

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

GRENOBLE ALPES

Date 02.05.2019

Complications neurologiques de l'immunothérapie anticancéreuse

Dr Martial Mallaret

Neurologue

Centre de compétences des maladies
neuro musculaires rares



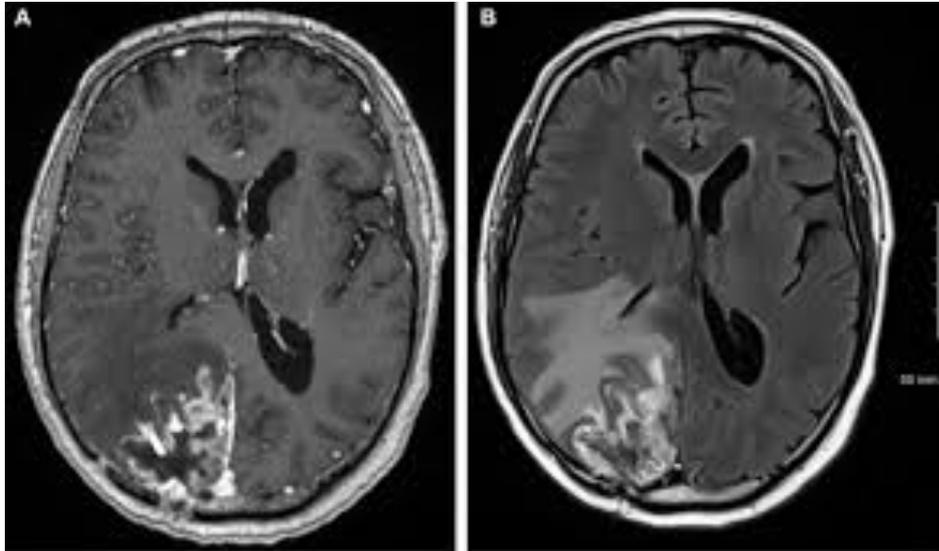
Symptômes neurologiques de cause multiples chez le patient cancéreux

- Métastases
 - infiltration cérébrale ou médullaire
 - Méningite carcinomateuse
 - infiltration radiculaire ou tronculaire
- Chimiothérapie
- Atteinte radique
- Infections opportunistes
- Compression médullaire
- Syndrome neurologique paranéoplasique
- AVC (thrombophilie)

Complications neurologiques de la radiothérapie : ce qui est connu

- Atteintes du système nerveux périphérique
 - Plexopathie radique
- Atteintes du système nerveux central
 - Radionécrose
 - Encéphalopathie/troubles cognitifs
 - Myélite radique
 - Sténose artérielle post radique/AVC

Complications radiques



T1 Gado

Flair

Radionécrose cérébrale
post radique



Sténose carotidienne
post radique

Complications neurologiques des chimiothérapies: ce qui est connu



- Atteintes du système nerveux périphérique
 - Neuropathies axonales +++
 - Rares descriptions de neuropathies démyélinisantes sous Bortézomib
- Atteintes du système nerveux central
 - Encéphalopathie
 - Leucodystrophie
 - Epilepsie

Une nouvelle voie thérapeutique: Immunothérapie ou Immune Checkpoint inhibitors ICI



- anti CTLA-4

Indications

- Mélanome métastatique

....

- anti PD-1

Indications :

- Mélanome métastatique
- Cancer ORL
- Cancer pulmonaire non à petites cellules
- Cancer rénal
- Lymphome hodgkinien

