

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-137

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

(SPECIALITE : NEUROLOGIE)

par

Lucie DE CLERCK

Née le 18/07/1990 à Sens

---

Présentée et soutenue publiquement le 24/09/2019

---

**COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES IMMUNE CHECKPOINT INHIBITEURS**

---

Président : Monsieur le Professeur David Laplaud

Directeur de thèse : Madame le Docteur Armelle Magot

## REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier Mr le Pr David Laplaud d'avoir accepté de présider et de faire partie de mon jury. Je le remercie pour ses connaissances transmises durant ces quatre années d'internat.

Mes remerciements sincères à Mr le Pr Yann Péréon, pour son enseignement et sa disponibilité. Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury.

Je tiens également à remercier Mr le Pr Jaafar Bennouna d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Un grand merci au Dr Armelle Magot, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir proposé ce projet. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour sa disponibilité, le temps qu'elle m'a accordé et les conseils précieux qu'elle m'a délivrés.

Je tiens à remercier chaleureusement l'ensemble des neurologues de Nantes pour leur enseignement durant ces années.

Un énorme merci à tous mes co-internes, sans qui mon internat ne se serait pas aussi bien passé.

Enfin, je tiens à remercier profondément mes proches, amis et famille pour leur soutien durant ces années.

# SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES :	5
LISTE DES TABLEAUX :	5
LISTE DES ILLUSTRATIONS :	5
SCHEMA :	5
ABREVIATIONS :	6
I. Introduction	7
A. Place du système immunitaire dans l'organisme	7
1. Rappels concernant le système immunitaire	7
2. Différenciation, maturation et activation des lymphocytes	8
- Lymphocytes B	8
- Lymphocytes T	9
3. Les points de contrôle du système immunitaire, également appelés « immune checkpoints »	10
- Le récepteur CTLA4	11
- Le récepteur PD1	11
4. Immunologie et oncologie	12
B. Immunothérapie et oncologie	14
1. Histoire de l'immunothérapie	14
2. Les « immune checkpoint inhibiteurs »	15
C. Les toxicités des « immune checkpoint inhibiteurs »	17
1. Généralités sur les effets secondaires des « immune checkpoint inhibiteurs »	17
2. Effets secondaires neurologiques	17
a. Neuropathies périphériques	18
b. Myosites	19
c. Atteinte de la jonction neuromusculaire	20
d. Encéphalites	21
e. Autres complications neurologiques plus rares	22
f. Association de plusieurs toxicités	22
g. Management des toxicités neurologiques	23
3. Problématiques rencontrées et objectifs de l'étude	23
III. Résultats	26

A. Encéphalites .....	27
1. Données générales .....	27
2. Symptomatologie.....	28
3. Examens paracliniques .....	28
4. Prise en charge .....	29
B. Neuropathies périphériques.....	30
1. Données générales .....	30
2. Symptomatologie .....	31
3. Examens paracliniques .....	31
4. Prise en charge .....	32
C. Atteinte de la jonction neuro-musculaire.....	33
D. Autres atteintes neurologiques .....	33
1. Atteinte vasculaire.....	33
2. Atteinte neurologique non étiquetée.....	34
E. Cas de la patiente ayant développé plusieurs atteintes neurologiques.....	35
IV. Discussion : .....	37
V. Conclusion : .....	45
ANNEXES : .....	47
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	57

## **LISTE DES FIGURES :**

Figure 1. Organes lymphoïdes primaires et secondaires.....	8
Figure 2. Activation des lymphocytes (ici CD4) .....	10
Figure 3. Mécanisme d'action des récepteurs CTLA4 et PD1 .....	12
Figure 4. Mécanismes d'expression de PDL1 par les cellules tumorales .....	13
Figure 5. Mécanisme d'action des anti CTLA, anti PD1 et anti PDL1 .....	15
Figure 6. Les différents points de contrôle du système immunitaire .....	16

## **LISTE DES TABLEAUX :**

Tableau 1. Données démographiques de l'ensemble des patients .....	47
Tableau 2. Caractéristiques des patients ayant développé une encéphalite .....	49
Tableau 3. Symptomatologie présentée par les patients ayant déclaré une encéphalite .....	49
Tableau 4. Résultats de la ponction lombaire chez les patients ayant présenté une encéphalite .....	50
Tableau 5. Caractéristiques des patients ayant présenté une neuropathie .....	51
Tableau 6. Symptômes des patients ayant développé une neuropathie .....	51
Tableau 7. Caractéristiques des neuropathies présentées par les patients.....	52
Tableau 8. Bilan paraclinique réalisé chez les patients ayant présenté une neuropathie.....	53

## **LISTE DES ILLUSTRATIONS :**

Illustration 1. IRM (séquences T1 + gadolinium) du patient n° 1 .....	54
Illustration 2. IRM (séquences FLAIR) du patient n°4 .....	54
Illustration 3. IRM de la lésion mésencéphalique (patient n° 20) .....	55

## **SCHEMA :**

Schéma 1. Chronologie de l'instauration des ICIs chez les patients 9, 10, 11, 19....	56
--	----

## **ABREVIATIONS :**

**AVC:** Accident vasculaire cérébral

**BCR:** B-Cell Receptor

**CHU :** Centre hospitalo-universitaire

**CMH :** Complexe majeur d'histocompatibilité

**CASPR 2 :** Contactin-associated protein 2

**CPA :** Cellule présentatrice d'antigène

**CPK :** Créatine phosphokinase

**CTLA-4 :** Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4

**EEG :** Electroencéphalogramme

**ENMG :** Electroneuromyogramme

**FLAIR :** Fluid-attenuated inversion recovery

**ICI:** Immune checkpoint inhibiteur

**IFN $\gamma$  :** Interféron gamma

**IL -2 :** Interleukine 2

**LCR :** Liquide céphalo-rachidien

**IRM :** Imagerie par résonance magnétique

**MALT :** mucosae associated lymphoid tissue

**NMDA :** acide N-méthyl-D-aspartique

**PD-1 :** Programmed-cell Death -1

**PD-L1/ PD-L2 :** Programmed death-ligand 1/2

**PRES :** Posterior reversible encephalopathy syndrome

**Rach :** Récepteur de l'acétylcholine

**SEP :** Sclérose en plaque

**TCR :** T-Cell Receptor

**VNI :** Ventilation non invasive

# I. Introduction

## A. Place du système immunitaire dans l'organisme

### 1. Rappels concernant le système immunitaire

Le système immunitaire désigne l'ensemble des mécanismes de défense d'un organisme vivant contre les agressions internes ou les agents étrangers. L'organisme dispose de deux systèmes de défense : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.

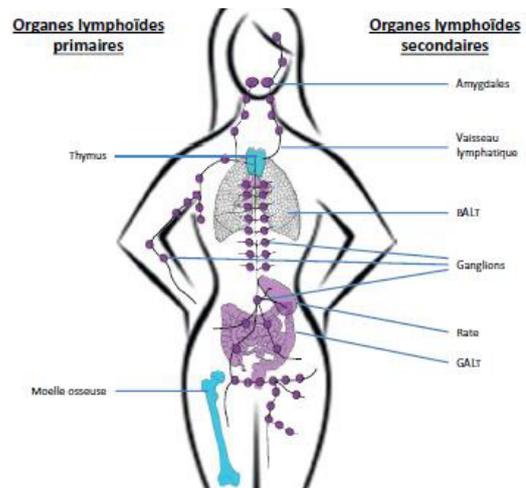
La réponse immunitaire innée correspond à la première défense mise en place par l'organisme suite à une agression. Elle permet une réponse immédiate et joue également un rôle dans la mise en place de la réponse adaptative. Elle n'est pas spécifique et n'a aucune fonction de mémoire. Elle est induite par un « signal danger » émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi et des molécules du « non-soi ».

La réponse immunitaire adaptative est plus tardive et spécifique, contrairement à la réponse immunitaire innée. Ses acteurs sont les lymphocytes B et T qui sont respectivement responsables de la réponse humorale et cellulaire.

Le système immunitaire a un rôle dans la prévention et la suppression des infections mais également dans la lutte contre la prolifération tumorale. Il est constitué d'un ensemble de tissus et d'organes dits lymphoïdes, reliés entre eux via la circulation sanguine et lymphatique. On distingue les organes lymphoïdes primaires et secondaires. (*Figure 1*)

Les organes lymphoïdes primaires sont composés de la moelle osseuse et du thymus. Ils ont un rôle dans la production et la maturation des lymphocytes. Les lymphocytes B sont produits dans la moelle osseuse tandis que les lymphocytes T sont générés par le thymus. Une fois matures, les lymphocytes vont quitter les organes lymphoïdes primaires pour rejoindre la circulation et les organes lymphoïdes secondaires où ils pourront être en contact avec leur antigène et s'activer. Les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration et d'activation des lymphocytes, où la réponse immunitaire adaptative pourra se développer.

Figure 1. Organes lymphoïdes primaires et secondaires



D'après « Immunologie fondamentale et immunopathologie » Elsevier Masson

BALT : Bronchus associated lymphoid tissue  
GALT : Gut associated lymphoid tissue

Ils sont composés des ganglions lymphatiques, de la rate ainsi que des organes lymphoïdes muqueux regroupés sous le nom de MALT (mucosae associated lymphoid tissue) et comprenant notamment les amygdales et le tissu lymphoïde bronchique et digestif.

## 2. Différenciation, maturation et activation des lymphocytes

### - Lymphocytes B

La première étape de différenciation et de maturation des lymphocytes B a lieu au sein de la moelle osseuse où ils vont acquérir une immunoglobuline spécifique jouant un rôle de récepteur (le récepteur BCR). Ils vont quitter la moelle osseuse et se diriger dans la circulation générale où, une fois en contact avec leur antigène spécifique, ils seront activés en plasmocytes sécréteurs d'anticorps ou lymphocytes B mémoires. Les lymphocytes B peuvent également jouer le rôle de cellule présentatrice d'antigènes aux lymphocytes T. Il existe ainsi une coopération entre lymphocytes B et T.

## - Lymphocytes T

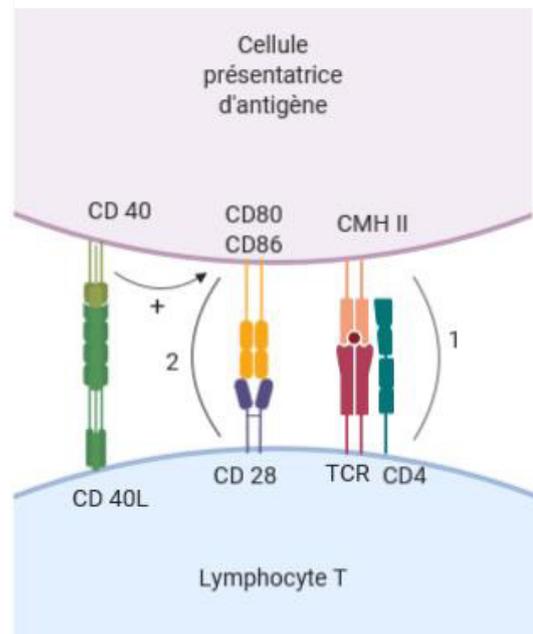
Certains précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse vont pénétrer dans le thymus où ils vont se différencier en thymocytes puis lymphocytes T CD4 ou CD8. Tout comme les lymphocytes B, ils sont pourvus d'un récepteur de surface spécifique, le TCR qui est associé à un module de transduction du signal appelé CD3. Les thymocytes vont subir différentes étapes de maturation en acquérant des récepteurs de surface. Au début, ils seront doubles négatifs (CD4- et CD8-) puis doubles positifs (CD4+ et CD8+) puis simples positifs en exprimant soit CD4, soit CD8.

Au sein du thymus, ils vont subir une double sélection, positive et négative. Les cellules des régions médullaires et corticales du thymus vont présenter des antigènes du « soi » aux thymocytes. En fonction de l'avidité du TCR pour ces antigènes, les thymocytes pourront être éliminés ou non. Si le TCR ne reconnaît pas les antigènes du « soi », les thymocytes ne pourront reconnaître et travailler avec les cellules de l'hôte. Ils ne recevront plus de signaux de survie et mourront (sélection positive). Au contraire, en cas de trop forte avidité, le risque est le développement de phénomènes auto-immuns, les thymocytes seront alors éliminés par apoptose (sélection négative).

Une fois matures, les lymphocytes T vont quitter le thymus et se diriger vers les organes lymphoïdes secondaires où ils vont pouvoir rencontrer l'antigène complémentaire de leur TCR et être activés. Celui-ci ne pourra leur être présenté que via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrice d'antigènes (CPA). Le TCR des lymphocytes T CD8 reconnaîtra les antigènes présentés par le CMH de classe I et celui des lymphocytes T CD4 le CMH de classe II.

La liaison entre le TCR et son antigène déclenche le premier signal d'activation et crée une synapse immunologique. La molécule CD 28, située à proximité du TCR possède un rôle de co-stimulation. Elle se lie aux récepteurs CD 80 et CD 86 (également appelés B7-1 et B7-2), exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes, ce qui déclenche un second signal dit de « co-stimulation » activant des voies de signalisation intracellulaires et permettant la production de cytokines nécessaires à la prolifération des lymphocytes T. Un autre récepteur (CD40-ligand) présent à la surface des lymphocytes T joue un rôle de boucle

Figure 2. Activation des lymphocytes (ici CD4)



1. 1<sup>er</sup> signal d'activation
2. 2<sup>ème</sup> signal de « co-stimulation »

positive d'activation en se liant à la cellule présentatrice d'antigène et en augmentant l'expression de CD80 et CD 86, renforçant donc le signal. (Figure 2)

Afin d'éviter une prolifération incontrôlée de lymphocytes T, le système immunitaire possède un rétrocontrôle négatif faisant intervenir des molécules appelées « immune checkpoints ».

