

Neuropathies et médicaments

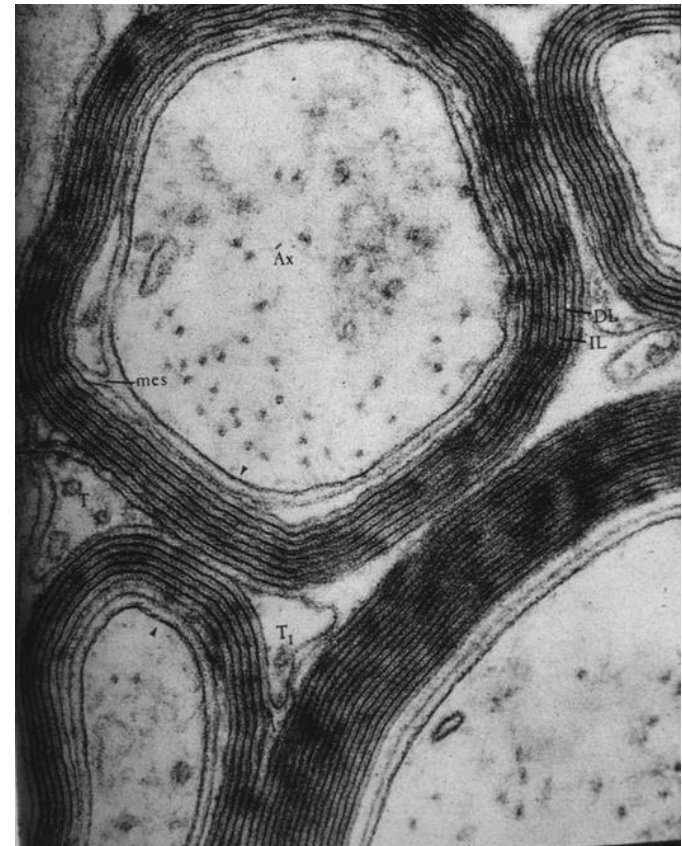
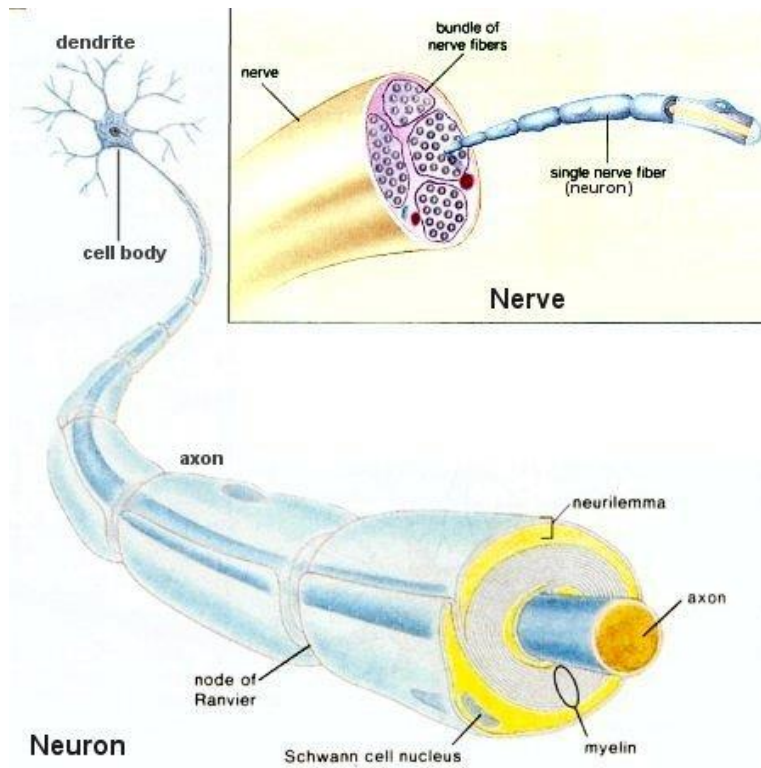
Dr Arnaud Lacour

