

Neuropathies et médicaments

Dr Arnaud Lacour
Centre de référence des maladies rares neuromusculaires, CHRU Lille

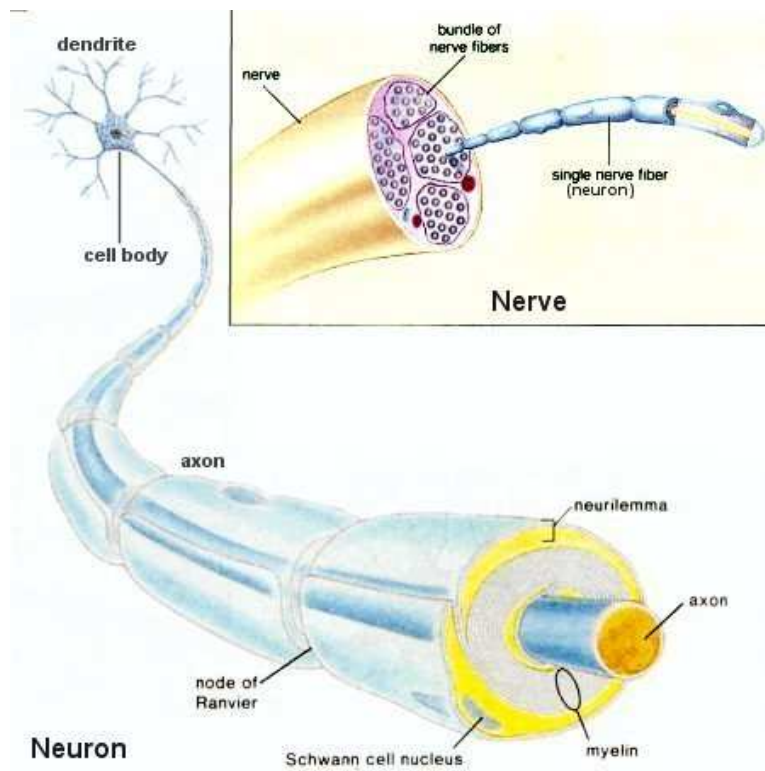
Journée de Pharmacovigilance, 2 Octobre 2012

Conflits d'intérêts

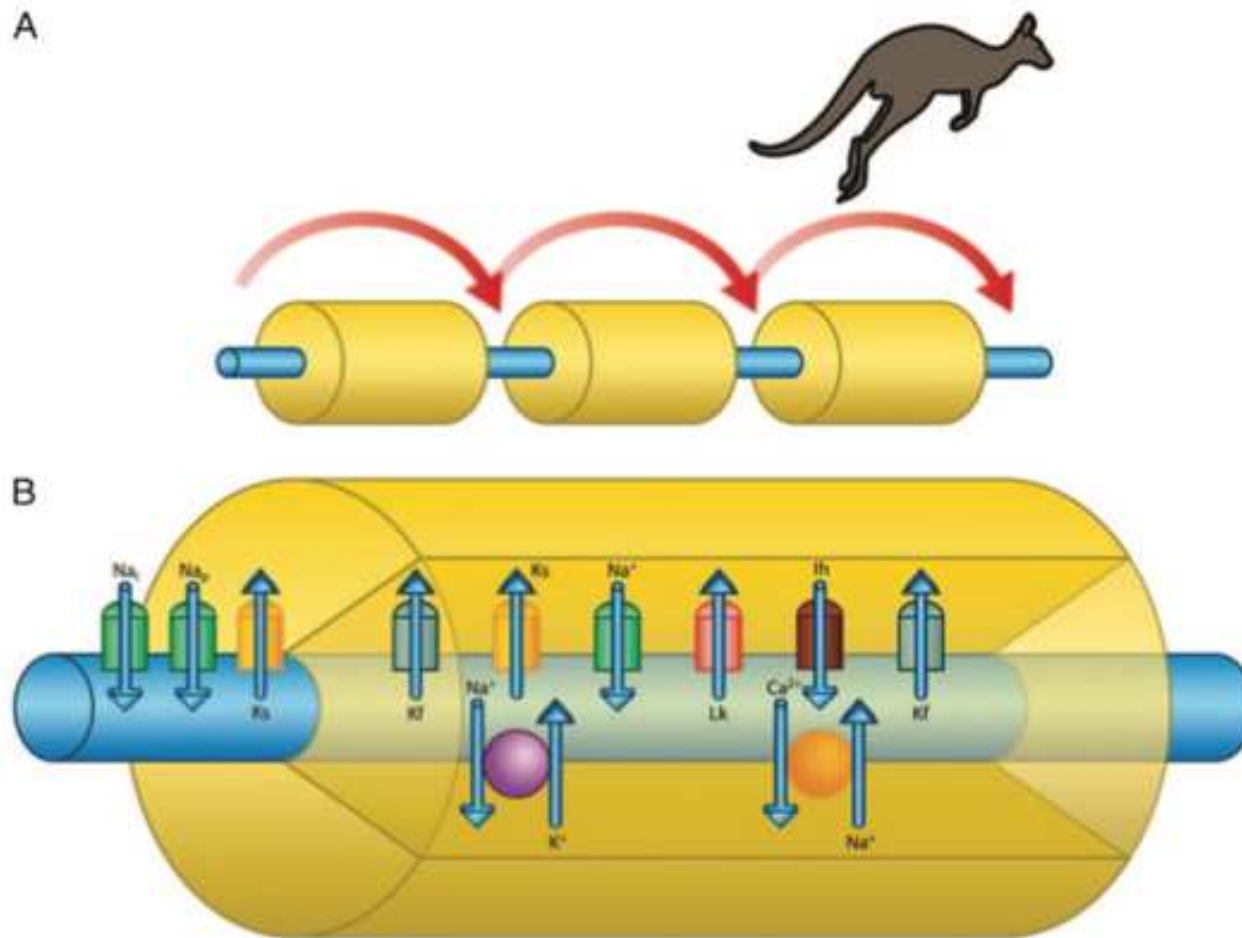
- Le Dr LACOUR a perçu un soutien financier à la recherche de la part de : LFB, Octapharma, Genzyme, Biogen-Idec, Merck-Serono, Bayer-Schering, Teva-Sanofi.