### 3. Les points de contrôle du système immunitaire, également appelés « immune checkpoints »

Il existe au sein du système immunitaire des points de contrôle appelés « immune checkpoints » dont le rôle est de réguler l'activation du système immunitaire. Il s'agit de récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires qui peuvent être co-activateurs ou co-inhibiteurs. Les premiers ont un rôle de renforcement de l'activation de la réponse immunitaire, contrairement aux seconds qui ont un rôle d'inhibition de cette réponse. Il existe un équilibre entre les différents signaux activateurs et inhibiteurs qui permet une réponse adaptée du système immunitaire. Ces points de contrôle permettent de renforcer l'activation des cellules de l'immunité en cas d'agression mais également d'éviter une réponse excessive de l'organisme qui

pourrait occasionner des dégâts tissulaires. Ils jouent aussi un rôle fondamental dans la prévention du risque d'auto-immunité. (1-3)

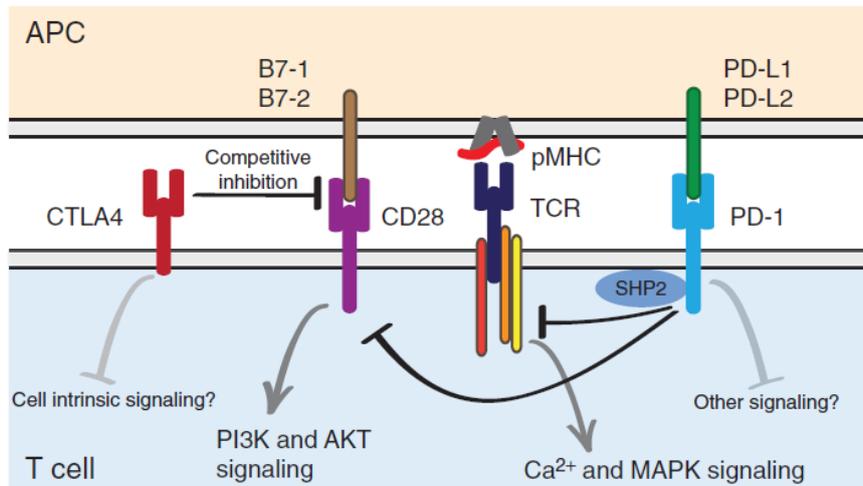
#### - Le récepteur CTLA4

CTLA 4 est un récepteur co-inhibiteur présent à la surface de toutes les cellules T. Il se fixe aux mêmes ligands CD 80 et CD86 (également appelés B7-1 et B7-2) que le récepteur CD28 avec lequel il entre en compétition et dont le rôle est l'activation de lymphocytes T lors de la liaison entre le TCR et son antigène. De manière physiologique, Il existe un rétrocontrôle négatif tardif de l'activation et la prolifération lymphocytaire qui passe par le récepteur CTLA4. A l'état basal, celui-ci se trouve au sein de vésicules intracellulaires et va migrer à la surface du lymphocyte T lors de son activation. Il a une plus forte affinité pour CD80 et CD86 que le récepteur CD28 et sa liaison va entraîner une régulation négative des cellules T en inhibant l'activation lymphocytaire. C'est un régulateur précoce de l'activation des lymphocytes T et son activation a principalement lieu au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Il joue un rôle fondamental dans la prévention de l'auto-immunité. (1-3) (*Figure 3*)

#### - Le récepteur PD1

PD1 est également un récepteur de surface co-inhibiteur, présent sur les lymphocytes T mais également sur les lymphocytes B activés. Ses ligands PDL1 et PDL2 sont exprimés par de nombreuses cellules y compris au niveau des tissus non lymphoïdes. PDL1 peut être exprimé en réponse à certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), notamment en périphérie pour éviter les dommages cellulaires liés à l'inflammation. Son action est donc plus tardive dans le processus d'activation des lymphocytes et a essentiellement lieu en périphérie lors du contact entre le lymphocyte et l'agent étranger. Lorsqu'il se fixe à ses ligands, PD1 va entraîner une régulation négative de l'activation des lymphocytes T par la tyrosine phosphatase SHP2 qui va agir directement sur le TCR via un phénomène de déphosphorylation. La cascade d'activation de la voie PD1/PDL1-2 joue donc un rôle direct sur le TCR, contrairement à la voie de CTLA4. Des études plus récentes (2) ont montré que SHP2 pourrait également avoir une action de déphosphorylation sur CD28 ce qui signifierait des mécanismes moléculaires de régulation négative des lymphocytes T communs entre PD1 et CTLA4. (1-3) (*Figure 3*).

Figure 3. Mécanisme d'action des récepteurs CTLA4 et PD1



D'après « *Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy* », Wei et al 2018

APC : Cellule présentatrice d'antigène, T Cell : Lymphocyte T

#### 4. Immunologie et oncologie

Les cellules tumorales sont des cellules de l'organisme modifiées et transformées suite à une altération de leur génome. Elles ont un fort potentiel de prolifération et en cas d'incapacité de l'organisme à les éliminer peuvent se développer en tumeurs.

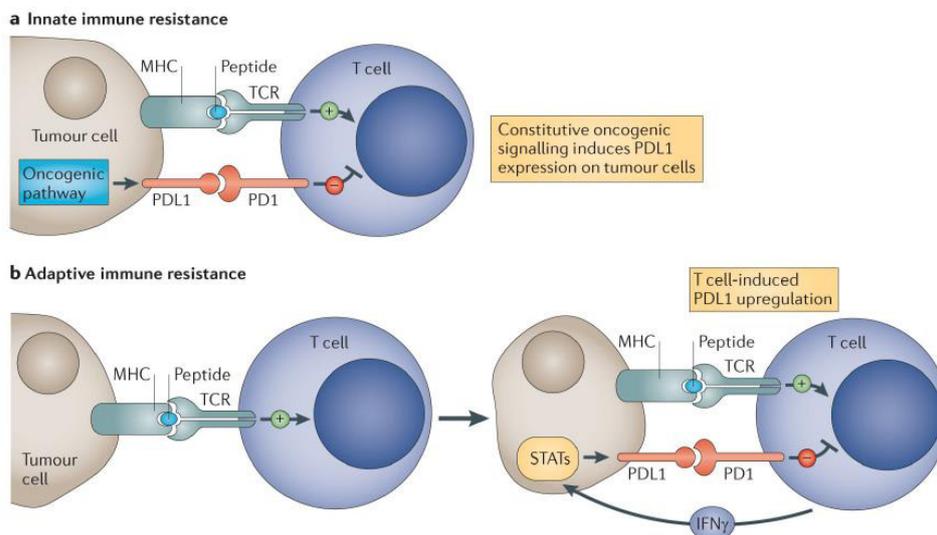
La meilleure compréhension du système immunitaire a permis de mieux appréhender son rôle dans le développement des phénomènes tumoraux. Au début du XXème siècle, Ehrlich propose le concept d'immunosurveillance, repris par la suite par Burnett et Thomas, selon lequel le système immunitaire aurait un rôle dans la reconnaissance et l'élimination des cellules tumorales. Un cancer ne se développe qu'à partir du moment où le système immunitaire est dépassé (4).

Robert Schreiber a ensuite observé dans ses travaux, la présence d'un développement spontané de tumeurs chez des souris immunodéficientes. Il a également constaté que le transfert de ces cellules anormales chez des souris immunocompétentes n'entraînait pas systématiquement de croissance tumorale. Il a alors repris le modèle d'immunosélection au sein d'un concept plus approfondi : l'immunoédition. Trois étapes successives permettent d'expliquer le développement d'un processus tumoral au sein de l'organisme. La première étape dite d'élimination est celle de la destruction des cellules tumorales par le système immunitaire. Puis suite à des phénomènes adaptatifs, les cellules anormales vont réussir à trouver un

équilibre avec les cellules de l'hôte, il s'agit de la phase d'équilibre. Dans un troisième temps, les cellules tumorales vont créer des mécanismes de défense contre le système immunitaire et lui échapper. Il s'agit de la phase d'échappement qui conduit à la prolifération tumorale (4).

Les cellules tumorales vont réussir à déjouer le système immunitaire par plusieurs mécanismes. Elles vont développer la capacité de perdre ou modifier certaines molécules nécessaires pour leur reconnaissance par le système immunitaire. Ces modifications, responsables d'une résistance au système immunitaire sont la conséquence à la fois de mutations génétiques au sein de la tumeur (résistance innée) mais également de la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interféron  $\gamma$ , par le système immunitaire qui vont modifier l'environnement tumoral (résistance adaptative). Les cellules tumorales vont pouvoir par exemple exprimer PDL1 et utiliser la voie PD1/PDL1 pour échapper au système immunitaire (1) (Figure 4). On peut ainsi dire que le système immunitaire va exercer une certaine pression de sélection en sélectionnant les cellules tumorales résistantes et agressives.

Figure 4. Mécanismes d'expression de PDL1 par les cellules tumorales



D'après « *The blockade of immune checkpoint in cancer immunotherapy* »  
Pardoll et al 2016

## **B. Immunothérapie et oncologie**

### **1. Histoire de l'immunothérapie (5-6)**

Le concept d'immunothérapie provient des travaux du chirurgien New Yorkais William Colley au début du XX<sup>ème</sup> siècle. En effet, après avoir entendu parler de cas de guérison de cancer survenant dans les suites d'une infection par érysipèle, il décida d'injecter une préparation modifiée de streptocoque, la « Coley's toxins », chez des patients atteints de cancers incurables. Son projet aurait permis une régression de tumeurs chez un nombre important de patient. De l'ensemble de ces constatations et travaux, est venue l'idée de jouer sur le système immunitaire pour favoriser une réponse anti-tumorale.

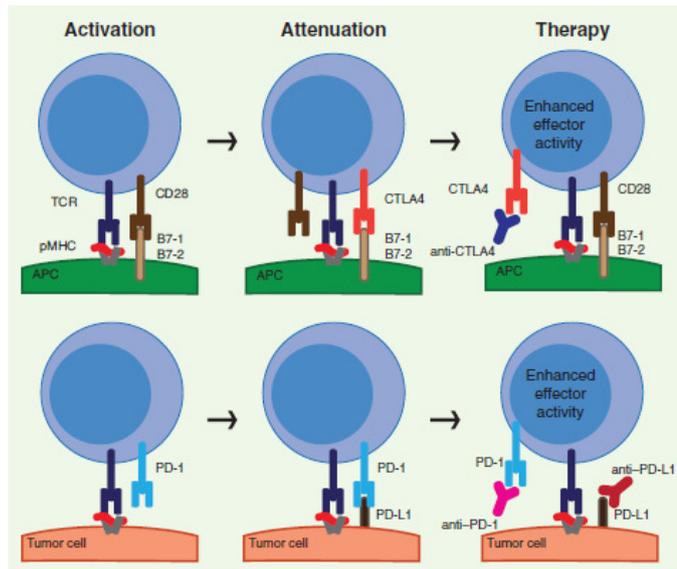
Puis avec l'avènement de la chimiothérapie et la radiothérapie, ce concept fut mis de côté pendant plusieurs années avant de revenir au centre des recherches. Ainsi, quelques années plus tard certaines études ont démontré que la composition de l'environnement immunitaire des cellules tumorales avait un impact important sur le pronostic carcinologique. L'ensemble de ces travaux est à l'origine du développement des immunothérapies récentes (7,8).

Malgré les approches différentes, le concept de moduler l'environnement immunologique des tumeurs afin d'amplifier la réaction immunitaire adaptative dans la lutte anti-tumorale reste le même. Différentes techniques ont été développées successivement jusqu'à la découverte récente des immune checkpoint inhibiteurs. En 1996, Allison et son équipe furent les premiers à rapporter l'utilisation d'un anticorps monoclonal bloquant le récepteur CTLA4 dans des modèles animaux (9). De là, ont débuté les premiers essais thérapeutiques utilisant des anticorps monoclonaux, appelés « immune checkpoint inhibiteurs », pour bloquer ces molécules de contrôle du système immunitaire dans un but anti tumoral. Les premiers furent les anticorps anti CTLA puis les anti PD1 et plus récemment, les anti PDL1.

## 2. Les « immune checkpoint inhibiteurs »

Les « immune checkpoint inhibiteurs » (ICIs) sont donc des anticorps monoclonaux utilisés de manière récente en oncologie. Ils n'ont pas d'action directe anti tumorale mais agissent de manière spécifique sur certains points de contrôle du système immunitaire : CTLA4, PD1 ou leur ligand PDL1. Ces voies de contrôle du système immunitaire passant par PD1 et CTLA4 le régule de manière négative.

Figure 5. Mécanisme d'action des anti CTLA, anti PD1 et anti PDL1



D'après « *Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade* », Wei et al 2018

En se liant à l'un de ces récepteurs, les ICIs vont donc lever le frein du système immunitaire et favoriser sa réponse antitumorale.

Ils court-circuitent également l'un des mécanismes utilisé par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire (1-3). (Figure 5)

En fonction de leur cible, il existe donc différents types d'immune checkpoint inhibiteurs.

Le premier à être mis sur le marché en 2011 fut l'ipilimumab, un anti CTLA4, dans le traitement du mélanome (10). Puis deux anti PD1, le nivolumab et le pembrolizumab, furent commercialisés en 2015, dans la prise en charge du mélanome (11,13) et du cancer du poumon non à petite cellule métastatique (14,15). La même année, l'association ipilimumab et nivolumab fut autorisée dans la prise en charge du mélanome métastatique (16). Dans cette indication, l'association des deux traitements a montré une efficacité supérieure par rapport à la monothérapie, au prix cependant d'une toxicité plus importante (16). Le nivolumab et le pembrolizumab ont montré leur supériorité par rapport à l'ipilimumab avec de moindres effets indésirables, positionnant ainsi souvent leur utilisation devant celle de l'ipilimumab

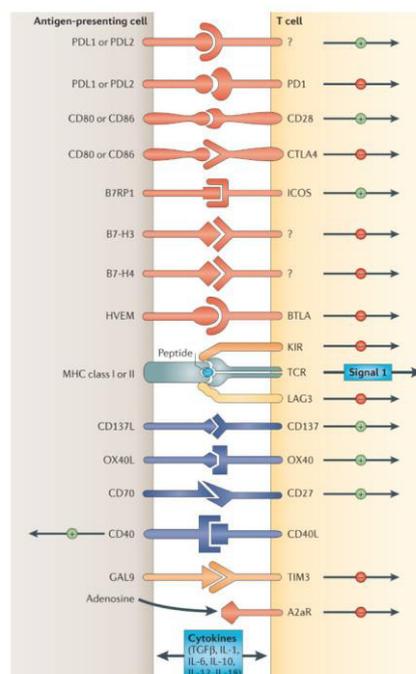
(12-16). De manière plus récente, de nouveaux immune checkpoint inhibiteurs ont été développés, ciblant le récepteur PDL1. Il s'agit de l'atezolizumab, du durvalumab et de l'avelumab avec une première utilisation de l'atezolizumab en 2017. L'utilisation des immune checkpoint inhibiteurs a été progressivement élargie avec actuellement de nombreuses indications et certains protocoles en cours.

