

Neuropathies médicamenteuses : mise à jour récente des données (1996 à 2003)

M.C. ARNÉ-BÈS (*)

RÉSUMÉ : Les neuropathies périphériques induites par les médicaments sont relativement mal connues. Les anti-cancéreux et les agents anti-rétroviraux sont le plus souvent en cause. Ils induisent une polyneuropathie à prédominance sensitive corrélée à la dose et à la durée d'exposition. Dans certains cas, une atteinte du système nerveux autonome est associée. La symptomatologie est parfois incomplètement régressive à l'arrêt du traitement. La possibilité d'une toxicité différée après l'arrêt du traitement doit être connue ainsi que la survenue d'une atteinte plus sévère en cas de neuropathie sous-jacente génétiquement déterminée ou métabolique. Dans les dernières années, des cas de neuropathies parfois sévères ont été rapportés avec des médicaments d'utilisation récente comme le tacrolimus, l'interféron alpha ou les statines dont l'incidence devrait progresser en raison de leur large prescription. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette atteinte sont mal connus, une toxicité mitochondriale est largement évoquée. Aucun traitement préventif n'est actuellement disponible. Plusieurs essais sont en cours visant à apprécier le rôle protecteur des facteurs de croissance, de la glutamine ou d'autres drogues.

Les neuropathies périphériques iatrogènes sont fréquentes et demeurent mal connues. Il s'agit, le plus souvent, de neuropathies sensitives axonales longueur-dépendantes, corrélées à la dose et à la durée d'exposition au traitement. Cette mise au point porte essentiellement sur les publications récentes rapportées dans la littérature depuis 1996.

QUELS SONT LES MÉDICAMENTS D'UTILISATION RÉCENTE RECONNUS POUR LEUR TOXICITÉ VIS-À-VIS DU NERF PÉRIPHÉRIQUE ?

LES CHIMIOTHÉRAPIES ANTI-CANCÉREUSES

Les neuropathies périphériques induites par ce type de traitement sont fréquentes et leur principal facteur limitant. Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. Aucune drogue n'est capable actuellement de prévenir la survenue d'une telle complication.

Vincristine (Oncovin)*

Il s'agit d'un vinca-alcaloïde très largement utilisé dans le traitement des tumeurs solides, certains lymphomes ou leucémie. In vitro, il a

NEUROTOXIC EFFECTS OF MEDICATIONS : AN UPDATE

SUMMARY : Peripheral neuropathy is a common neurotoxic effect of medications. Antineoplastic agents and antiretroviral medications are most often involved: platinum compounds, vinca alkaloids, taxols and nucleoside reverse transcriptase inhibitors. These agents cause a dose-related axonal polyneuropathy. Symptoms are indicative of a predominantly sensory or sensory-motor neuropathy which in some cases is accompanied by dysfunction of autonomic nervous system. Depending on dosage and agent used symptoms resolve completely or not. Neurotoxic effect can appear immediately during or shortly after administration of the drug but sometimes after cessation of chemotherapy. In all cases the neuropathy alters the quality of life. A general predisposition for developing a neuropathy has been observed in nerves previously damaged by diabetes mellitus, alcohol or in inherited neuropathy. Within the past five years, some cases of neuropathy caused by alpha-interferon, statins or tacrolimus have been reported. Although rare, these aetiologies should be considered by physicians and the drugs removed when others causes of neuropathy have been excluded. Few cases of peripheral neuropathy have been recently reported with metronidazole, dapsone, nitrofurantoin or colchicin. Thalidomide induces a dose-dependant sensori-motor length-dependent axonal neuropathy. It should be judiciously used with close neurologic monitorin. Little is known about the mechanisms responsible for the development of neuropathy. Up to now, no drug is available to prevent or cure drug-induced neuropathies.

