



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

N° : MS1412022

MEMOIRE

Pour l'obtention du Diplôme National de Spécialité en :

« NEUROLOGIE MEDICALE »

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES INDUITES PAR LES

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX :

ETUDE D'UNE SÉRIE DE 46 PATIENTS

Présenté par

Docteur Cédrick MOUSSAVOU

Sous la direction du :

Professeur Nazha BIROUK



Remerciements

A notre Maitre Pr Nazha BIROUK

L'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner toute notre admiration et notre sincère reconnaissance pour le temps consacré.

Nous vous remercions d'avoir enrichi nos connaissances par votre enseignement et vos conseils. Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici, l'expression de notre gratitude et de notre respectueuse considération.

A notre Maitre Pr Ahmed BOURAZZA

Pour l'honneur que vous nous avez fait en guidant nos premiers pas dans ce vaste domaine qu'est la neurologie, nous vous en sommes profondément reconnaissant. Votre simplicité, votre sincérité, votre dévouement ne sont que source d'inspiration pour nous. Nous avons eu le privilège de travailler au sein de votre équipe. Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements.

A mes Maitres les Professeurs : S. AIDI, M. BENABDELJIL, W. REGRAGUI, M. RAHMANI, L. ERRGUIG, F. LAHJOUJI, B. KABLY, A. SATTE.

Et à l'ensemble du corps enseignant de l'Unité Pédagogique et de Recherche (UPR) de Neurologie de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

A vous chers Maitre qui œuvrez sans cesse et sans relâche à nous transmettre le savoir et les valeurs qui définissent notre corps de métier, nous vous remercions pour tous ce que vous réalisez. Veuillez croire en l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre profond respect.

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNmt	: Acide désoxyribonucléique mitochondrial
ATP	: Adénosine triphosphate
b-FGF	: Basic fibroblast growth factor
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
BIPN	: Neuropathie périphérique induite par le bortezomib
Ca ²⁺	: Calcium
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
DRG	: Dorsal root ganglion
ENMG	: Electroneuromyogramme
IL	: Interleukine
INH	: Isoniazide
IPCI	: Inhibiteur de point de contrôle immunitaire
NaV	: Voltage-gate sodium
NCI-CTCAE	: Neuropathy chimio-induced-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NF-Kb	: Nuclear factor kappa B
NGF	: Nerve growth factor
NP	: Neuropathie
NPCI	: Neuropathie périphérique chimio-induite
OIPN	: Neuropathie périphérique induite par l'oxaplatine
PNP	: Polyneuropathie
ROS	: Reactive oxygen species
SIADH	: Syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique
SIDA	: Syndrome de l'immunodéficience acquise
SNA	: Système nerveux autonome

TLR-4	: Toll-like receptor 4
TNF	: Tumor factor necrosis
TNS	: Total neuropathy score (score total de neuropathie)
TRPM	: Transient receptor potential melastain
TSQ	: Test sensitif quantitatif
VEGF	: Vascular endothelial growth facteur
VGKC	: Voltage-gate potassium channel (canaux potassique voltage-dépendant)
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations

Liste des Tableaux

Tableau I : Neuropathy chimio-induced-Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) [117].	51
Tableau II : Total Neuropathy Score Grading [24].	53
Tableau III : Caractéristiques des médicaments ayant une neurotoxicité établie : les agents antinéoplasiques	54
Tableau IV : Caractéristiques des médicaments ayant une neurotoxicité établie : les anti-infectieux	57
Tableau V : Caractéristiques des médicaments ayant une neurotoxicité établie : les autres molécules	59
Tableau VI : Répartition des différents médicaments en fonction du sexe, de l'âge et du délai de survenue de la neuropathie.	75
Tableau VII : Symptômes et résultats d'examen	76
Tableau VIII : Pathologies suivies	77

Liste des figures

Figure 1 : The current hypothesis for the pathogenesis of OIPN.	17
Figure 2 : The current hypothesis for the pathogenesis of VIPN (A), ThiPN (B) and BIPN (C).	22
Figure 3 : The current hypothesis for the pathogenesis of TIPN.	25
Figure 4 : Les principaux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et leur action au niveau de la synapse immunitaire. Les PD-1 sont retrouvés sur les lymphocytes T et les PD-L1 blocage par un anti-CTLA-4 conduit à une activation prolongée du lymphocyte T.	37
Figure 5 : Processus de sélection des patients dans notre étude.	68
Figure 6 : Répartition du nombre de médicaments imputés aux neuropathies	69
Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.	70
Figure 8 : Répartition des différents types de neuropathies	71

Figure 9 : Répartition globale des médicaments impliqués et les caractéristiques des différentes neuropathies périphériques chimio-induite (NPCI). (TNS : score total de neuropathie ; PNP : polyneuropathie ; SM : sensitivo-motrice ; S : sensitif ; M : moteur)..... 73

A decorative scroll graphic with a light gray background and a thin black border. The scroll is unrolled, with the word "Sommaire" centered in a bold, black, serif font. The scroll has a vertical strip on the left side and rounded corners on the right side.

Sommaire

Sommaire

Remerciements	II
Liste des illustrations.....	VI
Sommaire	IX
Introduction	13
Généralités.....	15
1. Médicaments neurotoxiques.....	16
1.1. Chimiothérapies	16
1.1.1. Sels de platine.....	16
1.1.2. Vinca alcaloïdes ou alcaloïdes de la pervenche	20
1.1.3. Taxanes.....	24
1.1.4. Bortezomib	28
1.1.5. Thalidomide	31
1.1.6. Eribuline	34
1.1.7. Misonidazole (2-nitro-imidazole)	36
1.1.8. Inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI)	37
1.2. Médicaments anti-infectieux	40
1.2.1. Antirétroviraux	40
1.2.2. Interféron alpha	41
1.2.3. Antibiotiques	41
1.2.3.1 Isoniazide (INH).....	41
1.2.3.2 Métronidazole.....	42
1.2.3.3 Chloroquine.....	43
1.2.3.4 Nitrofurantoïne	44
1.2.3.5 Dapsone	44
1.2.3.6 Résine de podophylline	45
1.3. Autres médicaments	46
1.3.1. Amiodarone	46
1.3.2. Infliximab	47
1.3.3. Disulfirame.....	47

1.3.4. Pyridoxine (vitamine B6).....	48
1.3.5. Bismésylate d'almitrine.....	49
1.4. Méthodes diagnostiques des NPCI.....	50
1.4.1. Echelle de sévérité de la neuropathie (NCI-CTCAE)	50
1.4.2. Les tests sensitifs quantitatifs (TSQ).....	52
1.4.3. Score Total de Neuropathie.....	52
1.5. Récapitulatifs des caractéristiques de chaque médicament neurotoxique.....	54
Notre étude	63
2. Matériels et Méthodes	64
2.1. Matériels.....	64
2.1.1. Présentation de l'étude	64
2.1.2. Définition de la population de l'étude.....	64
2.1.2.1 Critères d'exclusion.....	64
2.1.2.2 Critères d'inclusion	64
2.2. Méthodes	65
2.2.1. Paramètres étudiés.....	65
2.2.1.1 Le score TNS (Tableau II)	65
2.2.1.2 L'échelle de sévérité NCI-CTCAE v5.0 (Tableau I), classe à la fois la neuropathie motrice et sensitive selon une neurotoxicité (Annexe 2) :	66
2.2.2. Le recueil des données	66
Résultats	67
3. Résultats	68
3.1. Description des patients :	68
3.2. Médicaments imputés aux neuropathies	69
3.3. Critères démographiques :	70
3.4. Caractéristiques des neuropathies	70
3.5. Caractéristiques globales des médicaments impliqués aux NPCI.....	71
3.6. Délai médian de survenue de la NPCI	74
3.7. Caractéristiques cliniques des NPCI	76
3.8. Pathologies suivies	77
Discussion	78

4. Discussion	79
4.1. Epidémiologie	79
4.1.1. Age et sexe	79
4.1.2. Prévalence :	79
4.2. Physiopathologie et type de neuropathie.....	80
4.2.1. Cisplatine :.....	80
4.2.2. Vincristine et vinblastine.....	80
4.2.3. Bortezomib :	81
4.2.4. Thalidomide	81
4.2.5. La thérapie combinée thalidomide et bortézomib	81
4.2.6. Sunitinib	82
4.2.7. Isoniazide	82
4.2.8. Métronidazole.....	82
4.3. Identifications des NPCI et classification	83
Conclusion.....	84
Références :	86



Introduction

La neuropathie périphérique induite par les traitements médicamenteux dite chimio-induite (NPCI) est un effet secondaire courant de certains médicaments, en particulier, des agents antinéoplasiques (Exemple : Vincristine, Vinblastine, Thalidomide, Bortezomib, Cisplatine...) et certains antibiotiques (Exemple : Isoniazide, Métronidazole...) [1].

La NPCI est une complication courante et difficile de divers médicaments dont le taux de prévalence est estimé à près du tiers des patients recevant une chimiothérapie [2].

En effet, les complications conduisent à une réduction de la dose ou à l'arrêt prématuré du traitement [3].

Les NPCI sont considérées comme étant le deuxième facteur limitant après les complications hématologiques.

Les patients atteints de NPCI présentent, à des degrés divers, des symptômes et signes sensitifs, moteurs et rarement dysautonomiques [4,5].

Il s'agit classiquement d'une neuropathie axonale longueur -dépendante.

Actuellement, il n'existe pas de norme formellement établie pour l'évaluation de la NPCI. Divers outils d'évaluation ont été utilisé [6-8].

Toutefois, il est souvent difficile d'établir l'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'une NPCI, et le nombre d'études qui regroupent les médicaments induisant une neuropathie périphérique est faible.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des neuropathies périphériques chimio-induites ; et déterminer l'importance d'outils d'évaluation appropriés pour le diagnostic de NPCI.



Généralités

1. Médicaments neurotoxiques

1.1. Chimiothérapies

1.1.1. Sels de platine

➤ **Classe pharmaceutique**

Ce sont des agents antinéoplasiques de la famille des alkylants. Cette classe d'agents anticancéreux comprend trois molécules : le cisplatine (CISPLATYL®), le carboplatine (PARAPLATINE®) et l'oxaliplatine (ELOXATINE®).

Le composé le plus ancien est le cisplatine, également appelé cis-diaminedichloroplatine qui est utilisé depuis 1970.

➤ **Physiopathologie des NPCI induites par les sels de platine**

Les sels de platines ont des effets neurotoxiques qui dépendent en partie d'une susceptibilité individuelle, les patients porteurs d'une neuropathie avant le début de la chimiothérapie étant particulièrement à risque [9].

La physiopathologie des NPCI induites par les sels de platine est complexe et multifactorielle.

Tous les sels de platine ont une grande affinité pour l'ADN des cellules des ganglions de la racine dorsale (DRG : Dorsal Root Ganglion) dont ces dernières représentent la cible principale [10-12].

En effet, les sels de platines s'accumulent dans les neurones du DRG, qui est non protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE), où il interfère avec la réticulation de l'ADN et de l'ADNmt [13].

Il en résulte une toxicité dose-dépendante directe des neurones DRG et des mitochondries neuronales.

Il y a une diminution subséquente de la respiration mitochondriale et de l'ATP.

Le stress oxydatif qui en résulte contribue à perturber la réplication et la transcription de l'ADN et de l'ADNmt, entraînant une diminution de l'état énergétique et une augmentation de l'apoptose neuronale [14,15, 18-21].

L'augmentation de la production de ROS associée à l'activation des astrocytes provoque :

- Libération de médiateurs pro-inflammatoires TNF- α et IL-1 β et
- Diminution de l'expression des cytokines IL-10 et IL-4 à fonction neuroprotectrice.

Les sels de platines (oxaliplatine) interagissent directement avec les isoformes VGKC, canal sodium voltage-dépendant (NaV), TRPM dans les neurones sensoriels contribuant à **l'hyperalgésie/allodynie au froid** et à **l'hyperexcitabilité des neurones périphériques** [23].

De plus, un métabolite de l'oxaliplatine, l'oxalate chélate Ca²⁺ ions dans la phase aiguë, contribuant à l'excitabilité neuronale et augmentant l'activité spontanée des neurones. Un schéma récapitulatif de ces processus est représenté dans la **figure 1** [24].

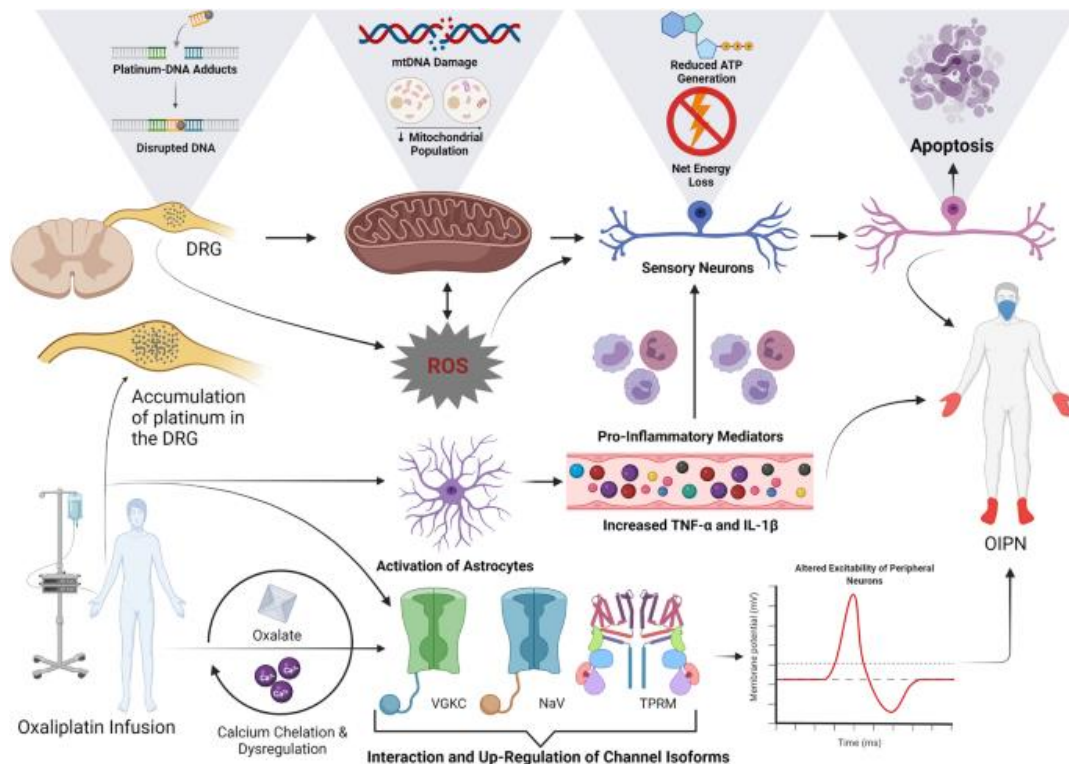


Figure 1 : The current hypothesis for the pathogenesis of OIPN.

(L'hypothèse actuelle de la pathogenèse de la NPCI par l'oxaliplatine).

ATP: adenosine triphosphate, Ca²⁺: calcium, DNA: deoxyribonucleic acid, DRG: dorsal root ganglion, NaV: voltage-gated sodium, OIPN: oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, mtDNA: mitochondrial DNA, ROS: reactive oxygen species, IL-1B: interleukin 1B, IL-4: interleukin 4, IL-10: interleukin 10, TRPM: transient receptor potential melastatin, TNF-a: tumour necrosis factor-a, VGKC: voltagegated potassium channel [24].

➤ Dose neurotoxique

La dose neurotoxique des sels de platine est

- Cisplatine $\geq 600 \text{ mg/m}^2$;
- Oxaplatine $\geq 85 \text{ mg/m}^2$ à la phase aiguë et $\geq 510 \text{ mg/m}^2$ à la phase chronique ;
- Carboplatine $\geq 510 \text{ mg/m}^2$.

➤ Clinique

Les premiers symptômes sont habituellement des paresthésies à la partie distale des membres, disparaissant habituellement avant la cure suivante.

Au fur et à mesure que la dose cumulée augmente, les paresthésies deviennent permanentes et s'étendent vers la partie proximale des membres de façon subaiguë, évoquant une neuropathie sensitive difficile à distinguer d'une neuropathie paranéoplasique [25].

La perte de sensibilité proprioceptive prédomine et cause souvent une incoordination sévère.

Les réflexes ostéotendineux sont abolis

Une aggravation transitoire de la neuropathie pendant quelques semaines après l'arrêt du traitement est possible, de même que la persistance de séquelles dans les formes les plus sévères.

L'oxaplatine peut provoquer une hyperexcitabilité nerveuse d'installation aiguë en 24 à 48 heures et réversible à l'arrêt du traitement, avec des dysesthésies, des paresthésies induites par le froid, des crampes musculaires, des contractions mandibulaires et pharyngées.

➤ Electroneuromyographie

L'ENMG est en faveur d'une atteinte axonale : une ganglionopathie (cisplatine)

Il peut mettre en évidence des décharges myokimiques et neuromyotoniques dans le cadre d'une hyperexcitabilité nerveuse à l'oxaplatine.