L'un des intérêts de ces thérapeutiques réside dans la durabilité des réponses observées. En effet, bien qu'elles ne soient pas efficaces chez tous, les patients répondeurs le sont de manière durable (17). De même, il semblerait que certains patients répondeurs pour lesquels l'immunothérapie ait dû être arrêtée en raison d'une toxicité, conserve une réponse thérapeutique alors même qu'ils ne sont plus traités.

Ces thérapeutiques mettent en avant un nouveau type de raisonnement selon lequel il ne faudrait plus réfléchir en terme d'organe atteint mais plutôt par quels mécanismes les cellules tumorales court-circuitent le système immunitaire.

Il existe d'autres points de contrôle du système immunitaire, dont certains en cours d'études, et qui pourraient être la cible de nouvelles immunothérapies dans les années à venir (1). (Figure 6)

Figure 6. Les différents points de contrôle du système immunitaire



D'après "The blockade of immune checkpoint in cancer immunotherapy", Pardoll et al 2016

## **C. Les toxicités des « immune checkpoint inhibiteurs »**

### **1. Généralités sur les effets secondaires des « immune checkpoint inhibiteurs » (17-19)**

Dès les premières études sur l'utilisation des immune checkpoint inhibiteurs (ICIs) (10-16), il a été constaté la survenue d'effets indésirables d'allure immunologique. Les principales atteintes décrites sont dermatologiques, endocriniennes, digestives et hépatiques. Il a été rapporté d'autres atteintes plus rares : pulmonaires, cardiaques, ophtalmologiques, rénales et neurologiques. Ces effets secondaires ne sont pas surprenant puisque les modèles souris déficient en CTLA4 et PD1 ont montré depuis longtemps le développement de phénomènes lymphoprolifératifs (20) et de maladies auto-immunes pouvant être fatales (21). Bien que la physiopathologie exacte soit inconnue, ces complications sont compréhensibles d'un point de vue immunologique puisque l'on sait que les voies cellulaires sur lesquelles agissent ces molécules jouent un rôle majeur dans la prévention de l'auto-immunité. Ces complications sont de sévérité variable. Le plus souvent, elles sont réversibles mais il existe quelques cas d'évolution défavorable vers le décès du patient.

Il a été montré que l'association d'un anti CTLA4 et d'un anti PD1 entraînait plus de toxicités qu'une simple monothérapie (16). De même, il a été retrouvé une toxicité plus importante chez les anti CTLA4 que les anti PD1 (16). Le plus souvent, le début des toxicités semble précoce par rapport à l'initiation de l'immunothérapie avec cependant, dans certains cas, un délai de survenue tardif, voire même à l'arrêt du traitement. Le traitement prolongé par immunothérapie ne semble pas favoriser davantage la survenue de toxicités. Il n'a pas été trouvé de facteurs favorisants communs aux patients développant des toxicités secondaires aux ICIs.

### **2. Effets secondaires neurologiques**

Les toxicités neurologiques des ICIs font partie des complications rares. Au cours des premiers essais cliniques, les atteintes neurologiques étaient peu rapportées (10-16). Avec l'élargissement des indications, de plus en plus d'atteintes neurologiques sont rapportées. La fréquence reste faible <1% (22-28) mais il s'avère

que ces complications peuvent être potentiellement graves d'où l'importance de les diagnostiquer et les prendre en charge.

Le spectre des complications neurologiques est varié avec cependant une prédominance de certaines atteintes. Ainsi les plus cités jusqu'à présent sont les atteintes périphériques, les myosites, les myasthénies et les encéphalites (22-28).

#### a. Neuropathies périphériques

Les neuropathies périphériques font partie des complications neurologiques les plus citées. Il existe différents spectres phénotypiques décrits.

La polyradiculonévrite aiguë est la forme la plus rapportée dans les publications (29-38). Sur le plan clinique, elle correspond à l'apparition de symptômes sensitifs ou sensitivo-moteurs de topographie longueur dépendante et d'aggravation rapide avec une abolition des réflexes ostéo-tendineux. Le tableau peut être sévère avec une atteinte respiratoire ou des troubles de la déglutition pouvant entraîner le décès du patient. Le diagnostic est porté sur la corrélation clinique, électrophysiologique et les résultats de la ponction lombaire. En ENMG, seront recherchés des arguments pour une atteinte périphérique d'allure démyélinisante. L'atteinte périphérique est confirmée par la présence d'anomalies des potentiels moteurs et sensitifs pouvant être associées à un tracé neurogène en détection. Le caractère démyélinisant est affirmé devant certains critères électrophysiologiques tels que l'allongement des latences distales et des ondes F, le ralentissement des vitesses de conduction, la présence d'une dispersion temporelle et de blocs de conduction. Typiquement, la ponction lombaire retrouvera une dissociation albumino-cytologique avec une élévation isolée de la protéinorachie sans cellularité. Au cours des différents cas de polyradiculonévrites aiguës rapportées sous ICIs (29-38), la présentation clinique était relativement classique. En revanche, il a été constaté chez plusieurs patients la présence d'une pleiocytose lymphocytaire aseptique (29,30,33,36,41) avec pour certains une prise de contraste méningée à l'IRM cérébrale, ce qui n'est pas classique chez les personnes présentant une polyradiculonévrite « primitive ». Tout comme les polyradiculonévrites « primitives », le pronostic vital peut être engagé par l'atteinte respiratoire, les troubles de la déglutition ou la survenue d'une dysautonomie avec dans certains cas publiés une évolution défavorable vers le décès du patient

En dehors des polyradiculonévrites aiguës, il a également été rapporté plus rarement d'autres atteintes du système nerveux périphérique. On peut notamment citer la survenue de mononeuropathies multiples (39), de vascularites (30,40), de polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (41) et de polyneuropathies axonales (42).

#### b. Myosites

Il a été rapporté plusieurs cas de myosites survenant dans le cadre d'un traitement par immune checkpoint inhibiteurs. Initialement, les différentes observations semblaient montrer un profil phénotypique et de gravité variable. En 2018, Touat et son équipe se sont intéressés de manière plus précise à ce type de complication en analysant de manière rétrospective une cohorte de dix patients ayant présenté un tableau de myosite sous immune checkpoint inhibiteurs (43).

Ils ont ainsi pu mettre en avant plusieurs caractéristiques communes aux dix patients. Sur le plan clinique, le début des symptômes semble précoce (<2 mois) par rapport au début du traitement, avec une aggravation rapide. Les myalgies sont les premiers symptômes, suivies d'une faiblesse motrice d'installation rapidement progressive. La topographie est principalement oculomotrice, axiale avec une atteinte des ceintures. Sur le plan paraclinique, les CPK sont augmentés chez tous les patients et l'ENMG confirme l'atteinte musculaire en retrouvant un tracé myogène.

La biopsie musculaire retrouve certaines caractéristiques communes avec la présence d'une atteinte inflammatoire nécrotique. Il est retrouvé chez tous les patients des zones de nécrose focales ou plus diffuses avec un infiltrat de cellules inflammatoires CD68+, CD8+ et CD4+. L'expression de PD1 est retrouvée sur les cellules T, notamment au niveau des zones de nécrose.

L'atteinte cardiaque, essentiellement myocardique est possible et a été retrouvée chez plusieurs patients. De même les patients peuvent présenter une atteinte respiratoire avec la nécessité d'utiliser une ventilation par VNI chez l'un des patients. De manière intéressante, l'un des patients a pu avoir une biopsie myocardique retrouvant le même infiltrat inflammatoire que celui décrit dans les biopsies musculaires

Il semblerait donc que les myosites survenant sous immune checkpoint inhibiteurs présentent un profil phénotypique semblable avec une biopsie musculaire pouvant orienter le diagnostic. La fréquence non négligeable de l'atteinte cardiaque et respiratoire témoigne de la gravité potentielle de ce type de complication (43-45).

### c. Atteinte de la jonction neuromusculaire

Plusieurs cas de myasthénies secondaires aux immune checkpoint inhibiteurs ont été décrits.

La myasthénie est une atteinte de la jonction neuromusculaire. Les symptômes présentés par les patients sont une fatigabilité musculaire, une atteinte oculaire et/ou bulbaire. Les symptômes sont fluctuants au cours de la journée, typiquement présents ou aggravés au cours d'un effort ou en fin de journée. La présence d'une atteinte respiratoire et de troubles de la déglutition signe la gravité de l'atteinte. Le diagnostic est posé à l'ENMG lors de la réalisation de stimulations répétitives ou avec la technique de la fibre unique. Il s'agit d'une maladie qui est fréquemment auto-immune avec la présence d'anticorps dont les plus fréquents sont les anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (anti Rach).

23 cas de myasthénie secondaires aux immune checkpoint inhibiteurs ont été rapportées (46). Chez  $\frac{1}{4}$  des patients, il s'agissait d'une exacerbation d'une myasthénie déjà connue et chez  $\frac{3}{4}$  d'une myasthénie de novo. 50% des patients développant une myasthénie de novo, présentaient des anticorps anti Rach. La survenue des symptômes semble précoce par rapport au début du traitement par immunothérapie. Chez certains patients, il a été retrouvé un dosage de CPK élevé avec une normalisation du taux lors de la régression des symptômes. Devant ces données, se pose la question d'une atteinte à la fois myogène et de la jonction neuromusculaire. Malheureusement, nous n'avons pas la notion d'un tracé myogène à l'EMG et il n'y a pas eu de biopsie musculaire qui permettrait de savoir s'il existe une myosite associée.

La myasthénie est une maladie auto-immune potentiellement grave, y compris dans le cadre d'un traitement par ICIs avec un taux de décès de 30% (46).

#### d. Encéphalites

Plusieurs cas d'encéphalites survenues chez des patients traités par ICIs ont été rapportés (47). La présentation clinique est souvent aspécifique, rendant le diagnostic difficile. Le tableau peut être dominé par un syndrome confusionnel, un ralentissement idéomoteur, une agitation, des troubles phasiques ou une altération de l'état général, parfois dans un contexte fébrile. On peut également retrouver la présence de céphalées, la survenue de troubles psychiatriques ou de crises d'épilepsie. Aucun des examens complémentaires réalisés ne permet d'affirmer de manière certaine le diagnostic d'encéphalite secondaire aux immune checkpoint inhibiteurs. C'est l'association des données cliniques, paracliniques et surtout l'élimination des autres causes qui permet d'évoquer le diagnostic.

Le plus souvent, l'IRM est normale. Il a été rapporté chez certains patients des anomalies de signal au niveau des lobes temporaux, avec une recherche d'anticorps négative (48,49). L'EEG retrouve de manière très fréquente un tracé d'encéphalopathie aspécifique avec un ralentissement du rythme de fond et une surcharge d'ondes lentes à prédominance antérieure. Dans plusieurs observations, on retrouve la présence d'une pleïocytose lymphocytaire aseptique à la ponction lombaire qui dans certains cas est associée à une hyperprotéïnorachie.

Dans la littérature, il a également été décrit la survenue d'encéphalite avec présence d'anticorps, notamment d'anti NMDA, d'anti CASPR et d'anti Hu, avec chez certains la présence d'anomalie de signal au niveau des lobes temporaux (49-51). Ces patients n'avaient pas de présentation clinique plus spécifique que les autres. Il faut noter que chez certains, la néoplasie était évolutive lors de la survenue de la toxicité.

Devant la survenue de symptômes de ce type, il faut savoir évoquer d'autres diagnostics différentiels plus fréquents. Ainsi, il faut penser à éliminer un envahissement secondaire, une cause infectieuse notamment herpétique. Une atteinte hypophysaire qui est une complication connue des ICIs, peut aussi avoir une présentation clinique de ce type. Il faut également rechercher une cause paranéoplasique notamment une encéphalite limbique dans ce contexte de néoplasie.

Les encéphalites font donc partie des complications neurologiques les plus décrites. Dans le contexte de néoplasie, il peut être difficile de différencier une origine paranéoplasique exclusive, d'une complication de l'immunothérapie.

e. Autres complications neurologiques plus rares

Il a été rapporté la survenue d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central suite à la prise d'immuno-checkpoint inhibiteurs. En effet, il a été observé la survenue de poussées sévères de sclérose en plaques (52), et même l'évolution d'un syndrome cliniquement isolé en sclérose en plaques (53) suite à l'utilisation d'ICIs. De même, des cas de myélite (54), de névrite optique (55) ou d'atteinte démyélinisante plus diffuse ont été publiés (56).

Enfin de rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) ont été décrits sous immunothérapie (57-58). Il s'agit d'une entité radio-clinique associant des symptômes neurologiques à une imagerie cérébrale évocatrice avec la présence d'hypersignaux des régions postérieures. Les symptômes sont peu spécifiques. Les étiologies sont diverses et comprennent notamment l'hypertension artérielle, les causes infectieuses, auto-immunes, toxiques, iatrogènes. Pour parler de syndrome d'encéphalopathie postérieure, il faut observer une réversibilité des symptômes et des images radiologiques. Concernant les rares cas publiés de PRES, il est difficile d'affirmer de manière formelle l'imputabilité des immuno-checkpoint inhibiteurs, les patients présentant de manière concomitante d'autres facteurs pouvant également expliquer la survenue de ce syndrome.

f. Association de plusieurs toxicités

Il est fréquent que les patients développant une toxicité neurologique aient déjà présenté une, voire plusieurs autres toxicités extra-neurologiques. Il semblerait même qu'il y ait une intrication entre certaines toxicités neurologiques du spectre neuro-musculaire avec des tableaux associant des atteintes myogènes, neuropathiques et de la jonction musculaire (43-45). Ainsi il a été rapporté quelques cas de myasthénie avec une élévation des CPK dont un patient présentant un tracé ENMG d'allure myogène faisant suspecter l'association myasthénie/atteinte

myogène. De même, il a été retrouvé des anticorps anti RACH chez un patient ayant développé une myosite confirmée à la biopsie. On peut également citer un patient pour lequel il a été suspecté une neuropathie, une myosite et une myasthénie (59). Ces associations sont encore peu claires et mal définies.

#### g. Management des toxicités neurologiques (60)

Il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge des toxicités neurologiques. Cependant l'ensemble des experts s'accorde à dire qu'il est primordial que le patient puisse avoir une expertise neurologique. Devant la gravité potentielle, il est souvent préconisé un arrêt de l'immunothérapie avec l'introduction d'un traitement qui sera fonction du type de complication. Tout comme les autres toxicités liées à l'immunothérapie, les corticoïdes se placent en première position que ce soit par voie per os ou intra veineuse selon la gravité. Cependant en cas d'atteinte particulière comme la survenue d'un syndrome de Guillain barré ou d'une myasthénie, certains traitements spécifiques peuvent être également instaurés comme les immunoglobulines ou les anti-cholinestérasiques.