KEY WORDS : *peripheral neuropathy - metronidazole - thalidomide - antineoplastic agents - antiretroviral medications*

été montré que la Vincristine entraînait un arrêt en métaphase de la division mitotique des cellules par fixation sur la tubuline intra-cellulaire. Ce mécanisme d'action est à l'origine d'une axonopathie distale, par perturbation du transport axonal. Les études en microscopie électronique ont mis en évidence des modifications ultra-structurales dans le cyto-squelette des axones myélinisés et l'accumulation de neuro-filaments au niveau du ganglion rachidien postérieur. La Vincristine induit habituellement une polyneuropathie axonale chronique très douloureuse, dose-dépendante (dose maximale cumulative 30 à 50 mg). Les premiers symptômes sont des paresthésies et des douleurs quadri-distales, d'aggravation progressive. Les réflexes ostéo-tendineux sont précocement abolis. Des crampes et un déficit moteur peuvent survenir à un stade avancé. De rares cas de neuropathie sub-aiguë pouvant en imposer pour un syndrome de Guillain et Barré avec tétraplégie, ont été rapportés (1). Plus d'un tiers des patients développent des signes

(*) Praticien Hospitalier, Unité des Maladies Musculaires et Electrophysiologie, Service de Neurologie Hôpital Rangueil, Toulouse.

d'atteinte du système nerveux autonome avec hypotension orthostatique, constipation, iléus paralytique, atteinte urinaire ou dysérection. Certains patients ont présenté une atteinte des mouvements oculaires et une paralysie des cordes vocales (2). Dans certains cas, le traitement par Vincristine a démasqué une neuropathie génétiquement déterminée sous-jacente type Charcot-Marie-Tooth à l'origine d'une polyneuropathie sévère sub-aiguë (3, 4). Ces rares cas témoignent de l'importance du dépistage d'une neuropathie sous-jacente qu'elle soit héréditaire ou acquise avant l'administration de Vincristine.

La plupart des symptômes sont réversibles après plusieurs mois ou années. Dans certains cas, ils persistent de façon définitive, voire continuent à progresser après arrêt du traitement, ou se manifestent à distance de l'arrêt de celui-ci.

Les dérivés du Platine (Cisplatine - Carboplatine* - Oxaliplatine*)*

ils sont utilisés depuis plus de 30 ans dans le traitement de différentes tumeurs. Il s'agit d'agents alkylants qui induisent des altérations de l'ADN à l'origine de la toxicité pour le nerf périphérique en perturbant le transport axonal. L'accumulation des dérivés du platine au niveau des ganglions rachidiens postérieurs peut expliquer l'atteinte plus fréquente des nerfs sensitifs que moteurs. Les études électrophysiologiques pratiquées sur des neurones exposés au platine ont révélé une diminution d'activité des canaux potassium et calcium voltage-dépendants. Les études histologiques ont confirmé une perte axonale en rapport avec une atrophie des ganglions rachidiens et à un stade avancé, une gliose des cordons postérieurs. Il s'agit donc plus d'une neuronopathie que d'une axonopathie. Les premiers signes apparaissent environ un mois après le début du traitement, corrélés habituellement à la dose cumulative de platine (5, 6). Des doses autour de 400 mg/m² entraînent systématiquement une atteinte nerveuse périphérique. Il s'agit d'une neuropathie à prédominance sensitive avec atteinte préférentielle des grosses fibres le plus souvent de tonalité pénible. A un stade avancé, le patient présente une ataxie proprioceptive. Les crampes sont fréquentes, associées à un signe de Lhermitte. L'électroneuromyographie (ENMG) met en évidence une neuropathie axonale sensitive pure avec atteinte démyélinisante secondaire à un stade tardif. Les nerfs moteurs sont habituellement épargnés. Les signes peuvent dans certains cas débiter après l'arrêt du

traitement et persister pendant plusieurs mois. Cette particularité des neuropathies induites par le platine doit être bien connue, et expliquée au patient. L'accumulation de la drogue et sa persistance au niveau des ganglions rachidiens postérieurs en sont l'explication.

L'Oxaliplatine (Eloxatine)* est le dérivé du platine le plus récent. Il est employé dans le traitement des cancers colo-rectaux. L'activité cytotoxique et anti-tumorale résulte également d'une inter-action avec l'ADN. La toxicité limitante de l'Oxaliplatine est la neuropathie périphérique dose-dépendante. Les troubles sensitifs peuvent survenir très précocement, 30 à 60 minutes après le début de la perfusion, sous la forme de paresthésies aggravées par le froid. Cette neuropathie « précoce » est corrélée avec la durée de perfusion et la dose totale cumulative. Tous les patients recevant plus de 540 mg/m² développent ce type de neuropathie. Les symptômes disparaissent spontanément en quelques jours et sont susceptibles de réapparaître à chaque cure. En dehors de cette éventualité, peut survenir également une neuropathie sensitive distale chez 80 % des patients, totalement résolutive chez seulement la moitié d'entre eux après 6 à 8 mois.