➤ **Autres effets indésirables des sels de platine**

✓ **Cisplatine :**

- Néphrotoxicité : dose-dépendante et dose-limitante à partir de 100mg/m²/cure ou par jour.
- Troubles neurosensoriels :
 - Ototoxicité chez 31% des patients traités par injection intraveineuse (IV) de cisplatine à la dose de 50 mg/m²
 - Névrite optique et risque d'œdème papillaire sont possibles
 - Toxicité rétinienne en cas de forte dose (>200 mg/m² pendant plus de 5 jours).
- Troubles hématologiques : risque d'anémie sévère (baisse du taux d'hémoglobine >3 g/dl) pouvant nécessiter un traitement par érythropoïétine ou par transfusion. Un risque de thrombocytopénie et leucopénie modéré et transitoire sont retrouvés [26].
- Troubles gastro-intestinaux : nausées et vomissements peuvent avoir lieu dans les 24h qui suivent l'administration du cisplatine.
- Hépatotoxicité : augmentation des transaminases, de la bilirubine due au stress oxydatif par suite d'un déficit en glutathion réduit [27].
- Troubles cardiaques : arythmie, myocardite et cardiomyopathie congestive pouvant aboutir à un arrêt cardiaque [27].
- Effets immunologiques : choc anaphylactique, asthme, urticaire

✓ **Carboplatine**

- Troubles neurosensoriels :
 - Ototoxicité est rapportée, avec dans 1,1% des cas des symptômes d'acouphènes et des modifications de l'audiogramme [26].
 - Trouble visuel : cécité corticale (dose de carboplatine comprises entre 800-1200mg/m²).
- Troubles hématologiques : le carboplatine induit une myélosuppression dose-dépendante qui se traduit par :
 - Une thrombocytopénie chez 20-40% des patients
 - Une neutropénie chez 16-21% des patients.
 - Le nadir se situe vers 14-28 jours après l'administration de carboplatine.
 - Une anémie faible avec un taux d'hémoglobine

- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements et diarrhées sont fréquents (65-94% des patients)

✓ **Oxaliplatine**

- Troubles hématologiques : une faible myélosuppression :
 - Anémie, neutropénie grade 3 à 4 et thrombopénie (2 à 3% des patients traités, à la dose de 85-135 mg/m² [28].
- Toxicité gastro-intestinale : nausées, vomissements et diarrhées
- Immunologiques : de rares cas de patients victimes d'un choc anaphylactique sévère après avoir déjà reçu 5 à 12 cycles de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine à la dose de 100 mg/m² toutes les deux semaines ont été recensés

➤ **Prise en charge**

L'acétyl-L-carnitine a été proposé pour limiter la neurotoxicité de la cisplatine [29].

➤ **Evolution**

Une aggravation transitoire de la neuropathie pendant quelques semaines après l'arrêt du traitement est possible

Persistance de séquelles dans les formes plus sévères.

1.1.2. Vinca alcaloïdes ou alcaloïdes de la pervenche

➤ **Classe pharmaceutique**

Les alcaloïdes de la pervenche (ou vinca-alcaloïdes) sont une classe d'agents antinéoplasiques faisant partie de la famille des **poisons du fuseau mitotique**.

Cette classe comporte cinq représentants : la vinblastine (VELBE®), vincristine (ONCOVIN®), vindésine (ELDISINE®), vinorelbine (NAVELBINE®) et vinflunine (JAVLOR®). Ces alcaloïdes sont issus des feuilles de la pervenche de Madagascar (Catharanthus roseus) [30].

➤ **Physiopathologie de la NPCI induite par les alcaloïdes de la pervenche**

Le transport antérograde des organites et des protéines membranaires et le transport rétrograde des molécules de signalisation dépendent du transport basé sur les microtubules^[31].

Les alcaloïdes de Vinca **interfèrent avec et perturbent l'assemblage des microtubules** et la **formation du fuseau mitotique** [32, 33].

Ils augmentent également la **stabilité des microtubules**, ce qui a un **impact négatif** sur la capacité de la cellule à modifier dynamiquement la structure du cytosquelette affectant le transport axonal [31, 34].

De plus, la vincristine est **mitotoxique** et peut altérer la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, entraînant une production d'énergie défectueuse [35].

Une expression accrue des marqueurs inflammatoires TNF- α et IL-1 β et une expression accrue de TRPA1 ont été récemment identifiées dans des modèles de NPCI à la vincristine^[36]

7

Les données actuellement disponibles sur le mécanisme hypothétique de NPCI à la vincristine sont présentées à la **figure 2A**

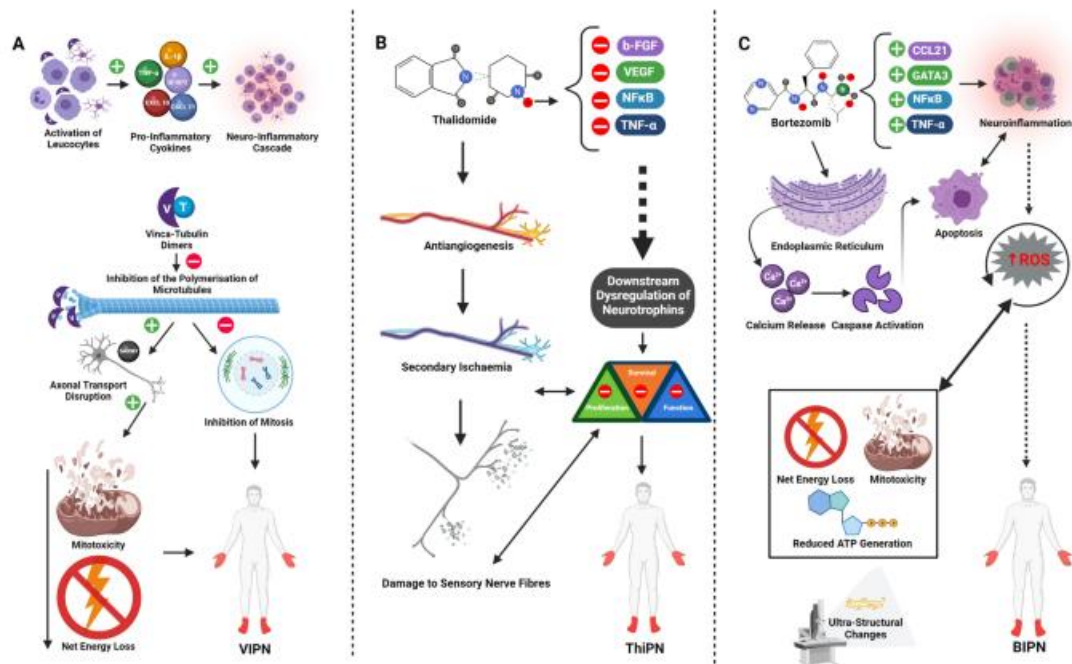


Figure 2 : The current hypothesis for the pathogenesis of VIPN (A), ThiPN (B) and BIPN (C).

(L'hypothèse actuelle pour la pathogénèse de la neuropathie périphérique induite par la vincristine VINP, neuropathie périphérique induite par le thalidomide (ThiPN) et neuropathie périphérique induite par le bortezomib (BIPN)).

AT: adenosine triphosphate, b-FGF: basic fibroblast growth factor, Ca^{2+} : calcium, CCL21 -CXCL-9-C-X-C motif chemokine 9, CXCL-10-C-X-C motif chemokine 10, C-X-C motif chemokine 21, IL-1B: interleukin 1B, NF-κB: nuclear factor kappa B, SARM1: sterile alpha and TIR motifcontaining 1, SFRP2: frizzled-related protein 2, TNF-α: tumour necrosis factor a, VEGF: vascular endothelial growth factor [24].

➤ Dose neurotoxique des alcaloïdes de la pervenche

La vincristine est l'alcaloïde de la pervenche responsable de NPCI les plus fréquentes et les plus sévères [37].

Son incidence maximale peut atteindre 60% aux doses habituelles (CIPN grade 1 et 2), elle est dose-dépendante, cumulative et de type sensitivomotrice [38, 39].

La dose usuelle de vincristine est de :

- 1,4 mg/m² par dose sans dépasser 2 mg/m² chez l'adulte [37, 40], et
- 1,5-2 mg/m² sans dépasser 2,5 mg/m² chez l'enfant [41].

- Les CIPN induites par la vincristine se développent pour des doses cumulées comprises entre 2 et 6 mg/m², en moyenne ≥ 4 mg/m² [30].

➤ **Clinique**

Les symptômes peuvent apparaître de quelques heures à 2 mois, au plus tard, après le début du traitement.

Les premiers signes de la neuropathie sont sensitifs, associés à une aréflexie achilléenne.

L'atteinte des petites fibres est responsable de douleurs et de dysautonomie.

Les paires crâniennes peuvent être concernées et une atteinte motrice distale peut être présente dans les formes sévères.

La neuropathie est plus importante avec la vincristine qu'avec les autres vinca-alcaloïdes.

➤ **Electroneuromyographie**

La neurographie est en faveur d'une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale avec rarement une dysautonomie et une atteinte des nerfs crâniens (notamment des oculomoteurs) possible [42].

➤ **Autres effets des alcaloïdes de la pervenche**

- Myélosuppression avec neutropénie et thrombocytopénie légère à modérée [43],
- Toxicité gastro-intestinale fréquente avec constipation dans plus de 50% des cas [41], douleur abdominale, hépatite, nausée/vomissement [44],
- Troubles respiratoires à type de bronchospasme [41],
- Alopécie [43],
- Très rarement, la vincristine induit une toxicité au niveau du système nerveux central avec l'apparition d'un Syndrome de sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti-diurétique (SIADH) responsable d'une hyponatrémie [43].
- La vinblastine, vindesine et la vinorelbine présentent plus particulièrement une hématotoxicité dose-limitante et les NPCI induites par ces molécules sont moins sévères que celles induites par la vincristine [45].

➤ **Evolution**

Une aggravation est possible pendant quelques semaines avant que n'apparaisse la récupération qui peut prendre 2 ans,

Avec risque de séquelles dans les formes sévères.

1.1.3. Taxanes

➤ **Classe pharmaceutique**

Ce sont des **agents stabilisants du fuseau mitotique**. Cette classe importante d'antinéoplasique comprend le paclitaxel (TAXOL®), le docétaxel (TAXOTERE®) et le cabazitaxel (JEVTANA®). Le paclitaxel a été la 1ère molécule à être découverte.

➤ **Physiopathologie de la NPCI induite par les taxanes (Figure 3) [24],**

Des études ont identifié une augmentation de l'incidence des mitochondries axonales anormales dans les fibres C par rapport aux témoins après environ 1 mois de traitement au paclitaxel [46].

Les taxanes (tels que le paclitaxel) interagissent directement avec le TLR-4 sur les macrophages.

Cette interaction régule à la hausse l'expression de TLR-4 et active les macrophages conduisant à la libération de NF-κB, conduisant à d'autres cascades pro-inflammatoires en aval.

Les cellules de Langerhans activées libèrent IL-6, IL-8, IL-10 et MCP-1.

Par la suite, il y a activation et migration des macrophages, des lymphocytes T cytotoxiques, des monocytes et des neutrophiles vers le DRG et les nerfs périphériques.

Les neurones DRG et les fibres périphériques IB4-/GCRP+ augmentent l'expression des marqueurs associés à l'inflammation tels que TLR4, MyD88 et ERK1/2.

De même, la signalisation inflammatoire est augmentée dans les cellules de Schwann, la microglie et les neurones DRG ainsi que les marqueurs de stress cellulaire.

Le stress oxydatif et la génération de ROS ont un impact supplémentaire sur les performances mitochondriales, limitent les réserves d'énergie intracellulaire des neurones périphériques et contribuent à l'inflammation et aux dommages intracellulaires.

De plus, les taxanes (tels que le paclitaxel) interagissent avec le MPTP, ce qui aboutit à une réduction de la génération d'ATP et de la génération mitochondriale.

Les taxanes perturbent la polymérisation des microtubules et altèrent la fonction du réseau de microtubules axonaux.

L'expression des canaux calcique et sodique voltage-dépendant (CaV 3.2 et NaV 1.7) est régulée positivement après traitement avec des taxanes, entraînant des modifications du seuil d'excitabilité des neurones périphériques.

La sensibilisation des neurones périphériques et les modifications ultérieures de l'excitabilité neuronale entraînent une hypersensibilité mécanique et une activité spontanée ectopique qui contribuent au développement de TIPN.

Les hypothèses du mécanisme pathogénique de TIPN sont résumées dans la [figure 3](#) [24].

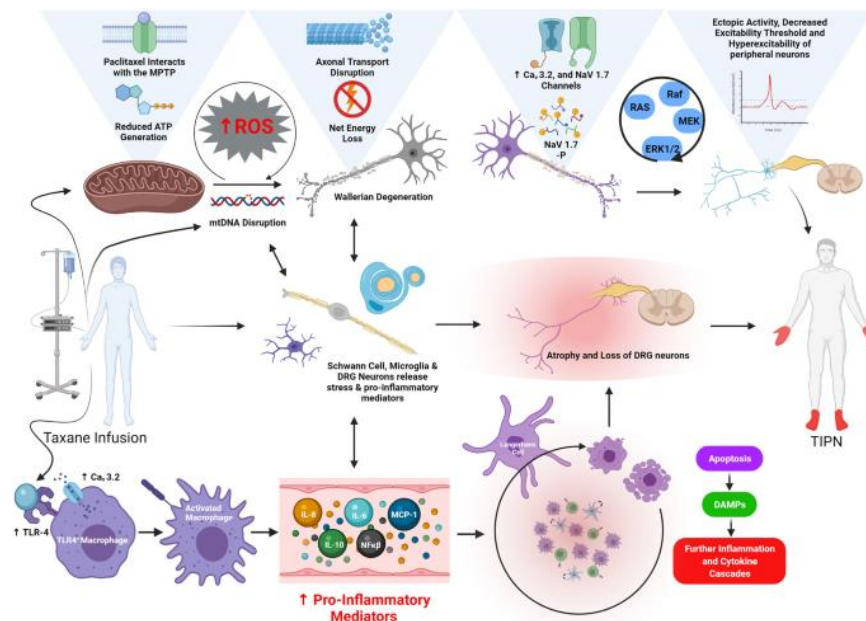


Figure 3 : The current hypothesis for the pathogenesis of TIPN.

(L'hypothèse actuelle de la pathogenèse de la neuropathie périphérique induite par les taxanes). ATP: adenosine triphosphate, CaV: low voltage-activated T-type calcium channel, CGRP: calcitonin gene-related peptide, DAMP: damage-associated molecular pattern, DRG: dorsal root ganglion, ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase, IB4: isolectin B4-binding glycoprotein, IL-6: interleukin 6, IL-8: interleukin 8, IL-10: interleukin 10, NaV: voltage-gated sodium, NF-kB: nuclear factor kappa B, MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, MEK: mitogen-activated protein kinase kinase, ROS: reactive oxygen species, TIPN: taxane-induced peripheral neuropathy, TLR-4: toll-like receptor 4 [24].

➤ **Dose neurotoxique**

Le début des symptômes de NPCI peut apparaître précocement (24-72 heures) pour une dose cumulée en paclitaxel comprise entre 100 et 300 mg/m² [47]

- Paclitaxel : ≥ 100 mg/m².
- Docetaxel : ≥ 300 mg/m²

➤ **Clinique**

Les symptômes débutent de manière symétrique au niveau des orteils puis des doigts, ou bien simultanément au niveau de ces deux parties du corps et prendre la forme d'une paresthésie quadridistale [48-50]. Progressivement, ces troubles sensoriels s'étendent au niveau de la plante des pieds et des paumes des mains [51].

Les symptômes sensoriels incluent :

- Engourdissement (dans 100% des cas),
- Picotement (80%),
- Hypersensibilité au froid (60%) et
- Douleur neuropathique (50%).
- Un engourdissement de la zone périorale est possible [38, 52].

Une allodynie mécanique et des sensations de brûlure au niveau des pieds et des mains sont également décrites [38]. Une perte d'équilibre est également retrouvée chez 50% des patients.

L'examen neurologique montre une altération des réflexes et de la proprioception avec troubles de la marche [39, 47, 49, 53].

Plus rarement, des troubles moteurs peuvent apparaître tels que des crampes musculaires, une faiblesse musculaire distale notamment au niveau du muscle extenseur de l'orteil [38, 49, 54]. A haute dose, une faiblesse musculaire proximale et des douleurs musculaires sévères sont décrites.

Enfin, certains patients sont atteints de troubles du système nerveux sympathique (neuropathie végétative) : troubles cardio-vasculaires avec arythmie et hypotension orthostatique [47, 49]. Les CIPN induites par le paclitaxel peuvent s'intensifier durant le 1^{er} à 2^{ème} mois après la fin de la chimiothérapie (phénomène de « coasting ») par accumulation du paclitaxel dans les DRG [47, 49].

➤ **Electroneuromyographie**

Il confirme la prédominance axonale de la neuropathie avec parfois une atteinte du système nerveux autonome et des nerfs crâniens. L'atteinte motrice est habituellement minime, mais peut être sévère à fortes doses.

➤ **Autres effets des taxanes**

✓ **Paclitaxel**

- Réactions d'hypersensibilité de type I :
- Toxicité hématologique
- Toxicité cardiaque
- Toxicité musculaire
- Troubles visuels
- Atteinte dermatologique
- Troubles gastro-intestinaux
- Troubles articulaires et musculaires

✓ **Docétaxel**

- Neutropénie dose-limitante pouvant être sévère chez 75,4% des patients avec un nadir se situant entre le 6^{ème} et le 8^{ème} jour de traitement [55].
- Réactions d'hypersensibilité dans les premières minutes qui suivent le début de la perfusion, troubles cutanés et des muqueuses [56].
- Plus particulièrement, le docétaxel est responsable de rétention hydrique pour une dose cumulée ≥ 400 mg/m² avec présence d'œdème, d'ascite et/ou d'un épanchement pleural.