Centre de référence des maladies rares neuromusculaires, CHRU Lille

Journée de Pharmacovigilance, 2 Octobre 2012

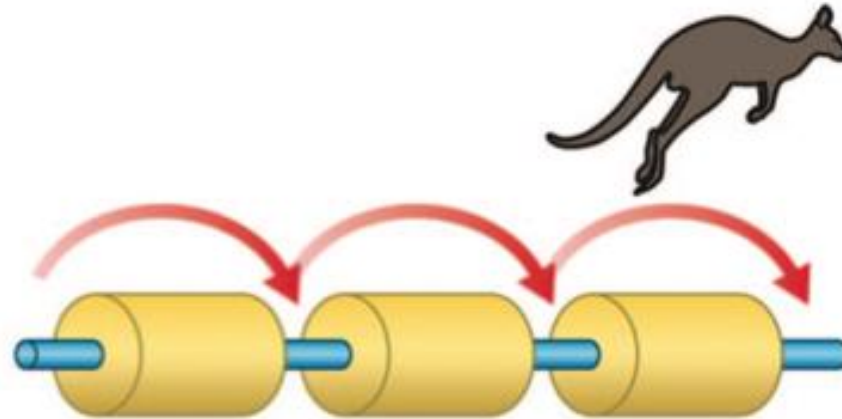
Neuropathies périphériques

- 2,4 à 8% de la population

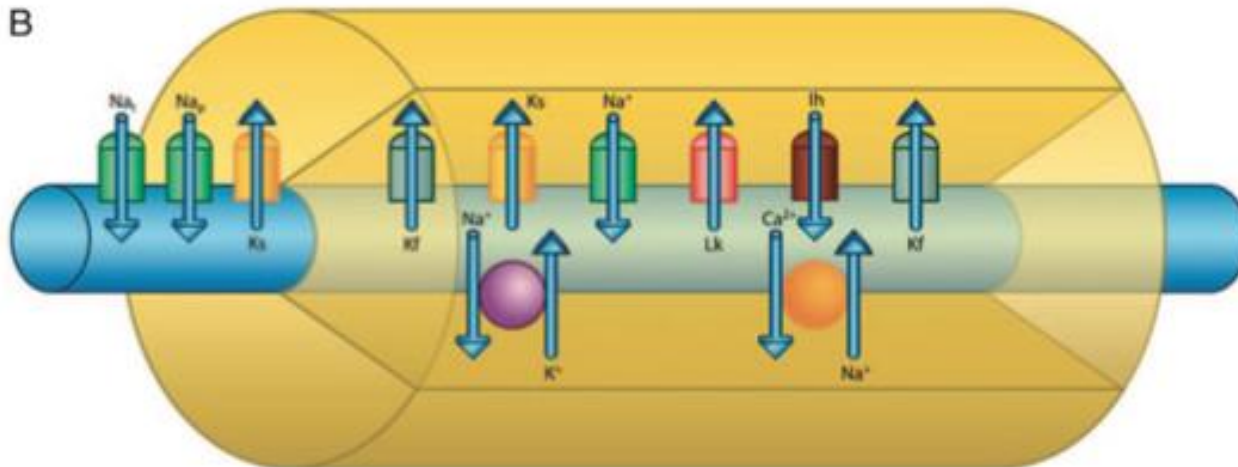