Neuropathies périphériques

- 2,4 à 8% de la population



Neuropathies périphériques



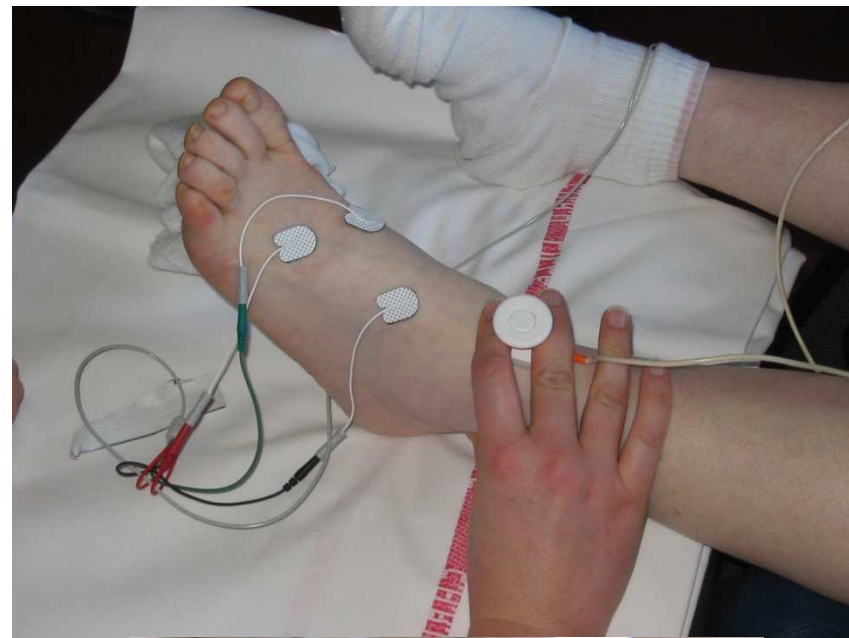
Neuropathies périphériques



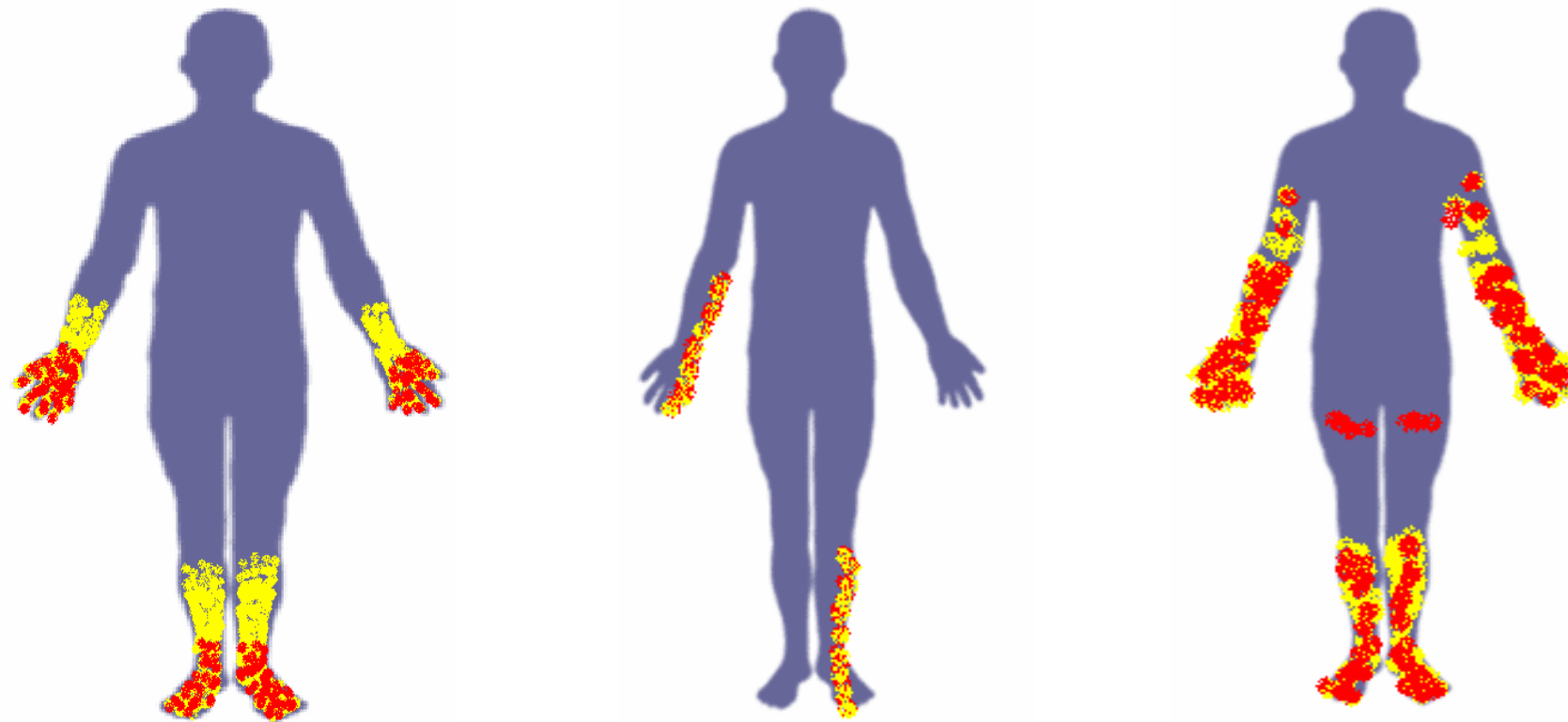
Neuropathies périphériques



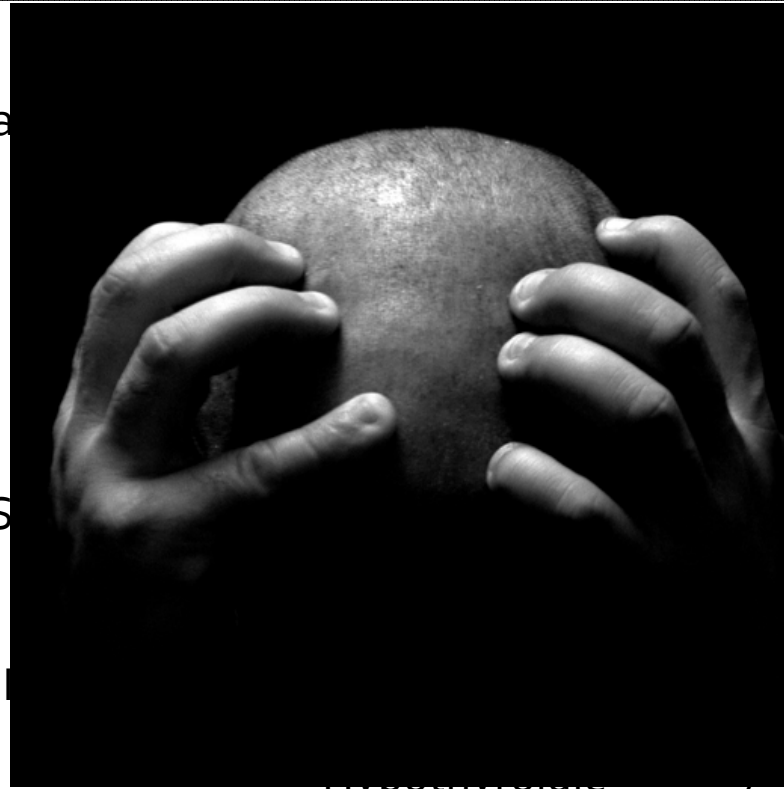
Neuropathies périphériques