➤ **Prise en charge**

Pour réduire les effets neurotoxiques des taxanes, divers traitements ont été proposés dont la vitamine E.

➤ **Evolution**

Dans 50% des cas, les symptômes sont totalement réversibles au cours de la 1^{ère} année qui suit la fin du traitement [49], mais les anomalies sensorielles et les douleurs neuropathiques peuvent persister plusieurs années et devenir chroniques [48].

1.1.4. Bortezomib

➤ **Classe pharmaceutique du bortezomib**

Il s'agit d'un dérivé polycyclique de l'acide boronique, appartenant à la classe des **inhibiteurs du protéasome**. Sa découverte et mise sur le marché en 2003 a considérablement modifié la prise en charge du myélome multiple, prolongeant considérablement le taux de survie des patients atteints de cette maladie grave qui reste incurable malgré une chimiothérapie intensive et l'autogreffe de moelle osseuse [57].

➤ **Physiopathologie de la NPCI induite par le bortezomib (Figure 2C) [24].**

Le bortezomib est un stabilisateur des microtubules. L'augmentation de la polymérisation de la tubuline qu'il engendre et à l'origine d'une altération de la dynamique des microtubules et ainsi une inhibition du transport axonal à l'image des agents antimicrotubules (taxanes et alcaloïdes de la pervenche) [30, 58-60].

L'inhibition du protéasome au sein des cellules des DRG est à l'origine d'une chromatolyse suivie d'une accumulation d'agrégats cytoplasmiques incluant la présence de neurofilament^[61].

Le bortezomib est à l'origine d'une inhibition de NF-κB, protéine appartenant à la superfamille des facteurs de transcription, impliquée dans la réponse immunitaire, la réponse au stress oxydatif et associée aux facteurs anti-apoptiques [58].

Cette inhibition provoque une downrégulation de protéines favorisant la division et la prolifération cellulaire, induit une augmentation de TNFα pro-inflammatoire et participe au

développement d'une douleur neuropathique par production de radicaux libres et activation des « heat-shock proteins » [58, 60, 62].

Cette inhibition de NF- κ B est également responsable d'une inhibition de synthèse de neurotrophine telle que le NGF (Nerve Growth Factor) indispensable à la survie et à la différenciation neuronale, provoquant alors une dégénérescence des neurones sensoriels [37, 39, 63].

Le bortézomib est **mitotoxique**, entraînant (Figure 2C) [24] :

- Des dommages aux mitochondries neuronales,
- Une diminution de la respiration et
- Une réduction de la production d'ATP,
- Aboutissant à une défaillance de l'énergie neuronale.

De plus, le stress oxydatif et les ROS contribuent aux **dommages intracellulaires aux organites neuronaux** (y compris les mitochondries) et aux **mécanismes apoptotiques**.

➤ **Dose neurotoxique du bortezomib**

Les effets indésirables surviennent pour des doses de bortezomib $\geq 1 \text{ mg/m}^2$.

Il s'agit d'une NPCI dose-limitante, dose-dépendante et cumulative. La dose cumulée est d'environ 26 mg/m^2 [30, 39, 48, 61].

➤ **Clinique**

Les symptômes sensitifs : paresthésie au niveau distale des membres (notamment des membres inférieurs) avec sensation de picotement, engourdissement, et des sensations douloureuses de type brûlure, dysesthésie [39, 58, 64-66].

Une hypoesthésie distale peut également être retrouvée [39].

Les douleurs neuropathiques par atteinte des petites fibres sont fréquentes : retrouvée chez 50 à 80% des patients [30, 38].

Les symptômes moteurs sont le plus souvent absents [38]. Une faiblesse musculaire légère à sévère (grade 1 à 3) au niveau des membres inférieurs a pu être notée dans 10% des cas (23,84) [53, 63].

Des symptômes autonomes sont retrouvés chez 12 à 50% des patients, les deux plus fréquents étant une constipation et une hypotension orthostatique [30].

➤ **Electroneuromyographie**

Le bortezomib provoque une neuropathie axonale sensitive principalement à petites fibres avec une neuropathie motrice moins fréquente [67].

➤ **Autres effets du bortezomib**

- Asthénie dans 65% des cas : fatigue 54%, faiblesse 20%, malaise 11% et léthargie dans 4% des cas. Cette asthénie est responsable dans 2% des cas de l'arrêt du traitement. La fatigue apparaît le plus souvent au cours des 2 premiers cycles de chimiothérapie.
- Troubles gastro-intestinaux : avec nausée dans 64% des cas, diarrhée 51%, constipation 43% et vomissement 36%.

Il est à noter que l'apparition dans de rares cas d'un iléus paralytique est une complication neuropathique du système autonome

- Myélotoxicité avec principalement une thrombocytopénie transitoire (taux de plaquette normal entre 2 cycles) et non cumulative dans 43% des cas (grade 1-2 et grade 3-4 dans 13 et 34% des cas respectivement).

➤ **Evolution**

Régression de la neuropathie corrélée à la réduction de la dose du traitement.

Habituellement, elle est réversible après arrêt du traitement.

1.1.5. Thalidomide

➤ **Classe pharmaceutique**

Le thalidomide est un agent immunomodulateur aux multiples propriétés. Il dérive de l'acide glutamique et est chimiquement proche des barbituriques [68]. Le lénalidomide (REVLIMID®) et pomalidomide (IMNOVID®) sont deux analogues récents de la thalidomide, à la fois plus puissant que ce dernier et dont les études démontrent moins de NPCI [69].

➤ **Physiopathologie de la NPCI induite par le thalidomide (Figure 2B) [24].**

Le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer les NPCI induites par la thalidomide est encore non élucidé.

Toutefois, il semblerait que ses propriétés anti-angiogénique provoqueraient des dommages microvasculaires et ainsi une diminution de la circulation sanguine au sein des fibres nerveuses et des DRG [38, 39].

L'inhibition de NF-κB est également à l'origine d'une dysrégulation de l'activité des neurotrophines telles que le NGF (Nerve growth factor ou facteur de croissance des nerfs), indispensable à la survie neuronale, provoquant ainsi une dégénérescence des neurones sensoriels [38, 39, 60, 70].

Enfin, le thalidomide semble altérer le processus normal de dégénérescence wallérienne par inhibition de TNFα [71].

La thalidomide inhibe le VEGF, le b-FGF, le NF-κB et le TNF-α, entraînant une dérégulation des neurotrophines.

Cela entrave la signalisation responsable de la survie et de la prolifération des neurones.

De plus, les **propriétés anti-angiogéniques** de la thalidomide provoquent une ischémie secondaire et une hypoxie des petites fibres nerveuses, entraînant des lésions des fibres nerveuses sensorielles.

➤ **Dose neurotoxique du thalidomide**

Les NPCI semblent être temps-dépendant, avec un risque en cas d'exposition au thalidomide ≥ 6 mois [61, 72]. Plusieurs études ont montré qu'il s'agissait d'une CIPN dose-dépendante et cumulative, dont le risque augmentait lorsque la dose journalière et/ou la dose cumulée augmentait avec un seuil pour la dose journalière compris entre 150 et 200 mg/j [54, 61, 73].

Il est préconisé de donner le thalidomide à une dose la plus réduite possible et sur une période qui n'excède pas 6 mois afin d'obtenir le meilleur compromis efficacité/tolérance [71].

➤ **Clinique**

Elle regroupe : paresthésie et dysesthésie avec picotement, engourdissement au niveau des pieds et des mains avec une extension proximale des symptômes possible, accompagnés ou non d'une perte sensitive distale au niveau des membres [30, 37, 38, 71].

Le patient peut souffrir d'une NPCI avec douleur neuropathique distale dans 50% des cas lors d'une exposition prolongée à la thalidomide [30]. Une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux complète ce tableau clinique [37, 70].

Un début des NPCI marqué par la présence d'un tremblement fréquent chez les patients, n'affectant pas leurs activités quotidiennes.

Mais, en progressant, on note une altération de la proprioception menant à une ataxie progressive, une difficulté à la marche et un tremblement au repos [71].

Les symptômes moteurs sont plus ou moins fréquents mais le plus souvent légers : faiblesse musculaire, crampes dans les doigts [37, 62] et/ou crampes musculaires douloureuses [70].

Les symptômes autonomes les plus fréquemment décrits sont des troubles gastro-intestinaux avec constipation dans 80 à 90% des cas (grade ≥ 3 dans 16% des cas) [61] et des troubles cardiovasculaires avec hypotension orthostatique et bradycardie [30].

➤ **Electroneuromyographie**

L'ENMG est en faveur d'une polyneuropathie axonale longueur-dépendante.

➤ **Autres effets du thalidomide**

- Effets tératogènes : graves malformations congénitales, notamment au cours du 1^{er} trimestre de grossesse [72]. Cet effet est possible en cas d'une prise unique de 50 mg de thalidomide. Il est donc contre-indiqué chez la femme enceinte.
- Somnolence et fatigue
- Complications gastro-intestinales :
 - Constipation légère à sévère (80% des cas), secondaire à une atteinte du système nerveux autonome.
 - Xérostomie (10% des cas), anorexie, vomissement, augmentation de l'appétit, prise de poids, dyspepsie, éructation, flatulence.
- Complications dermatologiques :
 - Rash cutané fréquent (40% des cas), couvrant moins de 50% de la surface corporelle avec éruption de macule ou de papule,
 - Erythème avec prurit,
 - Eruption vésiculaire ou desquamation. Cette complication nécessite un traitement symptomatique et une réduction de dose.
 - Syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell nécessite une hospitalisation en urgence et l'arrêt définitif du traitement.
- Complications thrombo-emboliques : risque accru (10 à 12% des cas) dans les premiers mois de traitement de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, notamment chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'association thalidomide/dexaméthasone/doxorubicine ou autre antinéoplasique.
- Complications hématologiques :
 - Neutropénie légère possible (15-25% des cas)

- Anémie hypochrome,
- Macrocytose,
- Leucocytose,
- Thrombocytopénie,
- Hyperéosinophilie,
- Splénomégalie
- Complications cardiovasculaires :
 - Bradycardie sinusale légère (25% des cas) et sévère (1 à 3% des cas)
 - Œdème périphérique léger (15% des cas) et sévère (3% des cas)
 - Hypotension orthostatique et vertiges (atteinte du SNA)
- Réaction d'hypersensibilité avec éruption maculo-papuleuse pouvant être associée à une fièvre, tachycardie et hypotension
- Hypothyroïdie, diabète, SIADH, infections opportunistes, photosensibilité.

➤ **Evolution**

La récupération est souvent incomplète. Ce risque de séquelles incite davantage à arrêter le traitement en cas de neuropathie.

1.1.6. Eribuline

➤ **Classe pharmacologique de la NPCI induite par l'eribuline**

Il s'agit d'un antinéoplasique inhibiteur de la dynamique des microtubules. D'un point de vue chimique, c'est une cétone macrocyclique synthétique analogue du macrolide Halichondrine B, composé isolé de l'éponge marine japonaise Halichondria okadai [74-77].

➤ **Physiopathologie de la NPCI induite par l'eribuline**

L'eribuline est un inhibiteur dynamique des microtubules, qui inhibe plus spécifiquement la phase de croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement et piège la tubuline dans des agrégats non productifs [75, 76].

Il se fixe avec une forte affinité aux extrémités (+) dites de polymérisation des microtubules, sur des sites de fixation différents des taxanes et des alcaloïdes de la pervenche [76, 77].

Le mécanisme physiopathologique à l'origine des CIPN induites par l'éribuline reste largement inconnu, mais les premières études montrent des similitudes avec des agents antinéoplasiques vus précédemment tels que le paclitaxel et la vincristine.

Des études réalisées chez la souris montrent que l'injection de cette molécule provoque des modifications pathologiques modérées, telles qu'une dégénération axonale touchant les fibres nerveuses de petit et grand diamètre ainsi qu'une vacuolisation cytoplasmique des cellules des DRG [78].

➤ **Dose neurotoxique de l'éribuline**

Une méta-analyse de 19 essais cliniques regroupant 4 849 patients traités par éribuline montre une incidence totale des NPCI de 27,5%, à la dose de 1,4 mg/m² [74].

➤ **Clinique**

Les symptômes regroupent : engourdissement, paresthésie douloureuse symétrique, ataxie périphérique et faiblesse musculaire [74].

➤ **Autres effets**

- Toxicités hématologiques :
 - Neutropénie dans 71% des cas dont 38% grade 3-4 et 9% de neutropénie fébrile
 - Anémie dans 29% des cas, le plus souvent légère à modérée.
 - Leucopénie (4%)
- Asthénie dans 48% des cas dont 10% grade 3-4.
- Alopécie dans 23% des cas.
- Mucite et somatite dans 16% des cas, dont 3% grade 3-4.
- Troubles digestifs :
 - Nausées (16% des patients)
 - Vomissement (7%)
 - Diarrhée (10%)
 - Douleurs gastriques et abdominale
 - Constipation,
 - Dysphagie

- Trouble nutritionnel avec anorexie dans 14% des cas.

1.1.7. Misonidazole (2-nitro-imidazole)

➤ Classe pharmaceutique

Le misonidazole est un radiosensibilisant qui a été étudié dans des essais cliniques. Il a été utilisé pour augmenter l'effet thérapeutique des radiations sur les tumeurs radiorésistantes.

Il est chimiquement similaire au métronidazole (5-nitro-imidazole)

➤ Dose

A forte dose, il provoque une neuropathie sensitive observée chez plus d'un tiers des patients.

Dose 11 g/m².

La neuropathie est dose-dépendante, avec une corrélation entre sa survenue et les taux plasmatiques.

➤ Clinique

- Douleurs neuropathiques
- Les réflexes tendineux sont parfois préservés
- La force musculaire peut être diminuée en distalité des membres inférieurs dans les formes plus sévères

➤ Electroneuromyographie

L'ENMG met en évidence une atteinte axonale surtout sensitive, prédominant au niveau des membres inférieurs.

La biopsie nerveuse : dégénérescence axonale prédominant sur les fibres sensibles de grands diamètres avec démyélinisation secondaire.

1.1.8. Inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI)

➤ Classe pharmaceutique

Ce sont des anticorps monoclonaux qui agissent au niveau des points de contrôle immunitaire, en se fixant à des molécules exprimées soit par les lymphocytes T (CTLA et PD-1), soit par les cellules présentatrices d'antigènes (PD-L1), stimulant ainsi la réponse immunitaire dirigée contre les antigènes tumoraux (Figure 4) [79].

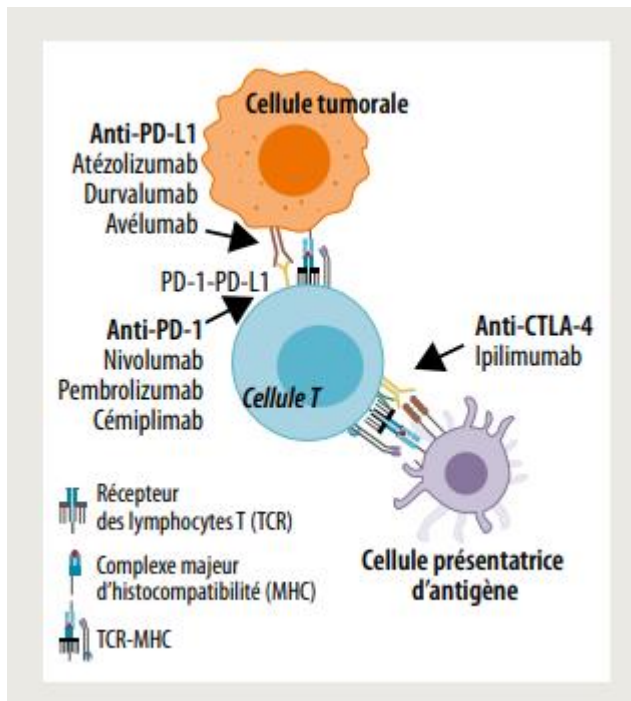


Figure 4 : Les principaux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et leur action au niveau de la synapse immunitaire. Les PD-1 sont retrouvés sur les lymphocytes T et les PD-L1 essentiellement sur les cellules avec lesquelles les lymphocytes T interagissent (dans ce cas, la cellule tumorale). Par blocage de cette interaction PD-1-PD-L1, on vise une réponse immunitaire plus soutenue et plus efficace. Les CTLA-4 sont des molécules qui se trouvent sur des lymphocytes T activés. Leur partenaire d'interaction est le CD80/86 (sur la cellule présentatrice d'antigène). Cette interaction conduit à une inactivation du lymphocyte T et son blocage par un anti-CTLA-4 conduit à une activation prolongée du lymphocyte T.

➤ Physiopathologie de la NPCI induite par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI)

La physiopathologie est toujours mal comprise. Dans le cas particulier des mélanomes, l'explication pourrait être la présence d'antigènes communs entre la myéline et les mélanocytes, un mimétisme moléculaire et l'activation du système immunitaire par le blocage de ses points de contrôle [80].

➤ **Dose neurotoxique**

La dose recommandée est de 3 mg/kg délivrée en perfusion intraveineuse à l'hôpital, sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.

La neuropathie se développe habituellement tôt après le début du traitement par IPCI, après 3,5 cures en moyenne [81], mais elle peut se manifester même 9 mois après l'instauration du traitement [82].