Neuropathies périphériques

A



B



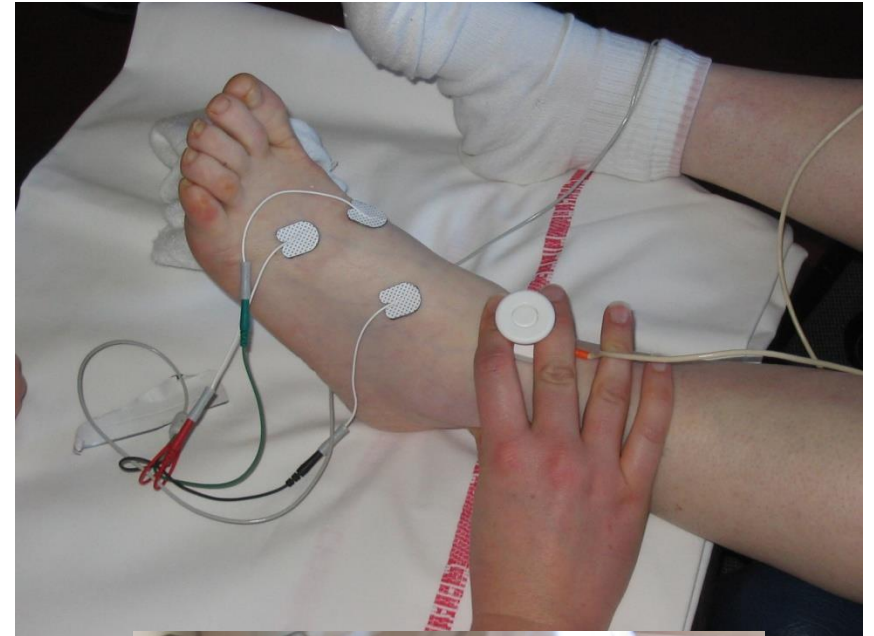
Neuropathies périphériques



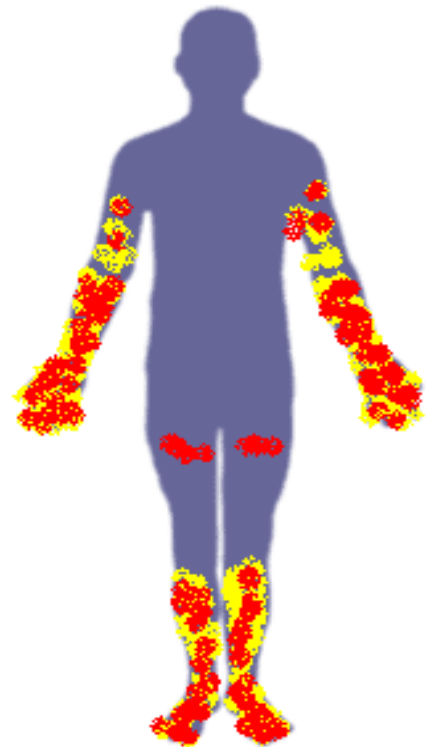
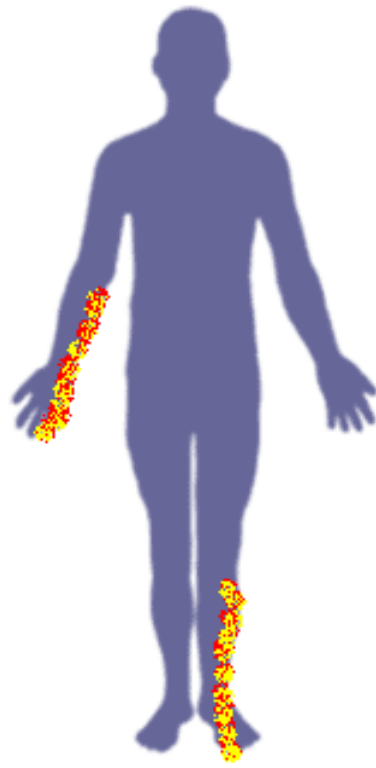
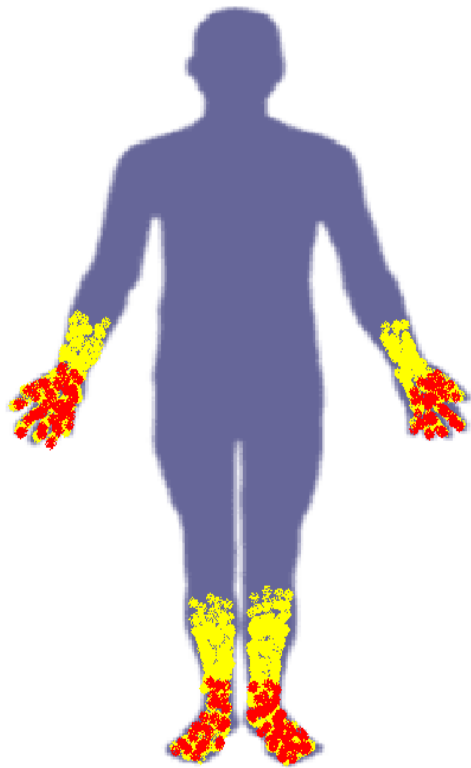
Neuropathies périphériques