Plusieurs facteurs de croissance ont été étudiés pour tenter de diminuer la toxicité nerveuse périphérique du Cisplatine. Le *nerve growth factor* (NGF) s'avère capable de prévenir l'induction du phénomène d'apoptose et d'entraîner une amélioration de la neuropathie (7).

Les Taxanes (Taxol - Taxotère*)*

Le Paclitaxel et le Docetaxel sont d'utilisation plus récente dans le traitement de nombreuses tumeurs. Le mode d'action fait appel à une désorganisation intra-cellulaire des microtubules en favorisant leur aggrégation. Le mécanisme à l'origine de la toxicité nerveuse n'est pas connu. Quelques patients développent la neuropathie après une seule administration de Taxol, surtout en association avec le Platine. Plus de la moitié des patients traités par une dose supérieure à 250 mg/m² présentent les premiers troubles sensitifs 24 à 72 heures après l'introduction du traitement. Il s'agit d'une neuropathie longueur-dépendante, symétrique, distale, affectant préférentiellement les grosses fibres avec abolition précoce des réflexes ostéo-tendineux. L'atteinte du système nerveux autonome est fréquente, plus rarement une atteinte motrice est constatée (8). Les études électrophysiologiques confirment l'existence d'une neuropathie axonale, y compris chez les

patients asymptomatiques. Les activités spontanées de repos sont fréquentes au niveau des muscles distaux des 4 membres. Dans de rares cas, des tracés de type myogène ont été individualisés chez des patients présentant un déficit proximal associé à des myalgies. La progression de la neuropathie est difficile à prévoir, d'aggravation progressive chez certains, y compris après l'arrêt du traitement, spontanément régressive en une semaine chez d'autres. Les facteurs de risque pour la survenue d'une neuropathie iatrogène sont comme pour les autres produits, la dose cumulée, la dose unique élevée, l'administration rapide du produit, l'exposition antérieure ou simultanée à d'autres chimiothérapies.

Plusieurs traitements ont été proposés en vue de réduire la toxicité vis-à-vis du nerf périphérique. La glutamine diminue les paresthésies et le développement de la neuropathie chez les patients sous Paclitaxel alors qu'il n'est pas observé d'amélioration des vitesses de conduction sensitives (9). Des essais randomisés en double-aveugle contre placebo sont actuellement en cours pour confirmer ce rôle protecteur. Certains facteurs de croissance comme le LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*), qui favorise chez l'animal la repousse nerveuse, s'avèrent également capables de réduire la perte en grosses fibres myélinisées chez le rat exposé au Paclitaxel (10).

Suramine

Il s'agit d'une chimiothérapie expérimentale étudiée au cours des dix dernières années dans le traitement du cancer de la prostate (11, 12). Les premières études cliniques étaient prometteuses avec un taux de réponse de plus de 70 % qui n'a pas été confirmé par les études récentes. Le bénéfice modéré apporté par ce traitement et l'existence d'une neuro-toxicité sévère ont conduit à son quasi abandon tout au moins en France.

LES ANTIRÉTROVIRAUX

Les neuropathies iatrogènes au cours de l'infection par le VIH sont fréquentes et concernent surtout les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (NRTI). Les trois molécules principalement en cause sont la zalcitabine (ddC ou Hivid*), la didanosine (ddI ou Videx*) et la stavudine (d4T ou Zerit*). Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie distale symétrique douloureuse, parfois difficile à distinguer d'une neuropathie liée au VIH (13, 14). Des taux élevés de T4, un mode d'installation rapide, des anomalies électrophysiolo-

giques peu marquées sont plutôt en faveur d'une origine iatrogène. Plus récemment ont été décrits, dans le cadre du traitement par la Stavudine, des tableaux de polyradiculonévrite aiguë avec atteinte respiratoire et acidose lactique. Le risque d'une atteinte du nerf périphérique est corrélé à la dose et aux éventuelles associations thérapeutiques. L'évolution est le plus souvent favorable après l'arrêt du traitement. Un délai de 4 à 8 semaines, voire au-delà, est habituel avant l'amélioration. On peut parfois constater une aggravation transitoire des symptômes après l'arrêt du médicament. Chez deux tiers des patients, l'amélioration après sevrage est partielle ce qui souligne l'importance du diagnostic précoce de ces neuropathies. Les études histologiques chez le rat ont mis en évidence des anomalies au niveau des gaines de myéline avec fragmentation et œdème. Les biopsies nerveuses chez l'homme ont confirmé l'existence d'une dégénérescence axonale avec des mitochondries augmentées de volume.

