

Toxicité neurologique des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors

C. Birzu*, A. Thomas*, N. Younan*, D. Psimaras*,**

POINTS FORTS

- » La toxicité neurologique des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) est rare mais potentiellement sévère ; elle peut toucher aussi bien le système nerveux central que le système nerveux périphérique.
- » Le diagnostic positif et différentiel (notamment infectieux et néoplasique) doit être rapide et ne pas retarder la prise en charge thérapeutique.
- » La caractéristique des effets indésirables immunomédiés liés aux IPCI est la sensibilité à la corticothérapie et aux autres traitements immunomodulateurs (qui peuvent être proposés aux patients corticorésistants).
- » Le caractère pléiotrope de la toxicité neurologique liée aux IPCI requiert une prise en charge multidisciplinaire spécialisée.

Mots-clés : Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire – Toxicité neurologique – PD-1, PD-L1, CTLA-4 – Effets indésirables immunomédiés.

HIGHLIGHTS

Neurologic immune related adverse events related to immune checkpoint inhibitors are rare but potentially severe and encompass both central and peripheral nervous systems manifestations.

Diagnosis should be made without delay and exclusion of other potential causes (as infectious or neoplastic) is essential.

irAEs are most often responsive to steroids.

The management of neurologic irAEs requires a multidisciplinary personalized approach.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors – Neurological toxicity – PD-1, PD-L1, CTLA-4 – Immune related adverse events.

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) constituent une nouvelle classe thérapeutique qui a montré des résultats encourageants en oncologie. Les IPCI sont devenus des traitements de 1^{re} ligne pour certains cancers et ont désormais l'AMM en Europe dans plusieurs indications (tableau, p. 44) [1]. Ce sont des anticorps monoclonaux qui agissent au niveau des points de contrôle immunitaire, en se fixant à des molécules exprimées soit par les lymphocytes T (CTLA et PD-1), soit par les cellules présentatrices d'antigènes (PD-L1), stimulant ainsi la réponse immunitaire dirigée contre les antigènes tumoraux (figure 1, p. 44) [2].

Malgré un bénéfice clinique souvent durable, le blocage des points de contrôle immunitaire peut être associé à des effets indésirables affectant potentiellement tous les organes. Ces effets sont immunomédiés et intéressent le plus souvent la peau et les systèmes digestif et endocrinien. La toxicité neurologique est rare mais elle peut être sévère, voire menacer le pronostic vital [3].

La physiopathologie des toxicités liées aux IPCI implique une réponse inadaptée des lymphocytes, notamment la réponse des lymphocytes T et B aux antigènes présentés par la cellule normale [1, 4]. L'incidence des effets indésirables immunomédiés neurologiques a été rapportée par différentes méta-analyses et des essais cliniques. Elle varie entre 6 et 12 % pour les effets peu spécifiques (céphalées, vertiges) [5] et entre 0,2 et 0,7 % pour les effets indésirables neurologiques sévères (grade 3-4 selon les critères CTCAE) [1, 6, 7].

