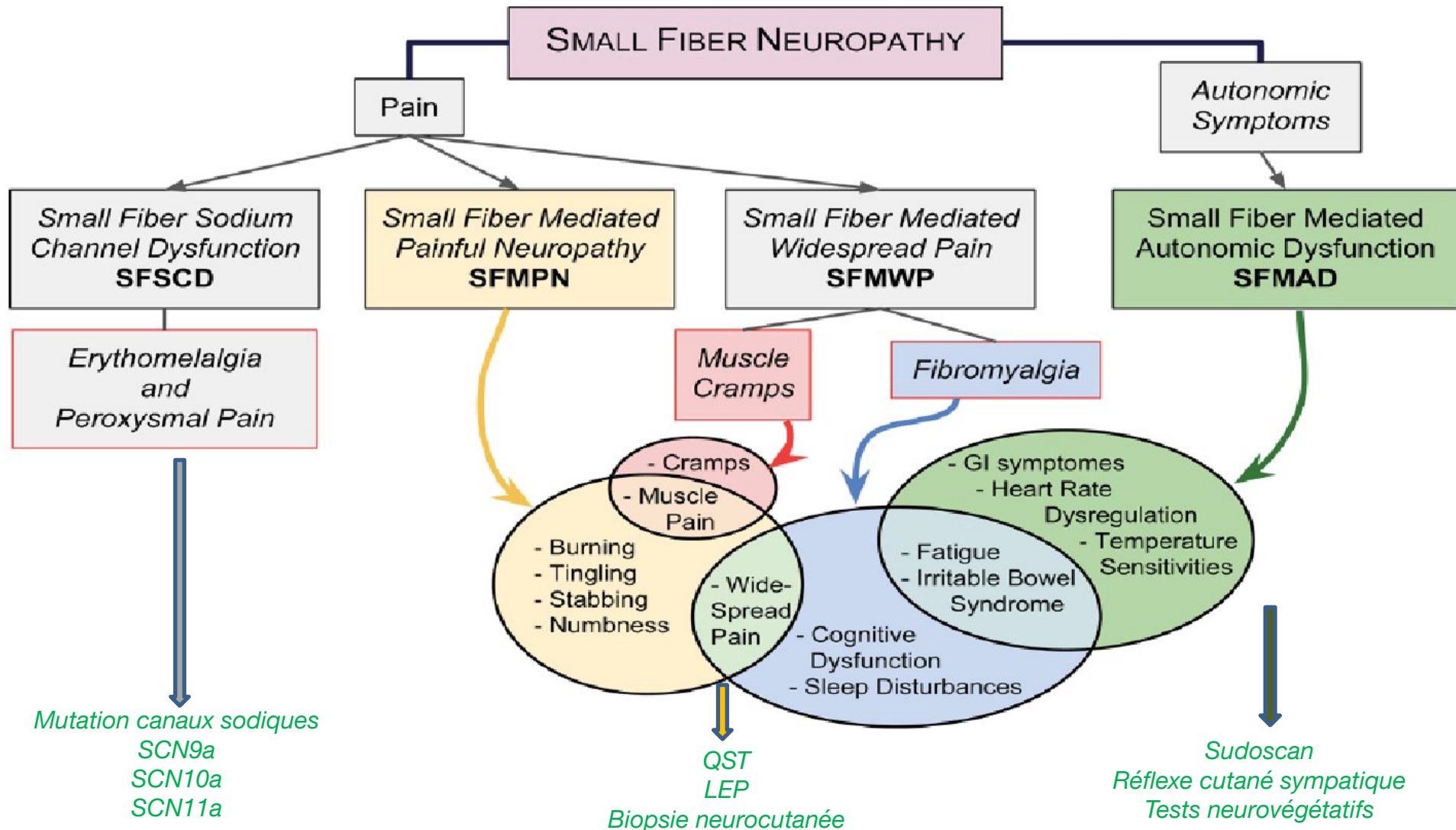
- **49% des patients FM patients ont les critères cliniques, histologiques ou neurophysiologiques de NPF**

- **Données personnelles :**

- **31 NPF associées au SGS**

- **13 avaient eu un diagnostic préalable de FM = 42%**

Spectre nosologique des neuropathies des petites fibres



Conclusion

- **Tableau multiforme ++++**
 - Douleurs neuropathiques
 - paresthésies/dysesthésies
 - Troubles neurovégétatifs
- **Bilan diagnostique approfondi basé sur les preuves**
 - Biopsie neurocutanée
 - Tests neurophysiologiques
 - Tests du système nerveux autonome
- **Evaluation du retentissement systémique dont la qualité de vie ++++**
- **Prise en charge thérapeutique multidisciplinaire**
 - Centre antidouleur (allopathie, thérapies suggestives)
 - Traitement spécifique (immunomodulation/suppression pour les formes inflammatoires ?)



EQUIPE DU DMI LARIBOISIERE

EQUIPE DU PR LEFAUCHEUR (H MONDOR)

EQUIPE DU DR LETOURNEL (ANGERS)