### 3. Problématiques rencontrées et objectifs de l'étude

Les toxicités neurologiques sont donc rares avec un spectre varié et des atteintes potentiellement graves. L'enjeu diagnostique est donc important. Malgré l'augmentation du nombre de cas rapportés, les données cliniques restent imprécises avec une inhomogénéité dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. Dans certains cas, le diagnostic semble incertain avec des examens paracliniques non adaptés ou incomplets. Dans une revue de la littérature des atteintes neuromusculaires, le nombre de cas où le diagnostic posé peut effectivement être affirmé par l'ensemble des données cliniques et paracliniques est estimé à 78%. De même, dans cette étude, il apparaît que dans 37% des cas, les patients ne bénéficient d'aucune expertise neurologique (44).

L'objectif de cette étude était de répertorier et caractériser les différents types de complications neurologiques survenant sous ICIs, chez des patients suivis au CHU de Nantes et de Rennes.

## II. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective bicentrique. L'étude a été menée sur des patients suivis au CHU de Nantes et de Rennes.

Nous avons inclus les patients pris en charge en neurologie au sein de l'un des deux CHU ou qui ont bénéficié d'un ENMG aux explorations fonctionnelles de Nantes. Nous avons également contacté le centre de pharmacovigilance, les oncologues, les pneumologues et dermatologues de ces deux centres pour inclure les patients n'ayant pas nécessité de prise en charge en neurologie.

Pour chaque patient, nous avons pris en compte plusieurs types d'informations. Tout d'abord, nous avons recueilli les données démographiques, c'est-à-dire l'âge, le sexe et les antécédents ayant pu avoir un lien avec la toxicité neurologique. Nous avons également regardé le type de néoplasie avec le statut évolutif au moment de la survenue de la toxicité ainsi que les traitements antérieurs utilisés. Nous nous sommes intéressés au type d'immunothérapie impliquée ainsi qu'au délai de survenue de la complication neurologique. Nous avons regardé la présence d'autres toxicités extra neurologiques attribuées à l'immunothérapie.

Les symptômes et signes cliniques neurologiques présentés par les patients ont été recueillis. En fonction de ceux-ci, chacune des complications a été classée dans l'une des catégories suivantes : encéphalite, neuropathie, myasthénie, ou autre complication d'allure neurologique.

En fonction du type de complication, nous nous sommes intéressés aux examens complémentaires spécifiques réalisés. Pour les neuropathies, les données de l'ENMG c'est-à-dire les vitesses de conduction nerveuse, les amplitudes de réponses, les latences distales, ainsi que les données en détection nous ont permis de caractériser le type de la neuropathie. Nous avons également recueilli les résultats de la ponction lombaire et de la biopsie de nerf quand celles-ci étaient réalisées. Pour les myasthénies, les données de l'ENMG si celui-ci était réalisé et le bilan biologique comprenant les CPK et les anticorps anti Rach ont été collectés. Pour les encéphalites, les données de l'IRM cérébrale, de l'électro-encéphalogramme et de la ponction lombaire avec notamment la recherche d'anticorps anti-neurones ont été recueillies.

Il n'a pas été utilisé d'échelle de gravité pour évaluer la toxicité mais il a été pris en compte la nécessité ou non d'un arrêt de l'immunothérapie, la mise en place éventuelle d'un traitement spécifique de la toxicité neurologique, ainsi que l'évolution de celle-ci.

### III. Résultats

Nous avons recueilli les données des patients suivis au CHU de Nantes et Rennes ayant présenté une toxicité neurologique entre octobre 2016 et juin 2019. Nous avons inclus vingt patients, treize hommes et sept femmes dont quinze dépendaient du CHU de Nantes et cinq de celui de Rennes. (*Tableau 1*)

L'âge moyen était de 70 ans (de 21 à 79 ans). Douze patients étaient suivis pour un mélanome, quatre pour un adénocarcinome bronchique, et les quatre derniers respectivement pour un carcinome de merkel, un mésothéliome, un carcinome épidermoïde pulmonaire et un carcinome épidermoïde cutané multi-récidivant avec envahissement osseux.

Huit patients étaient traités par un anti-PD1 (deux par pembrolizumab et six par nivolumab), un par anti PDL1 (atezolizumab) et cinq par l'association anti CTLA4 et anti PD1 (ipilimumab + nivolumab). Trois patients ont bénéficié de cette association anti CTLA4 + anti PD1 avec un relais par anti PD1 seul (nivolumab). Un patient a été traité initialement par ipilimumab avec un relais par nivolumab. Enfin, deux patients faisaient partis d'un protocole et recevaient soit l'association ipilimumab + nivolumab soit le nivolumab seul. (*Schéma 1*)

Pour tous les patients, l'immunothérapie était efficace avec une diminution en cours des lésions, voire pour certain une rémission complète.

Le délai moyen de survenue de la toxicité neurologique a été de 6,5 mois (de 9 jours à 4 ans). Chez quinze patients les symptômes ont débuté au cours des six premiers mois suivants le début du traitement. Treize patients ont déclaré une toxicité autre que neurologique liée à l'immunothérapie avec pour certains la survenue de plusieurs atteintes. On a ainsi dénombré sept hypothyroïdies, cinq hypophysites, deux colites, une duodénite, une hépatite, une uvéite, une blépharite, une éruption cutanée diffuse, une pseudo-polyarthrite rhizolémique et une atteinte articulaire type arthrite. Chez un patient, il a été retrouvé un aspect de pneumopathie interstitielle asymptomatique lors de la réalisation d'un scanner. Chez un autre, des adénopathies médiastinales ont été détectées. Enfin, un patient présentait des adénopathies médiastinales associées à des micronodules pulmonaires d'allure inflammatoire.

Six patients ont présenté une encéphalite, dix patients une neuropathie périphérique, un patient une crise myasthénique. Un patient a présenté plusieurs accidents vasculaires cérébraux ischémiques et un autre des troubles de la marche avec une lésion mésencéphalique dont l'étiologie n'a pas été complètement élucidée. L'un des patients de l'étude a présenté trois atteintes neurologiques : une neuropathie périphérique, une myélite et une encéphalite.

## **A. Encéphalites**

### **1. Données générales (Tableau 2)**

Au total, sept patients, quatre femmes et trois hommes, ont présenté une encéphalite. L'âge moyen des patients était de 64 ans (de 48 à 77 ans).

Trois patients étaient suivis pour un adénocarcinome pulmonaire, deux pour un mélanome, et les deux derniers respectivement pour un carcinome épidermoïde pulmonaire et un mésothéliome.

Deux patients étaient traités par pembrolizumab, un par atezolizumab, un par l'association nivolumab+ipilimumab et les deux derniers faisaient partie d'un protocole et recevaient soit du nivolumab associé à l'ipilimumab, soit du nivolumab seul.

Le délai moyen de survenue des symptômes a été de 5 mois (de 9 jours à 1 an), sachant que chez six des patients, il a été de moins de 5 mois à compter du début de l'immunothérapie.

Trois patients ont présenté une autre toxicité liée à l'immunothérapie (colite, hypothyroïdie et hypophysite). L'un d'entre eux a également présenté deux autres atteintes neurologiques : une neuropathie périphérique et une myélite.

Chez deux autres patients, il a été retrouvé des anomalies radiologiques pour lesquelles peut se poser la question d'une autre toxicité liée à l'immunothérapie. Pour la première, il a été décrit des adénopathies médiastinales associées à des nodules pulmonaires apparus trois mois après l'instauration du traitement, sans argument pour une origine néoplasique et sans évolutivité sur les différents contrôles

d'imagerie. Pour la deuxième, il a été retrouvé quelques jours après le début du traitement, des anomalies du parenchyme pulmonaire pouvant évoquer une pneumopathie médicamenteuse.

## 2. Symptomatologie (*Tableau 3*)

Les symptômes présentés par les patients étaient variés et aspécifiques. Le tableau était souvent dominé par un syndrome confusionnel, un ralentissement idéomoteur, une obnubilation ou une plainte mnésique associés chez certains à une altération de l'état général. Chez l'un d'entre eux, il a été retrouvé une atteinte neurologique focale avec une ataxie statique et cinétique associée à un nystagmus multidirectionnel. Trois patients étaient fébriles et deux avaient une hypotension artérielle. Trois patients se plaignaient de symptômes digestifs concomitants (anorexie, nausées, vomissements ou diarrhées). Chez l'un des patients, il a été constaté une éruption cutanée diffuse simultanée. Enfin, le tableau clinique présenté par l'un des patients était dominé par des troubles pseudo-psychiatriques.

## 3. Examens paracliniques

### - IRM cérébrale

L'ensemble des patients a pu bénéficier d'une IRM cérébrale. Celle-ci était normale chez cinq patients et présentait des anomalies chez les deux autres. En effet, pour un patient, il a été retrouvé un aspect de pachyméningite et de leptoméningite (*Image 1*) et pour un autre des hypersignaux FLAIR de la face interne des lobes temporaux (*Image 2*). Chez ce dernier patient, l'aspect de l'imagerie évoquait une encéphalite limbique. Chez ce même patient a été retrouvé à l'EEG des ondes lentes thêta temporales droites. En revanche, le patient pour lequel des anticorps anti-neurones ont été retrouvés avait une IRM et un EEG normaux.

### - Ponction lombaire (*Tableau 4*)

Une ponction lombaire a été réalisée chez l'ensemble des patients.

Chez cinq d'entre eux il a été retrouvé une méningite aseptique (de 25 à 62 éléments), qui était lymphocytaire pour 4 patients. Chez le cinquième, la formule était initialement panachée à prédominance neutrophile puis lymphocytaire sur les

contrôles suivants. Chez trois de ces patients, il a été retrouvé de manière concomitante une hyperprotéinorachie allant de 0,71 g à 4,92 g.

Chez les 2 autres patients, la cellularité ainsi que la protéinorachie étaient normales. En revanche, pour l'un d'eux, il a été retrouvé des anticorps anti-neurones non caractérisés, également présents dans le sang. Chez les autres, les anticorps anti-neurones et neuropiles sont revenus négatifs. Ils n'ont pas été recherchés pour l'un des patients.

Chez l'ensemble des patients, l'examen anatomopathologique n'a pas retrouvé de cellules tumorales mais chez quatre patients le liquide retrouvait une réaction lymphocytaire.

#### - Electroencéphalogramme

Un électroencéphalogramme a été réalisé chez tous les patients. Chez trois patients il était normal. Chez trois autres on retrouvait un ralentissement du rythme de fond avec une surmodulation d'ondes lentes diffuses évoquant un tracé d'encéphalopathie aspécifique. Chez le dernier, il a été observé quelques ondes lentes thêta diffuses temporales droites.

### 4. Prise en charge

Chez les sept patients, l'immunothérapie n'a pas été poursuivie.

Un traitement par corticothérapie a été instauré chez six d'entre eux. Pour 5 patients, elle a été débutée en IV, à la dose de 1g par jour pendant 3 jours ou à la dose de 2 mg/kg avec, pour tous, un relais per os à la dose de 1 mg/kg. Pour le dernier patient, elle a été introduite d'emblée per os à la posologie de 1 mg/kg. Pour le dernier patient, l'immunothérapie était déjà arrêtée depuis deux mois pour d'autres toxicités neurologiques. Le patient était déjà sous corticothérapie par voie orale à la dose de 1mg/kg lors de la survenue de l'encéphalite. Elle a donc été traitée par Immunoglobulines avec, au total, la réalisation de 2 cures.

Chez six patients, l'évolution a été rapidement favorable. L'un d'entre eux est décédé d'une complication survenue pendant l'hospitalisation. Le dernier, quant à lui est décédé rapidement de son encéphalite.

L'immunothérapie n'a été reprise pour aucun des patients.

## **B. Neuropathies périphériques**

### **1. Données générales (Tableau 5)**

Onze patients, sept hommes et quatre femmes, ont développé une neuropathie périphérique.

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 60,5 ans (de 21 à 79 ans).

Huit patients étaient suivis pour un mélanome, les trois autres respectivement pour un carcinome de Merkel, un adénocarcinome bronchique et un carcinome épidermoïde multirécidivant avec envahissement osseux.

Quatre patients étaient traités par nivolumab, trois par ipilimumab + nivolumab puis nivolumab seul, deux par ipilimumab + nivolumab, un par ipilimumab puis nivolumab seul et le dernier était inclus dans un protocole et recevait soit l'association ipilimumab+ nivolumab soit le nivolumab seul.

Le délai moyen de survenue des symptômes était de 9 mois (de un mois à quatre ans) Chez sept patients, la plainte a débuté dans les trois mois suivant le début du traitement, pour l'un des patients à six mois et pour les trois autres à plus d'un an de traitement.

Six patients ont présenté également une, voire plusieurs toxicités extra-neurologiques. Il s'agissait de complications endocriniennes (quatre hypothyroïdies, quatre hypophysites et une insuffisance surrénalienne), digestives (une colite et une duodénite), cutanées (une panniculite et une éruption cutanée aspécifique), ophtalmologiques (une blépharite et une uvéite). Enfin, chez l'un des patients, il a été constaté l'apparition d'adénopathies médiastinales.

Chez cinq patients nous avons retrouvé des facteurs pouvant favoriser la survenue d'une neuropathie. Pour l'un des patients, il s'agissait d'un diabète de type II, pour trois, un traitement antérieur par sels de platine et pour le dernier la présence d'une insuffisance rénale chronique, d'un diabète de type II et l'utilisation antérieure de sels de platine. Chez les deux patients diabétiques, l'hémoglobine glyquée était respectivement à 7,5 et 7,2%.

## 2. Symptomatologie (*Tableau 6*)

Les onze patients avaient une plainte sensitive. Cinq des patients avaient également une symptomatologie douloureuse, deux une ataxie et un patient une atteinte motrice. Pour l'ensemble des patients les symptômes sont apparus de manière progressive et touchaient les membres inférieurs. Nous n'avions pas de données cliniques sur la présence ou non d'une atteinte des membres supérieurs.

## 3. Examens paracliniques (*Tableau 8*)

### -ENMG

Dix patients avaient le même profil électrophysiologique, à savoir une polyneuropathie axonale longueur dépendante sensitivomotrice pour 4 patients et uniquement sensitive pour les 6 autres. Un des patients présentait une discrète atteinte démyélinisante associée. Deux avaient une atteinte jugée sévère à l'ENMG.