Effets indésirables au niveau du système nerveux central

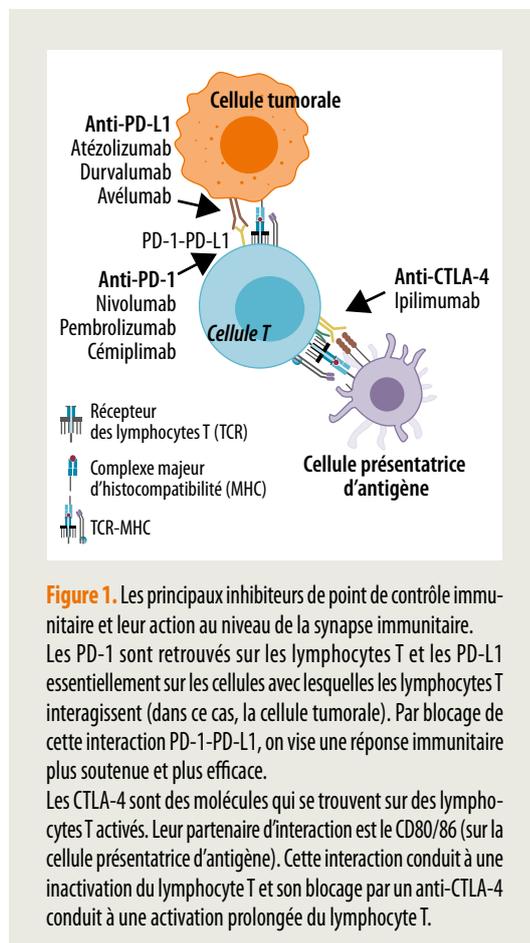
Le système nerveux central (SNC) est rarement atteint par les toxicités liées aux IPCI. Étonnamment, il ne semble pas y avoir de différence d'incidence entre les thérapies combinant anti-PD-1 et anti-CTLA-4 et celles n'impliquant qu'un seul IPCI [8]. Les complications centrales les plus fréquentes sont les encéphalites et

* Service de neurologie 2-Mazarin, AP-HP, hôpitaux universitaires de la Pitié-Salpêtrière-Charles-Foix, Paris ; Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, UPMC UMRS 1127, Institut du cerveau et de la moelle épinière, Paris.

** Groupe OncoNeuroTox, Centre d'investigations et de prise en charge des patients atteints de complications neurologiques induites par les traitements anticancéreux, hôpitaux universitaires de la Pitié-Salpêtrière-Charles-Foix et hôpital Percy, Paris.

Tableau. Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ayant reçu l'AMM.

	Médicaments	Indications pour laquelle ils ont reçu l'AMM
Anti-PD-1	Nivolumab (seul ou en association avec anti-CTLA-4) Pembrolizumab	- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique - Mélanome non opérable ou métastatique - Carcinome à cellules rénales avancé en 2 ^e ligne - Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire - Cancer épidermoïde de la tête et du cou réfractaire ou en 2 ^e ligne - Carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique en 2 ^e ligne
Anti-PD-L1	Atézolizumab Avélumab	- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique en 2 ^e ligne - Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique en 2 ^e ligne Carcinome à cellules de Merkel métastatique de l'adulte
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Mélanome avancé (non opérable ou métastatique) pour les patients âgés de plus de 12 ans en 1 ^{re} ligne



les méningites [1, 8, 9]. De rares cas de myélite transverse, d'encéphalopathie réversible (postérieure ou au niveau du corps calleux), de maladie inflammatoire *de novo* du SNC (d'évolution subaiguë, monophasique) ou encore d'exacerbation de sclérose en plaques ont été décrits [1, 10, 11].

Encéphalites

Les encéphalites sous IPCI sont rares avec une incidence de 0,1 à 0,2 %. Le début des symptômes survient quelques jours à quelques semaines (jusqu'à 28 semaines), en moyenne 42 jours, après l'instauration de la thérapie [1, 9, 10]. Le tableau clinique est celui d'une encéphalopathie avec confusion, comitialité ou altération de l'état de vigilance et, rarement, mouvements anormaux [1]. L'IRM cérébrale est le plus souvent normale, même si des hypersignaux FLAIR non spécifiques et sans prise de contraste associée sont décrits chez 25 % des patients [1]. La ponction lombaire retrouve une hyperprotéinorachie et une légère pléiocytose à prédominance lymphocytaire, sans cellules anormales [1, 9, 11]. Des cas d'encéphalite sous IPCI avec présence d'anticorps antineuronaux (CASPR2, anti-NMDA-r, anti-GAD, anti-Ma2 et anti-Hu) ont été décrits ; cependant, on note que, pour les patients chez lesquels cela avait été recherché, ces anticorps étaient déjà présents dans le sérum avant l'introduction des IPCI. Il s'agirait donc d'une exacerbation d'un phénomène immun préalable. Il semble par conséquent important de rechercher de façon systématique les anticorps antineuronaux sériques avant toute instauration d'IPCI [12].