L'arrêt du traitement doit s'envisager en cas de neuropathie sévère : l'amélioration survenant dans les deux mois après l'interruption, vient confirmer l'origine iatrogène. Si la neuropathie reste modérée sur le plan clinique et électrophysiologique, une simple surveillance est préconisée ainsi qu'un traitement symptomatique. La diminution du traitement à demi dose est envisagée dans certains cas.

Sur le plan physiopathologique, la neuropathie aux analogues nucléosidiques serait la conséquence d'une toxicité mitochondriale par inhibition de la gamma-DNA polymérase, enzyme nécessaire à la réplication de l'ADN mitochondrial (15). Un déficit induit en acétyl-carnitine pourrait également contribuer au développement de la neuropathie par accumulation d'acides gras dans la mitochondrie. Une étude récente n'a néanmoins pas trouvé de corrélation entre la sévérité de la neuropathie et les dosages sériques de carnitine. Des essais cliniques sont en cours pour valider l'intérêt éventuel d'un tel traitement.

TACROLIMUS (PROGRAF*)

Le FK 506 est un immunosuppresseur récent qui a pratiquement remplacé la Ciclosporine après transplantation d'organes. Quelques cas de neuropathies périphériques ont été rapportés dans la littérature, les complications nerveuses centrales étant, de loin, les plus fréquentes au premier rang desquelles la leuco-encéphalopathie. Ayres *et al.* (16) ont rapporté deux patients avec une axonopathie motrice

responsable d'une quadriparésie avec hyporéflexie au huitième jour de l'immunosuppression. L'évolution a été régressive à l'arrêt du traitement. Wilson *et al.* (17) ont rapporté trois patients qui ont développé un tableau de polyradiculonévrite inflammatoire et une réponse favorable au traitement par immunoglobulines. Le mécanisme exact de cette atteinte nerveuse périphérique demeure inconnu.

STATINES

Les statines sont actuellement très largement utilisées tant pour leur effet hypocholestérolémiant qu'à titre de prévention cardiovasculaire. Depuis 1996, une quinzaine de cas de neuropathie induite par les statines a été rapportée. Sept d'entre eux (18) ont fait l'objet d'une étude clinique et électrophysiologique détaillée. Cliniquement, les troubles sensitifs étaient au premier plan et l'ENMG confirmait la neuropathie axonale sensitivo-motrice. Quatre patients n'ont présenté aucune amélioration des troubles après arrêt du traitement. Dans ces cas, la prise de statine avait été longue, en moyenne cinq ans. L'interférence avec la synthèse du cholestérol pourrait contribuer à altérer le fonctionnement de la membrane nerveuse. La responsabilité d'une déficience en ubiquinone par inhibition de la synthèse au niveau mitochondrial a été également évoquée.

Si les atteintes nerveuses périphériques sont encore rares, il faut s'attendre à des cas plus nombreux dans l'avenir en raison de la large prescription des statines et de traitements prolongés. Dans ces conditions, il est légitime d'interrompre un traitement par statine chez les patients présentant une polyneuropathie pour laquelle les étiologies classiques ont été éliminées.

INTERFÉRON ALPHA

La survenue d'une neuropathie périphérique au cours de ce traitement est rare. Ont été décrites des mononeuropathies multiples, des polyneuropathies axonales sensitivomotrices et des atteintes des nerfs crâniens. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette complication ne sont pas connus, mais sont vraisemblablement, en partie, expliqués par les effets immunomodulateurs de cette drogue. Irioka *et al.* (19) en 2001, rapportent un cas de neuropathie sensitive aiguë avec dysautonomie survenue au troisième mois d'un traitement par interféron pour hépatite chronique C chez un homme de 57 ans. Les troubles végétatifs étaient au premier plan avec hypotension orthostatique, iléus paralytique, incontinence et anomalie pupillaire. Les troubles sensitifs distaux

étaient modérés, prédominant sur les grosses fibres. Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis. Un bilan biologique exhaustif n'a retrouvé aucune anomalie significative. L'examen électrophysiologique montrait l'abolition des potentiels sensitifs aux quatre membres en faveur d'une neuropathie. Le traitement associant plasmaphèreses et corticoïdes a entraîné une amélioration progressive.