➤ **Clinique**

Des neuropathies ont été décrites chez moins de 1 % des patients traités par IPCI [83, 84]. La présentation clinique est celle d'une polyneuropathie démyélinisante, le plus souvent sensitivomotrice, à début aigu ou subaigu. De rares cas de neuropathie chronique ont été observés [81] avec exceptionnellement un début subaigu [81].

Le tableau clinique peut également être celui :

- D'une méningoradiculonévrite ou
- Plus rarement celui d'un syndrome de Miller-Fisher ou
- D'une plexopathie brachiale.

Des cas de neuropathie entérique ont été rapportés [85].

L'atteinte isolée ou combinée de nerfs crâniens et des éléments de dysautonomie ont également été décrits [86-88].

La coexistence avec des myosites immunomédiées a été rapportée [89, 90].

➤ **Electroneuromyographie et autres explorations**

L'ENMG confirme l'atteinte du nerf périphérique avec un pattern démyélinisant, rarement axonal.

La ponction lombaire retrouve une dissociation albuminocytologique avec parfois une discrète pléiocytose à prédominance lymphocytaire (10-15 cellules) [80, 87, 91].

Lorsqu'une IRM médullaire est réalisée, elle peut montrer un rehaussement radiculaire. Les biopsies nerveuses, non nécessaires au diagnostic, mettent en évidence un infiltrat inflammatoire ; des aspects pouvant mimer une vascularite ont été décrits [86, 88-90].

➤ **Autres effets**

• **Encéphalites sous IPCI :**

- Elles sont rares avec une incidence de 0,1 à 0,2 %.
- Le début des symptômes survient quelques jours à quelques semaines (jusqu'à 28 semaines), en moyenne 42 jours, après l'instauration de la thérapie [80, 86, 90].
- Le tableau clinique est celui d'une encéphalopathie avec confusion, comitialité ou altération de l'état de vigilance et, rarement, mouvements anormaux [83]

• **Méningites :**

- Effets indésirables qui se développent tôt après l'instauration du traitement (après 1 ou 2 cycles, soit 1 à 7 semaines) et qui surviennent chez 0,1 à 0,2 % des patients traités par IPCI [80, 83, 93].
- Les patients présentent un état fébrile, des céphalées, des vomissements et/ou un delirium, sans franc syndrome méningé généralement.

- **Myosites immunomédiées :** sont les effets indésirables immunomédiés le plus fréquemment rapportés. Elles débutent tôt après l'installation du traitement, dans les 3 à 4 premières semaines [89, 94].

- **Myasthenia gravis** immunomédiée post-IPCI peut être rencontrer :
 - Soit des cas de novo,
 - Soit des exacerbations d'une myasthenia gravis préexistante, et ce chez 0,1 à 0,2 % des patients [83].
 - Habituellement, la myasthenia gravis immunomédiée s'installe tôt après l'instauration des IPCI (entre 2 et 12 semaines, en moyenne après 2 cures) [83, 87, 90, 95, 96].

1.2. Médicaments anti-infectieux

1.2.1. Antirétroviraux

➤ **Classe pharmaceutique**

Les antirétroviraux sont utilisés dans le traitement du SIDA. La stavudine et la didanosine, analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, seraient parmi les plus toxiques [97].

➤ **Physiopathologie**

Le risque de neuropathie périphérique est augmenté par l'association d'antirétroviraux, un taux bas de CD4, une susceptibilité génétique ou une neuropathie sous-jacente.

➤ **Dose**

Ils ont une neurotoxicité périphérique dose-dépendante qui peut limiter leur utilisation.

La neuropathie apparaît habituellement entre 6 et 8 semaines après le début du traitement.

➤ **Clinique**

Les symptômes et les signes cliniques sont des dysesthésies douloureuses distales des membres, associées à une perte de sensibilité, à une faiblesse distale discrète et à une abolition des réflexes achilléens.

➤ **Electroneuromyographie**

L'ENMG est en faveur d'une atteinte axonale, pouvant prêter à confusion avec la neuropathie sensitive axonale douloureuse du SIDA.

➤ **Prise en charge**

L'acétyl-L-carnitine peut améliorer la neuropathie. Elle favorise la régénération nerveuse [98].

Les antidépresseurs ou anticonvulsivants : douleurs neuropathiques.

➤ **Evolution**

Amélioration clinique et électrophysiologique se manifeste en général 1 mois après l'arrêt du traitement. Elle peut être précédée d'une aggravation.

1.2.2. Interféron alpha

L'Interféron alpha (peginterféron-alpha) est utilisé dans le traitement de l'hépatite C. Il pourrait induire ou aggraver une neuropathie préexistante, mais sa responsabilité est discutée.

1.2.3. Antibiotiques

1.2.3.1 Isoniazide (INH)

➤ **Classe pharmaceutique**

L'isoniazide est un antibiotique largement utilisé depuis les années 1950 pour traiter la tuberculose.

➤ **Physiopathologie de la NPCI induite par l'INH**

L'isoniazide agit comme un antagoniste de la vitamine B6 (Pyridoxine) en se fixant sur l'enzyme clé de synthèse et favorise d'autre part l'excrétion urinaire du pyridoxal, précurseur de la pyridoxine [99, 100].

Or la vitamine B6 participe comme coenzyme à la synthèse de protéines, d'acides gras et de neurotransmetteurs. Il en résulte une neurotoxicité axonale avec dégénérescence wallérienne des fibres atteintes, alors que la myéline est préservée [99].

Une acétylation lente favorise la survenue d'une neuropathie axonale [101]. Plusieurs facteurs influencent cette vitesse d'acétylation (facteurs génétiques, insuffisance hépatocellulaire, l'alcoolisme, la malnutrition, la grossesse, l'insuffisance rénale, la prise d'antirétroviraux).

➤ **Dose neurotoxique**

La neuropathie est dose-dépendante. Survient généralement après 4 à 6 mois de traitement, chez des patients recevant une dose de 5 mg/kg.

➤ **Clinique**

La neuropathie est axonale sensitivomotrice, à prédominance sensitive.

Elle débute par des paresthésies douloureuses des extrémités, touchant surtout les pieds, moins souvent les mains.

1.2.3.2 Métronidazole

➤ **Classe pharmaceutique du métronidazole**

Le métronidazole est un antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des 5-nitroimidazolés.

➤ **Physiopathologie de la NPCI induites par le métronidazole**

L'inhibition de la synthèse des protéines neuronales par la liaison ARN entraîne une dégénérescence axonale. Les anions de radicaux nitrés et la semiquinone générés lors des réactions entre les catécholamines et le métronidazole contribuent à la neurotoxicité du métronidazole

➤ **Dose neurotoxique**

La dose neurotoxique cumulée de métronidazole dans la littérature varie de 13,2 grammes [102] à 228 grammes [103] avec une durée de traitement après laquelle les symptômes neuropathiques varient de 11 jours à 6 mois [103].

➤ **Clinique**

Il s'agit d'une neuropathie progressive, distale, symétrique et douloureuse. Toutes les sensibilités sont touchées.

➤ **Electroneuromyographie**

L'ENMG met en évidence des signes d'atteinte axonale.

La biopsie nerveuse confirme la dégénérescence axonale prédominant sur les fibres myélinisées.

➤ **Evolution**

La récupération s'obtient en 6 mois à 1 an après l'arrêt du traitement et la persistance de séquelles sensibles est possible.

1.2.3.3 Chloroquine

➤ **Classe pharmaceutique**

La chloroquine est un antipaludique de synthèse de la famille 4-aminoquinoléines. Elle est aussi utilisée pour traiter certaines maladies auto-immunes (lupus érythémateux)

➤ **Dose toxique**

Le seuil de toxicité de la chloroquine est de 20 mg/kg et la dose mortelle de 30 mg/kg.

La neuromyopathie dépend de l'accumulation de la molécule, elle peut apparaître aux doses strictement prophylactiques (ex. : 100 mg/24 heures) et disparaître après l'arrêt du traitement [104].

La dose efficace quant à elle est de 10 mg/kg.

➤ **Clinique**

La chloroquine peut entraîner une neuropathie périphérique sensitivomotrice, à prédominance distale habituellement modérée, associant une perte axonale et une démyélinisation.

Elle est associée le plus souvent à une myopathie vacuolaire avec présence d'inclusions de structure lamellaire au niveau du cytoplasme des cellules de Schwann et des cellules endothéliales, semblables à celles observées au cours de la neuropathie à l'amiodarone.

1.2.3.4 Nitrofurantoïne

➤ Classe pharmaceutique

La nitrofurantoïne est un nitrofurane (Furadantine, Uvamine). Il est l'un des dérivés de l'hydantoïne utilisé comme antibiotique à large spectre (infections bactériennes de l'appareil urinaire).

➤ Clinique

Il peut causer une neuropathie axonale sensitivomotrice symétrique à début distal et d'extension progressive nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

Les études pathologiques ont montré des signes d'atteinte axonale aiguë intéressant particulièrement les axones des fibres myélinisées.

➤ Evolution

Des séquelles sont possibles.

1.2.3.5 Dapsone

➤ Classe pharmaceutique

Le dapsonne appartient à la classe des sulfones. Il s'agit du traitement de référence de la lèpre depuis les années 1940 et ses indications se sont ensuite étendues à d'autres infections et à des dermatoses inflammatoires.

➤ Physiopathologie de la NPCI induite par le dapsonne

Le mécanisme toxique n'est pas connu, mais les acétyleurs lents seraient prédisposés.

➤ Dose neurotoxique

La neuropathie est dose-dépendante, avec une grande disparité dans le délai d'apparition (quelques semaines à plusieurs années après le début du traitement).

➤ Clinique

Elle peut être responsable d'une neuropathie le plus souvent motrice distale des quatre membres.

L'ENMG est en faveur d'une atteinte axonale des fibres motrices. Dans de rares cas, elle est sensitivomotrice [105] ou sensitive rapidement progressive [106].

➤ **Autres effets** : anémie hémolytique, méthémoglobinémie, l'agranulocytose et le syndrome d'hypersensibilité

➤ **Evolution**

L'évolution se fait vers une amélioration à l'arrêt du traitement. Cette amélioration peut être précédée par une aggravation transitoire.

1.2.3.6 Résine de podophylline

➤ **Classe pharmaceutique**

La podophylline est une résine poudreuse obtenue en précipitant une alcoolature du rhizome de podophylle pelté avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

➤ **Physiopathologie de la NPCI induite par la résine de podophylline**

La podophylline agit comme poison du fuseau, inhibant le flux axonal par liaison aux protéines microtubulaires.

➤ En cas d'intoxication grave surviennent des signes neurologiques centraux et des signes généraux régressifs en 1 mois, associés à une neuropathie périphérique persistante.

➤ **Clinique**

La neuropathie est habituellement sensitivomotrice et symétrique. Une atteinte dysautonomique est présente dans les formes sévères.

L'ENMG est en faveur d'une atteinte axonale.

Examen neuropathologique montre :

- Dégénérescence axonale des fibres myélinisées et amyéliniques
- Vacuoles dans le cytoplasme des cellules de Schwann et des cellules endothéliales
- Œdème interstitiel diffus

➤ **Evolution**

Régression se fait en moins de 1 mois (survenue en cas d'intoxication grave)

1.3. Autres médicaments

1.3.1. Amiodarone

➤ **Classe pharmaceutique**

L'amiodarone est antiarythmique classe III. D'autres antiarythmiques tels que la flécaïnide ou le propafenone ont été impliqués dans la survenue de neuropathies périphériques.

➤ **Dose neurotoxique**

Il est responsable d'une neuropathie dose-dépendante, mais peut apparaître après seulement 1 mois de traitement pour une dose de 200 mg/j [107].

➤ **Clinique**

La polyneuropathie est habituellement sensitivomotrice, avec parfois un déficit moteur des 4 membres et occasionnellement une atteinte dysautonomique sévère.

Une atteinte sévère du nerf optique peut accompagner la neuropathie.

➤ **Electroneuromyographie**

L'ENMG met en évidence des signes en faveur de l'association d'une atteinte axonale et démyélinisante.

➤ La biopsie nerveuse montre :

- Des inclusions lipidiques cytoplasmiques intralysosomales de structure lamellaire (cellules de Schwann et cellules endothéliales)
- Des signes de démyélinisation et d'atteinte axonale [108].

➤ **Evolution**

Les symptômes s'améliorent habituellement à l'arrêt ou à la diminution des doses de traitement.

1.3.2. Infliximab

Il s'agit d'un anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- α).

Sa neurotoxicité s'exprime sous la forme d'une atteinte démyélinisante touchant principalement le système nerveux central.

Cependant le système nerveux périphérique peut aussi être atteint. Cette atteinte périphérique s'exprime sous la forme d'une neuropathie démyélinisante avec blocs de conduction pouvant être aiguë [109] ou chronique [110]. Des tableaux de neuropathie motrice multifocale [111], ou de neuropathie sensitive axonale [111] ont été rapportés.

La neuropathie est améliorée par les immunoglobulines intraveineuses (Ig i.v.) et l'arrêt du traitement.

1.3.3. Disulfirame

➤ Classe pharmaceutique

Le disulfirame est un inhibiteur de nombreuses enzymes telle que l'acétaldéhyde-déshydrogénase. Il s'agit d'un adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance.

➤ Physiopathologie

L'inhibition l'acétaldéhyde-déshydrogénase entraîne une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique responsable de manifestations déplaisantes (bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension).

Le disulfure de carbone (CS₂) est un des métabolites du disulfirame, responsable chez l'animal d'une axonopathie distale neurofilamentaire analogue à celle observée chez l'humain. Le CS₂ serait l'agent responsable de la neuropathie périphérique [112].

➤ Dose

La neuropathie est dose-dépendante, apparaît généralement chez des patients prenant le disulfirame à la dose de 250 mg/j, mais pas chez ceux prenant 125 mg/j.

➤ **Clinique**

La neuropathie axonale sensitivomotrice dose-dépendante, apparaît quelques semaines à plusieurs mois après le début du traitement.

Les symptômes et signes sensitifs précèdent la faiblesse musculaire.

➤ **Evolution**

Il y a généralement une amélioration progressive sur plusieurs mois après l'arrêt.

1.3.4. Pyridoxine (vitamine B6)

➤ **Classe pharmaceutique**

La pyridoxine est avec la pyridoxamine et le pyridoxal, une des formes de la vitamine B6.

La pyridoxine est la forme primaire sous laquelle la vitamine B6 est présente dans les végétaux et compléments vitaminés.

➤ **Physiopathologie**

Le mécanisme évoqué est celui d'une atteinte sensitive centropériphérique.

➤ **Dose**

Il s'agit d'une neuropathie dose-dépendante. Le délai d'apparition est inversement proportionnel à la posologie journalière.

Eviter les traitements prolongés aux doses de 500 mg à 1 g/j [113].

➤ **Clinique**

Classiquement il n'y a pas de déficit moteur ou du système nerveux central (SNC), cependant des fasciculations et une faiblesse musculaire ont été rapportées dans les formes sévères.

En cas de prise de très fortes doses par voies parentérale, le tableau clinique est celui d'une neuropathie sensitive d'installation aiguë, sévère, étendue aux 4 membres avec signes de dysautonomie, aréflexie et persistance de séquelles malgré l'arrêt du traitement [114].

➤ **Electroneuromyographie**

Habituellement il s'agit d'une neuropathie sensitive pure.

➤ **Evolution**

La récupération est habituellement bonne avec parfois aggravation transitoire pendant 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

1.3.5. Bismésylate d'almitrine

➤ **Classe pharmaceutique**

L'almitrine, commercialisé soit sous forme de bismésilate, soit associée à la raubasine, est un dérivé de diphénylméthylpipérazine classé « stimulant respiratoire ».

Elle améliore les paramètres gazométriques (en cas d'insuffisance respiratoire avec hypoxémie dans le cadre d'une bronchopneumopathie chronique obstructive) par stimulation agoniste des chémorécepteurs périphériques situés au niveau de l'aorte et des carotides.

➤ **Clinique**

Il s'agit d'une neuropathie périphérique sensitive, apparaissant après plusieurs mois de traitement.

Elle touche les différents types de sensibilité.

Une aréflexie achilléenne bilatérale est retrouvée.

Il s'y associe fréquemment un amaigrissement notable.

➤ **Electroneuromyographie**

La neuropathie sensitive est de type axonal.

➤ **Evolution**

L'amélioration apparaît entre 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement et la guérison survient habituellement au bout de 1 an [115].

1.4. Méthodes diagnostiques des NPCI

Les outils d'évaluation de la neurotoxicité peuvent être utiles pour quantifier la gravité de la neuropathie périphérique (NP). Les patients doivent être évalués au départ, avant l'initiation ou le changement d'un schéma thérapeutique et devant l'apparition de nouveaux signes ou l'aggravation des symptômes de NP, ainsi que périodiquement tout au long du traitement. Les facteurs de risque propres au patient ou au médicament peuvent nécessiter des évaluations plus rapprochés ou ciblées [116].

1.4.1. Echelle de sévérité de la neuropathie (NCI-CTCAE)

L'échelle de sévérité basé sur les critères de toxicité communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) est l'outil de déclaration des patients le plus couramment utilisé. Il est dirigé par le clinicien. Cependant, il a une sensibilité estimée à 40%. L'avant dernière version NCI-CTCAE (version 5.0) (**Tableau I**) classe à la fois la neuropathie motrice et sensitive selon une neurotoxicité asymptomatique (grade 1), modérée (grade 2), sévère (grade 3), potentiellement mortelle (grade 4) ou décès (grade 5).

Tableau I : Neuropathy chimio-induced-Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) [117].