Le dernier patient présentait un tableau distinct sous la forme d'une neuropathie axonale sensitive multifocale avec une discrète atteinte motrice longueur dépendante associée.

### - Bilan biologique

Sept patients ont eu une biologie dans le cadre de leurs symptômes ou suite à la découverte de la neuropathie périphérique.

Chez cinq d'entre eux, il a été réalisé un dosage des CPK, chez trois une recherche des anticorps anti gangliosides et chez deux patients une recherche d'anticorps anti neurones. L'ensemble des résultats est revenu négatif. Quatre patients n'ont pas eu d'analyse biologique.

### - Ponction lombaire

Cinq patients ont eu une ponction lombaire.

Trois d'entre eux présentaient une méningite lymphocytaire aseptique (de 6 à 50 éléments). Pour un autre, il n'a pas été envoyé d'analyse en cytologie ou bactériologie mais une réaction lymphocytaire a été observée en anatomopathologie. Le même résultat anatomopathologique a été retrouvé chez les trois patients avec la

pleïocytose. Aucun des patients n'avait de cellule anormale dans le LCR. Pour deux de ces patients, il a également été retrouvé une hyperprotéinorachie modérée (0,49g et 0,51g). Chez le dernier patient, la ponction lombaire était normale.

-Biopsie de nerf

L'un des patients a eu une biopsie de nerf. Celle-ci a retrouvé une diminution sévère des fibres myélinisées sans infiltrat inflammatoire ni dépôt anormal, évoquant donc une étiologie inflammatoire.

#### 4. Prise en charge (*Tableau 7*)

L'immunothérapie a été poursuivie chez sept patients et arrêtée chez les quatre autres. Pour deux d'entre eux, l'arrêt était en lien avec la gravité de l'atteinte. Pour un autre, l'immunothérapie n'a pas été poursuivie devant la présence d'une rémission complète. Le quatrième patient présentait plusieurs atteintes neurologiques concomitantes, ce qui a justifié l'arrêt. Le patient présentant les multiples atteintes neurologiques a bénéficié d'un traitement par corticothérapie. Il a également été proposé un traitement spécifique pour un autre patient avec une atteinte sévère et s'aggravant en ENMG mais celui-ci a refusé.

Trois patients ont eu un contrôle de l'ENMG. Chez deux d'entre eux, pour lesquels l'immunothérapie était poursuivie, il a été noté une aggravation à quatre et cinq mois respectivement. Le troisième patient a bénéficié de plusieurs ENMG. Le premier contrôle a été réalisé à 11 mois du premier soit à six mois de l'arrêt de l'immunothérapie et retrouvait une stabilité globale de la neuropathie. Un deuxième ENMG de contrôle a été réalisé cinq mois plus tard et montrait une amélioration des paramètres. Pour ce patient, l'immunothérapie a dû être reprise suite à une évolution de la maladie. Deux mois plus tard, il a signalé une réapparition des symptômes avec un ENMG réalisé à trois mois de la reprise thérapeutique qui retrouvait une aggravation de la neuropathie. Il n'y a pas eu de contrôle ultérieur pour ce patient.

## **C. Atteinte de la jonction neuro-musculaire**

Un patient a présenté une crise myasthénique sous immunothérapie.

Il était suivi pour une myasthénie auto-immune à anticorps anti RACH diagnostiquée quatre ans auparavant et pour laquelle il était sous imurel et anticholinestérasique. Sa myasthénie était équilibrée puisqu'il n'y avait pas eu d'épisodes de décompensation depuis le diagnostic.

Chez ce patient, un traitement par nivolumab a été débuté dans le cadre d'un mélanome.

Un mois après le début du traitement, il a présenté des symptômes évocateurs d'une décompensation avec l'apparition d'une faiblesse motrice, de troubles de la déglutition et d'une atteinte respiratoire. Son état a justifié une prise en charge en réanimation sans recours à la ventilation mécanique toute fois. Il n'a pas été retrouvé d'autres causes hormis l'immunothérapie pouvant expliquer cette exacerbation. L'évolution a été favorable avec la réalisation d'immunoglobulines et l'introduction d'une corticothérapie per os.

Devant la gravité de l'atteinte, le nivolumab n'a pas été repris.

## **D. Autres atteintes neurologiques**

### **1. Atteinte vasculaire**

Nous avons eu un patient ayant présenté plusieurs accidents ischémiques constitués survenant sous immunothérapie.

Il était traité par ipilimumab + nivolumab avec un relais par nivolumab seul pour un mélanome métastatique. Trois mois après le début du traitement, il a été hospitalisé pour la survenue d'un AVC ischémique constitué dont l'origine supposée était athéromateuse. Un traitement par antiagrégants plaquettaire et statine forte dose a été débuté. Le traitement par immunothérapie a été suspendu.

Suite à des nouvelles manifestations neurologiques, il a bénéficié 15 jours plus tard d'une IRM retrouvant de nouvelles lésions ischémiques avec la présence de prise de contraste vasculaire pouvant évoquer une vascularite. Une anticoagulation curative a

été ajoutée ainsi qu'un traitement par corticoïdes à la dose de 2 mg/kg/jour en intraveineux.

Une IRM de contrôle 15 jours plus tard a retrouvé de nouvelles lésions ischémiques asymptomatiques. Une ponction lombaire a été réalisée avec la présence d'une hyperprotéinorachie à 1,16 g sans cellule. L'analyse anatomopathologique a retrouvé une minime réaction inflammatoire polymorphe et la recherche d'anticorps anti neurone s'est avérée négative. Le diagnostic retenu a été celui de vascularite. Le traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant et corticoïdes a été poursuivi sans qu'il n'y ait de nouvelle manifestation clinique.

## 2. Atteinte neurologique non étiquetée

Nous avons eu le cas d'un patient ayant présenté des symptômes neurologiques avec une lésion cérébrale dont l'origine n'est pas univoque.

Il s'agit d'un patient de 45 ans suivi pour un mélanome métastatique ayant été traité précédemment par ipilimumab avec une évolution favorable. Devant la survenue d'une récurrence sous la forme de métastases pulmonaires, un traitement par nivolumab a été débuté. Un mois après le début du traitement, le scanner de contrôle a mis en évidence l'apparition d'une lésion mésencéphalique évoquant une métastase alors même que la lésion pulmonaire avait diminuée de taille (*Image 3*). Après une phase de décroissance initiale, la lésion du tronc cérébral a augmenté de taille avec l'apparition de manière concomitante de troubles de la marche, d'une ataxie et d'une dysarthrie. L'état du patient s'est aggravé avec une perte progressive de la marche. L'évolution des lésions s'est faite de manière dissociée avec une majoration de taille de la lésion mésencéphalique alors que les cibles pulmonaires ont régressées de manière presque totale. Hormis la lésion mésencéphalique, il n'a pas été retrouvé d'autre cause aux symptômes neurologiques du patient. La ponction lombaire a retrouvé une discrète pleïocytose lymphocytaire aseptique fluctuante (de 2 à 12 éléments).

Il a été essayé des corticoïdes à forte dose par voie intraveineuse pendant 4 jours sans efficacité sur la symptomatologie. Il a alors été décidé d'arrêter le nivolumab dans l'hypothèse d'une toxicité neurologique. L'imagerie de contrôle réalisée un mois après l'arrêt du nivolumab a montré un début de régression de la lésion avec un patient restant symptomatique. Dans ce contexte, il a été réalisé trois cures

d'immunoglobuline et quatre cures de rituximab. Sur le plan clinique, le patient s'est stabilisé avec la persistance de troubles de la marche, d'une ataxie et d'une dysarthrie. Sur le plan paraclinique, l'IRM réalisée à 6 mois de l'arrêt du nivolumab a montré une régression presque complète de la lésion mésencéphalique.

## **E. Cas de la patiente ayant développé plusieurs atteintes neurologiques (patiente n°7)**

Il s'agit d'une patiente de 76 ans pour lequel un traitement par immunothérapie a été débuté suite à la découverte d'un mélanome métastatique. Il a été inclus dans un protocole thérapeutique et a bénéficié soit de l'association ipilimumab+ nivolumab, soit du nivolumab seul.

Trois mois après le début du traitement elle a présenté des troubles de la marche d'apparition progressive avec la présence de troubles sensitifs, d'une ataxie et d'une discrète atteinte motrice aux membres inférieurs. Le reste de l'examen clinique a retrouvé un syndrome tétrapyramidal réflexe avec la présence d'un signe de babinski ainsi que des réflexes ostéotendineux vifs et polycinétiques hormis en achilléen où ils étaient plutôt faibles.

Devant cette symptomatologie pouvant évoquer une atteinte à la fois centrale et périphérique, il a été réalisé une IRM cérébro-médullaire et un ENMG.

L'IRM médullaire a mis en évidence un hypersignal de niveau Th7 évoquant une myélite, sans autre anomalie associée à l'IRM cérébrale. L'ENMG a retrouvé une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice longueur dépendante. Une ponction lombaire a été réalisée et a mis en évidence une méningite lymphocytaire aseptique (50 éléments).

De manière concomitante il lui a été diagnostiqué une hypophysite probablement secondaire à l'immunothérapie

Le reste du bilan étiologique est revenu négatif, notamment sans argument pour une atteinte inflammatoire, infectieuse ou paranéoplasique.

Le traitement par immunothérapie a été interrompu et un traitement par corticothérapie per os a été instauré à la dose de 2 mg/kg pendant 5 jours puis 1 mg/kg.

Deux mois plus tard, alors que la patiente était toujours sous corticothérapie à la dose de 2 mg/kg, elle a été hospitalisée suite à l'apparition progressive d'une confusion et d'un ralentissement idéomoteur associés à un tableau d'allure psychiatrique avec des idées suicidaires et des modifications comportementales.

L'IRM cérébrale ainsi que l'EEG n'ont pas retrouvé d'anomalie. La ponction lombaire a été contrôlée à plusieurs reprises avec la persistance d'une méningite lymphocytaire aseptique fluctuante. L'ensemble du bilan paraclinique a écarté les hypothèses paranéoplasiques et infectieuses et le diagnostic retenu a été celui d'une encéphalite secondaire à l'immunothérapie. Les corticoïdes ont été arrêtés de manière progressive et un traitement par immunoglobuline a été débuté avec une amélioration rapide de la symptomatologie. La patiente a bénéficié de deux cures avant normalisation de son état neurologique.

## **IV. Discussion :**

Au cours de notre travail, nous avons donc répertorié 20 cas de toxicités neurologiques survenant sous ICIs avec une prédominance de neuropathies et d'encéphalites.

### **Concernant les neuropathies :**

Nous avons mis en évidence un nouveau type d'atteinte périphérique de type axonal longueur dépendant sensitif ou sensitivo-moteur, de faible gravité. Ce type de neuropathie survenant sous ICIs n'a pas encore été décrit, la principale atteinte rapportée jusqu'à présent étant démyélinisante sous la forme de polyradiculonévrites aiguës (29-38).

La faible gravité des symptômes de nos patients pourrait expliquer le fait que ce tableau d'atteinte axonale peu sévère n'ait pas encore été décrit, probablement par banalisation des symptômes entraînant un sous diagnostic de ce type de neuropathie.

L'origine de cette atteinte est probablement d'ordre immunologique. La présence d'une réaction méningée lymphocytaire chez plusieurs de nos patients appuie cette hypothèse. La physiopathologie exacte reste encore à élucider. A l'heure actuelle, il est difficile d'expliquer la raison pour laquelle certains patients présentent un tableau axonal, comme nos patients, et d'autre une atteinte démyélinisante (29-38,41), de même qu'il est difficile d'expliquer la gravité de certaines atteintes et d'autres non.

Il existe certains diagnostics différentiels qui auraient pu être évoqués chez nos patients. En effet certains ont été traités de manière antérieure par sels de platines, connus pour avoir une toxicité au niveau du système nerveux périphérique. Nous ne pouvons exclure une participation des sels de platine pour une éventuelle susceptibilité des nerfs, mais la chronologie de l'installation et la présence de cette réaction méningée lymphocytaire qui a été décrite dans d'autres cas de neuropathies survenant sous ICIs (29,30,33,36,41), plaide en faveur d'une toxicité des ces derniers. L'origine paranéoplasique était également l'une des hypothèses étiologiques. Cependant, le tableau électrophysiologique, la faible gravité de l'atteinte et la bonne réponse tumorale aux ICIs des patients n'étaient pas en faveur de ce diagnostic.

Devant le faible retentissement clinique et l'atteinte électrophysiologique peu marquée, nous avons décidé de ne pas traiter ces neuropathies et même de poursuivre l'ICI chez ces patients pour lesquels la néoplasie était contrôlée grâce aux ICIs. Dans la littérature, nous avons peu de données sur des cas similaires, la plupart des atteintes périphériques décrites étant sévères et justifiant l'arrêt de l'ICI et la mise en route d'un traitement par corticothérapie ou immunoglobuline (29, 31,32,34-42). Malheureusement nous avons peu de suivi évolutif clinique ou électrophysiologique de nos patients. D'après nos données, il semble y avoir une aggravation progressive de l'atteinte en cas de poursuite de l'ICI et une réversibilité en partie possible à l'arrêt de celui-ci .A l'avenir il pourrait être intéressant de surveiller cliniquement et électrophysiologiquement l'évolutivité de ces neuropathies non traitées et pour lesquelles le traitement par ICI est poursuivi.

### **Concernant les encéphalites :**

Nous n'avons pas mis en évidence de profil clinique ou paraclinique spécifique des encéphalites secondaires aux ICIs.

Notre travail montre la difficulté diagnostic de ce type d'atteinte neurologique avec des symptômes peu spécifiques et des examens complémentaires pouvant être normaux. Ces derniers sont essentiellement utiles pour éliminer les diagnostics différentiels tels que les envahissements secondaires, les causes infectieuses ou paranéoplasiques.

Cependant nous pouvons mettre en avant certains symptômes devant alerter et pour lesquels il faut savoir évoquer une encéphalite, possiblement liée aux ICIs. Il s'agit de la survenue de crises d'épilepsie, d'une confusion, de troubles mnésiques, cognitifs ou psychiatriques avec une rupture avec l'état antérieur et une évolution aiguë ou subaiguë.

Tout comme nos patients ayant présenté une neuropathie, la présence d'une réaction méningée lymphocytaire est en faveur de ce diagnostic et laisse supposer un mécanisme d'action commun d'ordre immunologique.