La réponse thérapeutique à la corticothérapie est souvent satisfaisante [1, 7, 10, 11], mais un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur s'avère parfois nécessaire. Comme alternative à la corticothérapie, on peut proposer d'autres traitements comme les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), les échanges plasmatiques, le rituximab ou le natalizumab [7, 12-14]. Enfin, le retard de la prise en charge thérapeutique semble associé à une mortalité plus importante [9].

Méningites

Ces sont des effets indésirables qui se développent tôt après l'instauration du traitement (après 1 ou 2 cycles, soit 1 à 7 semaines) et qui surviennent chez 0,1 à 0,2 % des patients traités par IPCI [1, 6, 10]. Les patients présentent un état fébrile, des céphalées, des vomissements et/ou un delirium, sans franc syndrome méningé généralement. Dans certains cas, la symptomatologie est très pauvre, constituée de céphalées isolées [6, 7].

La ponction lombaire révèle une méningite aseptique avec hypercellularité et hyperprotéïnorachie [7, 13]. Le rehaussement des méninges peut être retrouvé de façon inconstante sur l'IRM [1, 6, 7, 13]. Ces méningites aseptiques consécutives aux IPCI sont corticosensibles et permettent dès lors une récupération complète et la reprise ultérieure de l'immunothérapie [1].

Effets indésirables au niveau du système nerveux périphérique

Ce sont les effets indésirables immunomédiés les plus fréquents et des atteintes cliniques sévères sont parfois rapportées [1].

Myosites

Les myosites immunomédiées sont les effets indésirables immunomédiés le plus fréquemment rapportés. Elles débutent tôt après l'installation du traitement, dans les 3 à 4 premières semaines [15, 16]. Le tableau clinique et biologique diffère de celui habituellement rencontré dans les myopathies inflammatoires idiopathiques [16]. Leur fréquence semble plus importante chez les patients traités par des combinaisons anti-CTLA-4 et anti-PD-1 mais également plus élevée chez les patients traités par anti-PD-1 que chez ceux traités par anti-PD-L1 [1, 4, 8].

La présentation clinique est variable mais stéréotypée. Les patients peuvent présenter uniquement des myalgies, qui constituent le symptôme le plus fréquent et qui précèdent en général le déficit moteur [17]. Ce déficit est volontiers proximal, mais peut toucher la musculature axiale, dont les extenseurs de la nuque, ce qui donne un aspect de tête tombante [3, 16, 17]. L'atteinte oculaire est retrouvée dans un tiers des myosites immunomédiées alors que cette localisation est rare dans les myopathies inflammatoires idiopathiques [3, 4, 16, 17], le ptosis est alors le symptôme le plus courant et peut être initial, unilatéral ou bilatéral mais plutôt asymétrique [3, 16, 17]. L'atteinte bulbaire (dysphagie et dysarthrie) est également plus fréquente que dans les myosites idiopathiques [3, 17].

Le taux de créatine kinase (CK) est systématiquement élevé avec une valeur moyenne de 7 328 UI/L (normale < 195 UI/L), mais des cas à CK normale prouvés par biopsie musculaire ont été rapportés [4, 18]. Le panel biologique des myosites auto-immunes est négatif, mais des exceptions sont également retrouvées [3, 4, 17]. L'électromyographie confirme l'atteinte myopathique et peut guider la biopsie [3, 16]. Cette dernière retrouve de la nécrose myocytaire associée à un infiltrat inflam-

matoire composé majoritairement de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ [4, 16].

L'atteinte du myocarde reste le principal facteur pronostique. Une myocardite est retrouvée chez un tiers des patients et conduit au décès dans 40 à 50 % des cas [16, 17, 19]. Désormais, un bilan cardiaque avec dosage de la troponine, électrocardiogramme et échocardiographie doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement [3, 16, 19]. La corticosensibilité est fréquente, néanmoins des traitements immunosuppresseurs doivent être employés dans les cas sévères associés à une myocardite [4, 14, 16, 17].