Atezolizumab, avelumab, durvalumab

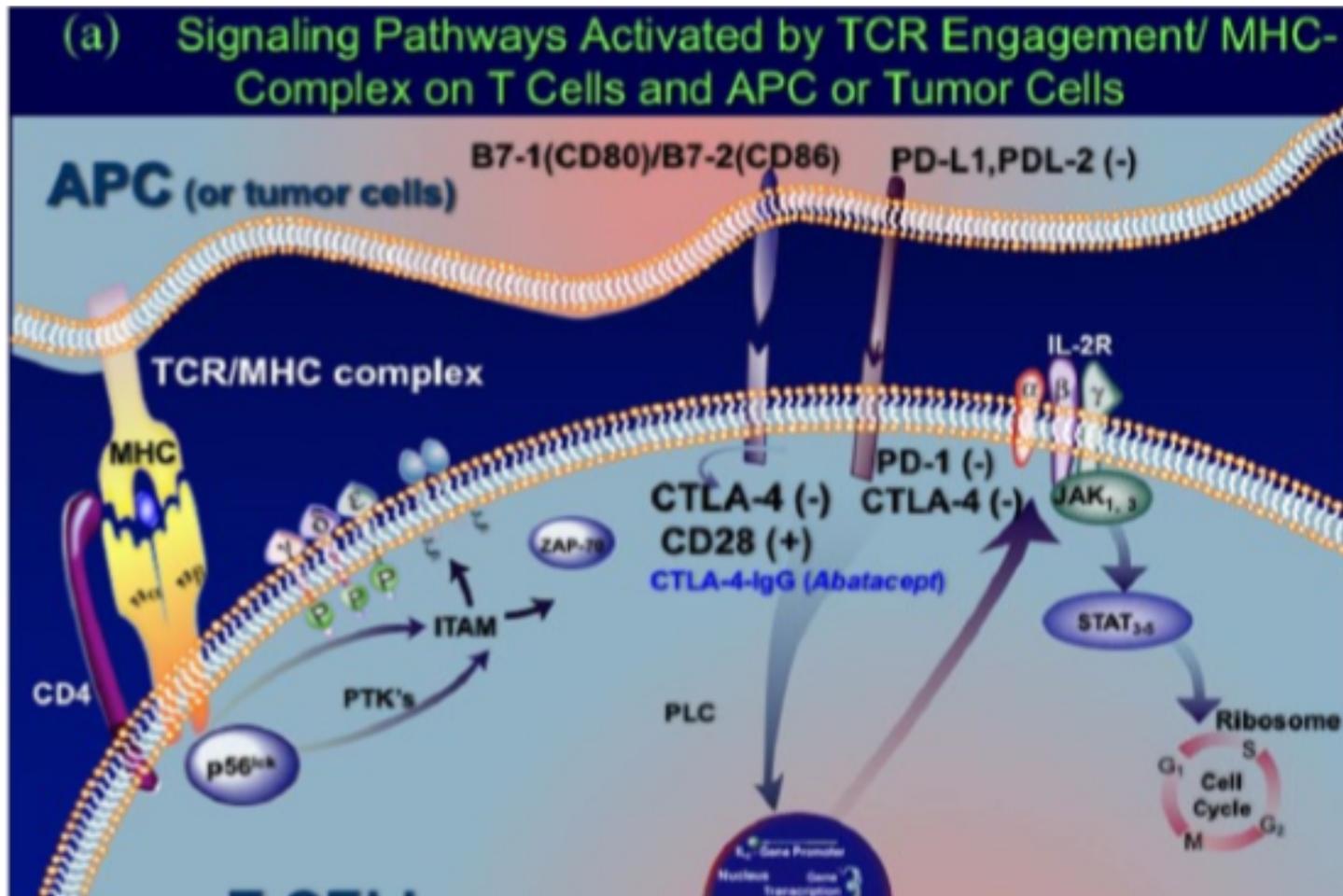
- anti PD-L1

Indications :