Nervous system disorders

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Paresthesia	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
--------------------	---------------	--	---	---	---

Definition : A disorder characterized functional disturbances of sensory neurons resulting in abnormal cutaneous sensations of tingling, numbness, pressure, cold, and/or warmth.

Navigational Note: -

Peripheral motor neuropathy	Asymptomatic ; clinical diagnostic observations only	Moderate or symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
------------------------------------	--	---	---	--	-------

Definition: A disorder characterized by damage or dysfunction of the peripheral motor nerves.

Navigational Note: Also consider Nervous system disorders: Peripheral sensory neuropathy

Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-
--------------------------------------	--------------	--	---	--	---

Definition: A disorder characterized by damage or dysfunction of peripheral sensory nerves.

Navigational Note: -

1.4.2. Les tests sensitifs quantitatifs (TSQ)

Le TSQ fournit une approche largement validé basée sur les mécanismes et axée sur les symptômes de la douleur neuropathique. La perte de sensibilité ou la déafférentation des fibres nerveuses peut être détectée à l'aide de tests sensitifs quantitatifs pour différentes populations de fibres nerveuses.

La perte de sensibilité de la fibre A β est indiquée par une perception altérée des vibrations, un toucher léger ou des seuils de détection mécanique.

Le dysfonctionnement de la fibre C se traduit par des seuils anormaux de détection de la chaleur et de la douleur, tandis que le dysfonctionnement de la fibre A δ est indiqué par des seuils anormaux aux stimuli de piqûre d'épingle, à la douleur mécanique et à la détection du froid [118-120].

1.4.3. Score Total de Neuropathie

Le score total de neuropathie (TNS) utilise les symptômes rapportés par le patient, l'examen physique, le seuil de perception des vibrations et les études de conduction nerveuse pour classer le NPCI. Dans ce système de notation composite, chaque élément de neuropathie est noté sur une échelle de 0 à 4 ; les valeurs TNS vont de 0 à 44 pour la version originale (**Tableau II**).

Tableau II : Total Neuropathy Score Grading [24].

Parameters	Total neuropathy score				
	0	1	2	3	4
Sensory symptoms (numbness, tingling, and neuropathic pain)	None	Limited to fingers or toes	Extend to ankle or wrist	Extend to knee or elbow	Above knees or elbows or functionally disabling
Motor symptoms	None	Slight difficulty	Moderate difficulty	Require	Paralysis
Autonomic symptoms	None	One yes	Two yes	Three yes	Four or five yes
Pin sensibility	Normal	Reduced in fingers or toes	Reduced up to Wrist or ankle	Reduced up to elbow or knee	Reduced to above elbow or knee
Vibration sensibility	Normal	Reduced in fingers or toes	Reduced up to Wrist or ankle	Reduced up to elbow or knee	Reduced to above elbow or knee
Strength	Normal	Mild weakness	Moderate weakness	Severe weakness	Paralysis
Tendon reflexes	Normal	Ankle reflex reduced	Ankle reflex absent	Ankle reflex absent or others reduced	All reflexes absent
QST vibration threshold	Normal to < 95 percentile	95-96 percentile	97 percentile	98 percentile	≥ 99 percentile
QST thermal threshold	Normal to < 95 percentile	95-96 percentile	97 percentile	98 percentile	≥ 99 percentile
Sural amplitude score	Normal or reduced < 5%	76-95% of LLN	51-75% of LLN	26-50% of LLN	0-25% of LLN
Peroneal amplitude score	Normal or reduced < 10%	76-95% of LLN	51-75% of LLN	26-50% of LLN	0-25% of LLN

LLN-lower limit of normal ; QST-quantitative sensory testing Chaudhry et al., 1996, 2002.

Récapitulatifs des caractéristiques de chaque médicament neurotoxique

Tableau III : Caractéristiques des médicaments ayant une neurotoxicité établie : les agents antinéoplasiques

Médicament	Classe	Dose neurotoxique	Mécanisme	Diagnostic Clinique ENMG	Pronostic / Observation
Sels de platine	Agent alkylant				
Cisplatine		≥ 600 mg/m ²	-Interfèrent avec la réticulation de l'ADN et ADN mitochondriale (DRG) -Stress oxydatif - Apoptose	Ganglionopathie Axonopathie Ataxiante Signe de Lhermitte Syndrome hyperexcitabilité nerf périphérique (myokimies neuromyotonies)	-Aggravation transitoire, pendant quelques semaines après l'arrêt -Séquelle (forme sévère)
Oxaplatine		≥ 85 mg/m ² (aiguë) ≥ 510 mg/m ² (chronique)			
Carboplatine		≥ 510 mg/m ²			
Vinca alcaloïdes	Poison du fuseau mitotique		Interfèrent et perturbent l'assemblage des microtubules et la formation du fuseau mitotique (mitotoxicité)	PNP SM axonale LD Dysautonomie Nerfs crâniens occasionnellement	-Aggravation possible quelques semaines -Récupération (2 ans) -Risque de séquelles
Vincristine		2-6 mg/m ² Moyenne ≥ 4 mg/m ²			
Vinblastine					
Vindésine					
Vinorelbine					
Vinflunine					

Taxanes Paclitaxel Docétaxel Cabazitaxel	Stabilisant du fuseau mitotique	$\geq 100 \text{ mg/m}^2$ $\geq 300 \text{ mg/m}^2$	-Augmentation du nombre de mitochondries axonales anormale des fibres C -Interagissent directement avec TLR-4 (macophages) -Libération du NF-Kb cascades pro-inflammatoire	PNP axonale sensitivomotrice LD	Survient quelques jours après la première dose -50% réversible totalement (1 ^{ère} année) -Séquelles possibles
Bortezomib	Inhibiteur du protéasome	EI : $\geq 1 \text{ mg/m}^2$ Dose cumulée : $\geq 26 \text{ mg/m}^2$	Mitotoxique -Augmente la prolifération de la tubuline -Inhibe le NF-Kb -Inhibe la synthèse du NGF (<i>Nerve growth factor</i>)	Neuropathie axonale sensitive principalement à petites fibres avec neuropathie motrice fréquente	-Régression des symptômes avec la réduction de la dose -Réversible après arrêt
Thalidomide	Agent immunomodulateur	Temps dépendant : ≥ 6 mois Seuil journalier : 150 et 200 mg/j	-Propriété anti-angiogénique (dommage microvasculaire) -Inhibiteur VEGF, b-FGF, NF-kB (dysrégulation	Neuropathie axonale sensitive principalement à petites fibres avec neuropathie motrice fréquente	Récupération incomplète Risque de séquelles

		activité neurotrophines) et TNF- α	
Eribuline	Cétone macrocytique synthétique analogue du macrolide Halichondrine B		Inhibiteur de la dynamique des microtubules
			PNP sensitivomotrice axonale Ataxiante
Misonidazole	Radiosensibilisant 2-nitroimidazole	Forte dose 11 g/m ²	
			PNP axonale LD Surtout sensitive Démýélinisation secondaire

Tableau IV : Caractéristiques des médicaments ayant une neurotoxicité établie : les anti-infectieux

Médicament	Classe	Dose neurotoxique	Mécanisme	Diagnostic Clinique / ENMG	Pronostic Observation
Anti-infectieux					
Antirétroviraux Stavudine Didanosine	Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH	Apparaît 6 et 8 semaines		PNP douloureuse sensitive axonale	Bonne récupération 1 mois (après arrêt du traitement)
Interféron alpha					
Antibiotiques					
Isoniazide	Antituberculeux, Acétyleurs lents	Dose dépendante Après 4 à 6 mois Dose de 5 mg/kg.	Antagoniste de la vitamine B6 (Pyridoxine), Bloquant sa phosphorylation Neurotoxicité axonale avec dégénérescence wallérienne	Axonopathie sensitive > motrice	
Métronidazole	Antibiotique antibactérien antiparasitaire Famille des 5-nitroimidazolés.	Dose cumulée : Moyenne ≥ 30 g [13,2 g à 228 g]		Neuropathie axonale sensitive douloureuse et motrice	Récupération : 6 mois à 1 an après l'arrêt

					Délai : 11 jr à 6 mois
Chloroquine	antipaludique de synthèse de la famille 4-aminoquinoléines	Toxicité : 20 mg/kg Mortelle : 30 mg/kg			Neuropathie SM distale Axonale et Démyélinisant Myopathie vacuolaire avec inclusions
Nitrofurantoïne	Nitrofurane				Neuropathie SM axonale à début distale
Furadantine Uvamine					Séquelles
Dapsone	Sulfones	Dose-dépendante Disparité délai d'apparition	Acétyleurs lents seraient prédisposés	PNP axonale motrice distale Rare cas SM	Amélioration après arrêt du traitement
Résine de podophylline	Poison du fuseau		Inhibe le flux axonal par liaison aux protéines microtubulaires.	PNP SM axonale Dysautonomie	Régression en 1 mois

Tableau V : Caractéristiques des médicaments ayant une neurotoxicité établie : les autres molécules

Médicament	Classe	Dose neurotoxique	Mécanisme	Diagnostic Clinique / ENMG	Pronostic Observation
Inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI)	Anticorp monoclonaux	Après 3,5 cures en moyenne Dose : 3 mg/kg induction chaque 3 semaines Total :4 doses	Ac monoclonaux agissant au niveau des PCI Se fixent à des molécules exprimées sur les lymphocytes T (CTCA et PD-1) Mimétisme (nerveux)	PNP démyélinisante Rarement axonale	Dissociation albumino-cytologique Pléiocytose lymphocytaire Réhaussement radiculaire (IRM) Vascularite
Infliximab	Anti-tumor necrosis		Neurotoxicité s'exprime sous la forme	Neuropathie démyélinisante	Amélioration par : -Immunoglobuline intraveineuse

	factor alpha (TNF- α)		d'une atteinte démýélinisante	avec bloc de conduction -Neuropathie motrice multifocale -Neuropathie sensitive axonale	-Arrêt du traitement
Amiodarone	Antiarythmique de classe III	Dose-dépendante Après 1 mois de traitement pour une dose de 200 mg/j		PNP SM axonale et démýélinisante Dysautonomie sévère Atteinte sévère du nerf optique	Amélioration à l'arrêt ou à la diminution des doses

Disulfirame	<p>Inhibiteur enzymatique</p> <p>Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance.</p>		<p>L'inhibition l'acétaldéhyde-déshydrogénase entraîne une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique</p>		<p>Amélioration progressive (plusieurs mois après l'arrêt)</p>
Pyridoxine	<p>Forme primaire sous laquelle la vitamine B6</p>	<p>Dose-dépendante</p> <p>Délai d'apparition inversement proportionnel dose journalière</p>	<p>Atteinte centropériphérique.</p>	<p>sensitive Neuropathie sensitive pure</p>	<p>Récupération bonne</p> <p>Aggravation transitoire possible pendant 2-3 semaines</p>

Bismésylate d'almitrine	Dérivé de diphénylméth ylpipérazine classé « stimulant respiratoire ».	Neuropathie sensitive axonale	Amélioration : 3-6 mois (après l'arrêt traitement) Guérison : 1 an



Notre étude

2. Matériels et Méthodes

2.1. Matériels

2.1.1. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale réalisée au service de neurophysiologie clinique de l'Hôpital des Spécialités de Rabat entre août 2019 et juillet 2021, incluant 46 patients.

2.1.2. Définition de la population de l'étude

Il s'agissait des patients qui recevaient des traitements potentiellement pourvoyeurs d'effet toxique sur les nerfs et qui ont été explorés dans notre service.

2.1.2.1 Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude :

- Tous les patients n'ayant pas de neuropathie périphérique parmi ceux qui recevaient un traitement potentiellement pourvoyeur d'effets toxiques sur les nerfs.

2.1.2.2 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- Les patients de tout âge, homme et femmes,
- Présentant une neuropathie périphérique chimio-induite (NPCI) retenue sur les critères :
 - De l'échelle de sévérité NCI-CTCAE v5.0 (Neuropathy chimio-induced-Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) ([Tableau I](#)) et
 - Du score TNS (Total Neuropathy Score) ([Tableau II](#)).

2.2. Méthodes

2.2.1. Paramètres étudiés

Pour chaque patient ayant reçu le diagnostic de NPCI, nous avons analysé les données concernant :

- Les caractéristiques démographiques des patients : Âge et sexe ;
- Les pathologies suivies ;
- Les médicaments reçus et leur imputabilité dans la survenue de NPCI ;
- Le délai d'apparition des troubles neurologiques en fonction de la date de début de la prise du médicament ;
- Les caractéristiques de chaque neuropathie :
 - Les données cliniques et électroneuromyographiques en se basant sur le score TNS (Total Neuropathy Score) et
 - L'échelle de sévérité NCI-CTCAE v5.0 (Neuropathy chimio-induced-Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0).

2.2.1.1 Le score TNS (**Tableau II**)

Les symptômes : sensitifs (paresthésies, engourdissement, douleurs neuropathiques), moteurs et autonomes.

L'examen physique : force musculaire, réflexe tendineux, seuil de perception des vibrations et sensibilité thermo-algique

Localisation des symptômes et données cliniques (distal ou proximal)

Données ENMG : études des conductions nerveuses amplitudes du potentiel d'action nerveux pour les nerfs sensitifs suraux et nerf moteur péronier sont évaluées.

Chaque élément de neuropathie est noté sur une échelle de 0 à 4 (Annexe 1).

Les valeurs TNS vont de 0 (normal) à 44 (grade 5) (version originale).

2.2.1.2 L'échelle de sévérité NCI-CTCAE v5.0 (Tableau I), classe à la fois la neuropathie motrice et sensitive selon une neurotoxicité (Annexe 2) :

- **Grade 1 : Léger** ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessite pas de traitement
- **Grade 2 : Modérée** ; nécessite un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3 : Sévère** ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- **Grade 4 : Potentiellement mortelle** ; mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- **Grade 5 : Décès** lié à l'effet indésirable

2.2.2. Le recueil des données

Les données ont été collectées et étudiées à l'aide du programme EXCEL.

Les variables quantitatives ont été exprimés en moyenne, et les variables qualitatives en nombre (pourcentage).



Résultats

3. Résultats

3.1. Description des patients :

Quarante-six patients (63,01%) ont reçu le diagnostic de neuropathie périphérique chimio-induite parmi 73 patients recevant un traitement potentiellement neurotoxique (Figure 5).

Chaque patient a eu une exploration clinique et neurographique (basé sur le score TNS) lors du bilan préthérapeutique et au cours du suivi.

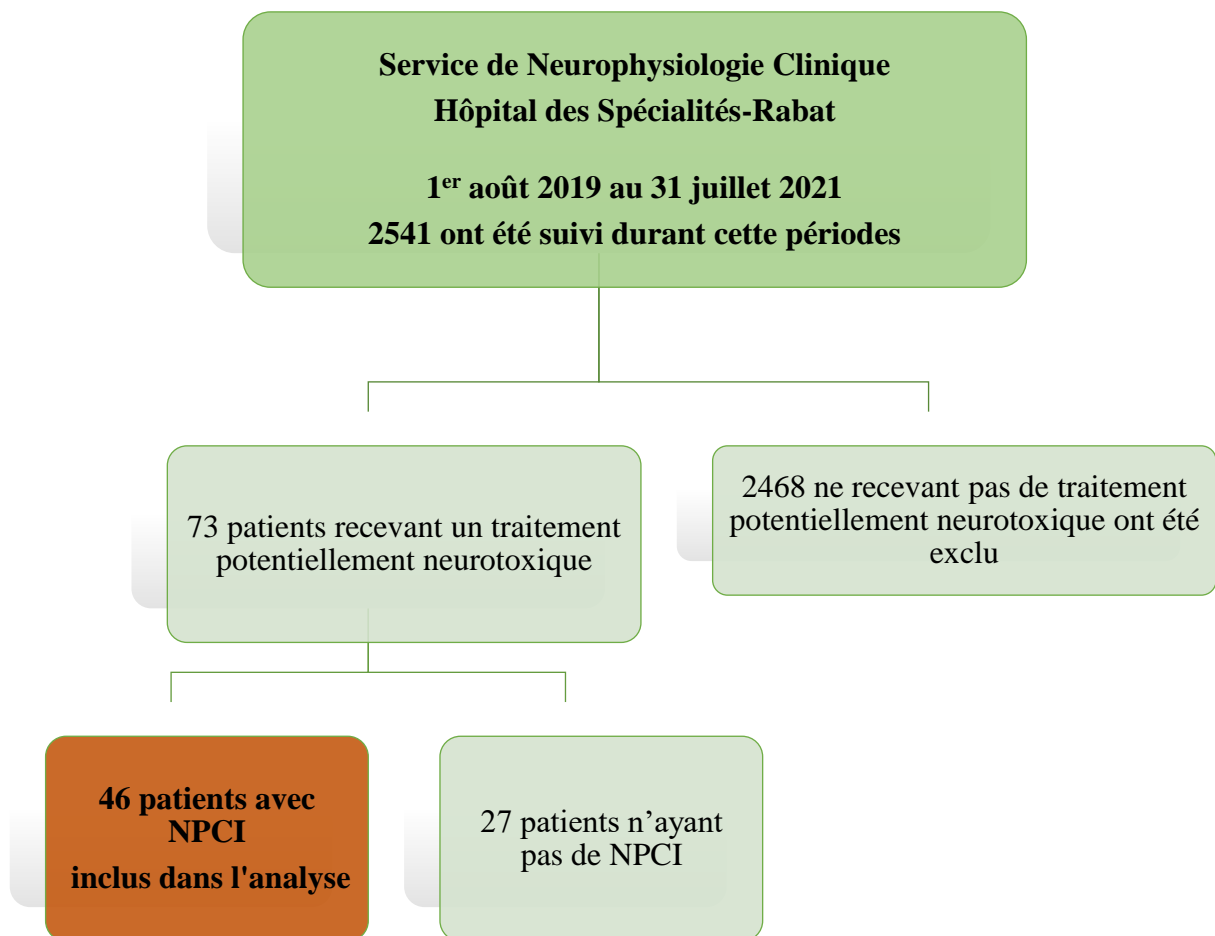


Figure 5 : Processus de sélection des patients dans notre étude.