Myasthenia gravis

En ce qui concerne la myasthenia gravis immunomédiée post-IPCI, on peut rencontrer soit des cas *de novo*, soit des exacerbations d'une myasthenia gravis préexistante, et ce chez 0,1 à 0,2 % des patients [1]. Habituellement, la myasthenia gravis immunomédiée s'installe tôt après l'instauration des IPCI (entre 2 et 12 semaines, en moyenne après 2 cures) [1, 3, 18, 20, 21]. Le diagnostic est difficile et repose sur l'association d'un tableau clinique évocateur, d'anomalies de transmission neuromusculaire à l'ENMG, et éventuellement d'anticorps spécifiques à la myasthénie [3].

Sur le plan clinique, les présentations sont très variables et peuvent engager le pronostic vital [20]. Le symptôme principal est une faiblesse généralisée suivie d'une atteinte bulbaire, oculaire ou faciale et d'un déficit moteur proximal. La fatigabilité et les fluctuations cliniques ne sont présentes que dans 30 % des cas [3, 18]. Les tests à la pyridostigmine et au glaçon donnent des résultats variables [18]. L'ENMG, pas toujours rapporté dans les séries, n'est concluant que dans 50 % des cas [3, 18]. L'étude en fibre unique semble supérieure, s'avérant toujours pathologique quand elle est étudiée.

Des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine sont retrouvés dans 50 à 70 % des cas mais à des titres inférieurs à ceux trouvés dans les myasthénies idiopathiques [3, 15, 18]. Des anticorps anti-MuSK ont été retrouvés chez un patient suivi pour une myasthénie oculaire qui présentait l'association clinique d'une myosite et d'une myasthénie [18].

L'association entre myasthenia gravis immunomédiée et myosite immunomédiée est en effet assez fréquente et représente un problème diagnostique important car le tableau clinique est très trompeur. Dans la littérature, 30 à 47 % de cas de myasthenia gravis immunomédiée avec une CK élevée (valeur moyenne : 2 427 UI/L) sont rapportés, ce qui cor-

DOSSIER

respond à des myasthenia gravis immunomédiées associées à des myosites immunomédiées [3, 15, 18]. Cette association a déjà été confirmée par des biopsies musculaires qui retrouvent un aspect compatible avec une myopathie inflammatoire et une rhabdomyolyse [15].

Une myocardite influence fortement le pronostic ; or, une atteinte myocardique peut exister en l'absence de toute myosite systémique [17].

L'évolution clinique est variable, mais les myasthenia gravis immunomédiées ont un pronostic sévère. Seuls 50 % des patients répondent aux corticoïdes et aux traitements immunomodulateurs. La mortalité est élevée, atteignant jusqu'à 40 % dans les cas réfractaires. Enfin, des guérisons spontanées ont été rapportées de façon anecdotique [15].

Neuropathies

Des neuropathies ont été décrites chez moins de 1 % des patients traités par IPCI [1, 22]. La présentation clinique est celle d'une polyneuropathie démyélinisante, le plus souvent sensitivomotrice, à début aigu ou subaigu. De rares cas de neuropathie chronique ont été observés [23] avec exceptionnellement un début subaigu [23]. Le tableau clinique peut également être celui d'une méningoradiculonévrite ou plus rarement celui d'un syndrome de Miller-Fisher ou d'une plexopathie brachiale. Des cas de neuropathie entérique ont été rapportés [24]. L'atteinte isolée ou combinée de nerfs crâniens et des éléments de dysautonomie ont également été décrits [1, 3, 7]. La physiopathologie est toujours mal comprise. Dans le cas particulier des mélanomes, l'explication pourrait être la présence d'antigènes communs entre la myéline et les mélanocytes, un mimétisme moléculaire et l'activation du système immunitaire par le blocage de ses points de contrôle [10].