Neuropathies périphériques



NP: étiologies



Val
Lèpre
VIH Hépatite C
Lyme CMV
Guillain-Barré
PRN Chroniques
Anti MAG
Héréditaires

Plomb
Métaux lourds
Pesticides
Syndrome métabolique
Réanimation
Compressives
Idiopathique

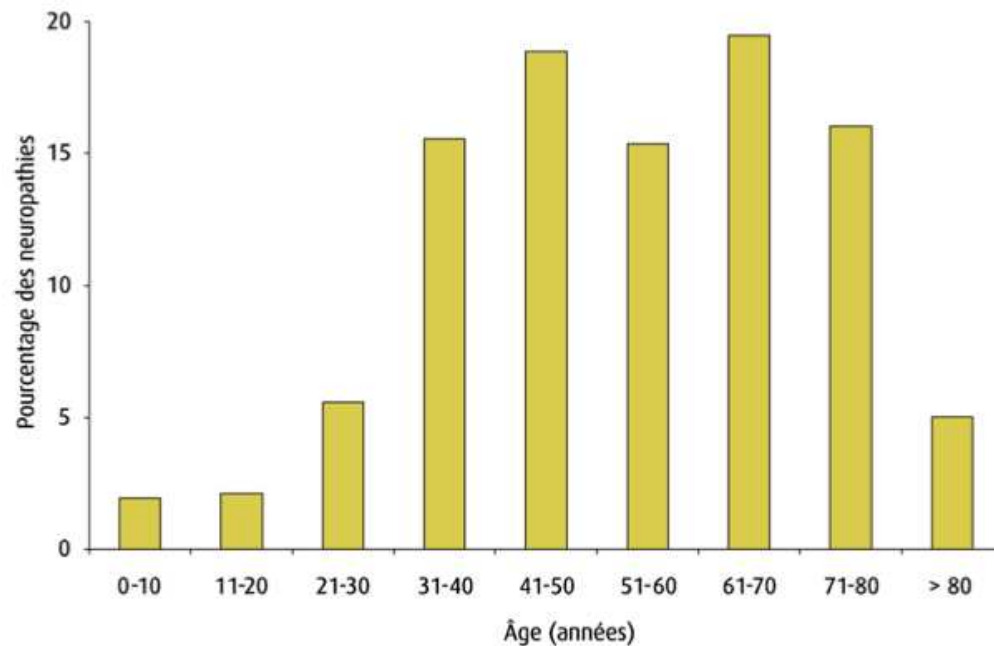
Myélome
Amylose
Lymphome
Paranéoplasiques