3.2. Médicaments imputés aux neuropathies

Les médicaments imputés étaient par ordre décroissant : le thalidomide (36,9%), le bortezomib (13%), l'association thalidomide et bortezomib (13%), la vincristine (13%), l'isoniazide (13%), le métronidazole (2,2%), la vinblastine (2,2 %) et le sunitinib (2,2 %) (Figure 6).

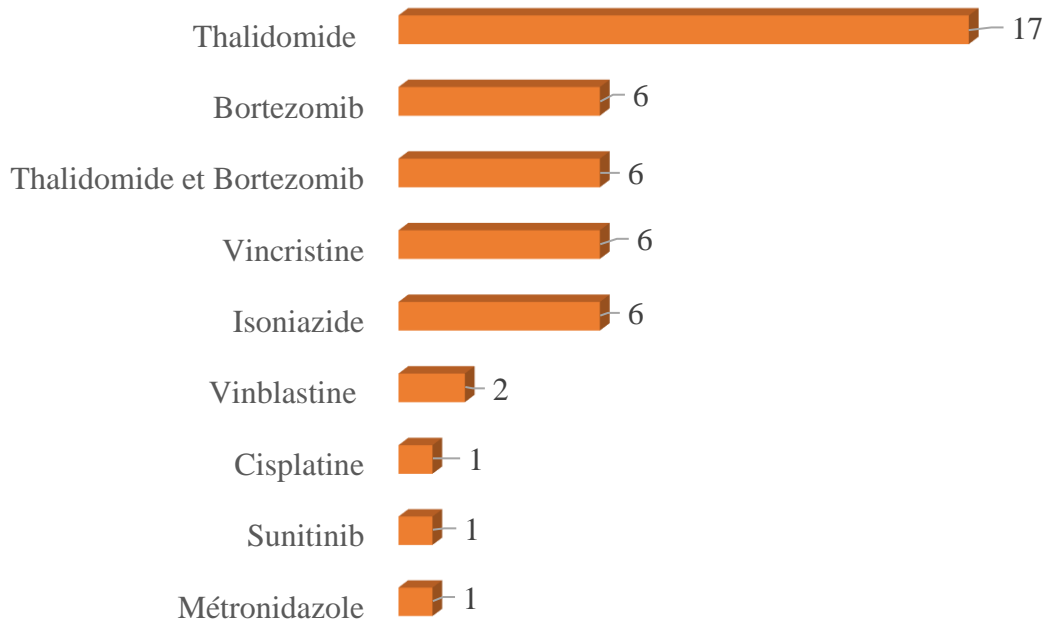


Figure 6 : Répartition du nombre de médicaments imputés aux neuropathies

3.3. Critères démographiques :

Il s'agissait de 22 hommes (47,8%) et 24 femmes (52,2%), soit un sexe ratio estimé à 1,1.

L'âge moyen était de 52,4 ans \pm 26,4 ans, avec des extrêmes allant de 15 ans à 76 ans.

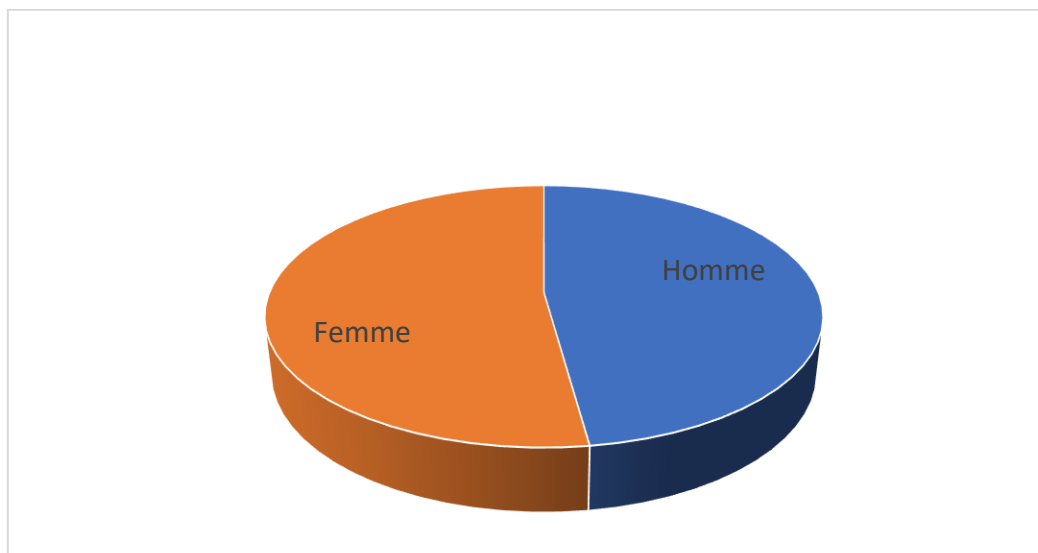


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.

3.4. Caractéristiques des neuropathies

Les neuropathies ont été diagnostiquées selon les critères du score TNS (version originale) et de l'échelle de sévérité des neuropathie chimio-induite (NCI-CTCAE v5.0)

On a diagnostiqué une polyneuropathie (Figure 8) :

- A prédominance sensitive chez 91,3 % des patients : sensitivo-motrice axonale longueur-dépendante (65,2%), sensitive axonale longueur-dépendante (21,7%), atteintes des petites fibres (4,34 %) ;
- A prédominance motrice chez 4 patients (8,7 %) dont :
 - 2 cas traités par vincristine et
 - 2 cas traités par bortezomib.

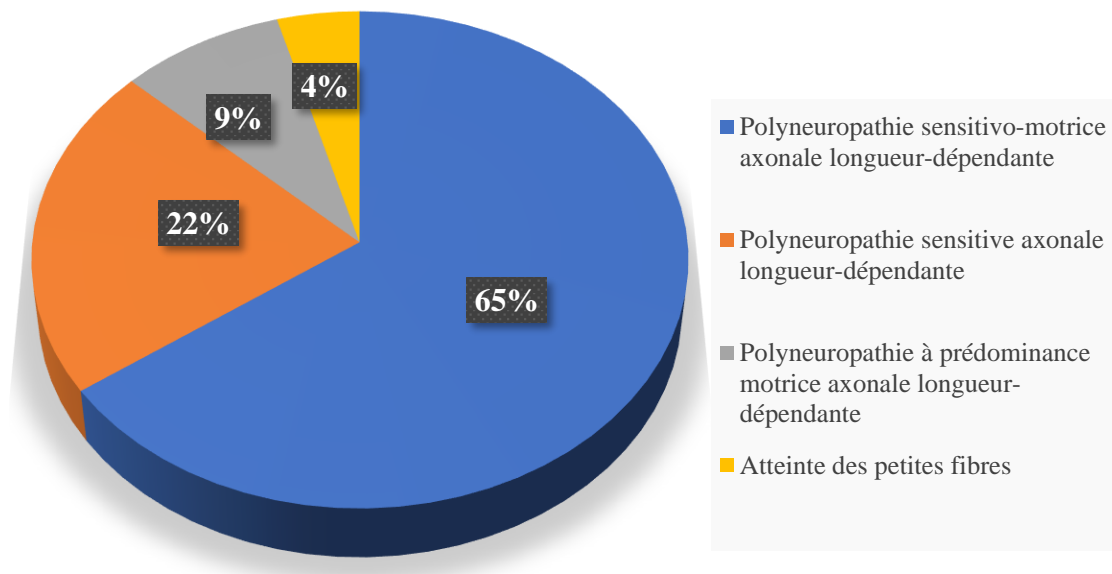


Figure 8 : Répartition des différents types de neuropathies

3.5. Caractéristiques globales des médicaments impliqués aux NPCI

La conduction nerveuse sensitive a été étudiée pour les nerfs médian, ulnaire et sural.

La conduction nerveuse motrice a été étudiée pour les nerfs médian, ulnaire, tibial et péronier.

Le score TNS était corrélé positivement avec celui de l'échelle de sévérité des NPCI (NCI-CTCAE v5.0) (Figure 9) :

- Neuropathie « asymptomatique (grade 1 / TNS [< 5] » : 6 (13,04 %),
dont 3 (6,5%) infracliniques (avec des scores TNS compris entre 1 et 2).
- Neuropathie « modérée (grade 2 / TNS [5-17]) » : 33 (71,7 %)
- Neuropathie « sévère (grade 3 / TNS ≥ 18 [18-28] » : 7 patients (15,2 %) :
 - 2 traités par Isoniazide (4,34 %),
 - 2 traités par Thalidomide seul (4,34 %),
 - 1 traités par l'association Thalidomide-Bortézomib (2,2 %),
 - 1 traité par Métronidazole (2,2 %)
 - 1 traité par Sunitinib (2,2 %)

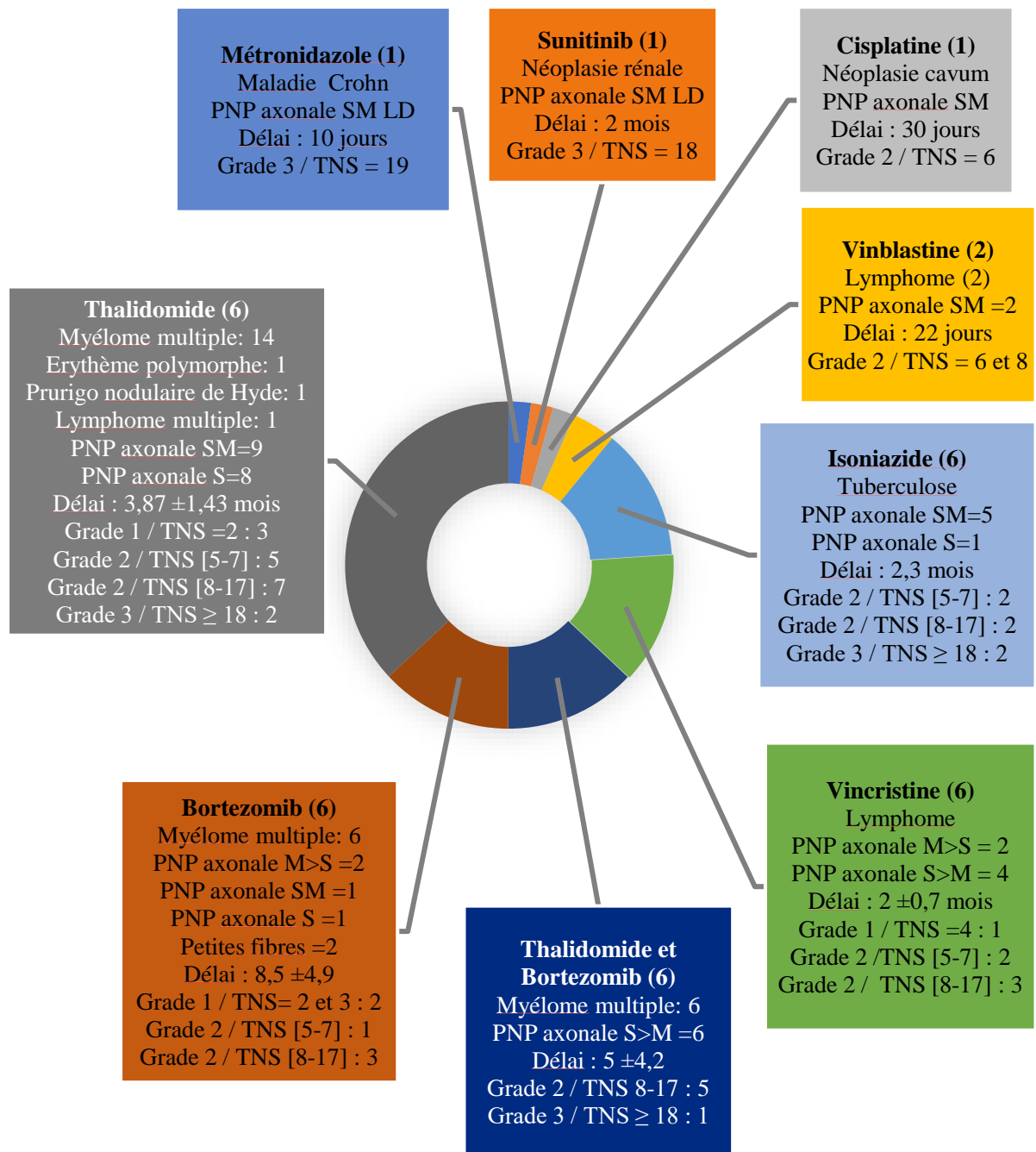


Figure 9 : Répartition globale des médicaments impliqués et les caractéristiques des différentes neuropathies périphériques chimio-induite (NPCI). (TNS : score total de neuropathie ; PNP : polyneuropathie ; SM : sensitivo-motrice ; S : sensitif ; M : moteur)

3.6. Délai médian de survenue de la NPCI

Le délai médian de survenue de la NPCI était de $3,7 \pm 3,4$ mois ([Tableau VI](#)). Il était de 10 jours après une dose cumulée de 22,5 g de Métronidazole administré chez une patiente suivie pour maladie de Crohn compliquée d'abcès récidivant et fistule iléo-caecale.

Tableau VI : Répartition des différents médicaments en fonction du sexe, de l'âge et du délai de survenue de la neuropathie.

	Cisplatine	Vinblastine	Vincristine	Bortezomib	Thalidomide	Thalidomide Bortezomib	Sunitinib	Isoniazide	Métronidazole	Total
Sexe	M	1F/1M	4F/2M	2F/4M	11F/6M	2F/4M	M	3F/3M	1F	24F/22M
Age	50	33	49,2	67	56,5	57,8	47	36,8	15	52,4
Moyenne		± 5,6	± 10,7	± 6,9	± 9,9	± 4,6		± 14,5		± 26,4
Ecart-type		[29-37]	[36-66]	[58-76]	[42-73]	[54-67]		[26-53]		[15-76]
Extrêmes										
Délai	1	0,75	2	8,5	3,875	5	2	2,34	0,3	3,73
Moyen (mois)		±0,3	± 0,7	±4,9	± 1,4	±4,2				± 3,4
Ecart-type										

3.7. Caractéristiques cliniques des NPCI

Les signes cliniques étaient dominés par les troubles sensitifs (63,04%), suivis de l'abolition des réflexes ostéotendineux (58,7%) et des signes moteurs avec faiblesse musculaire segmentaire chez 30,4% (Tableau VII).

Tableau VII : Symptômes et résultats d'examen

Données cliniques	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Symptômes		
Sensitifs (Paresthésies, fourmillements, engourdissements)	29	63,04
Douleurs neuropathiques	13	28,3
SNA	3	6,5
Anomalies d'examen physique		
Faiblesse musculaire segmentaire	14	30,4
Réflexes ostéotendineux	27	58,7
Sensibilité vibratoire	12	26,1
Hypoesthésie superficielle	19	41,3

3.8. Pathologies suivies

La plupart souffrait de myélome multiple (56,5%), suivi des lymphomes (19,6%) et la tuberculose (13,04%) (Tableau VIII).

Tableau VIII : Pathologies suivies

Pathologies suivies	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Maladie de Crohn	1	2,2
Prurigo nodulaire de Hyde	1	2,2
Erythème polymorphe	1	2,2
Néoplasie rénale	1	2,2
Néoplasie du cavum	1	2,2
Tuberculose Pulmonaire, miliaire, méningo-encéphalite)	6	13,04
Lymphome Hodgkin, non Hodgkin, médiastinal B, multiple	9	19,6
Myélome multiple	26	56,5



Discussion

4. Discussion

4.1. Epidémiologie

4.1.1. Age et sexe

La NPCI peut survenir à tout âge chez toute personne recevant un traitement potentiellement pourvoyeur d'effet toxique sur le nerf, ceci sans distinction de sexe.

L'âge et le sexe ne sont pas discriminant quant à la survenue d'une NPCI.

Dans notre étude, le sexe ratio était de 1.

4.1.2. Prévalence :

La prévalence de la NPCI est très variable en fonction de l'agent chimiothérapeutique, de la dose cumulée, le nombre de cycles, la durée du traitement, les thérapies combinées, la prédisposition génétique, l'âge, les lésions nerveuses existantes... et de la période d'évaluation [121].

Seretny et al, en 2014 [122], dans une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés et d'étude de cohorte, ont montré qu'environ la moitié de tous les patients développent un NPCI pendant le traitement avec une prévalence de :

- 68,1 % (57,7-78,4) lorsqu'elle était mesurée au cours du premier mois après la chimiothérapie,
- 60,0 % (36,4-81,6) à 3 mois,
- 30,0 % (6,4-53,5) à 6 mois ou plus.
- 68 % à un mois après la fin de la chimiothérapie.

Notre étude corrobore ces données, retrouvant un taux de prévalence de 63,01 %.