La neuropathie se développe habituellement tôt après le début du traitement par IPCI, après 3,5 cures en moyenne [23], mais elle peut se manifester même 9 mois après l'instauration du traitement [15]. La coexistence avec des myosites immunomédiées a été rapportée [15, 18].

Le bilan biologique est sans particularité et la recherche d'autoanticorps est souvent négative, même s'il existe des exceptions [3, 15, 18, 23]. L'ENMG confirme l'atteinte du nerf périphérique avec un *pattern* démyélinisant, rarement axonal. La ponction lombaire retrouve une dissociation albuminocytologique avec parfois une discrète pléiocytose à prédominance lymphocytaire (10-15 cellules) [3, 10, 23]. Lorsqu'une IRM médullaire est réalisée, elle peut montrer un rehaussement

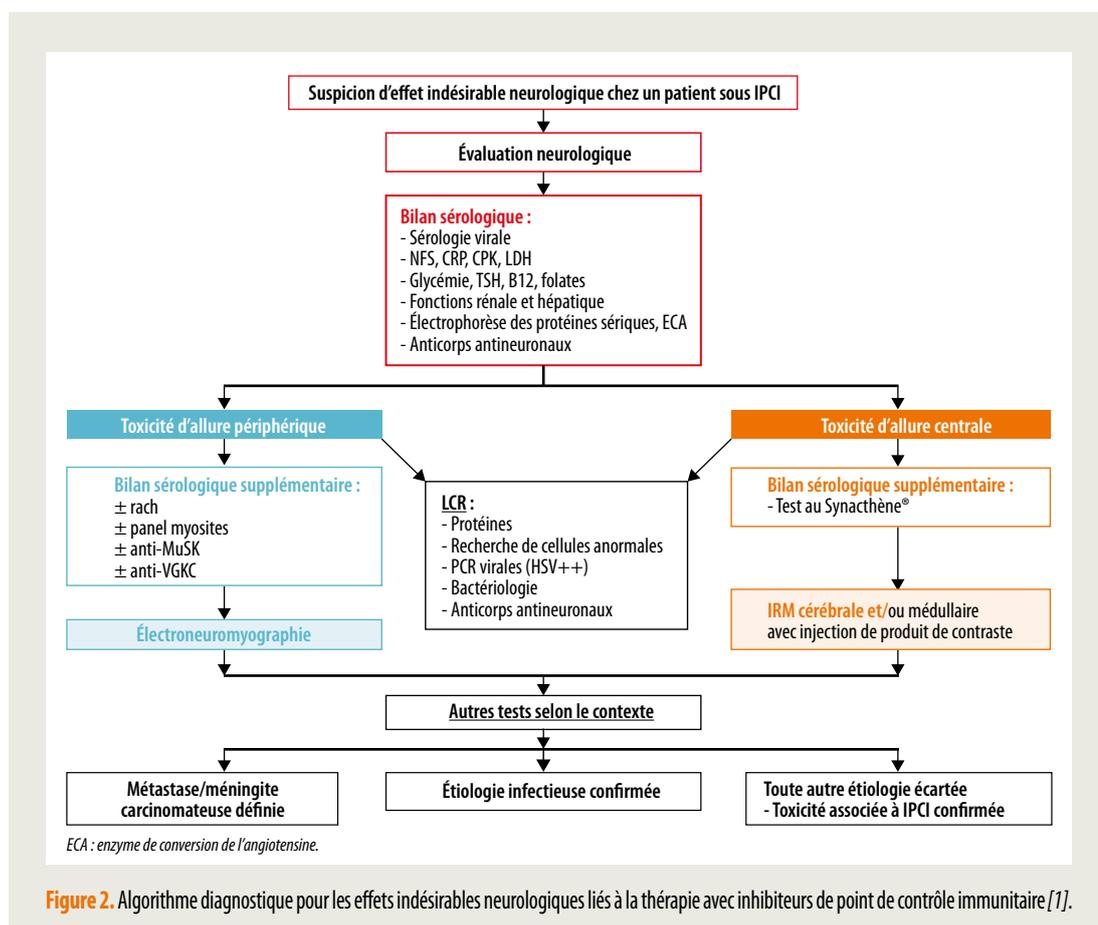
radiculaire. Les biopsies nerveuses, non nécessaires au diagnostic, mettent en évidence un infiltrat inflammatoire ; des aspects pouvant mimer une vascularite ont été décrits [1, 7, 15, 18].