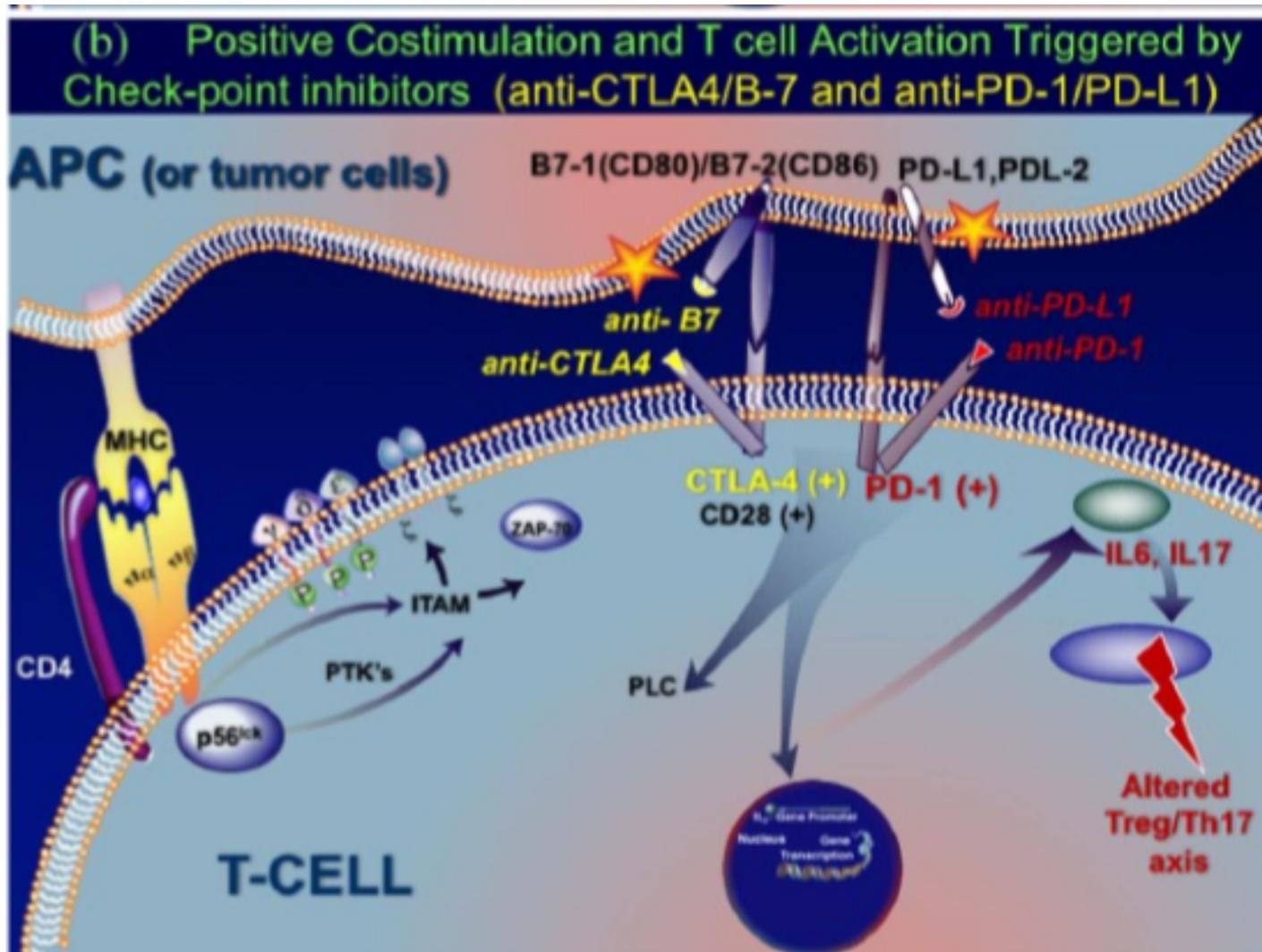
- Cancer pulmonaire non à petites cellules
- Cancer urothélial

Situation « physiologique »

- Rôle de modulation de la réponse immune :
Tolérance du soi



Après immunothérapie



Mode d'action

- Hyper activation des lymphocytes T secondaire à l'immunothérapie.
- Réponse spécifique dirigée contre les antigènes tumoraux aboutissant à l'effet anti tumoral et aussi les effets secondaires sur les tissus normaux "on target toxicity"
- Libération de néoantigènes, d'antigènes tumoraux et d'auto antigènes par la lyse cellulaire induite par les LT CD8 cytotoxiques : "Epitope spreading"

Mode d'action

- Réduction de la tolérance immunitaire, inhibition des LT régulateurs : hyperactivation prédominante des LTh1 et Th17
- augmentation IFN γ et IL17
- Responsable des "off-target" toxicities.

Complications

1) systémiques

2) neurologiques

-centrales

-périphériques

aggravation d'une maladie neurologique
auto-immune

mortalité après immunothérapie anticancéreuse 1%

- Anti CTLA4
Colite 70%
- Anti PD-1/PD-L1
Pneumopathie 35%
Hépatite 22%
Neuro. 15%
- Anti PD-1+CTLA4
Colite
Myocardite

Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. Wang DY et al. JAMA Oncol. 2018 Dec 1;4(12):1721-1728.

- Colite
- Hépatite
- Pneumopathie
- Atteinte endocrinienne : hypothyroïdie, diabète de type 1, hypophysite
- Rétinopathie, uvéite, iritis
- Arthrite et autres pathologies musculo-tendineuses

Légère à modérée - grade 1 et 2

- Céphalées
- Vertiges
- Paresthésies
- Neuropathie des petites fibres

Sévère - grade 3 et 4

- Myopathies inflammatoires
- Myasthénie
- Vascularite
- Neuropathies démyélinisantes
- Méningite aseptique
- Encéphalite auto immune
- Sclérose en plaques

Aggravation d'une maladie neurologique auto-immune préexistante

- Myasthénie
- Sclérose en plaques

- La plupart des études ont exclu les patients avec « maladie auto-immune active »

Myosite

- Déficit moteur des ceintures et du cou
- Dyspnée
- Association possible avec myocardite, myasthénie
- élévation isolée des CPK



Poussées de sclérose en plaques sous immunothérapie

- Cas rares de poussée de sclérose en plaques après immunothérapie
- 8 cas décrits dont 2 décès

Multiple sclerosis outcomes after cancer immunotherapy. Garcia CR, Jayswal R, Adams V, Anthony LB, Villano JL. Clin Transl Oncol. 2019 Feb 20.