Lewis et Sumner
Hypothyroïdie

Polycystiques

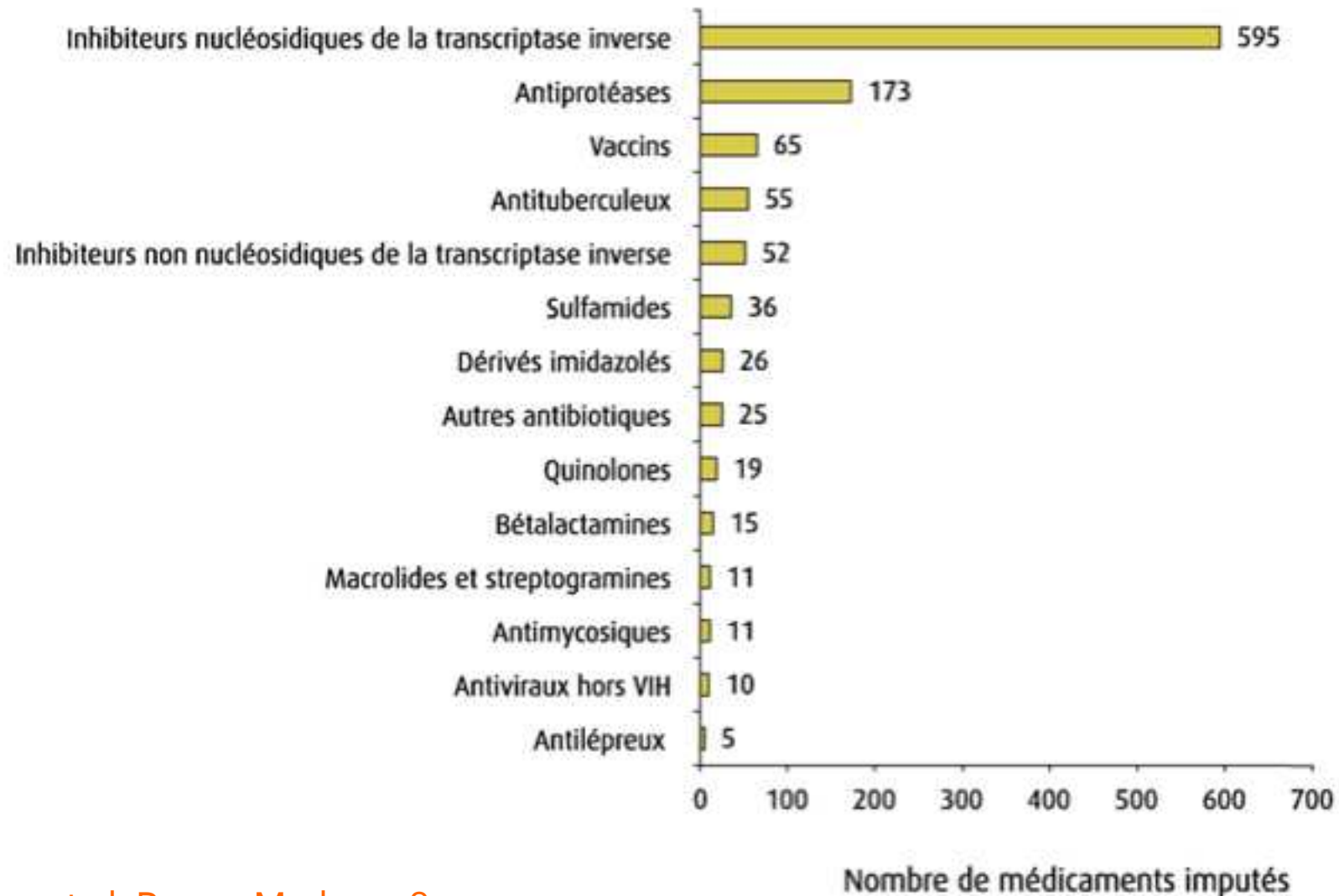
PV 1995-2005

- 1110 patients
 - 60% hommes, âge moyen: 53,6 ans.