Neuropathies périphériques



Neuropathies périphériques



NP: étiologies



Lèpre

VIH

Hépatite C

CMV

Lyme

Guillain-Barré

PRN Chroniques

Anti MAG

Héréditaires

NMMBC

Paranéoplasiques

Lymphome

Myélome

Amylose

Idiopathique

Va

S

Lewis et Sumner

Hypothyroïdie

olo-carentielles

Plomb

Métaux lourds

ants

Pesticides

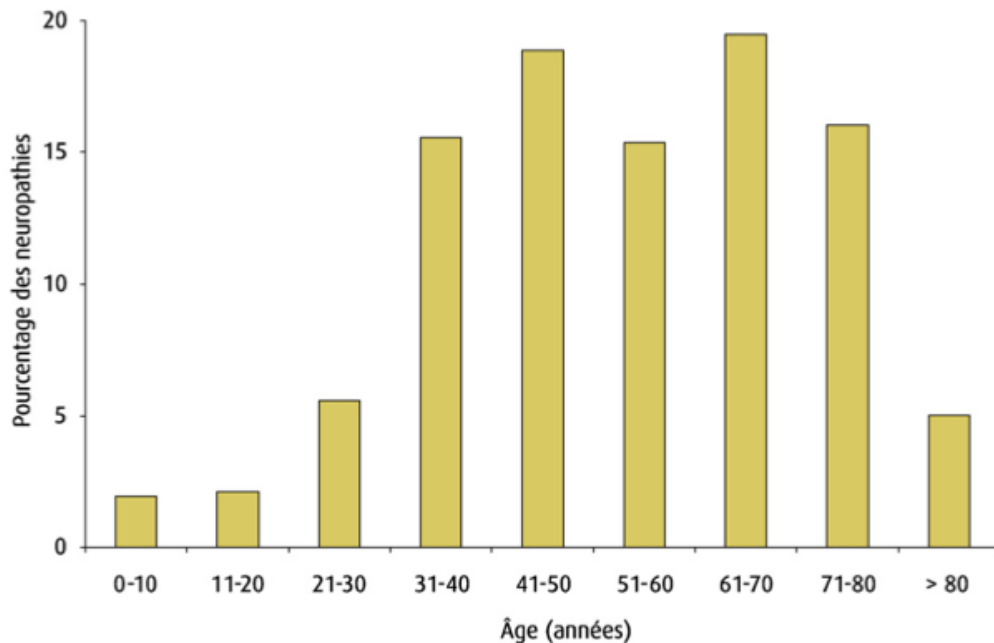
ndrome métabolique

Réanimation

Compressives

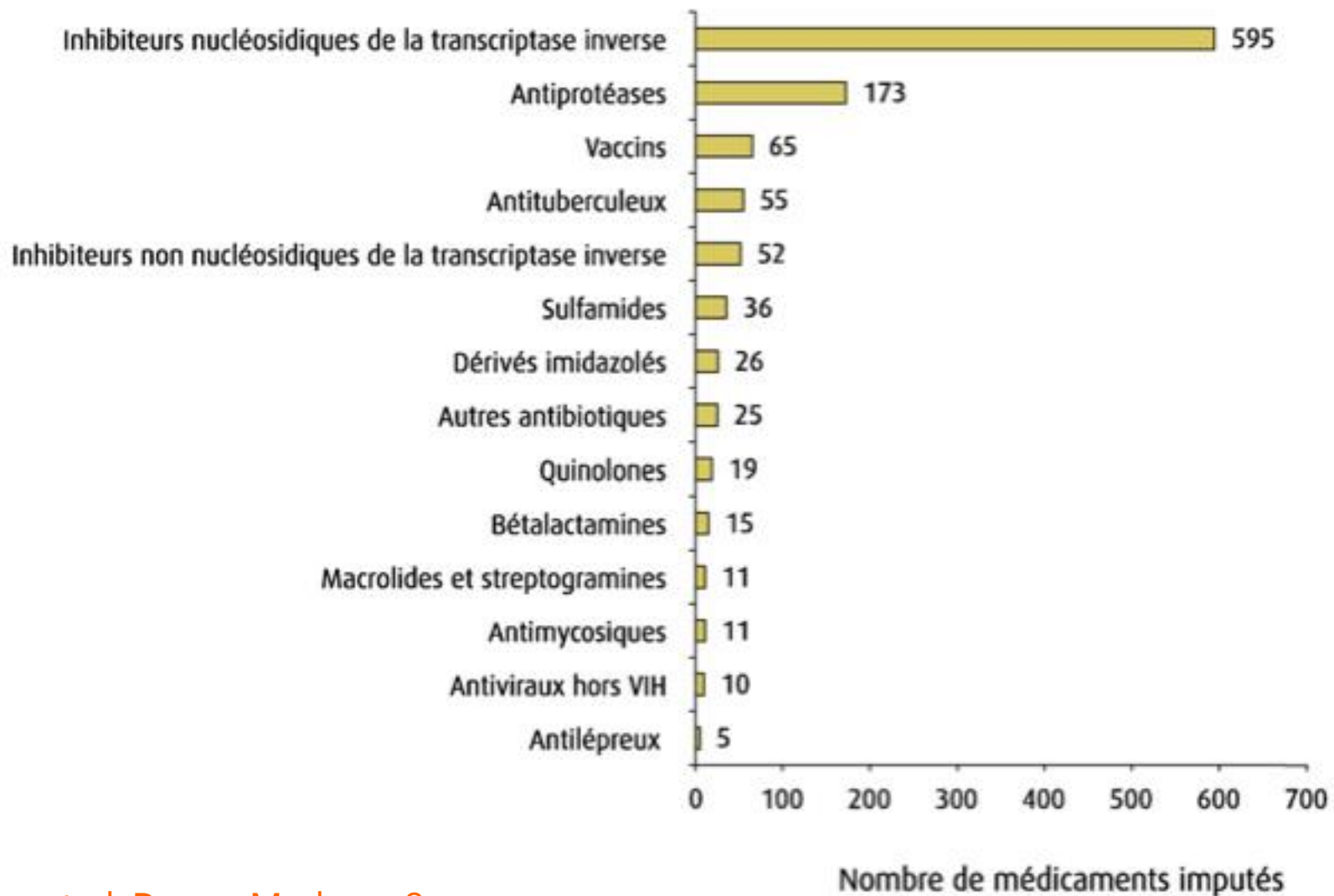
PV 1995-2005

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

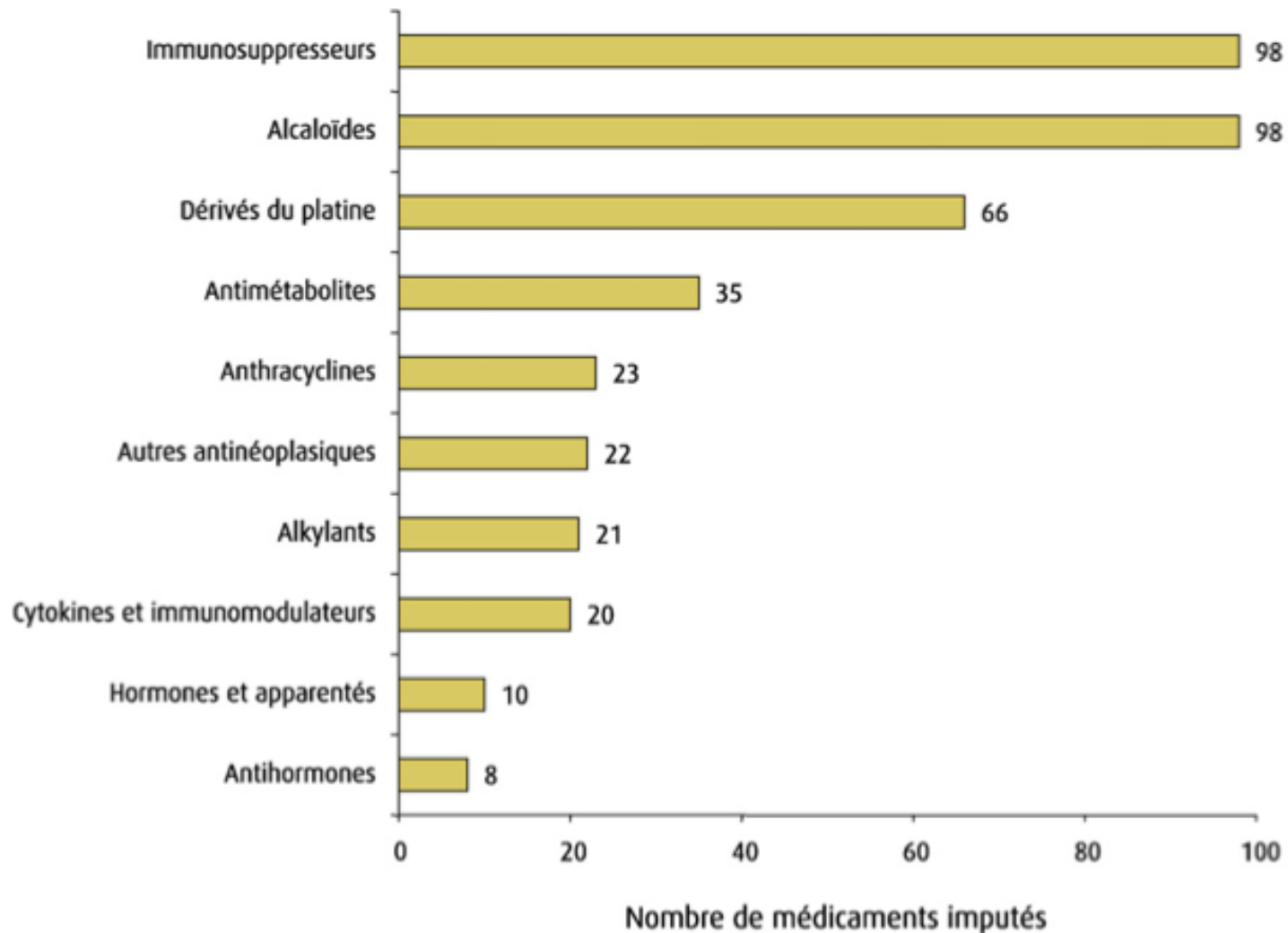


- Vraisemblable: 1,7%
- Plausible: 9,1%
- Douteux: 89,2%

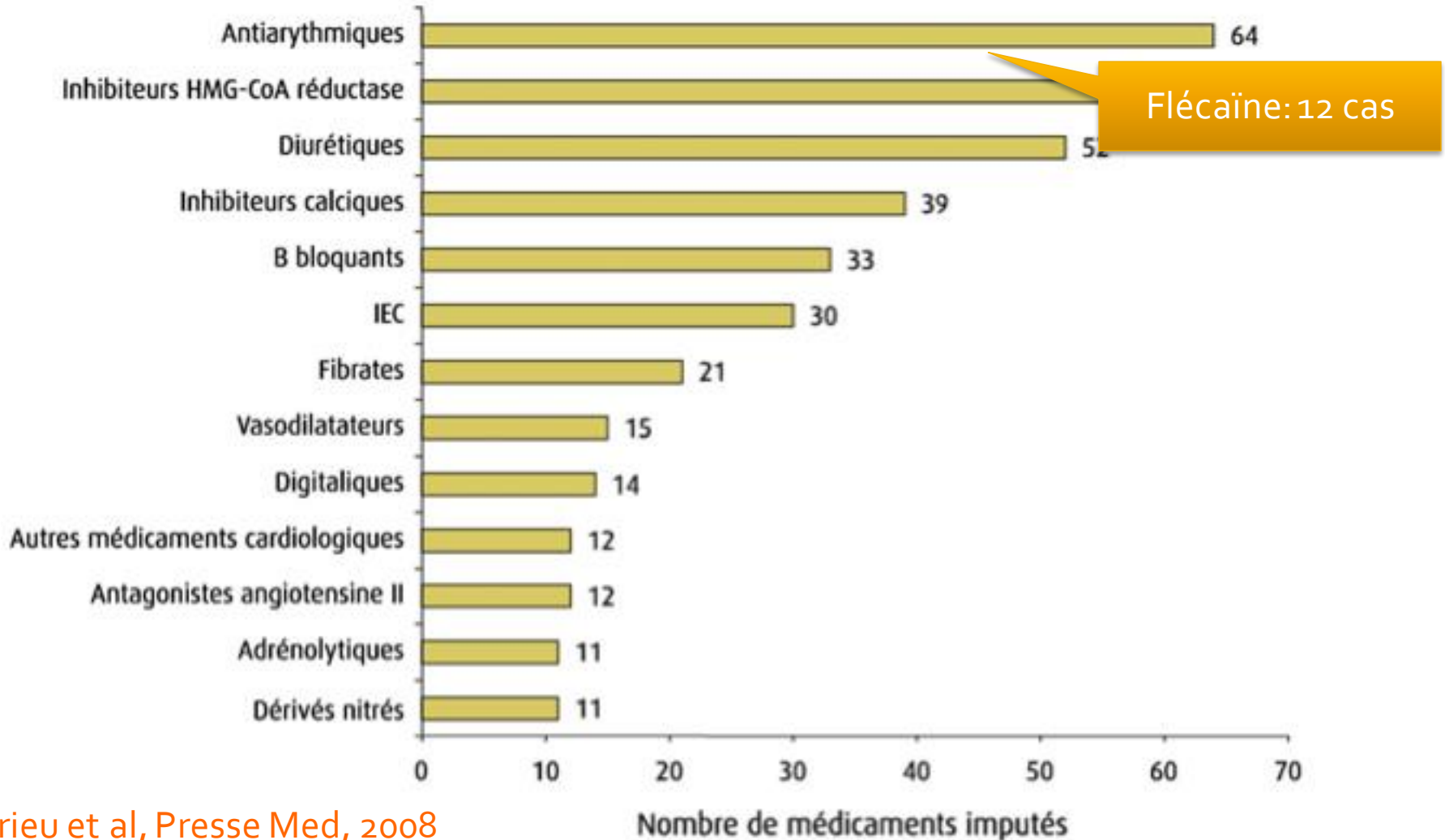