Deux de nos patients ont cependant présenté un tableau plus particulier évoquant une encéphalite limbique avec chez l'un une IRM et un EEG en faveur et chez le second la présence d'anticorps anti neurone. Des données identiques ont été

rapportées dans la littérature avec des tableaux similaires (48-51). Chez certains patients il a même été retrouvé la présence d'anticorps anti NMDA, CASPR et anti Hu (49-51).

Chez ces patients nous nous sommes posé la question de l'imputabilité de l'immunothérapie dans la survenue de ces tableaux ou bien de la survenue d'une encéphalite limbique « classique ».

En effet, les encéphalites limbiques sont des tableaux cliniques d'encéphalopathie aiguë ou subaiguë liées à la présence d'anticorps dirigés contre des cibles neuronales extracellulaires ou intracellulaires. L'étiologie est très souvent paranéoplasique. Le mécanisme est auto-immun avec la production par le système immunitaire d'anticorps dirigés contre le système nerveux suite à une réactivité croisée avec des protéines ectopiques exprimées par les cellules tumorales. Cependant, de manière fréquente, les symptômes précèdent la découverte voire la survenue de la néoplasie et la prise en charge de cette dernière favorise la rémission de l'encéphalite.

Chez nos patients, le principal argument en faveur d'une toxicité des ICIs est la chronologie d'installation de l'atteinte neurologique qui apparaît dans les suites de leur introduction avec souvent des patients en réponse thérapeutique sur le plan carcinologique, ce qui n'est pas habituel dans les encéphalites paranéoplasiques « classiques ».

Le mécanisme physiopathologique exact de ces encéphalites limbiques survenant sous ICIs reste inconnu. Plusieurs hypothèses sont possibles. La première étant qu'il y'ait tout de même un lien avec la néoplasie sous jacente et que les ICIs, en amplifiant la réponse du système immunitaire favorisent la survenue de ces réactions croisées avec le développement d'encéphalites paranéoplasiques secondaires aux ICIs. Les arguments en faveur de la première hypothèse sont la description d'autres syndromes paranéoplasiques neurologiques sous ICIs (61,62) et l'implication fréquente des carcinomes pulmonaires connus pour être pourvoyeurs de ces syndromes.

La seconde hypothèse étant un mécanisme auto-immun sans lien avec une néoplasie sous jacente, ce qui est également décrit, bien que plus rare, dans

certaines encéphalites limbiques « classiques ». Cette hypothèse est possible car on sait que les ICIs, par leur action sur le système immunitaire, favorise les phénomènes auto-immuns. De plus, dans la littérature, il a été décrit des tableaux d'encéphalites limbiques sous ICIs dans le cadre de mélanome qui habituellement n'est pas un cancer associé aux syndromes paranéoplasiques (49,50).

Notre travail, tout comme les données de la littérature (47-51), met en avant la gravité de cette atteinte avec chez nos patients la nécessité d'arrêter l'ICI et d'instaurer un traitement spécifique.

Il n'y a pas de consensus ni de données concernant la prise en charge des encéphalites secondaires aux ICIs. Par analogie à la prise en charge des autres toxicités, la corticothérapie est souvent le traitement utilisé en première ligne. Nos résultats montrent son efficacité dans ce type de complication, que ce soit par voie orale ou IV. Les immunoglobulines, classiquement utilisées dans les encéphalites dysimmunitaires, pourraient également être une alternative thérapeutique comme chez l'une de nos patientes dont les symptômes ont régressé sous ce traitement.

#### **Autres toxicités :**

Dans notre étude nous avons décrit d'autres atteintes neurologiques plus rares, témoignant d'une diversité des atteintes neurologiques possibles.

- Vascularite du système nerveux central

Nous avons notamment un patient traité par ICI qui a présenté plusieurs accidents ischémiques cérébraux et dont s'est posée la question d'une vascularite cérébrale. Cependant aucune investigation supplémentaire n'a été effectuée pour confirmer le diagnostic notamment d'artériographie ou de biopsie cérébrale.

Les vascularites sont des complications décrites des ICIs avec une atteinte préférentielle des moyens et gros vaisseaux. Les plus fréquentes sont les artérites giganto-cellulaires, les aortites, les vascularites primitives du système nerveux central et du système nerveux périphériques (63). La physiopathologie exacte n'est pas connue mais il est supposé que l'activation accrue du système immunitaire entraîne un agrégat lymphocytaire T avec également la production de cytokines pro-inflammatoires, responsable d'une atteinte des parois artérielles.

Le principal diagnostic différentiel chez ce patient était celui d'une origine paranéoplasique cependant peu probable étant donné la rémission du patient et l'évolution favorable à l'arrêt de l'immunothérapie et la mise en place d'un traitement immunomodulateur.

- Crise myasthénique

L'un de nos patients a présenté une crise myasthénique de gravité importante. Nous n'avons pas d'autre cause expliquant cette exacerbation d'autant plus que le patient avait une maladie parfaitement stable depuis plusieurs années. Les patients présentant des antécédents de maladies auto-immunes ont été exclus des principales études pilotes évaluant les ICIs. Cependant il semble que ces patients soient à risque d'exacerbation de leur maladie auto-immune (64) comme c'est le cas pour notre patient et comme cela a été retrouvé pour d'autre patient ayant une myasthénie traitée par ICIs (46). Chez ces patients présentant un terrain auto-immun, se pose la question de l'utilisation d'ICIs. De même on peut également se questionner concernant la possibilité d'un sur-risque de toxicités liées aux ICIs chez ces patients.

- Lésion mimant une métastase cérébrale

Nous avons montré la possibilité de survenue de lésions cérébrales secondaires aux ICIs pouvant évoquer à tort des métastases. La distinction est difficile avec chez notre patient la présence radiologique d'un œdème péri-lésionnel évoquant donc dans ce contexte de néoplasie, une lésion secondaire.

Cependant le fait que cette lésion apparaisse alors que l'Ici était efficace sur les autres cibles était atypique. Les ICIs peuvent avoir une réponse dissociée sur leurs cibles avec également la possibilité d'une phase de croissance initiale des lésions, avec dans un second temps évolution favorable. Cependant, la chronologie d'apparition de cette lésion, juste après le début de l'Ici, et celle de sa disparition, à l'arrêt de ce dernier, sont en faveur d'une toxicité de l'Ici. Dans la littérature, il existe un cas semblable à notre patient (65) c'est-à-dire une lésion cérébrale se développant sous nivolumab et évoluant de manière dissociée avec une croissance rapide en taille. Ce patient a bénéficié d'une exérèse de sa lésion et l'analyse anatomopathologique a exclu un processus néoplasique. En revanche, il a été

retrouvé une nécrose tissulaire avec un infiltrat inflammatoire lymphocytaire T et B périvasculaire permettant de conclure à une toxicité de l'ICI.

Chez notre patient le mécanisme est supposé immunologique, comme les autres toxicités neurologiques et notamment devant la présence d'une réaction méningée lymphocytaire. Cependant nous n'avons pas de preuve anatomopathologique et le mécanisme physiopathologique exact de la survenue de cette lésion reste indéterminé. Ces données sont intéressantes car le traitement diffère en fonction de l'une ou l'autre des étiologies avec un renforcement des thérapeutiques anticancéreuses dans un cas et l'arrêt de celles-ci dans le second. Ces données suggèrent donc de rester prudent devant la survenue de lésions cérébrales progressant sous ICI chez des patients répondeurs par ailleurs sur d'autres cibles métastatiques avec en cas de doute diagnostique et d'accessibilité des lésions, la discussion éventuelle d'une biopsie.

### **Toxicités multiples :**

Notre travail a mis en évidence la possibilité d'atteintes neurologiques multiples avec chez une de nos patientes la survenue d'une myélite, une neuropathie périphérique et une encéphalite. Dans la littérature (43-45), il a été mis en évidence chez certains patients l'association possible de plusieurs toxicités neurologiques du spectre neuromusculaire de type neuropathie myosite et myasthénie avec un patient ayant développé ces trois atteintes (59). En revanche, à notre connaissance, c'est le premier cas décrit d'atteinte à la fois centrale et périphérique.

De même, une grande partie de nos patients ont présenté une voire plusieurs autres toxicités extra-neurologiques. Nous n'avons pas trouvé de facteurs communs à ces patients pouvant expliquer la survenue de ces toxicités multiples. A l'heure actuelle, il est difficile de savoir pour quelles raisons certains patients développent des toxicités liées aux ICI et d'autres non. On pourrait évoquer chez ces patients une susceptibilité aux maladies d'ordre immunologique ou même la présence de facteurs environnementaux qui favoriseraient la survenue de ces toxicités. Il pourrait être intéressant à l'avenir de rechercher la présence ou non de facteurs de prédisposition sur lesquels on pourrait agir ou qui permettraient de repérer les patients à risques.

## **Données concernant l'ensemble des patients :**

Le mécanisme de l'ensemble des complications neurologiques semble d'ordre immunologique. En effet les ICIs ont une action anti-tumorale en majorant la réponse du système immunitaire notamment des cellules T. Leurs cibles ont habituellement un rôle de maintien d'équilibre du système immunitaire et de prévention des phénomènes auto-immuns. En les inhibant, les ICIs lèvent le frein du système immunitaire et favorisent donc la survenue de ces complications d'allure immunologique. La physiopathologie exacte reste imprécise avec une probable implication des cellules T mais également une action des cytokines pro-inflammatoires et un rôle des auto-anticorps.

De manière globale, notre travail montre que ces complications surviennent de manière précoce par rapport à l'instauration de l'immunothérapie et que la surveillance des patients à l'instauration du traitement doit être rigoureuse. Cependant, la survenue de symptômes neurologiques à distance de l'introduction des ICIs ou même à leur arrêt, ne doit pas remettre en cause le diagnostic, comme nous avons pu le voir chez certains de nos patients. De même, la survenue de toxicités à l'arrêt du traitement laisse supposer que les ICIs ont un effet prolongé et durable dans le temps comme en témoigne également le suivi de certains patients qui, après un arrêt de traitement précoce, reste en rémission de manière prolongée.

Se pose également la question du lien entre l'efficacité du traitement et la survenue de ces complications. En effet, chez l'ensemble de nos patients, le traitement par ICI était efficace avec une diminution des lésions voire une rémission. D'un point de vue immunologique cette constatation paraît cohérente puisque l'efficacité du traitement est liée à une activation accrue du système immunitaire qui a lui-même un rôle dans le développement de ces atteintes. La survenue de toxicités pourrait alors être un indicateur d'une réponse efficace au traitement.

Enfin, il semblerait qu'en fonction du type d'ICI, certaines atteintes extra-neurologiques soient plus fréquentes. Ainsi on dénombrerait plus de colites et d'hypophysites sous anti CTLA4, contrairement aux anti PD1 qui entraîneraient plus de thyroïdites et de toxicités pulmonaires (18). Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de lien entre la survenue d'une toxicité neurologique ainsi que son type et un ICI en particulier. De même, dans la littérature, il n'y a pas de données sur ce sujet.

Ces résultats sont très probablement favorisés par le fait qu'il s'agit de complications rares, sous-diagnostiquées avec souvent un faible effectif de patients.

#### **Limites de notre étude :**

La principale limite concernait le recrutement des patients qui a été difficile avec probablement certains patients ne nous ayant pas été rapportés et qui n'apparaissent donc pas dans notre travail. Ces patients sont suivis pour leur néoplasie dans un centre d'oncologie ou par une spécialité d'organe ayant des compétences en oncologie. Du fait du spectre d'action élargi de ces molécules, nos interlocuteurs pour recruter les patients étaient nombreux. De plus, ce type de complications étant rare, il est très probable que certains patients n'aient pas été diagnostiqués.

Les patients provenant du CHU de Nantes nous ont été majoritairement adressés par les dermatologues pour un tableau d'atteinte périphérique alors que ceux du CHU de Rennes étaient essentiellement suivis en pneumologie et adressés suite à la survenue d'un tableau d'encéphalite. Il y'a donc très probablement un biais de recrutement avec, à Nantes, des dermatologues sensibilisés à la survenue de neuropathie et à Rennes des pneumologues connaissant la possibilité d'encéphalites sous ICIs.

Une autre limite concerne la prise en charge de ces patients qui n'a pas systématiquement eu lieu en neurologie. Pour certain patient, il n'y a donc pas eu d'expertise neurologique avec des données concernant l'examen neurologique ou les examens complémentaires incomplets.

Le caractère rétrospectif de notre travail a également contribué au manque de certaines données, notamment concernant la description des symptômes neurologiques ou la réalisation incomplète de certains examens complémentaires.

## **V. Conclusion :**

Les atteintes neurologiques font partie des complications rares des immune checkpoint inhibiteurs mais peuvent être potentiellement graves.

Les plus fréquentes sont les atteintes périphériques, les myosites, les myasthénies et les encéphalites.

Nous avons décrit un nouveau profil de toxicité périphérique avec la présence pour dix patients d'une neuropathie axonale longueur dépendante sensitive ou sensitivomotrice d'intensité peu sévère.

Les encéphalites survenant sous immune checkpoint inhibiteurs ont une présentation clinique et des examens complémentaires assez peu spécifiques avec la présence de nombreux diagnostic alternatifs. Les atteintes peuvent être graves en cas de retard diagnostic et thérapeutique. Il existe des tableaux d'encéphalite limbique avec dans certains cas la présence d'anticorps spécifiques, pour lesquels se posent la question de l'étiologie et de la physiopathologie.

Bien que certaines complications neurologiques soient plus fréquentes que d'autres, les atteintes restent hétérogènes et devant tout tableau neurologique survenant dans ce contexte, il faut se poser la question d'une toxicité liée à l'immunothérapie. Le délai de survenue est bien souvent précoce mais peut être tardif, voire retardé à l'arrêt de l'immunothérapie, ce qui ne doit pas remettre en cause le diagnostic.

La présence d'une réaction méningée lymphocytaire semble relativement fréquente. Il s'agit d'un argument en faveur de l'origine immunologique de la toxicité et pourrait être un argument à prendre en compte dans le diagnostic de toxicité liée à l'immunothérapie.

La prise en charge des complications neurologiques n'est pas harmonisée. Il semble important de s'adapter à chaque situation et à chaque type de toxicité. Dans des cas d'atteinte peu grave, comme certaines de nos neuropathies, il paraît possible de poursuivre l'immunothérapie. Dans d'autres cas, au contraire, celle-ci doit être suspendue avec la mise en place de traitements spécifiques, notamment les corticoïdes.