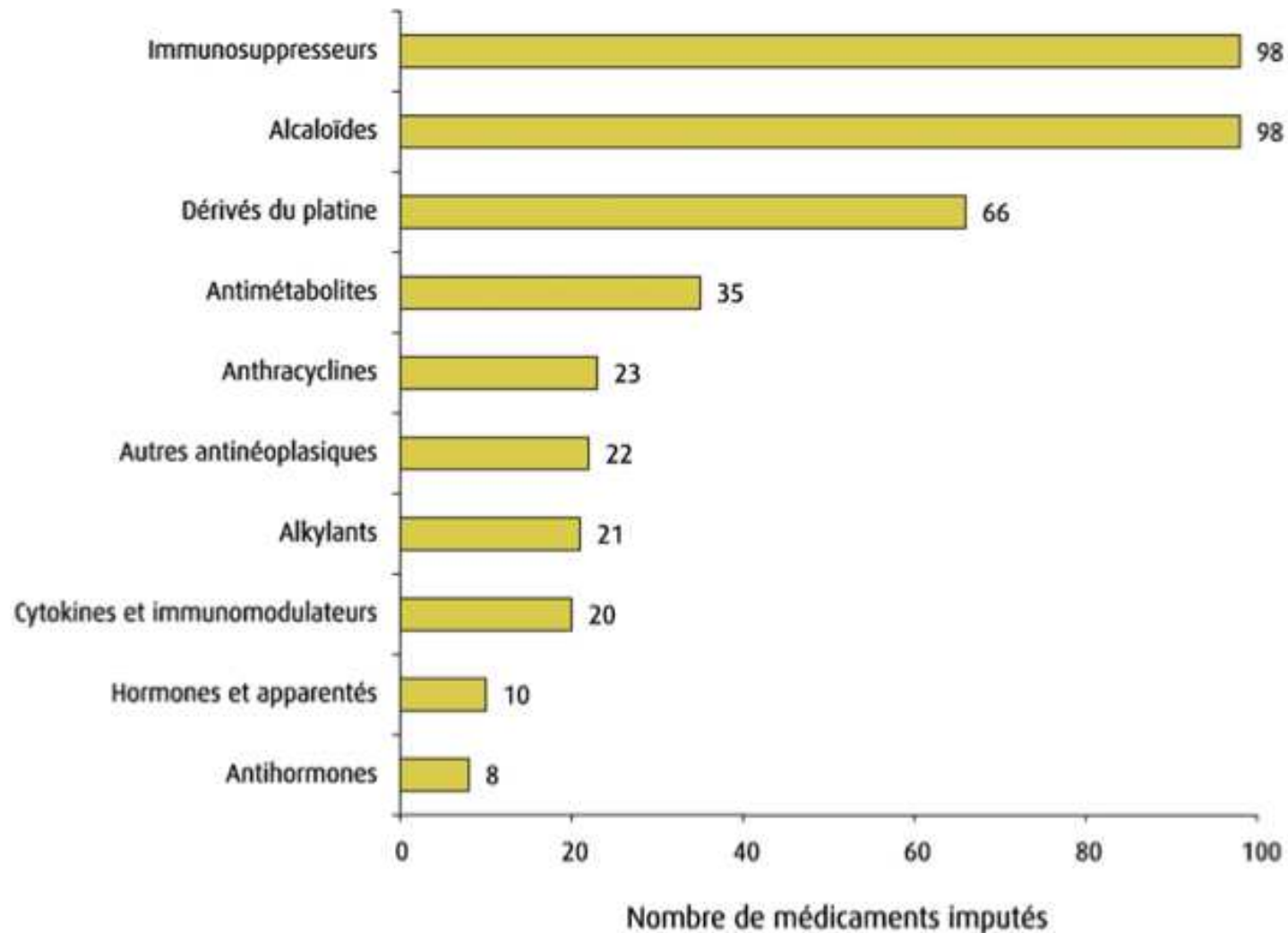


- Vraisemblable: 1,7%
- Plausible: 9,1%
- Douteux: 89,2%

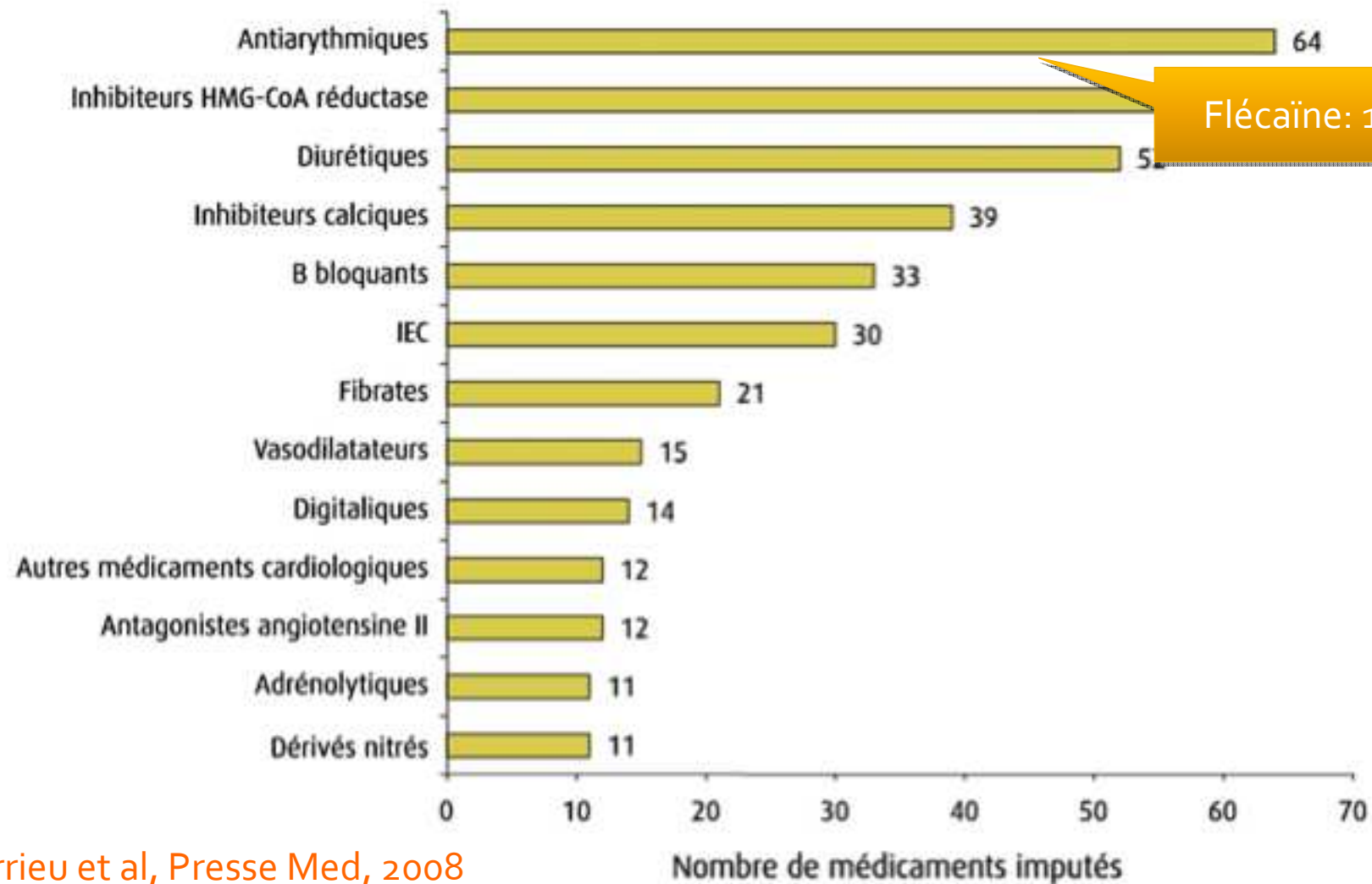
1995-2005: anti-infectieux



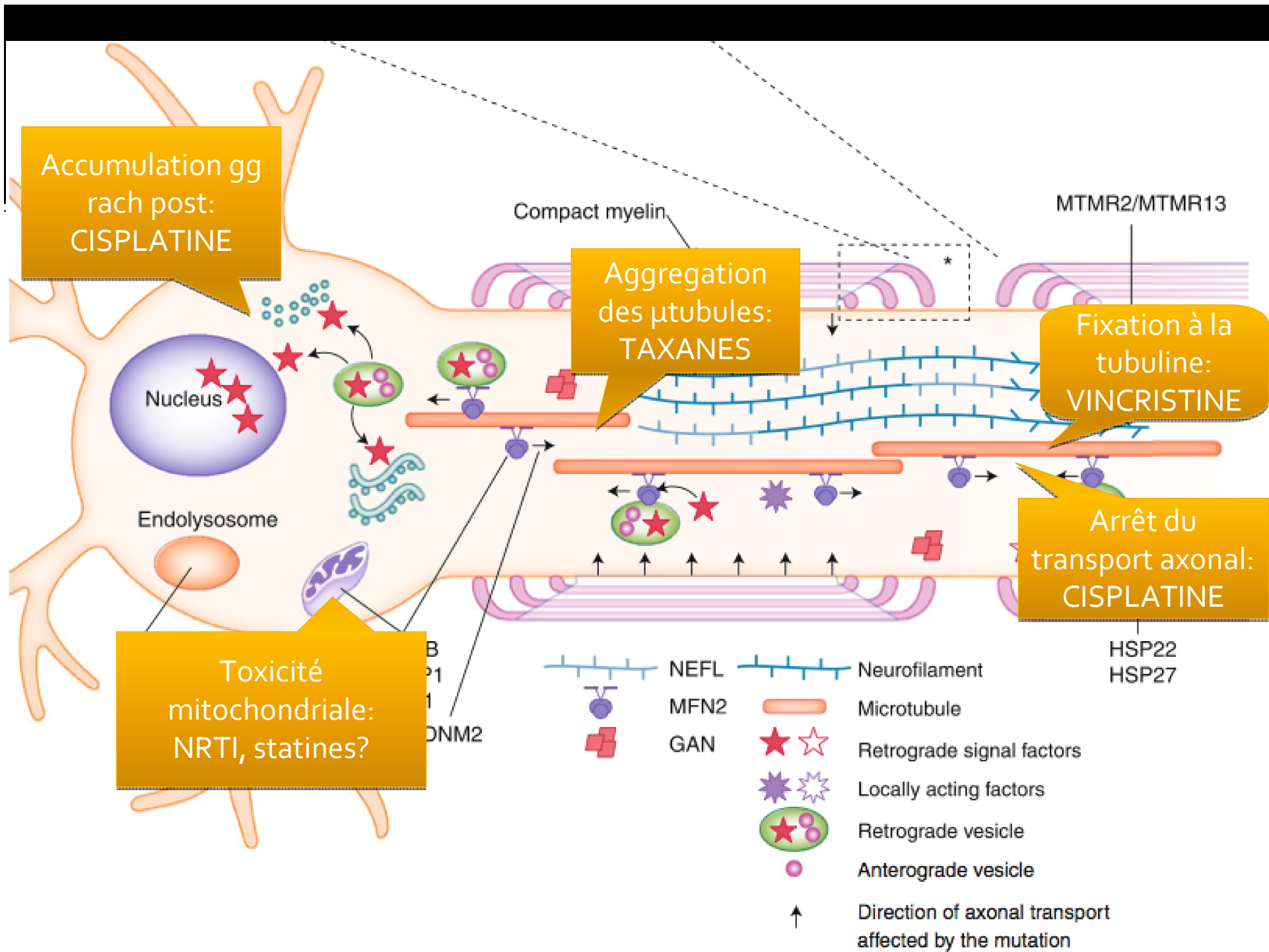
1995-2005: immunosuppresseurs



1995-2005: cardiologie



Durrieu et al, Presse Med, 2008



Accumulation gg rach post: CISPLATINE

Aggregation des μ tubules: TAXANES

Fixation à la tubuline: VINCRISTINE

Arrêt du transport axonal: CISPLATINE

Toxicité mitochondriale: NRTI, statines?

- NEFL
- MFN2
- GAN
- Neurofilament
- Microtubule
- Retrograde signal factors
- Locally acting factors
- Retrograde vesicle
- Anterograde vesicle
- Direction of axonal transport affected by the mutation