1995-2005: anti-infectieux



1995-2005: immunosuppresseurs



1995-2005: cardiologie



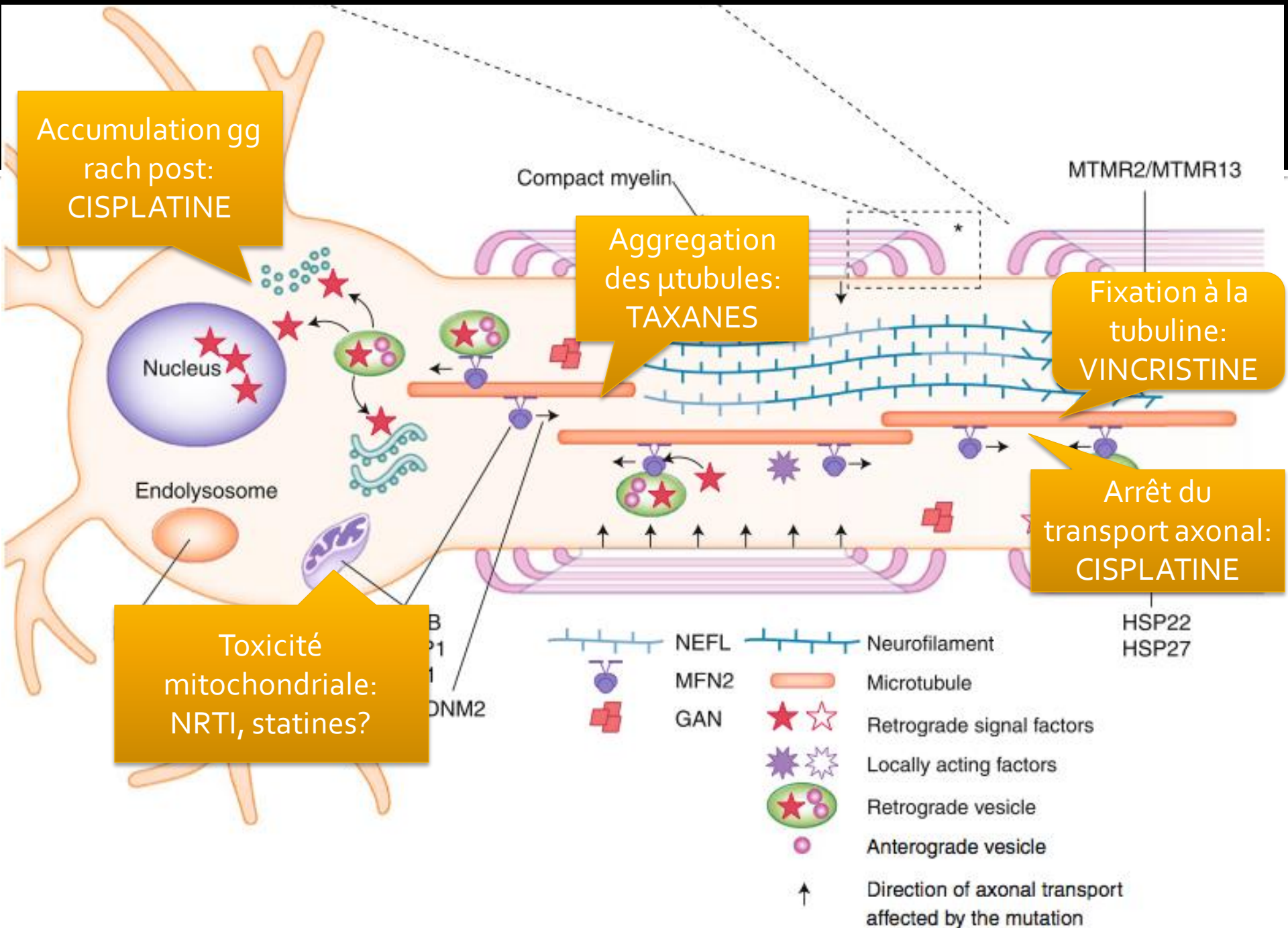
Accumulation gg
rach post:
CISPLATINE

Aggregation
des μ tubules:
TAXANES

Fixation à la
tubuline:
VINCRISTINE

Arrêt du
transport axonal:
CISPLATINE

Toxicité
mitochondriale:
NRTI, statines?