Le traitement comprend la corticothérapie, même pour les cas de syndrome de Guillain-Barré. Comme les effets indésirables immunomédiés en général, les neuropathies immunomédiées sont très cortico-sensibles [1, 3, 7]. D'autres approches thérapeutiques, telles que les IgIV ou les échanges plasmatiques, sont parfois proposées.

Diagnostic

Le diagnostic doit être rapide et ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique [25]. Les principaux diagnostics différentiels sont les étiologies infectieuses et néoplasiques [2]. L'hypothèse infectieuse doit toujours être évoquée, car les patients sont souvent immunodéprimés (du fait des traitements par chimiothérapie et corticothérapie à long terme) même si aucune association n'a été mise en évidence entre IPCI et infections [2].

Les effets indésirables immunomédiés neurologiques des IPCI ont, en dehors des myosites immunomédiées, une présentation clinique et paraclinique peu spécifique. De plus, la présence d'un syndrome de superposition ("*overlap*"), un phénomène fréquemment rencontré dans ce contexte, peut rendre le diagnostic syndromique d'autant plus difficile et retarder la prise en charge [1, 18]. Une consultation auprès d'un neurologue doit être envisagée rapidement d'autant que les atteintes neurologiques, même rares, peuvent être sévères et parfois invalidantes à long terme [7, 13, 25]. Une étiologie alternative doit toujours être évoquée et écartée telle qu'une pathologie systémique (métabolique, endocrinienne ou infectieuse), un syndrome paranéoplasique ou une origine néoplasique (méningite carcinomateuse, infiltration périneurale) [3, 25]. La biologie doit inclure une évaluation systémique (numération-formule sanguine, fonctions hépatique, rénale et endocrinienne notamment thyroïdienne, syndrome inflammatoire biologique) et une évaluation toxique (environnementale, médicamenteuse). La recherche d'une atteinte musculaire (CK, LDH et aldolase, VS, CRP) concomitante doit systématiquement être réalisée ainsi que la recherche d'autoanticorps selon l'orientation clinique [7, 13, 23]. Des marqueurs des maladies du tissu conjonctif, le panel de myosites, des anticorps antigangliosides (neuropathies, notamment le syndrome de



Miller-Fischer) ou des anticorps spécifiques aux atteintes de la jonction neuromusculaire (anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine, anti-MuSK, anti-VGKC, *antistriational*) et des anticorps antineuronaux doivent être recherchés selon le contexte clinique (figure 2). Leur positivité n'est pas obligatoire pour le diagnostic, mais leur dosage peut le faciliter [3, 7, 13]. Une ponction lombaire avec une recherche de marqueurs d'inflammation (hyperprotéinorachie, cellularité avec prédominance lymphocytaire, synthèse intrathécale d'immunoglobulines), d'anticorps antineuronaux et de cellules anormales est utile aussi bien pour infirmer une étiologie infectieuse ou néoplasique que pour confirmer le diagnostic (dissociation albumine cytotologique dans le syndrome de Guillain-Barré) [3, 5, 13]. La recherche d'infections virales (particulièrement du HSV) et bactériennes doit être effectuée systématiquement [7, 13, 25]. Dans les cas d'atteinte périphérique, un bilan cardiologique comprenant un dosage de la troponine, un électrocardiogramme et une échocardiographie thoracique doit être réalisé de façon systématique d'autant plus que le pronostic est fortement influencé par la présence d'une myocardite surajoutée qui peut être

silencieuse initialement [7, 16, 19]. Les explorations électrophysiologiques sont également utiles pour préciser la localisation de l'atteinte (neuropathie versus myasthénie versus myopathie).