B
p1
1
DNM2

HSP22
HSP27

Formes cliniques particulières

GANGLIONOPATHIE:

CISPLATINE

ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX

VEGETATIF:

VINCRISTINE

TAXANES

ATTEINTE MOTRICE:

TAXANES (EMG Myogène)

COLCHICINE

CHLOROQUINE

DAPSONE

ATTEINTE DES NERFS

CRANIENS:

VINCRISTINE

INTERFERON α

MONONEUROPATHIE

MULTIPLE:

INTERFERON α

NEUROPATHIES
DYSIMMUNITAIRES

ETANERCEPT

INFLIXIMAB

Formes aiguës

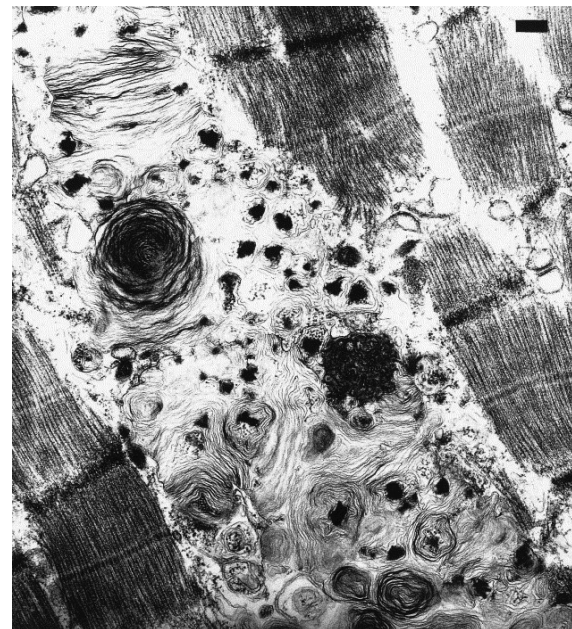
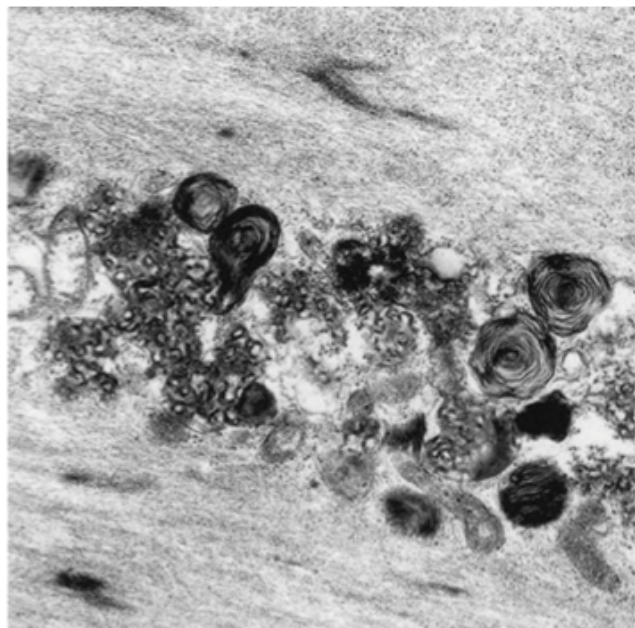
- Type « Guillain-Barré »:
 - Vincristine
 - Sels d'or
 - Tacrolimus
 - Stavudine (+ acidose lactique)
- Très précoce:
 - Oxaliplatine: 30-60 min après perf
 - Taxol: surtout si associé au Cisplatine