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

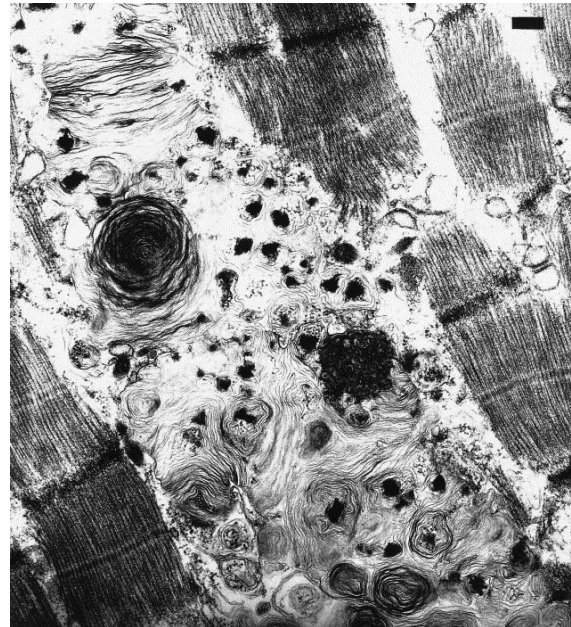
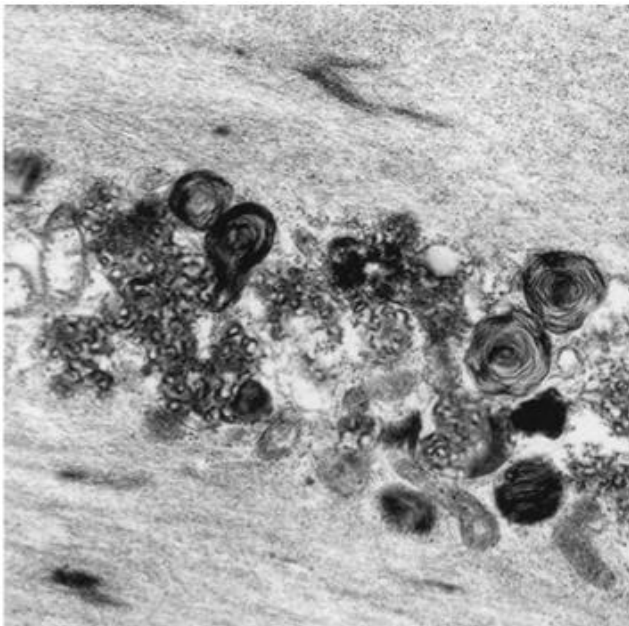
- Type « Guillain-Barré »:
 - Vincristine
 - Sels d'or
 - Tacrolimus
 - Stavudine (+ acidose lactique)
- Très précoce:
 - Oxaliplatine: 30-60 min après perf
 - Taxol: surtout si associé au Cisplatine