L'imagerie (notamment les tomographies et les IRM) est utile dans les effets indésirables immunomédiés centraux à la recherche d'une localisation néoplasique cérébrale secondaire, d'une méningite carcinomateuse ou de signes d'inflammation. Dans les atteintes périphériques, une imagerie doit être discutée au cas par cas pour vérifier l'absence de contre-indication à la ponction lombaire [1, 7, 13].

Dans les cas dont le diagnostic est incertain, des explorations supplémentaires peuvent être proposées : IRM musculaire, orbitaire ou cardiaque, biopsie de nerf périphérique ou biopsie musculaire [3, 7, 16].

Prise en charge

Ces dernières années, plusieurs guides ont été élaborés afin de permettre une prise en charge standardisée selon la gravité de la symptomatologie [7, 13, 26].

RÉFÉRENCES

1. Touat M et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30(6):659-68.
2. Fishman JA et al. Inflammatory and infectious syndromes associated with cancer immunotherapies. *Clin Infect Dis* 2019;69(6):909-20.
3. Psimaras D. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitors. *Presse Med* 2018;47(11-12 Pt2):e253-9.
4. Moreira A et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019;106:12-23.
5. Cuzzubbo S et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer* 2017;73:1-8.
6. Spain L et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol* 2017;28(2):377-85.
7. Brahmer JR et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

La prise en charge des effets indésirables immunomédiés neurologiques est multidisciplinaire et implique l'oncologue et le neurologue afin d'évaluer les bénéfices et les risques sur les plans oncologique et neurologique, tout en tenant compte de la qualité de vie du patient, avec une attention particulière portée à la prise en charge des potentielles séquelles neurologiques [7, 13, 25]. La gestion des effets indésirables immunomédiés secondaires aux IPCI doit être adaptée à la gravité des symptômes, ceux-ci étant gradés selon le CTCAE, la terminologie descriptive des effets indésirables proposée par le National Cancer Institute. Il faut également garder à l'esprit que cette échelle ne prend pas en compte la potentielle aggravation, ce qui est l'un des éléments caractéristiques des effets indésirables neurologiques des IPCI [1, 7, 26].

Après avoir écarté toute autre étiologie, le traitement de 1^{re} ligne est la corticothérapie [7, 13, 26]. La caractéristique des effets indésirables immunomédiés est la sensibilité à la corticothérapie et aux autres traitements immunomodulateurs [1]. En cas de doute, la corticothérapie doit être instaurée sans délai [25]. Compte tenu de la demi-vie longue des IPCI (4 à 6 semaines), les corticoïdes doivent être poursuivis pendant au moins 2 à 3 mois. Selon la gravité des symptômes, ils peuvent être administrés à la dose de 1 mg/kg ou en bolus de méthylprednisolone de 240 à 1 000 mg/j, pour une action plus rapide et plus forte, pendant 3 à 5 jours consécutifs [1, 3, 7, 26].

Concernant la poursuite du traitement par IPCI, elle doit être décidée selon le degré de sévérité de la toxicité. Pour les effets indésirables de grade 1-2, une interruption temporaire associée à une corticothérapie peut être suffisante et la reprise ultérieure du traitement est permise. Pour les effets indésirables de grade 3-4, l'arrêt de l'immunothérapie est recommandé selon les recommandations [7, 13], mais peut n'être que temporaire et une reprise doit être discutée au cas par cas.