Paraclinique

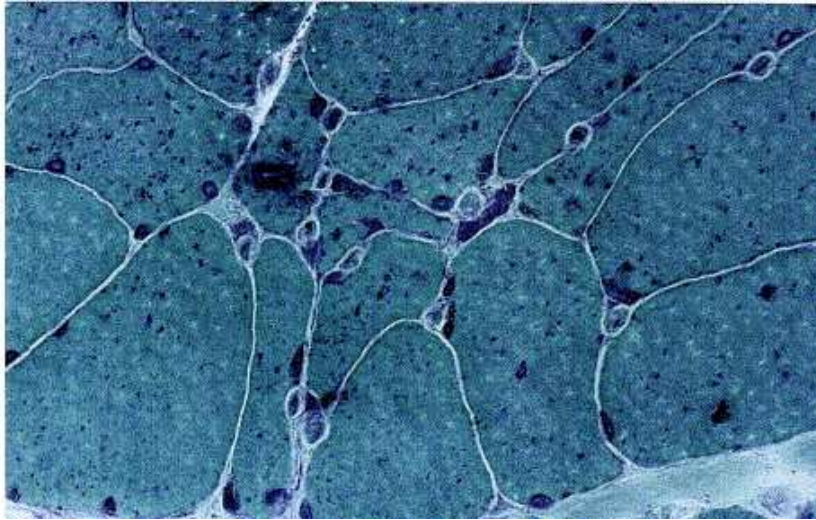
Médicament	Mécanisme	Clinique	EMG	Histologie
Almitrine (Vectarion)	Inconnu	PN douloureuse	Axonal	Axonal
Amiodarone	Vacuoles autophagiques	PN SM	Démyélinisant	Démyélinisation segmentaire et inclusions lipidiques
Colchicine	Inhibe la polymérisation des μ tubules	Neuromyopathie	Myogène et neurogène	Axonal + myopathie vacuolaire
Chloroquine	Vacuoles autophagiques	neuromyopathie	Neurogène et myogène	Axonal + myopathie vacuolaire
Disulfiram	⚡ Transport axonal	PN axonale	Axonal	Neurofilaments en amas

Paraclinique

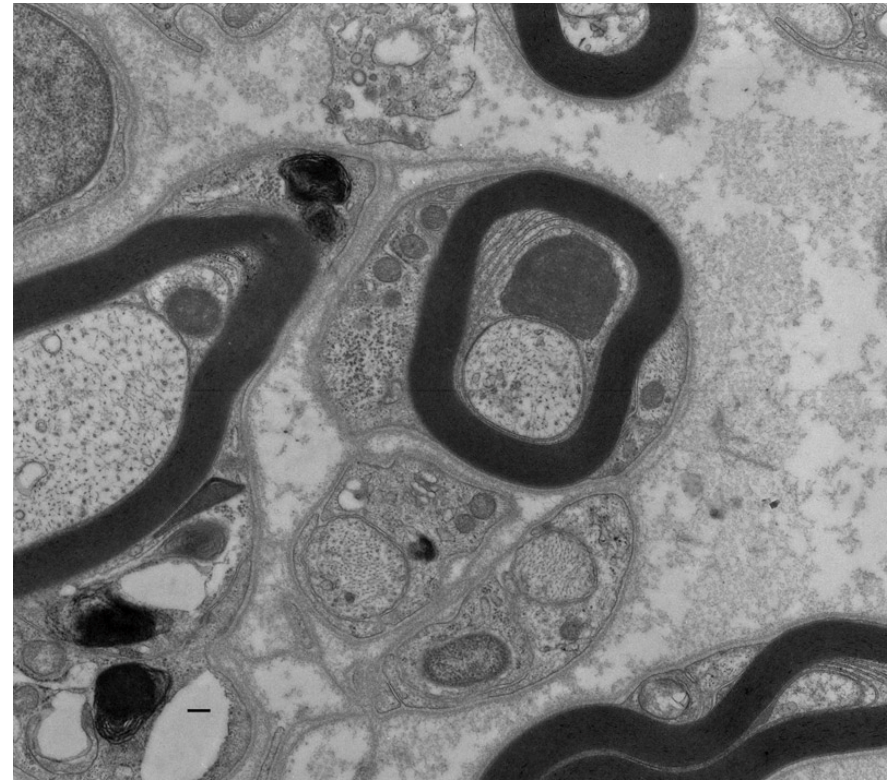
Médicament	Mécanisme	Clinique	EMG	Histologie
Sels d'or	Inconnu	PN ou SGB	Mixte	Axonal et démyélinisant
Nitrofurantoïne	Inconnu	PN ou SGB	Axonal	DRG/CA



Paraclinique



Chloroquine



Amiodarone



Quelques situations cliniques

Mr L, 65 ans

- Suivi et traité pour myélome IgG lambda
 - 2003: Vincristine, dexaméthasone, doxorubicine
 - Puis Cyclophosphamide et Greffe de moelle
 - Puis Rituximab.
- Depuis la greffe: paresthésies des 2 pieds
 - Hypopallesthésie franche des 2 pieds
 - Hypoesthésie aux autres modes
- EMG: NP axonale sensitive

Liens possibles NP/Myélome?