Bien que l'atteinte nerveuse périphérique soit rare au cours du traitement par interféron, une vigilance particulière est requise chez les patients recevant un traitement à forte dose, d'autant plus que les manifestations peuvent survenir à distance de l'arrêt de celui-ci (20, 21).

DONNÉES ACTUELLES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS ANCIENS CONNUS POUR LEUR TOXICITÉ VIS-À-VIS DU NERF PÉRIPHÉRIQUE

Parmi la longue liste de médicaments pour lesquels une toxicité nerveuse périphérique a été établie, certains ne sont plus du tout concernés par les publications récentes des six dernières années, d'autres en revanche continuent à être mentionnés dans la littérature. Nous avons effectué une recherche *Medline* de 1996 à 2004 portant sur les médicaments réputés neuro-toxiques. Seuls, les médicaments suivants ont été mentionnés :

Disulfirame (Esperal)*

Trois cas seulement sont rapportés en 2002 (22). La rareté de cet effet secondaire est soulignée (une neuropathie par an pour 15.000 patients traités). La neuropathie est d'autant plus sévère que l'exposition au traitement a été prolongée. La plupart des patients présentaient une atteinte sensitivomotrice des membres inférieurs qui tendait à diminuer à l'arrêt de la drogue, mais pouvait persister avec des séquelles. La possibilité d'une sous-estimation de cette complication est discutée, la neuropathie pouvant être mise sur le compte de l'éthylisme. La recommandation est faite d'utiliser des doses moindres que celles préconisées.

Métronidazole (Flagyl)*

Deux cas ont été rapportés en 2000 et 2003 (23). Dans un cas, la neuropathie périphérique survenait chez un patient présentant une cirrhose et une hépatite C et s'associait à une ataxie et à une désorientation. Le deuxième cas concerne une femme de 50 ans présentant une polyneuropathie sensitivomotrice distale, 9

jours après le début d'un traitement à raison de 1200 mg/jour. Les symptômes déficitaires persistaient 20 mois après l'arrêt du traitement. Un travail prospectif visant à étudier la toxicité potentielle du métronidazole chez 17 patients recevant 400 mg par jour, pendant 4 semaines, retrouve chez trois d'entre eux, des signes modérés de neuropathie tels une diminution des réflexes ostéo-tendineux ou de la pallesthésie associée à une réduction de l'amplitude des potentiels sensitifs du nerf sural.

Dapsone (Disulone)*

Utilisé dans le traitement de la lèpre depuis 1950, les indications ont été étendues à des pathologies rhumatismales et dermatologiques présumées auto-immunes et à la prévention de la pneumocystose chez des malades immuno-déprimés (24, 25). Une enquête française de pharmacovigilance a rassemblé 249 observations d'effets indésirables notifiés entre 1983 et 1998. Parmi les 27 observations d'atteinte neuro-psychiatriques, deux seulement étaient en rapport avec une neuropathie axonale.

Nitrofurantoïne (Furadantine)*

Cet anti-bactérien à visée urinaire expose à un risque faible de neuropathie périphérique. En 2001, le système de pharmaco-vigilance australien a fait état de 18 notifications de neuropathie périphérique sous nitrofurantoïne recensées depuis 1978. Dans 15 cas, il s'agissait de sujets âgés pour des doses quotidiennes normales (26). Le délai moyen de survenue a été de 2 à 3 mois de traitement. Les troubles ont parfois été irréversibles malgré l'arrêt du traitement. Le dictionnaire Vidal fait état du risque de neuropathie périphérique favorisé par les traitements prolongés, l'âge avancé et l'insuffisance rénale.