Enfin, il apparait primordial de développer la coopération entre les différents professionnels de santé afin de mieux prendre en charge ces complications.

## ANNEXES :

Tableau 1. Données démographiques de l'ensemble des patients

Patient Sexe Ville	Age	Néoplasie	Immunothérapie	Toxicités extra neurologiques	Toxicité neurologique	Délai*
1. F Rennes	48	Adéno- -carcinome bronchique	Atezolizumab	Aspect de pneumopathie intersitielle au scanner	Encéphalite	9 jours
2. M Rennes	65	Carcinome épidermoïde pulmonaire	Pembrolizumab	Hypothyroïdie	Encéphalite	4 mois
3. M Rennes	77	Méso- -théliome	Ipi + Nivo	/	Encéphalite	2 mois
4. M Rennes	60	Adéno- -carcinome bronchique	Pembrolizumab	/	Encéphalite	4 mois
5. F Rennes	60	Adéno- -carcinome bronchique	Ipi+ Nivo	Colite	Encéphalite	3 mois 1/2
6. F Nantes	68	Mélanome	Ipi + Nivo ou Nivolumab seul	Adénopathies médiastinales et nodules pulmonaires d'allure inflammatoire	Encéphalite	1 an
7. F Nantes	71	Mélanome	Ipi+ Nivo ou Nivolumab seul	Hypophysite	Neuropathie Myélite Encéphalite	3 mois 5 mois
8. M Nantes	43	Mélanome	Ipi + Nivo	Hypophysite Hypothyroïdie	Neuropathie	3 mois
9. F Nantes	26	Mélanome	Ipi + Nivo puis Nivolumab seul	Hypophysite Hypothyroïdie Duodénite Colite Arthrite Uvéite	Neuropathie	15 mois
10. M Nantes	21	Mélanome	Ipi + Nivo puis Nivolumab seul	/	Neuropathie	6 mois
11. F Nantes	77	Mélanome	Ipilimumab puis Nivolumab	Hypophysite Hépatite Insuffisance surrénalienne Blépharite	Neuropathie	4 ans

12. M Nantes	78	Carcinome de merkel	Nivolumab	/	Neuropathie	1 mois
13. M Nantes	66	Mélanome	Ipi + Nivo	Hypothyroïdie Panniculite Adénopathies médiastinales	Neuropathie	3 mois
14. M Nantes	66	Mélanome	Ipi+ Nivo	/	Neuropathie	3 mois
15. M Nantes	77	Carcinome épidermoïde cutané	Nivolumab	Hypothyroïdie Eruption cutanée	Neuropathie	2 mois
16. M Nantes	79	Adéno- -carcinome bronchique	Nivolumab	Pseudo polyarthrite rhizolémique	Neuropathie	Quel- -ques mois
17. F Nantes	62	Mélanome	Nivolumab	/	Neuropathie	1 an
18. M Nantes	60	Mélanome	Nivolumab	/	Crise myasthé- -nique	1 mois
19. M Nantes	69	Mélanome	Ipi + Nivo puis Nivolumab seul	Hypothyroïdie Hypophysite	Vasculaire	3 mois
20. M Nantes	45	Mélanome	Nivolumab	Hypothyroïdie	Troubles de la marche, Lésion mésencépha- -lique	11 mois

Ipi : Ipilimumab, Nivo : Nivolumab, Pembro : Pembrolizumab

\*Délai de survenue de la toxicité neurologique

**Tableau 2. Caractéristiques des patients ayant développé une encéphalite**

	Néoplasie	Délai*	Ponction lombaire	EEG	IRM	Traitement toxicité	Evol.
1.	Adéno-carcinome bronchique	9 j	Méningite panachée Hyperprot.	normal	Pachyméningite Leptoméningite	CTC IV puis per os	Favorable
2.	Carcinome épidermoïde pulmonaire	4 mois	Méningite lymphocytaire Hyperprot	anormal	Abcès en voie de résorption	CTC PO	Décès**
3.	Mésothéliome	2 mois	Présence d'ac anti neurone	normal	Normale	CTC IV	Décès
4.	Adéno-carcinome bronchique	4 mois	Méningite lymphocytaire Hyperprot	anormal	Hypersignal des lobes temporaux	CTC IV puis PO	Favorable
5.	Adénocarcinome bronchique	3 mois 1/2	normale	anormal	normale	CTC IV puis PO	Favorable
6.	Mélanome	1 an	Méningite lymphocytaire	anormal	normale	CTC IV puis PO	Favorable
7.	Mélanome	5 mois	Méningite lymphocytaire	normal	normale	Ig IV	Favorable

\*Délai de survenue de l'encéphalite    \*\*décès par choc hémorragique au cours de l'hospitalisation

Evol : Evolution de l'encéphalite, CTC : corticothérapie, Ig : Immunoglobuline, PO: Per os, IV: Intra veineux

**Tableau 3. Symptomatologie présentée par les patients ayant déclaré une encéphalite**

Patient	Symptômes
1.	Fièvre, hypotension artérielle, obnubilation
2.	Nausées, vomissements, anorexie, ralentissement idéomoteur, apyrexie
3.	Altération de l'état général, hypotension artérielle, asthénie, syndrome cérébelleux
4.	Plainte mnésique, confusion, anorexie, nausées, diarrhées, hypotension artérielle
5.	Altération de l'état général, diarrhées, fièvre, troubles de la vigilance
6.	Confusion fébrile, éruption cutanée
7.	Tableau pseudo psychiatrique avec : ralentissement idéomoteur, mutisme fluctuant, troubles de l'humeur avec idées suicidaires, épisodes de confusion

**Tableau 4. Résultats de la ponction lombaire chez les patients ayant présenté une encéphalite**

Patient	Cellularité	Protéïnorrhée	Prélèvements infectieux	Anatomo-pathologie	Anticorps anti antineurones et neuropiles
1.	62 éléments Liquide panaché, puis lymphocytaire	4,92 g	Négatifs	Liquide inflammatoire lymphocytaire	Négatifs
2.	25 éléments lymphocytaires	0,71g	Négatifs	Pas de cellule maligne	Négatifs
3.	5 éléments	0,47 g	Négatifs	Acellulaire	Présence d'ac antineurone non caractérisés
4.	40 éléments lymphocytaires	1,41 g	Négatifs	Liquide inflammatoire lymphocytaire	Négatifs
5.	Pas d'élément	0,25 g	Négatifs	Acellulaire	Non réalisés
6.	29 éléments lymphocytaires	0,26 g	Négatifs	Liquide inflammatoire lymphocytaire	Négatifs
7.	50 éléments lymphocytaires	0,37 g	Négatifs	Liquide inflammatoire lymphocytaire	Négatifs

\* Liquide panaché à prédominance neutrophile puis liquide lymphocytaire sur les deux prélèvements suivants

**Tableau 5. Caractéristiques des patients ayant présenté une neuropathie**

Patient	Néoplasie	Immunothérapie	Délai de survenue	Facteurs favorisants
7.	Mélanome	Ipi + Nivo Ou Nivolumab seul	3 mois	Aucun
8.	Mélanome	Ipi + Nivo	3 mois	Aucun
9.	Mélanome	Ipi+ Nivo puis Nivolumab seul	15 mois	Aucun
10.	Mélanome	Ipi + Nivo puis Nivolumab seul	6 mois	Aucun
11.	Mélanome	Ipi puis Nivo	4 ans	Sels de platine
12.	Carcinome de Merkel	Nivolumab	1 mois	Sels de platine Diabète Insuffisance rénale chronique
13.	Mélanome	Ipi + Nivo	3 mois*	Aucun
14.	Mélanome	Ipi+ Nivo puis Nivolumab seul	2 mois	Diabète
15.	Carcinome épidermoïde cutané	Nivolumab	2 mois	Sels de platine
16.	Adénocarcinome bronchique	Nivolumab	Quelques mois	Sels de platine
17.	Mélanome	Nivolumab	12 mois	Aucun

\*Patient ayant eu un arrêt de l'immunothérapie avec une amélioration de la neuropathie puis une reprise du traitement pour progression avec de manière concomitante une aggravation de la neuropathie  
Ipi : Ipilimumab, Nivo : Nivolumab

**Tableau 6. Symptômes des patients ayant développé une neuropathie**

Patients	Moteurs	Sensitifs	Douleurs	Ataxie
7.	non	oui	non	oui
8.	oui	oui	oui	non
9.	non	oui	non	non
10.	non	oui	oui	non
11.	non	oui	oui	non
12.	non	oui	oui	oui
13.	non	oui	oui	non
14.	non	oui	non	non
15.	non	oui	non	non
16.	non	oui	non	non
17.	non	oui	non	non

**Tableau 7. Caractéristiques des neuropathies présentées par les patients**

Patients	Caractéristiques de la neuropathie	Arrêt de l'immunothérapie	Traitement spécifique de la neuropathie	Evolution de la neuropathie
7.	Polyneuropathie axonale sensitivo-motrice longueur dépendante	oui	Oui CTC*	Pas de donnée
8.	Polyneuropathie axonale sensitivo-motrice longueur dépendante sévère	oui	non	Pas de donnée
9.	Polyneuropathie axonale sensitive longueur dépendante	non	non	Pas de donnée
10.	Polyneuropathie axonale sensitive longueur dépendante	non	non	Discrète aggravation à 5 mois
11.	Polyneuropathie axonale sensitive longueur dépendante	non	non	Pas de donnée
12.	Neuropathie axonale sensitive multifocale avec discrète atteinte motrice longueur dépendante	oui	Non**	Aggravation à 4 mois
13.	Polyneuropathie axonale sensitivo-motrice longueur dépendante sévère	oui***	non	Amélioration à l'arrêt de l'immunothérapie Puis aggravation lors de la reprise
14.	Polyneuropathie axonale sensitivo-motrice longueur dépendante avec une discrète note démyélinisante	non	non	Pas de donnée
15.	Polyneuropathie axonale sensitive longueur dépendante	non	non	Pas de donnée
16.	Polyneuropathie axonale sensitive longueur dépendante	non	non	Pas de donnée
17.	Polyneuropathie axonale sensitive longueur dépendante	non	non	Pas de donnée

\* Plusieurs atteintes neurologiques \*\*Le patient a refusé le traitement \*\*\*Arrêt car rémission  
 CTC : Corticothérapie

**Tableau 8. Bilan paraclinique réalisé chez les patients ayant présenté une neuropathie**

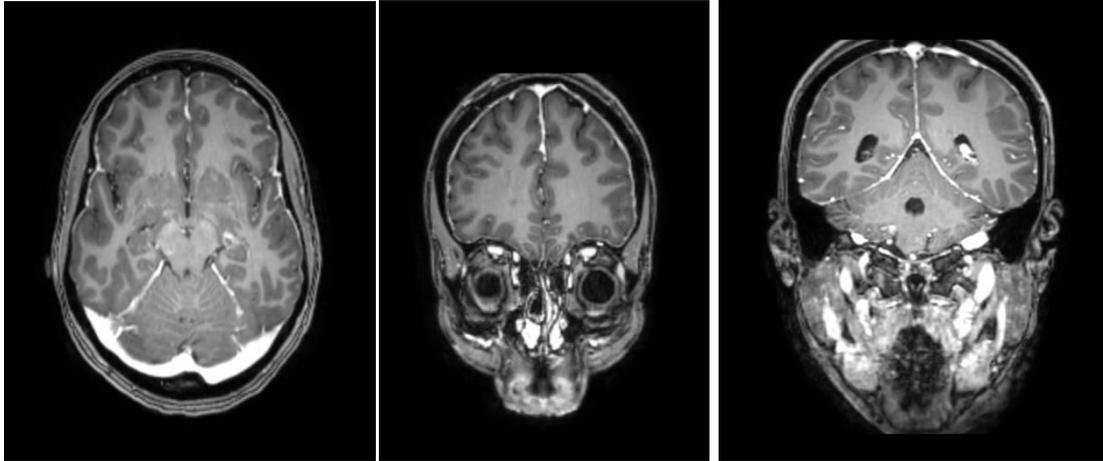
<b>Patient</b>	<b>Biologie</b>	<b>Ponction lombaire</b>	<b>Autre</b>
7.	CPK négatifs Ac antigangliosides négatifs	50 éléments lymphocytaires Protéinorachie à 0,37g Anapath : Réaction lymphocytaire	/
8.	CPK négatifs Ac anti gangliosides négatifs Ac anti neurones négatifs	6 éléments lymphocytaires Hyperprotéinorachie à 0,51g Anatomopathologie : quelques lymphocytes	/
9.	Non réalisée	Non réalisée	/
10.	CPK négatifs	Non réalisée	/
11.	CPK négatifs	Non réalisée	/
12.	Ac antigangliosides négatifs	Protéinorachie à 0,49 g Anapath : Réaction lymphocytaire	Biopsie de nerf : Perte sévère des fibres myélinisées Pas d'infiltrat inflammatoire
13.	CPK négatifs	Pas d'élément Protéinorachie à 0,37 g Anapath : liquide acellulaire	/
14.	Ac antineurones négatifs	9 éléments lymphocytaires Protéinorachie à 0,47g Anapath : Réaction lymphocytaire	/
15.	Non réalisée	Non réalisée	/
16.	Non réalisée	Non réalisée	/
17.	Non réalisée	Non réalisée	/

**Illustration 1. IRM (séquences T1 + gadolinium) du patient n° 1**

A. Coupe axiale

B. Coupe coronale

C. Coupe coronale

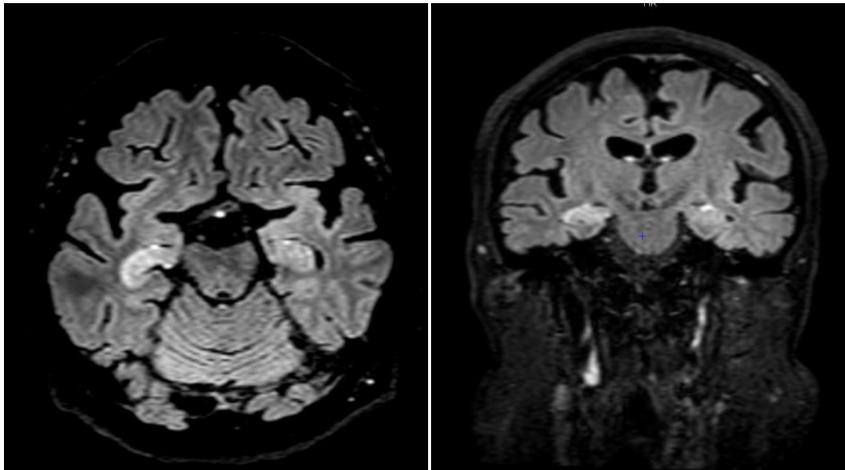


Présence d'un épaissement méningé diffus prenant le contraste, en faveur d'une pachyméningite