Pour les effets indésirables immunomédiés résistants à la corticothérapie, d'autres thérapeutiques doivent être proposées en 2^e ligne, le plus souvent des IgIV ou des échanges plasmatiques [1, 7, 13, 25], mais d'autres modalités peuvent être discutées : cyclophosphamide, tacrolimus, rituximab (anti-CD20), antagonistes

d'interleukines (anti-IL-1, IL-6, anti-IL-17), abatacept (immunoglobuline bloquant CTLA-4), antagonistes des molécules d'adhésion (natalizumab). Le raisonnement repose sur la similitude avec les pathologies auto-immunes dans la population non traitée par IPCI et sur le rationnel physiopathologique de ces effets indésirables [1, 3, 6, 7, 13, 14, 16]. On définit la résistance aux corticoïdes par l'absence d'amélioration après 1 semaine de traitement [3, 16].

Des situations particulières peuvent être rencontrées lors du traitement par les IPCI : la présence de maladies auto-immunes avant l'introduction du traitement par immunothérapie [13, 27] et le développement de syndromes paranéoplasiques sous immunothérapie [12]. Des recommandations précises restent encore à élaborer, mais la présence d'une maladie auto-immune ne contre-indique pas, à l'heure actuelle, un traitement par IPCI malgré une incidence plus importante des effets indésirables immunomédiés, sans augmentation de la mortalité [27].

La réintroduction de l'immunothérapie chez des patients ayant déjà souffert d'un effet indésirable lié aux IPCI peut être discutée au cas par cas selon l'évolution tant oncologique que neurologique [28].

En outre, il est à noter que des patients ayant bénéficié d'une transplantation peuvent être traités par immunothérapie. Des petites séries de cas montrent un risque de rejet de greffe associé ; l'introduction d'IPCI peut être proposée selon le contexte et après avoir informé les patients des risques potentiels [13].

Conclusion

Les effets indésirables des IPCI sont rares mais potentiellement graves et les séquelles neurologiques peuvent être très invalidantes. Leur reconnaissance précoce ainsi qu'un diagnostic différentiel exhaustif et rapide permettent une prise en charge adaptée, qui se doit d'être multidisciplinaire et qui permet de réduire la mortalité et les séquelles à long terme. Compte tenu de la complexité des cas, les décisions doivent être prises de façon collégiale, en réunion de concertation pluridisciplinaire locale ou nationale et en collaboration avec le patient et son entourage. ■

RÉFÉRENCES (SUITE DE LA P. 48)

- 8.** Xu M et al. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neurologist* 2019;24(3):75-83.
- 9.** Galmiche S et al. Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma: a monocentric retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(12):e440-3. 10. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you "take the brakes off" the immune system. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418799864.
- 11.** Di Stefano AL et al. CNS inflammatory disorder after concurrent radiotherapy-temozolomide and nivolumab in a glioblastoma patient. *Neuro Oncol* 2019;21(1):139-41.
- 12.** Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(9):535-48.
- 13.** Thompson JA et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(3):255-89.
- 14.** Martins F et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol* 2019;20(1):e54-e64.
- 15.** Puwanant A et al. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul Disord* 2019;29(2):127-33.
- 16.** Touat M et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91(10):e985-94.
- 17.** Seki M et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun* 2019;100:105-13.
- 18.** Johansen A et al. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: Systematic review. *Neurology* 2019;92(14):663-74.
- 19.** Suzuki S et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017;89(11):1127-34.
- 20.** Gonzalez NL et al. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: new case and literature review. *Neuromuscul Disord* 2017;27(3):266-8.
- 21.** Makarios D et al. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017;82:128-36.
- 22.** Vucic S. Immune checkpoint inhibitors and neuropathy: a new dawn. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1401-2.
- 23.** Chen X et al. Electrophysiological findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1440-5.
- 24.** Appelbaum J et al. Fatal enteric plexus neuropathy after one dose of ipilimumab plus nivolumab: a case report. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):82.
- 25.** Heinzerling L et al. Checkpoint inhibitors. *Dtsch Arzteblatt Online* [Internet]. 2019 Feb 22. Disponible sur : <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/205627>
- 26.** Haanen JBAG et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl. 4):iv119-42.
- 27.** Danlos FX et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer* 2018;91:21-9.
- 28.** Pollack MH et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2018;29(1):250-5.