*Colchicine**

La survenue de myopathie associée ou non à une neuropathie induite par la colchicine a été occasionnellement rapportée malgré une large utilisation de cette drogue depuis plus de 200 ans. Les premiers cas décrits remontent à 1987 et de très rares cas ont été rapportés depuis. La plupart d'entre eux concernent des sujets âgés de plus de 80 ans, présentant une insuffisance rénale chronique. Le tableau clinique associe une atteinte musculaire à prédominance proximale des membres inférieurs, une aréflexie et des troubles mineurs de la sensibilité distale. L'histologie met en évidence des anomalies vacuolaires, une accumulation de lysosomes et de vacuoles autophagiques. Le diagnostic doit être évoqué devant une faiblesse des membres inférieurs sur-

venant chez des patients âgés et traités au long cours, d'autant plus qu'il existe une insuffisance rénale ou hépatique. La prudence est donc requise chez les sujets âgés où de faibles doses d'environ 0,5 mg/jour sont recommandées.

*Thalidomide**

Plusieurs publications concernent cette drogue (27, 28). Plus de 30 ans après son retrait du marché, la thalidomide a vu son intérêt resurgir en raison de ses effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs. Elle est, de ce fait, utilisée dans certaines affections dermatologiques et pathologies cancéreuses. La publication la plus récente émane de Chaudhry *et al.* (28). Sept patients recevant de la thalidomide à des doses de 100 à 1200 mg/jour pendant une période de 5 à 16 mois ont été étudiés sur le plan clinique et électrophysiologique. Tous présentaient des paresthésies douloureuses des membres inférieurs en rapport avec une polyneuropathie axonale longueur dépendante sensitivo-motrice. La biopsie du nerf sural, pratiquée chez trois d'entre eux, mettait en évidence une perte des grosses fibres myélinisées. L'intensité des signes cliniques était dose-dépendante. Deux patients seulement ont récupéré sans séquelle après arrêt du traitement, confirmant la sévérité potentielle de cette neuropathie. Une surveillance rigoureuse de ces patients, clinique et électrophysiologique, est donc indiquée en vue de la détection précoce d'une éventuelle atteinte nerveuse périphérique.

En revanche, aucune donnée récente n'a été rapportée dans la littérature depuis 1996 en ce qui concerne des médicaments anciens réputés neuro-toxiques tels l'isoniazide, la phénytoïne, les sels d'or, la pyridoxine, l'amiodarone, le perhexiline, l'almitrine...

CONCLUSION

Les neuropathies iatrogènes demeurent souvent méconnues alors que le diagnostic doit être évoqué précocement pour espérer la réversibilité des troubles. Les médicaments les plus souvent responsables demeurent les chimiothérapies anti-cancéreuses et les inhibiteurs de la transcriptase inverse (29). Dans ces cas, il faut savoir tolérer un certain degré d'atteinte nerveuse périphérique compte tenu du caractère indispensable du traitement, différencier les neuropathies iatrogènes de celles liées à la maladie, enfin diminuer, voire arrêter le traitement devant une atteinte sévère avec une répercussion importante sur la qualité de vie.

Il faut, par ailleurs, repérer avant l'introduction de médicaments potentiellement neuro-

toxiques, les patients qui ont un risque accru d'une toxicité iatrogène en raison de facteurs génétiques (CMT) ou d'une neuropathie sous-jacente (diabète, alcool). Cela pose le problème de la réalisation systématique d'un examen électrophysiologique avant tout traitement de ce type et le développement d'échelles validées (30) dans la surveillance clinique au long cours de ces patients (*Guide lines*).

La prévention de ces effets secondaires reste difficile, d'autant plus que les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. Les données histologiques sont en faveur d'une toxicité mitochondriale prédominante, mais une modification de l'excitabilité de la membrane nerveuse est également probable. Des essais thérapeutiques sont en cours pour valider l'utilité de divers facteurs de croissance ou d'autres drogues, telle la glutamine, dans la prévention de ces effets secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