4.2. Physiopathologie et type de neuropathie

Le ganglion de la racine dorsale (DRG) est particulièrement sensible aux agents chimiothérapeutiques, car il se trouve à l'extérieur du système nerveux central et n'est pas protégé par la barrière hémato-encéphalique [24, 123]

4.2.1. Cisplatine :

La neurotoxicité du cisplatine s'explique par le fait que les ganglions de la racine dorsale (*DRG : Dorsal Root Ganglion*), non protégés par la barrière hémato-encéphalique, est une cible privilégiée [60].

Cette affinité pour l'ADN des cellules des ganglions rachidien entraînant une désorganisation des ribosomes (atteinte de la synthèse protéique et conduit à une altération du métabolisme cellulaire) et un stress oxydatif [58].

Les sels de platine, en particulier la cisplatine, donnent habituellement une axonopathie sensitive.

Au fur et à mesure que la dose cumulée augmente, les paresthésies deviennent permanentes et s'étendent vers la partie proximale des membres de façon subaiguë, évoquant une neuropathie sensitive difficile à distinguer d'une neuropathie paranéoplasique [25].

Dans notre étude, la cisplatine avait induit une neuropathie sensitivo-motrice dans un délai diagnostique court faisant discuter la possibilité d'une atteinte paranéoplasique.

4.2.2. Vincristine et vinblastine

Ils sont des poisons du fuseau mitotique.

Ils interfèrent, perturbent l'assemblage des microtubules et la formation du fuseau mitotique ; ce qui perturbent le transport axonal.

La présentation la plus courante de neuropathie périphérique induite par la vincristine est une neuropathie sensitive longueur dépendante, avec un déficit moteur important et une atteinte occasionnelle des nerfs crâniens [124].

Haim et al, ont rapporté 91% des patients ayant une persistance des symptômes 12 mois après l'arrêt du traitement [125].

Cette importante atteinte motrice est corroborée par la prédominance motrice chez 50% de nos patients traités par Vincristine.

4.2.3. Bortezomib :

Etant donné qu'il s'agit d'un inhibiteur du protéasome, le bortezomib inhibe le NGF (*Nerve growth factor*) au niveau des ganglions rachidiens.

L'atteinte qui en résulte est en grande partie d'une neuropathie sensitive axonale principalement à petites fibres avec une neuropathie motrice moins fréquente [38, 126].

En effet, dans notre étude nous avons 2 cas d'atteintes des petites fibres parmi les 6 patients traités par bortezomib ; chez 3 d'entre eux, l'atteinte était sensitivo-motrice avec une prédominance motrice chez 2 patients.

Grisold et Argyriou ont respectivement noté une faiblesse musculaire légère à sévère (grade 1 à 3) au niveau des membres inférieurs dans 10% des cas des patients traités par bortezomib [53, 63].

4.2.4. Thalidomide

Son action immunomodulatrice **inhibe** le facteur de croissance des fibroblaste (b-FGF), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le TNF- α (*Tumor Necrosis Factor-alpha*) et **dérégule** les neurotrophines.

Au même titre que le bortezomib, il s'agit en grande partie d'une neuropathie sensitive axonale principalement à petites fibres avec une neuropathie motrice moins fréquente [126]

4.2.5. La thérapie combinée thalidomide et bortézomib

Elle est associée à une neuropathie sensitivomotrice axonale distale, avec une réduction significative du potentiel sensitif sural, du potentiel global d'action motrice (PGAM) du nerf péronier moteur et de la VCM du péronier.

4.2.6. Sunitinib

Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

Une neuropathie douloureuse a été associée à l'utilisation d'anticorps anti-VEGF (bévacizumab) ou d'inhibiteurs du récepteur au VEGF (sorafénib, sunitinib), probablement par inhibition de l'effet neuroprotecteur du VEGF.

4.2.7. Isoniazide

L'isoniazide (INH) diminue l'activité biologique de la vitamine B6 et majore son élimination urinaire [127, 128].

Il s'ensuit une neurotoxicité axonale avec dégénérescence wallérienne des fibres atteintes, alors que la myéline est préservée [128]. L'atteinte préférentielle des grosses fibres de la sensibilité épicrotique et la préservation relative des petites fibres de la sensibilité thermoalgique explique les douleurs importantes des patients, par une rupture d'équilibre entre les deux types d'afférences [127, 128].

4.2.8. Métronidazole

L'inhibition de la synthèse des protéines neuronales par la liaison ARN entraîne une dégénérescence axonale. Les anions de radicaux nitrés et la semiquinone générés lors des réactions entre les catécholamines et le métronidazole contribuent à la neurotoxicité du métronidazole

La dose neurotoxique cumulée de métronidazole dans la littérature varie de 13,2 grammes [102] à 228 grammes [103] avec une durée de traitement après laquelle les symptômes neuropathiques varient de 11 jours à 6 mois [103].

La récupération s'obtient en 6 mois à 1 an après l'arrêt du traitement et la persistance de séquelles sensibles est possible.

Notre patiente a développé une neuropathie après avoir pris 22,5 grammes de métronidazole pour un abcès profond et fistule iléo-caecale récidivant (suivie pour maladie de Crohn). Elle a

pu récupérer complètement après 12 mois de suivi. Ce qui est similaire aux données de la littérature.

4.3. Identifications des NPCI et classification

L'évaluation clinique des NPCI reste difficile, par la variété des manifestations, la diversité des examens possibles.

Cependant, des scores composites, comprenant à la fois des éléments d'interrogatoire et d'examens (clinique et électrophysiologique), ont été développés, décrits puis validés, comme la famille des *Total Neuropathy Scale* (TNS) [129]

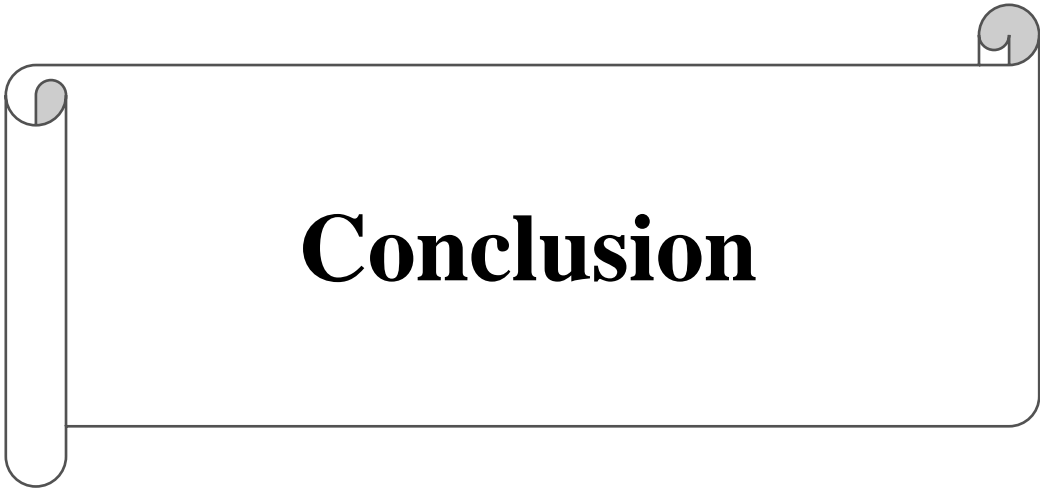
Les paramètres de conduction nerveuses peuvent se détériorer avant ou après le développement de symptômes neuropathiques.

Ce fait a été retrouvé chez 8 patients (17,4 %) de notre étude, avec un score TNS inférieur à 5 et correspondant à un grade 1 (NCI-CTCAE v5.0).

Guido Cavaletti et al ont démontré une corrélation entre la sévérité de la NPCI, évaluée à l'aide du score total de neuropathie (TNS) ou de ses versions réduites, et plusieurs échelles de toxicité courantes [130].

Par ailleurs le TNS est plus sensible et permet d'identifier des atteinte infraclinique comme dans 6,5% de nos patients. Le score de sévérité NCI-CTCAE n'aurait certainement pas pu les caractériser.

La NPCI était majoritairement axonale longueur-dépendante caractérisée par des symptômes et des signes cliniques distaux, ainsi que des conduction nerveuses altérées en distalité. En utilisant les composants individuels du score Total de neuropathie (TNS), nous sommes parvenus à déterminer une corrélation entre les symptômes, les signes et les modifications électrophysiologiques en liens avec les différents médicaments.



Conclusion :

L'utilisation du score total de neuropathie (TNS) a permis de caractériser les NPCI en se basant sur les symptômes, les données d'examens cliniques et électroneuromyographiques.

Ce travail montre l'importance de l'évaluation et du suivi des patients qui reçoivent un traitement potentiellement pourvoyeur de NPCI.

Devant une apparition de symptômes et signes sensitifs, moteurs et/ou dysautonomiques chez un patient recevant un médicament potentiellement neurotoxique, il faut penser à une neuropathie périphérique chimio-induite (NPCI), surtout s'il s'agit d'une polyneuropathie axonale sensitive longueur-dépendante.

La surveillance électroneuromyographique (ENMG) est justifiée avant d'initier une chimiothérapie et au cours du suivi thérapeutique.

Elle suscite un intérêt tout à fait particulier en matière de responsabilité du prescripteur.

Références :

1. Diezi M, Buclin T, Kuntzer T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies : Updates on causes, mechanisms and management. *Curr Opin Neurol* 2013;26:481-8.
2. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461–70.
3. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Neurotoxicité périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN): une mise à jour. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(1):51–77.
4. Boyette-Davis JA, Walters ET, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag*. 2015;5(4):285-96.
5. Iżycki D, Niezgoda AA, Kaźmierczak M, Piorunek T, Iżycka N, Karaszewska B, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy -diagnosis, evolution and treatment. *Ginekol Pol*. 2016;87(7):516-21.
6. Addington J, Freimer M (2106) Neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie une mise à jour sur la compréhension actuelle. *Crit Rev* 5:10
7. Cavaletti G, Marmioli P. Neurotoxicité périphérique induite par la chimiothérapie. *Revue de nature. Neurologie*. 2010;6:657.
8. Cavaletti G, Grp CIPS. Neurotoxicité périphérique induite par la chimiothérapie (NCP) : le dilemme d'une évaluation adéquate. *Nat Rev Neurol*. 2018;12:657-66.
9. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003;60:337-40.
10. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett*. 2 juin 2015;596:90-107.
11. Ferrier J, Pereira V, Busserolles J, Authier N, Balayssac D. Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. oct 2013;17(10):364.
12. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncol*. sept 2012;14 Suppl 4:iv45-54.

13. Branca JJV, Morucci G, Paternostro F, Gulisano M, Pacini A, Maresca M, et al. Oxaliplatin-induced blood brain barrier loosening: a new point of view on chemotherapy-induced neurotoxicity. *Oncotarget*. 2018;9(34):23426–38.
14. Melli G, Taiana M, Camozzi F, Triolo D, Podini P, Quattrini A, et al. Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. *Exp Neurol*. 2008;214:276.
15. Podratz JL, Knight AM, Ta LE, Staff NP, Gass JM, Genelin K, et al. Cisplatin induced mitochondrial DNA damage in dorsal root ganglion neurons. *Neurobiol Dis*. 2011;41(3):661–8.
16. Flatters SJL, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain*. 2006;122(3):245–57.
17. Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol*. 2011;232(2):154–61.
18. Di Cesare ML, Zanardelli M, Failli P, Ghelardini C. Oxaliplatin-induced oxidative stress in nervous system-derived cellular models: Could it correlate with in vivo neuropathy? *Free Radical Biol Med*. 2013;61:143–50.
19. Sharawy N, Rashed L, Youakim MF. Evaluation of multi-neuroprotective effects of erythropoietin using cisplatin induced peripheral neurotoxicity model. *Exp Toxicol Pathol*. 2015;67(4):315–22.
20. Joseph EK, Chen X, Bogen O, Levine JD. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. *J Pain*. 2008;9(5):463–72.
21. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10): 1161–208.
22. Di Cesare ML, Zanardelli M, Failli P, Ghelardini C. Oxaliplatin-induced neuropathy: oxidative stress as pathological mechanism. Protective effect of silibinin. *J Pain*. 2012;13(3):276–84.

23. Lehky TJ, Leonard GD, Wilson RH, Grem JL, Floeter MK. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy. *Muscle Nerve*. 2004;29(3):387–92.
24. Jamie BuBurgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, Mak T, Marshall A, Frank B, Malik RA, Alam U. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther*. 2021 Dec;9(2):385-450. doi: 10.1007/s40487-021-00168-y. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34655433; PMCID: PMC8593126.
25. Krarup-Hansen, A., Fugleholm, K., Helweg-Larsen, S., Hauge, E. N., Schmalbruch, H., Trojaborg, W., & Krarup, C. (1993). Examination of distal involvement in cisplatin-induced neuropathy in man: An electrophysiological and histological study with particular reference to touch receptor function. *Brain*, 116(5), 1017-1041.
26. Hartmann JT, Lipp H-P. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2003;4(6):889-901.
27. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 5 oct 2014;740:364-78.
28. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol Tor Ont*. janv 2011;18(1):18-25.
29. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, Ravaglia S, Capri G, Cundari S, Zanna C, Gianni L. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur J Cancer*. 2005 Aug;41(12):1746-50. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.028. PMID: 16039110.
30. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletix C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol*. 2017;8:86.
31. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(1):27–46.
32. Topp KS, Tanner KD, Levine JD. Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Comp Neurol*. 2000;424(4):563–76.

33. Stanton RA, Gernert KM, Nettles JH, Aneja R. Drugs that target dynamic microtubules: a new molecular perspective. *Med Res Rev.* 2011;31(3):443–81.
34. Cioroiu C, Weimer LH. Update on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(6):47.
35. Joseph EK, Levine JD. Mitochondrial electron transport in models of neuropathic and inflammatory pain. *Pain.* 2006;121(1–2):105–14.
36. Amirkhanloo F, Karimi G, Yousefi-Manesh H, Abdollahi A, Roohbakhsh A, Dehpour AR. The protective effect of modafinil on vincristine-induced peripheral neuropathy in rats: a possible role for TRPA1 receptors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13454>.
37. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2012;82(1):51-77.
38. Ferrier J, Pereira V, Busserolles J, Authier N, Balaýssac D. Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* Oct 2013;17(10):364.
39. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res.* 2014;6:135-47.
40. Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer.* 15 mai 1994;73(10):2515-9.
41. Said R, Tsimberidou AM. Pharmacokinetic evaluation of vincristine for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* mars 2014;10(3):483-94.
42. Toker, Ebru, Özlem Yenice, and Mehdi Süha Öğüt. "Isolated abducens nerve palsy induced by vincristine therapy." *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}* 8.1 (2004): 69-71.
43. Moore A, Pinkerton R. Vincristine: Can its therapeutic index be enhanced? *Pediatr Blood Cancer.* 15 déc 2009;53(7):1180-7.

44. Yang L, Yu L, Chen X, Hu Y, Wang B. Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions between Vincristine and Triazoles in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 7 juin 2015;21:1656-61.
45. Lobert S, Vulevic B, Correia JJ. Interaction of vinca alkaloids with tubulin: a comparison of vinblastine, vincristine, and vinorelbine. *Biochemistry.* 28 mai 1996;35(21):6806-14.
46. Lindå H, Skoöld MK, Ochsmann T. Activating transcription factor 3, a useful marker for regenerative response after nerve root injury. *Front Neurol.* 2011;2:30.
47. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:174.
48. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology.* 27 janv 2012;291(1-3):1-9.
49. Velasco R, Bruna J. Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Toxics.* 28 avr 2015;3(2):152-69.
50. Osmani K, Vignes S, Aissi M, Wade F, Milani P, Lévy BI, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: a 1- to 13-year evaluation. *J Neurol.* sept 2012;259(9):1936-43.
51. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2008;66(3):218-28.
52. Mekhail TM, Markman M. Paclitaxel in cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother.* juin 2002;3(6):755-66.
53. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncol.* sept 2012;14 Suppl 4:iv45-54.
54. Zedan AH, Vilholm OJ. Chemotherapy-induced polyneuropathy: major agents and assessment by questionnaires. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* août 2014;115(2):193-200.
55. Guastalla JP, Diéras V. The taxanes: toxicity and quality of life considerations in advanced ovarian cancer. *Br J Cancer.* déc 2003;89 Suppl 3:S16-22.

56. Pronk LC, Stoter G, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): single agent activity, development of combination treatment and reducing side-effects. *Cancer Treat Rev.* sept 1995;21(5):463-78.
57. San Miguel J, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *The Oncologist.* janv 2006;11(1):51-61.]
58. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett.* 2 juin 2015;596:90-107.
59. Boyette-Davis JA, Walters ET, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag.* 2015;5(4):285-96.
60. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Research.* 2016;5.
61. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* août 2014;40(7):872-82.]
62. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* févr 2010;12(2):81-91.
63. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood.* 1 sept 2008;112(5):1593-9.
64. San Miguel J, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *The Oncologist.* janv 2006;11(1):51-61.
65. Jackson G, Einsele H, Moreau P, Miguel JS. Bortezomib, a novel proteasome inhibitor, in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Treat Rev.* déc 2005;31(8):591-602.
66. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer.* 1 sept 2007;110(5):1042-9.

67. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3113–20.
68. Teo SK, Stirling DI, Zeldis JB. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. *Drug Discov Today.* 15 janv 2005;10(2):107-14.
69. Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* juin 2017;17(6):47.
70. Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced neuropathies-a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav.* 2017;7(1):e00558.
71. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica.* févr 2010;95(2):311-9.
72. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol.* oct 2003;1(3):194-205.
73. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Plasmati R, Cangini D, Tacchetti P, et al. Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* mars 2005;74(3):212-6.
74. Peng L, Hong Y, Ye X, Shi P, Zhang J, Wang Y, et al. Incidence and relative risk of peripheral neuropathy in cancer patients treated with eribulin: a meta-analysis. *Oncotarget.* 19 déc 2017;8(67):112076-84.
75. Paillard M-J, Curtit E, Dobi E, Mansi L, Bazan F, Villanueva C, et al. [Efficacy, safety and cost of eribulin in patients with metastatic breast cancer]. *Bull Cancer (Paris).* sept 2015;102(9):737-48.
76. Vahdat LT, Garcia AA, Vogel C, Pellegrino C, Lindquist DL, Iannotti N, et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2013;140(2):341-51.
77. Doherty MK, Morris PG. Eribulin for the treatment of metastatic breast cancer: an update on its safety and efficacy. *Int J Womens Health.* 2015;7:47-58.

78. Wozniak KM, Nomoto K, Lapidus RG, Wu Y, Carozzi V, Cavaletti G, et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice. *Cancer Res.* 1 juin 2011;71(11):3952-62.
79. Fishman J A e t a l. Inflammatory and infectious syndromes associated with cancer immunotherapies. *Clin Infect Dis* 2019;69(6):909-20]
80. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you “take the brakes off” the immune system. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418799864.
81. Chen X et al. Electrophysiological findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1440-5.
82. Puwanant A et al. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul Disord* 2019;29(2):127-33.
83. Touat M et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30(6):659-68.
84. Vucic S. Immune checkpoint inhibitors and neuropathy: a new dawn. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1401-2.
85. Appelbaum J et al. Fatal enteric plexus neuropathy after one dose of ipilimumab plus nivolumab: a case report. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):82.
86. Touat M et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30(6):659-68.
87. Psimaras D . Neuromuscular complications of immune check-point inhibitors. *Presse Med* 2018;47(11-12 Pt2):e253-9.,
88. Brahmer J R e t a l . Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68.
89. Puwanant A et al. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul Disord* 2019;29(2):127-33.
90. Johansen A et al. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: Systematic review. *Neurology* 2019;92(14):663-74.

91. Chen X et al. Electrophysiological findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1440-5.
92. Galmiche S et al. Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma: a monocentric retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(12):e440-3.
93. Spain L et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol* 2017;28(2):377-85.
94. Touat M et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91(10):e985-94.
95. Gonzalez NL et al. Myasthenia triggered by immune check-point inhibitors: new case and literature review. *Neuromuscul Disord* 2017;27(3):266-8.
96. Makarios D et al. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017;82:128-36.
97. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, Creighton J, Hauer P, Raman SP, Moore R, Carter K, Thomas D, Ebenezer GJ, Wesselingh SL, McArthur JC. Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):867-73. doi: [10.1212/01.wnl.0000203336.12114.09](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203336.12114.09). PMID: 16567704.
98. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, Trinchieri V, Tzantzoglou S, Santini G, Longo A, De Simone C. Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS*. 1997 Feb;11(2):185-90. doi: [10.1097/00002030-199702000-00008](https://doi.org/10.1097/00002030-199702000-00008). PMID: 9030365.
99. Djibo A, Lawan A. Troubles du comportement après prise d'isoniazide. *Bull Soc Pathol Exot* 2001;94(2):112-4.
100. [4] Binita RS, Karen S, Richard S, Philip S. Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. *Pediatrics* 1995;95:700-4.
101. Yamamoto M, Sobue G, Mukoyama M, Matsuoka Y, Mitsuma T. Demonstration of slow acetylator genotype of N-acetyltransferase in isoniazid neuropathy using an archival hematoxylin and eosin section of a sural nerve biopsy specimen. *J Neurol Sci*. 1996 Jan;135(1):51-4. doi: [10.1016/0022-510x\(95\)00254-y](https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00254-y). PMID: 8926496.

102. Pais P, Balasubramaniam KR. Metronidazole Peripheral neuropathy. (Letter to Editor). *JAPI* 1982; 30:918-29.
103. Bradley WG, Karlson IJ, Rarsol CO. Metronidazole Neuropathy. *Br. Med J* 1977;2:610-11.
104. Wittes R (1987), Adverse reactions to chloroquine and amodiaquine as used for malaria prophylaxis: a review of the literature, *Canadian family physician*, 33, 2644.
105. Ahrens EM, Meckler RJ, Callen JP. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Int J Dermatol.* 1986 Jun;25(5):314-6. doi: [10.1111/j.1365-4362.1986.tb02253.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1986.tb02253.x). PMID: 3013789.
106. Méry L, Dega H, Prost C, Dubertret L. Polynévrite sensitive induite par la dapsone (Disulone) [Dapsone-induced sensory peripheral neuropathy]. *Ann Dermatol Venereol.* 2003 Apr;130(4):447-9. French. PMID: 12843858.
107. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy.* 1998 Nov-Dec;18(6 Pt 2):138S-145S. PMID: 9855346.
108. Jacobs JM, Costa-Jussà FR. The pathology of amiodarone neurotoxicity. II. Peripheral neuropathy in man. *Brain.* 1985 Sep;108 (Pt 3):753-69. doi: [10.1093/brain/108.3.753](https://doi.org/10.1093/brain/108.3.753). PMID: 2994809.
109. Singer OC, Otto B, Steinmetz H, Ziemann U. Acute neuropathy with multiple conduction blocks after TNFalpha monoclonal antibody therapy. *Neurology.* 2004 Nov 9;63(9):1754. doi: [10.1212/01.wnl.0000142974.81103.95](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142974.81103.95). PMID: 15534279.
110. Richez C, Blanco P, Lagueny A, Schaefferbeke T, Dehais J. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1468-70. doi: [10.1212/01.WNL.0000158681.29117.8B](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158681.29117.8B). PMID: 15851749.
111. Cocito D, Bergamasco B, Tavella A, Poglio F, Paolasso I, Costa P, Ciaramitaro P, Isoardo G. Multifocal motor neuropathy during treatment with infliximab. *J Peripher Nerv Syst.* 2005 Dec;10(4):386-7. doi: [10.1111/j.1085-9489.2005.00053.x](https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.00053.x). PMID: 16279990.
112. Ansbacher LE, Bosch EP, Cancilla PA. Disulfiram neuropathy: a neurofilamentous distal axonopathy. *Neurology.* 1982 Apr;32(4):424-8. doi: [10.1212/wnl.32.4.424](https://doi.org/10.1212/wnl.32.4.424). PMID: 6278365.

113. Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurology*. 1985 Oct;35(10):1466-8. doi: [10.1212/wnl.35.10.1466](https://doi.org/10.1212/wnl.35.10.1466). PMID: 2993949.
114. Albin RL, Albers JW, Greenberg HS, Townsend JB, Lynn RB, Burke JM Jr, Alessi AG. Acute sensory neuropathy-neuronopathy from pyridoxine overdose. *Neurology*. 1987 Nov;37(11):1729-32. doi: [10.1212/wnl.37.11.1729](https://doi.org/10.1212/wnl.37.11.1729). PMID: 2823181.
115. Bouche P, Lacomblez L, Leger JM, Chaunu MP, Ratinahirana H, Brunet P, Hauw JJ, Cathala HP, Laplane D. Peripheral neuropathies during treatment with almitrine: report of 46 cases. *J Neurol*. 1989 Jan;236(1):29-33. doi: [10.1007/BF00314214](https://doi.org/10.1007/BF00314214). PMID: 2536801.
116. Richardson PG, Laubach JP, Schlossman RL, Mitsiades C, Anderson K. Complications of multiple myeloma therapy, part 1: risk reduction and management of peripheral neuropathy and asthenia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Feb;8 Suppl 1:S4-S12. doi: [10.6004/jnccn.2010.0115](https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0115). Erratum in: *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Mar;8(3):xlv. Dosage error in article text. PMID: 20141673.
117. <https://www.meddra.org/>
118. Fruhstorfer H. Thermal sensibility changes during ischemic nerve block. *Pain*. 1984;20(4):355-61.
119. Magerl W, Fuchs PN, Meyer RA, Treede R-D. Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. *Brain*. 2001;124(9):1754-64.
120. Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede R-D. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli: central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*. 1999;122(12):2245-57.
121. Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, Au JSK, Chan A, Bandla A, et al. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):132.
122. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70.

123. Branca JJV, Morucci G, Paternostro F, Gulisano M, Pacini A, Maresca M, et al. Relâchement de la barrière hémato-encéphalique induite par l'oxaliplatine : un nouveau point de vue sur la neurotoxicité induite par la chimiothérapie. *Oncotarget*. 2018;9(34):23426–38.
124. Ness KK, Jones KE, Smith WA, Spunt SL, Wilson CL, Armstrong GT, et al. Chemotherapy-related neuropathic symptoms and functional impairment in adult survivors of extracranial solid tumors of childhood: results from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(8):1451–7.
125. Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer*. 1994;73(10):2515–9.]
126. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3113–20.
127. Snider DE : Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980 ; 61 : 191-6.
128. Ochoa J : Isoniazid neuropathy in man: quantitative electron microscope study. *Brain* 1970 ; 93 : 831-50.
129. Gilchrist LS, Tanner L. The pediatric-modified total neuropathy score : A reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Support Care Cancer* 2013;21:847-56.
130. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, Zara G, Plasmati R, Pastorelli F, Caraceni A, Pace A, Manicone M, Lissoni A, Colombo N, Bianchi G, Zanna C; Italian NETox Group. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst*. 2007 Sep;12(3):210-5. doi: [10.1111/j.1529-8027.2007.00141.x](https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2007.00141.x). PMID: 17868248.

Résumé

Titre : Neuropathies périphériques induites par les traitements médicamenteux : Étude d'une série de 46 patients

Auteur : Dr Cédric MOUSSAVOU

Superviseur : Pr Nazha BIROUK

Mots clés : Neuropathie périphérique chimio-induite, score total de neuropathie, échelle de sévérité de neuropathie.

Introduction : La neuropathie périphérique chimio-induite (NPCI) est un effet secondaire courant de certains médicaments, en particulier, des agents antinéoplasiques et certains antibiotiques.

Objectifs : - Evaluer les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques de la NPCI

- Déterminer l'importance d'outils d'évaluation appropriés.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle de 46 patients ayant une NPCI explorée au service de neurophysiologie clinique de l'Hôpital des Spécialités de Rabat pendant 2 ans. Ont été inclus, tous les patients présentant une NPCI après évaluation du Total Neuropathy Scale (TNS). L'échelle de sévérité Neuropathy chimio-induced-Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (NCI-CTCAE v5.0) a également été évalué.

Résultats: Quarante-six patients (63,01 %) ont été diagnostiqués NPCI. L'âge moyen: 52,4 ans. La plupart souffraient de myélome multiple(56,5 %), lymphome(19,6 %) et tuberculose(13,04%). Les signes cliniques étaient dominés par les troubles sensitifs (63,04 %), l'abolition des réflexes ostéotendineux (58,7 %) et des signes moteurs avec faiblesse musculaire segmentaire chez 30,4 %. Le score TNS était corrélé positivement avec celui du NCI-CTC AE v5.0. Les conductions nerveuses sensitives et motrices ont été étudiées. On a diagnostiqué une polyneuropathie axonale longueur-dépendante à prédominance sensitive chez 91,3 % des patients. Dans 15,2% des cas la neuropathie était sévère (TNS \geq 18). Nous avons observé 4 cas(8,7%) d'atteinte motrice prédominante, dont 2 cas traités par la vincristine et 2 cas traités par bortezomib. Les médicaments imputés étaient par ordre décroissant: thalidomide(36,9%), bortezomib (13,04%), l'association thalidomide-bortezomib(13,04 %), vincristine(13,04%), isoniazide (13,04%), métronidazole(2,2 %), vinblastine(2,2 %) et sunitinib(2,2 %).

Conclusion : L'utilisation du score TNS a permis de caractériser les NPCI, montrant l'importance de l'évaluation et du suivi des patients qui reçoivent un traitement potentiellement pourvoyeur de NPCI.

Abstract

Title: Drug-Induced Peripheral Neuropathy: series of 46 patients

Author: Dr Cédric MOUSSAVOU

Supervisor: Pr Nazha BIROUK

Keywords: Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, Total Neuropathy Score, neuropathy severity scale

Introduction:

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) is a common side effect of certain drugs, in particular, antineoplastic agents and certain antibiotics.

Objectives:

- Evaluate the clinical and electrophysiological characteristics of CIPN
- Determine the importance of appropriate assessment tools.

Patients and methods: This is a cross-sectional observational study of 46 cases of CIPN among 73 patients who were explored in the clinical neurophysiology department of the Specialties Hospital in Rabat during 2 years. The study included all patients who presented with CIPN after evaluation of the Total Neuropathy Scale (TNS). Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (NCI-CTCAE v5.0) severity scale was also evaluated.

Results: Forty-six patients (63.01%) were diagnosed with CIPN. The average age was 52.4 years. Most had multiple myeloma (56.5%), lymphomas (19.6%) and tuberculosis (13.04%). The clinical signs were dominated by sensory disorders (63.04%), followed by the abolition of stretch reflex (58.7%) and motor signs with segmental muscle weakness in 30.4%. The TNS score was positively correlated with the NCI-CTC AE v5.0 score. Sensory nerve conduction and motor conduction were investigated. 91.3% of patients were diagnosed with length-dependent axonal polyneuropathy sensitive-dominated. In 15.2% of cases, neuropathy was "severe" (TNS \geq 18). We observed 4 cases (8.7%) of predominant motor impairment, including 2 cases treated with vincristine and 2 cases treated with bortezomib. Imputed drugs were in descending order: thalidomide (36.9%), bortezomib (13.04%), thalidomide-bortezomib (13.04%), vincristine (13.04%), isoniazide (13.04%), metronidazole (2.2%), vinblastine (2.2%) and sunitinib (2.2%).

Conclusion: The use of the Total Neuropathy Score (TNS) was used to characterize NPCI based on symptoms, clinical and electroneurographic examination data. This work demonstrates the importance of assessing and monitoring patients who are receiving potentially CIPN -providing treatment.

خلاصة:

العنوان: اعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن العلاجات الدوائية: دراسة سلسلة من 46 مريضا

الكاتب: د. سيدريك موسافو

المشرف: أ. نزهة بيروك

الكلمات المفتاحية:

الاعتلال العصبي المحيطي الناجم عن العلاج الكيميائي، مجموع درجات الاعتلال العصبي، مقياس شدة الاعتلال العصبي

مقدمة:

يُعد الاعتلال العصبي المحيطي الناجم عن العلاجات الدوائية التي يُطلق عليها كيميائية السبب أحد الآثار الجانبية الشائعة لبعض الأدوية، ولا سيما مضادات الأورام وبعض المضادات الحيوية.

الأهداف:

- تقييم الخصائص السريرية والكهروفيزيولوجية للاعتلالات العصبية كيميائية السبب
- تحديد أهمية أدوات التقييم المناسبة.

مرضى وطرق:

هذه دراسة رصد مقطعية مستعرضة لـ 46 حالة من الاعتلالات العصبية كيميائية السبب من بين 73 مريضًا تلقوا علاجات محتملة السمية العصبية والذين تم استكشافهم في قسم الفسيولوجيا العصبية السريرية في مستشفى التخصصات بالرباط لمدة سنتين.

شملت الدراسة جميع هؤلاء المرضى بعد تقييم مقياس الاعتلال العصبي الكلي (TNS).

تم أيضًا تقييم مقياس شدة الاعتلال العصبي الناجم عن العلاج الكيميائي لمعايير المصطلحات الشائعة للأحداث الضارة (NCI- v5.0 CTCAE v5.0).

نتائج:

تم تشخيص ستة وأربعين مريضا (63.01%) باعتلالات عصبية كيميائية السبب. متوسط عمرهم 52.4 سنة. لدى معظمهم المايلوما المتعددة (56.5%)، تليها الأورام اللمفاوية (19.6%) والسل (13.04%).

سيطرت الاضطرابات الحسية على العلامات السريرية (63.04%)، يليها إلغاء استجابة منعكس التمديد (58.7%) والعلامات الحركية مع ضعف عضلي قطعي في 30.4%.

كانت نتيجة TNS مرتبطة بشكل إيجابي بنتيجة NCI-CTC AE v5.0. تم أيضا فحص التوصيلات الحسية للأعصاب والتوصيلات الحركية.

تم تشخيص 91.3% من المرضى مع اعتلال الأعصاب الذي يعتمد على طول محور عصبي حساس. في 15.2% من الحالات، كان الاعتلال العصبي شديداً (TNS 18).

لاحظنا 4 حالات (8.7%) من ضعف حركي سائد، بما في ذلك حالتان عولجتا بالفينكريستين وحالتان عولجتا ببورتيزوميب.

كانت الأدوية المتخلفة بترتيب تنازلي: ثاليدومايد (36.9%)، بورتيزوميب (13.04%)، ثاليدومايد بورتيزوميب (13.04%)، فينكريستين (13.04%)، أيزونيازيد (13.04%)، ميترونيدازول (2.2%)، فينبلاستين (2.2%) و سونيتينيب (2.2%).

استنتاج:

تم استخدام مجموع نقاط الاعتلال العصبي (TNS) لتوصيف الاعتلالات العصبية كيميائية السبب بناءً على الأعراض وبيانات الفحص السريري والتصوير العصبي الكهربائي. يوضح هذا العمل أهمية تقييم ومراقبة المرضى الذين يحتمل أن يتلقوا علاج مسبب لهذه الاعتلالات العصبية.