Paraclinique

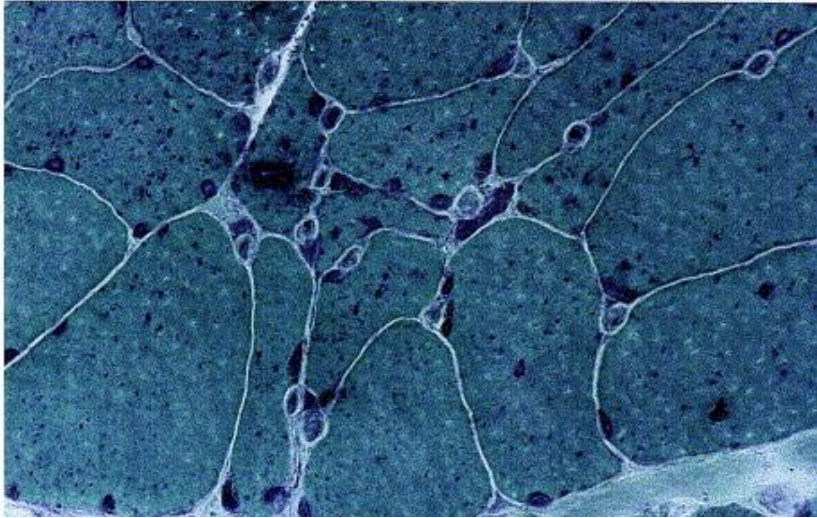
Médicament	Mécanisme	Clinique	EMG	Histologie
Almitrine (Vectarion)	Inconnu	PN douloureuse	Axonal	Axonal
Amiodarone	Vacuoles autophagiques	PN SM	Démyélinisant	Démyélinisation segmentaire et inclusions lipidiques
Colchicine	Inhibe la polymérisation des μ tubules	Neuromyopathie	Myogène et neurogène	Axonal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

Paraclinique

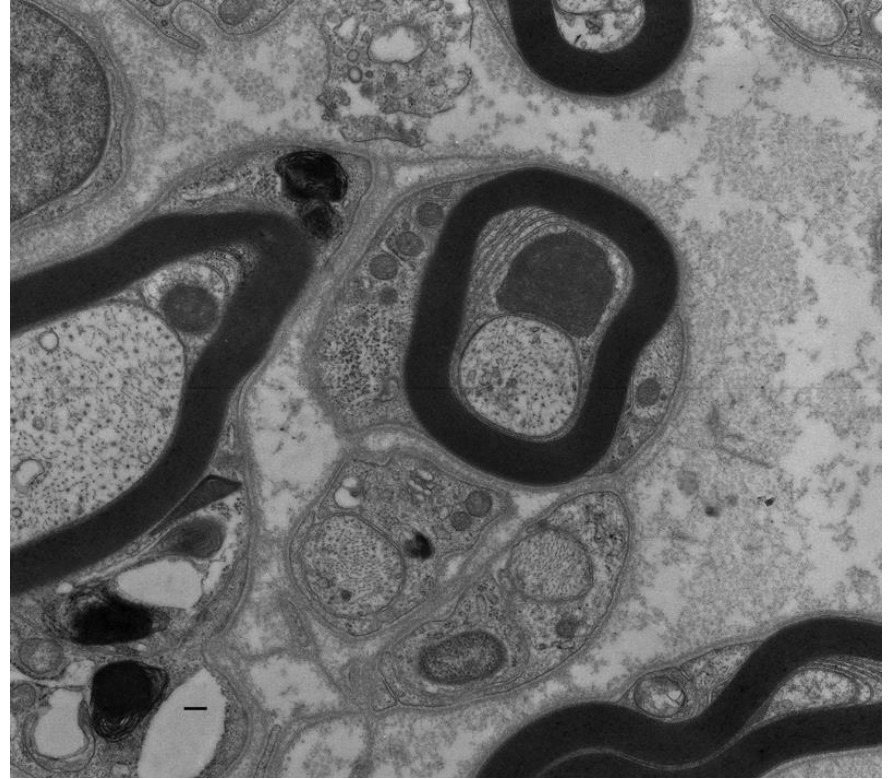
Médicament	Mécanisme	Clinique	EMG	Histologie
Sels d'or	Inconnu	PN ou SGB	Mixte	Axonal et démyélinisant
Nitrofurantoïne	Inconnu	PN ou SGB	Axonal	DRG/CA



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?

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.