- Vincristine
- Amylose
- Cryoglobulinémie
- Syndrome POEMS
- Dépôt direct d'Ig G
- Syndrome paranéoplasique
- Neuropathie dysimmunitaire

Faites vous une biopsie nerveuse?

- NON
- Neuropathie peu invalidante et non évolutive

Quelles autres investigations proposez-vous?

- BGSA
- Dosages sériques:
 - Anti-neuronaux
 - Anti-gangliosides
 - Cryoglobulinémie
 - Agglutinines froides
- Recherche d'autres causes de neuropathie!

2008: rechute du myélome

- Mise sous bortezomib (VELCADE®)+Dexa:
 - Aggravation rapide de la neuropathie
 - Apparition de troubles de l'équilibre, 1 canne
- Lenalidomide (REVLIMID®) 15 mg/j
 - Très bonne réponse hématologique
 - Amélioration neuropathie, en régression.

⇒ Ttt moins toxique ou myélome contrôlé?

Mr C, 36 ans

- Atcd: maladie de Verneuil.
 - Lésion sacrée
 - 2008: traitement par Flagyl® (dose?, durée 7 j)
- Depuis le métronidazole:
 - Douleurs des 2 pieds: étau, décharges
 - Paroxysmes douloureux ascendants, 4 membres

Mr C, 36 ans

- Examen clinique:
 - Discrète hypopallesthésie 2 pieds
 - RAS par ailleurs: ROT normaux, pas de déficit moteur...
- EMG: normal
- Quelle est votre hypothèse diagnostique?
- Que faire?

Mr C, 36 ans

- Neuropathie à petites fibres?

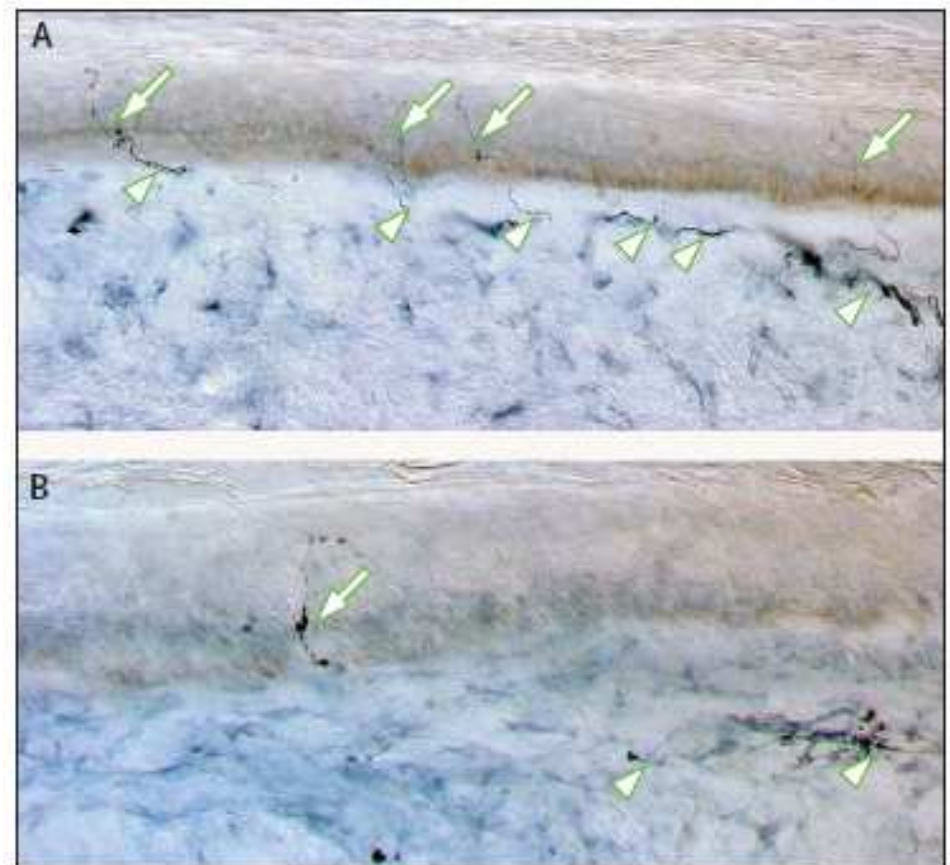


Figure 2: Human skin stained for PGP 9.5

Mr C, 74 ans

- ATCD:
 - Cardiopathie ischémique: pontage + stents
 - Obésité
 - BPCO
 - Dyslipidémie
 - PN axonale distale depuis 1995

Mr C, 74 ans

- Traitement habituel:
 - Clopidogrel
 - Molsidomine
 - Prégabaline
 - Diltiazem (remplace le propranolol)
 - Alfuzosine
 - Arrêt récent de l'atorvastatine
- Examen: NP sensitive pure

Quelles sont les causes possibles de la neuropathie?

- « syndrome métabolique »
 - Intolérance au glucose ou diabète
 - Dyslipidémie
 - Obésité
- SAS
 - SDE, ronchopathie
- Médicamenteuse?

CONCLUSIONS

- Cause importante à identifier précocement
 - Réversibilité à l'arrêt du TTT
 - Responsabilité du prescripteur
 - + graves si diagnostic tardif
- Survenue selon:
 - La dose cumulative
 - Les perturbations du métabolisme (I hépatique, I rénale)
 - Lésions pré-existantes du nerf.