Diagnostic

Exemple

- Introduction de Nivolumab chez un patient de 65 ans suivi pour un cancer ORL métastatique échappant à la chimiothérapie
- Paresthésies ascendants des 4 membres, marche ataxique,
- ENMG : neuropathie démyélinisante
- Evocateur d'un syndrome de Guillain Barré



Immunoglobulines IV et arrêt du Nivolumab

Traitement des complications neurologiques de l'immunothérapie anticancéreuse

- Identification rapide
- Précocité de la prise en charge
- Corticothérapie orale voire IV
- Immunoglobulines IV-plasmaphérèses

- Arrêt du traitement à discuter au cas par cas selon :
 - Pronostic du cancer
 - Sévérité de l'atteinte neurologique

Complications neurologiques des chimiothérapies: ce qui est connu

- Atteintes du système nerveux périphérique
 - Neuropathies axonales +++
 - Rares descriptions de neuropathies démyélinisantes sous Bortézomib
 - Neuropathies démyélinisantes, myosites, myasthénie
- Atteintes du système nerveux central
 - Encéphalopathie
 - Leucodystrophie
 - Epilepsie
 - SEP, myélite, encéphalite

Conclusion : immunothérapie anticancéreuse

- Traitements émergents efficaces dans de nombreux sous types de cancers
- Effets indésirables de mécanisme original
- Importance du signalement des effets indésirables
 - Reconnaissance par généraliste ou oncologue
 - Caractérisation par spécialiste d'organe
 - Signalement en pharmacovigilance

Conclusion : immunothérapie anticancéreuse

- Intérêt d'une évaluation neurologique clinique et ENMG préalable? Surveillance des CPK?
- Surveillance accrue des patients porteurs de pathologie auto immunes.

Conclusion : immunothérapie anticancéreuse

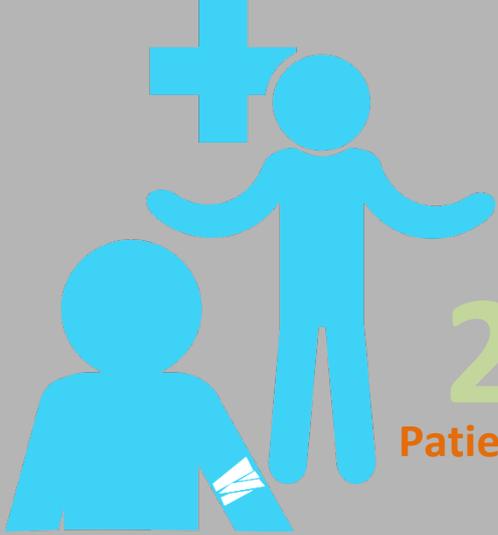
- De nouvelles choses à découvrir....



Bibliographie

- Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer NEJM nov 2018. Luis Paz-Ares et al.

UN JOUR AU CHU



2 678
Patients accueillis



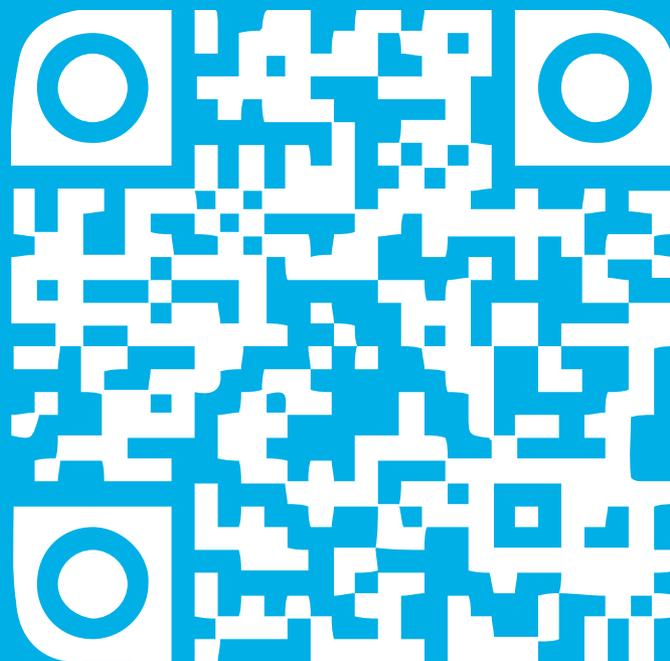
Passages aux urgences



Repas servis



Tonnes de linge traité



www.chu-grenoble.fr



04 76 76 75 75

CHU Grenoble Alpes, Bd de la Chantourne, 38700 La Tronche