**Illustration 2. IRM (séquences FLAIR) du patient n°4**

A. Coupe axiale

B. Coupe coronale



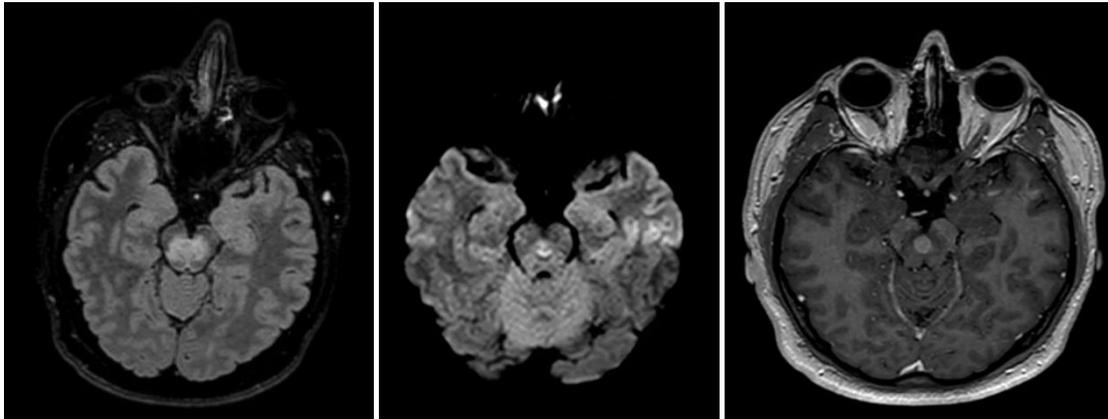
Présence d'un hypersignal FLAIR des régions temporales de manière bilatérale avec une prédominance des anomalies à gauche

**Illustration 3. IRM de la lésion mésencéphalique (patient n° 20)**

A. FLAIR

B. DIFFUSION

C. T1+ GADOLINIUM



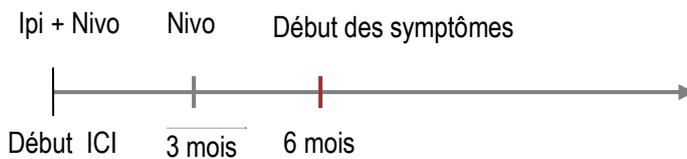
Présence d'une lésion mésencéphalique en hypersignal FLAIR(A) ainsi qu'en diffusion (B) avec prise de contraste au gadolinium (C)

## Schéma 1. Chronologie de l'instauration des ICI chez les patients 9, 10, 11, 19

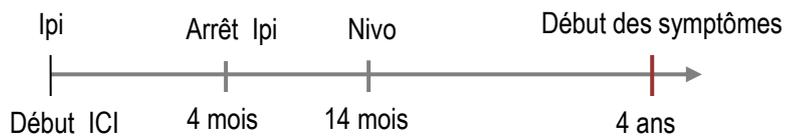
### Patient 9 :



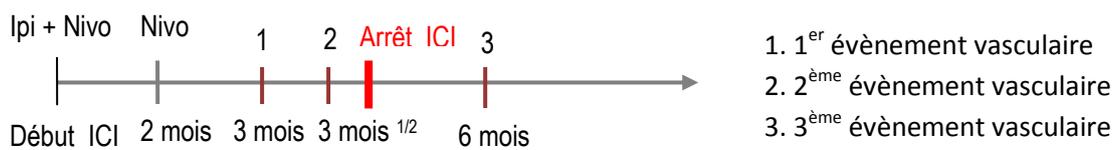
### Patient 10 :



### Patient 11 :



### Patient 19 :



1. 1<sup>er</sup> évènement vasculaire
2. 2<sup>ème</sup> évènement vasculaire
3. 3<sup>ème</sup> évènement vasculaire

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Pardoll DM, The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nat Rev Cancer* 2016; 12(4): 252-264
- 2- Wei SC, Duffy CR, Allison JP, Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy, *Cancer Discov* 2018; 8(9): 1-18
- 3- Quezada SA, Peggs KS, Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer, *BJC* 2013; 108: 1560-1565
4. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H et al, Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape, *Nat Immunol* 2002; 3(11): 991-998
- 5- Oiseth SJ, Aziz MS, Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead, *J Cancer Metastasis Treat* 2017; 3: 250-61
- 6- Fridman WH, Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bull Cancer* 2016
7. Pagès F, Berger A, Camus M et al, Effector memory T cells, early metastasis and survival in colorectal cancer, *N Engl J Med* 2005; 353: 2654-66
8. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al, Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome, *Science* 2006;313(5795):1960-1964
9. Leach DR, Krummel MF, Allison JP, Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 Blockade, *Science* 1996; 271(5256): 1734-1736
- 10- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al, Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723
- 11- Robert C, Long GV, Brady B et al, Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation, *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30
- 12- Robert C, Schachter J, Long GV et al, Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma, *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521-2532
13. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D et al, Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment

(CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2015;16: 375-84

14- Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al, Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28

15- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al, Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous-non-small cell lung cancer, *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-1639

16- Larkin J, Chiaron-Sileni V, Gonzalez R et al, Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in previously untreated melanoma, *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23-34

17- Topalian SL, Hodi S, Brahmer J et al, Safety, activity and immune correlates of anti-PD1 antibody in cancer, *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454

18- Postow MA, Sidlow R, Hellmann M, Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade, *N Engl J Med* 2018; 378: 158-168

19. Naidoo J, Page DB, Li BT et al, Toxicities of the anti PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies, *Annals of oncology* 2015; 26: 2375-2391

20. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E et al, Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4, *Science* 1995; 270(5238): 985-988

21. Nishimura H, Nose M, Hiai H et al, Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor, *Immunity* 1999; 11(2):141-151

22- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L et al, Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD1 therapy, *European Journal of Cancer* 2016; 60: 210-225

23- Fellner A, Makranz C, Lotem M et al, Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors, *Journal of Neuro-Oncology* 2018; 137(3): 601-609

24- Cuzzubo S, Javeri F, Tissier M et al, Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors : Review of the literature, *European Journal of Cancer* 2017; 73: 1-8

- 25- Hottinger AF, Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors, *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 806-812
- 26- Kao JC, Liao B, Markovic SN et al, Neurological complications associated with anti-programmed death (PD1) antibodies, *JAMA Neurology* 2017; 74(10): 1216-1222
- 27- Touat M, Talmasov D, Ricard D et al, Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors, *Curr Opin Neurol* 2017; 30(6): 659-668
- 28- 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: 1-9
- 29- Bompaire F, Mateus C, Taillia H et al, Severe meningo-radiculo-nevritis associated with ipilimumab, *Invest New Drug* 2012; 30: 2407-2410
- 30- De Maleissye MF, Nicolas G, Saiag P et al, Pembrolizumab induced demyelinating polyradiculoneuropathy, *N Engl J Med* 2016; 375(3): 296-297
- 31- Fukumoto Y, Kuwahara M, Kawai S et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 435-437
- 32- Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Franques J et al, A severe case of ipilimumab-induced Guillain-Barré syndrome revealed by an occlusive enteric neuropathy : a differential diagnosis for ipilimumab-induced colitis, *J Immunother* 2013; 36: 77-78
- 33- Manousakis G, Koch J, Sommerville B et al, Multifocal radiculoneuropathy during ipilimumab treatment of melanoma, *Muscle& Nerve* 2013; 48: 440-444
- 34- Ong S, Chapman J, Young G et al, Guillain-Barré-like syndrome during pembrolizumab treatment, *Muscle& Nerve* 2018; 58(1): 8-10
- 35- Sepulveda M, Martinez-Hernandez E, Gaba L et al, Motor polyradiculopathy during pembrolizumab treatment of metastatic melanoma, *Muscle Nerve* 2017 ; 56(6): 162-167
- 36- Thaipisuttikul I, Chapman P, Avila E et al, Peripheral neuropathy associated with ipilimumab: a report of two cases, *J Immunother* 2015; 38(2):77-79

- 37- Wilgenhof S, Neyns B, Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient, *Ann Oncol* 2011; 22(4) :991-993
- 38- Wu WK, Broman KK, Brownie ER et al, Ipilimumab-induced Guillain-Barré syndrome presenting as dysautonomia : an unusual presentation of a rare complication of immunotherapy , *J Immunother* 2017; 40 :196-199
- 39- Sakai K, Mochizuki H, Mochida K et al, A case report of nivolumab-induced severe mononeuropathy multiplex and rhabdomyolysis, *Case Rep Med* 2017
- 40- Aya F, Ruiz-Esqvide V, Viladot M et al, Vasculitic neuropathy induced by pembrolizumab, *Ann Oncol* 2017; 28(2) :433-434
- 41- Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y et al, nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barre syndrome : a case report, *JJCO* 2016; 46(9) :875-878
- 42- Diamantopoulos PT, Tsatsou K, Benopoulou O et al, Inflammatory myopathy and axonal neuropathy in a patient with melanoma following pembrolizumb treatment, *J Immunother* 2017; 40 :221-223
- 43- Touat M, Maisonobe T, Knauss S et al, Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer, *Neurology* 2018; 91(10) :985-994
44. Johansen A, Christensen SJ, Scheie D et al, Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies, *Neurology* 2019; 92(14) :663-674
45. Moreira A, Loquai C, Pföhler C et al, Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors, *European Journal of cancer* 2019; 106 : 12-23
- 46- Makarios D, Horwood K, Coward JIG, Myasthenia gravis : an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors, *European Journal of Cancer* 2017 ; 82 :128-136
- 47- Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis, *The oncologist* 2017 ; 22 :1-10

- 48-Salam S, Lavin T, Turan A, Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma, *BMJ Case Rep* 2016
- 49- Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA et al, Association of auto-immune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer, *JAMA Neurol* 2016 ; 73(8) :928-933
50. Brown MP, Hissaria P, Hsieh AHC, Kneebone C et al, Auto-immune limbic encephalitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibody secondary to pembrolizumab therapy, *Journal of Neuroimmunology* 2017 ; 305 :16-18
51. Hottinger AF, de Micheli R, Guido V et al, Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018 ; 5(2) :
- 52-Gettings EJ, Hackett C, Scott TF, Severe relapse in a multiple sclerosis patient associated with ipilimumab treatment of melanoma, *Multiple sclerosis journal* 2015 ; 21(5) :670
- 53- Cao Y, Nylander A, Ramanan S et al, CNS demyelination and enhanced myelin-reactive responses after ipilimumab treatment, *Neurology* 2016 ; 86(16) :1553-1556
- 54- Wilson R, Menassa D, Davies A et al, Seronegative antibody-mediated neurology after immune checkpoint inhibitors, *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5(5):640-645
- 55- Narumi Y, Yoshida R, Minami Y et al, Neuromyelitis optica spectrum disorder secondary to treatment with anti-PD-1 antibody nivolumab: the first report : *BMC Cancer* 2018; 18(1) :95
- 56- Duraes J, Coutinho I, Mariano A et al, Demyelinating disease of the central nervous system associated with pembrolizumab treatment for metastatic melanoma, *Multiple sclerosis journal* 2019; 25(7): 1005-1008
57. Laporte J, Solh M, Ouanounou S, Posterior reversible encephalopathy syndrome following pembrolizumab therapy for relapse Hodgkin's lymphoma, *J Oncol Pharm Practice* 2017; 23(1):71-74

58. Maur M, Tomasello C, Frassoldati et al, Posterior reversible encephalopathy syndrome during ipilimumab therapy for malignant melanoma, *Journal of clinical oncology* 2012; 30(6) :76-78
59. Chen JH, Lee KY, Hu CJ, et al, Coexisting myasthenia gravis, myositis and polyneuropathy induced by ipilimumab and nivolumab in a patient with non-small-cell lung cancer: a case report and literature review, *Medicine* 2017; 96(50)
60. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C et al, Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of oncology* 2017; 28 (Supplement 4): 119-142
61. Gill AJ, Perez MA, Perrone CM et al, A case series of PD-1 inhibitor-associated paraneoplastic neurologic syndromes, *J Neuroimmunol* 2019; 334: 576980
62. Graus F, Dalmau J, Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors, *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(9): 535-548
63. Daxini A, Cronin K, Sreih AG, Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors- a systematic review, *Clinical rheumatology* 2018; 37: 2579-2584
64. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S et al, anti PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab, *Ann Oncol* 2017; 28(2): 368-376
- 65-Läubli H, Hench J, Stanczak M et al, Cerebral vasculitis mimicking intracranial metastatic progression of lung cancer during PD-1 Blockade, *J Immunother Cancer* 2017; 5 :46

NOM : DE CLERCK

PRENOM : LUCIE

**Titre de Thèse :** COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DES IMMUNE CHECKPOINT INHIBITEURS

---

## **RESUME**

Les toxicités neurologiques des immune checkpoint inhibiteurs (ICIs) sont rares et peu décrites. Notre travail a regroupé 20 cas avec une prédominance d'atteintes périphériques et d'encéphalites.

Nous avons mis en évidence un nouveau type de toxicité périphérique à savoir une neuropathie axonale longueur dépendante sensitive ou sensitivomotrice.

Les encéphalites secondaires aux ICIs font également parties des complications neurologiques fréquentes. Elles sont de diagnostic difficile et n'ont pas de spécificité clinique ou paraclinique. Il peut également exister des tableaux d'encéphalites limbiques sous ICIs.

Les atteintes neurologiques restes variées avec dans notre travail, trois autres complications plus rares : une crise myasthénique, une vascularite et la survenue d'une lésion cérébrale secondaire aux ICIs.

La physiopathologie de ces toxicités semble immunologique, comme le laisse supposer le mécanisme d'action des ICIs ainsi que la réaction lymphocytaire méningée retrouvée chez plusieurs de nos patients.

Il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge de ces toxicités. Nous nous sommes adaptés au type d'atteinte et à la sévérité des patients. Les immunomodulateurs de type corticoïdes font partie des traitements pour lesquels une efficacité a été constatée.

---

## **MOTS-CLES**

Immune checkpoint inhibiteurs, anti-PD1, anti PDL-1, anti CTLA-4

Toxicités neurologiques, neuropathies, encéphalites, vascularites, myasthénie

Méningite lymphocytaire