- Bakshi N, Maselli RA, Gospe SM Jr, et al. — Fulminant demyelinating neuropathy mimicking cerebral death. *Muscle nerve*, 1997, **20**, 1595-1597.
- Burns BV, Schotton JC. — Vocal fold palsy following vinca alkaloid treatment. *J Laryngol Otol*, 1998, **112** (5), 485-487.
- Graf WD, Chance PF, Lensch MW, et al. — Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer*, 1996, **77**, 1356-1362.
- Hildebrandt G, Holler E, Woenkhaus M, et al. — Acute deterioration of Charcot-Marie-Tooth disease 1A (CMT 1A) following 2 mg of vincristine chemotherapy. *Ann Oncol*, 2000, **11**, 743-747.
- Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, et al. — Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy : clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol*, 1994, **35**, 304-311.
- Peltier AC, Russell JW. — Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 2002, **15**, 633-638.
- Apfel SC. — Neurotrophic factors in the treatment of neurotoxicity : an overview. *Neurotoxicology*, 1996, **17**, 839-844.
- New PZ, Jackson CE, Rinaldi D, et al. — Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere). *Neurology*, 1996, **46**, 108-111.
- Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D, et al. — Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin Cancer Res*, 2001, **7**, 1192-1197.
- Kilpatrick TJ, Phan S, Reardon K, et al. — Leukaemia inhibitory factor abrogates Paclitaxel-induced axonal atrophy in the Wistar rat. *Brain Res*, 2001, **911**, 163-167.
- Chaudhry V, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, et al. — A prospective study of suramin-induced peripheral neuropathy. *Brain*, 1996, **119**, 2039-2052.
- Soliven B, Dhand UK, Kobayashi K, et al. — Evaluation of neuropathy in patients on suramin treatment. *Muscle Nerve*, 1997, **20**, 83-91.
- Carr A, Cooper DA. — Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000, **356**, 1423-1430.
- Moyle G. — Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues. *Drug Saf*, 2000, **23**, 467-481.
- Dalakas MC, Semino-Mora C, Leon-Monzon M. — Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2'3'-dideoxycytidine (ddC). *Lab Invest*, 2001, **81**, 1537-1544.
- Ayres RC, Dousset B, Wixon S, et al. — Peripheral neurotoxicity with tacrolimus. *Lancet*, 1994, **343**, 862-863.
- Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, et al. — Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve*, 1994, **17**, 528-532.
- Jeppesen U, Gaist D, Smith T, et al. — Statins and peripheral neuropathy. *Euro J Clin Pharmacol*, 1999, **54**, 835-838.
- Irioka T, Yamada M, Yamawaki M, et al. — Acute autonomic and sensory neuropathy after interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, **70**, 408-410.
- Tellez-Zenteno JF, Negrete-Pulido O, Nunez M, et al. — Peripheral neuropathy during a second cycle of treatment with high doses of interferon-alpha in a patient with hepatitis C, and a review of the literature. *Rev Neurol*, 2002, **35** (7), 644-646.
- Quattrini A, Comi G, Nemni R, et al. — Axonal neuropathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C : HLA-DR immunoreactivity in Schwann cells. *Acta Neuropathol*, 1997, **94**, 504-508.
- Dano P, Tamman D, Brosset C, et al. — Peripheral neuropathies caused by disulfiram. *Rev Neurol (Paris)*, 1996, **152** (4), 294-295.
- Kapoor K, Chandra M, Nag D, et al. — Evaluation of metronidazole toxicity : a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1999, **19** (3), 83-88.
- Mery L, Dega H, Prost C, et al. — Dapsone-induced sensory peripheral neuropathy. *Ann Dermatol Venerol*, 2003, **130** (4), 447-449.
- Benedetti-Bardet C, Guy C, Boudignat O, et al. — Effets indésirables de la Disulone : résultats de l'enquête française de pharmacovigilance. *Thérapie*, 2001, **56**, 295-299.
- Spring PJ, Sharpe DM, Hayes MW. — Nitrofurantoin and peripheral neuropathy : a forgotten problem ? *Med J Aust*, 2001, **174**, 153-154.
- Calabrese L, Fleischer AB. — Thalidomide : current and potential clinical applications. *Am J Med*, 2000, **108**, 487-495.
- Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, et al. — Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology*, 2003, **60**, 337-340.
- Quasthoff S, Hartung HP. — Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol*, 2002, **249**, 9-17.
- Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, et al. — Total Neuropathy score : validation and reliability study. *Neurology*, 1999, **53**, 1660-1664.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur M.C. Arné-Bès, Service de Neurologie, Hôpital de Rangueil 1, avenue Jean Poulhès TSA 50032 F, 31059 Toulouse cédex 9, tél. : +33 (0)5 61322676, fax : +33 (0)5 61322148, e-mail : arne-bes.mc@chu-toulouse.fr