



FOCUS SUR LES IMMUNOTOXICITES NEUROLOGIQUES

1ERE RENCONTRE SUR LA GESTION DES
TOXICITES DES IMMUNOTHERAPIES
ANTICANCEREUSES EN NOUVELLE AQUITAINE

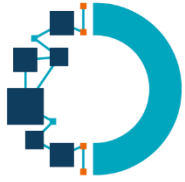
Palais de la Bourse Bordeaux

Fanny DUVAL et Pierre-Antoine
LIMOUZIN – neurologues CHU de
Bordeaux



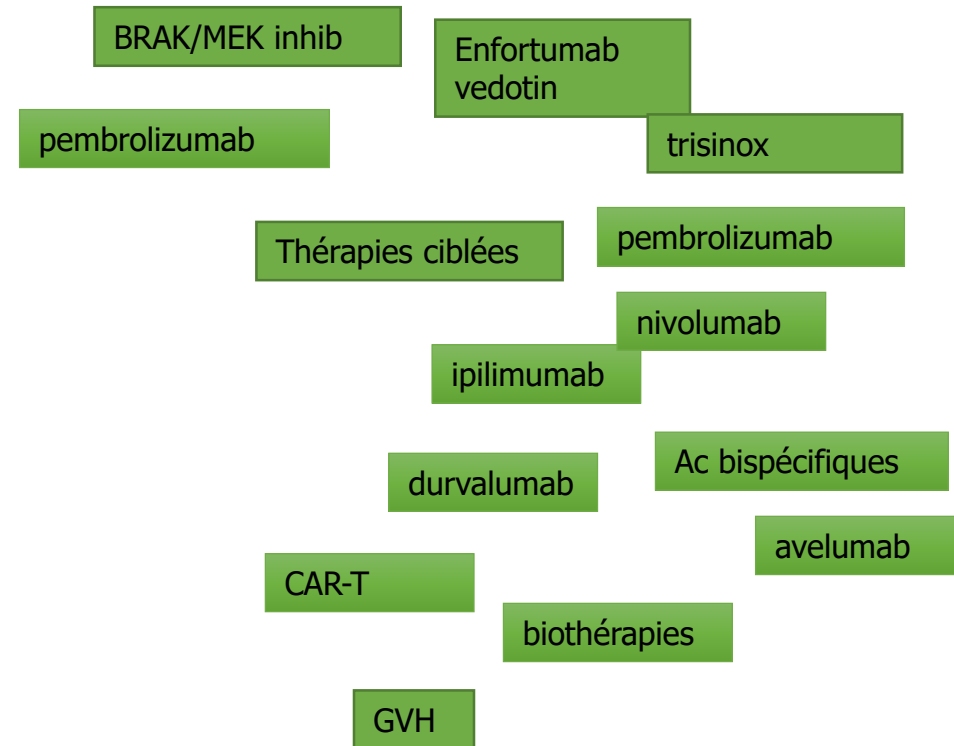
Liens d'intérêts

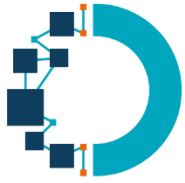
- Pas de liens d'intérêt en lien avec cette présentation



Depuis la fin des années 2010, c'est RDV en terre inconnue pour le neurologue

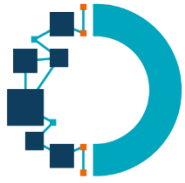
Toxicités des chimiothérapies,
des inhibiteurs du protéasome,
de la radiothérapie...





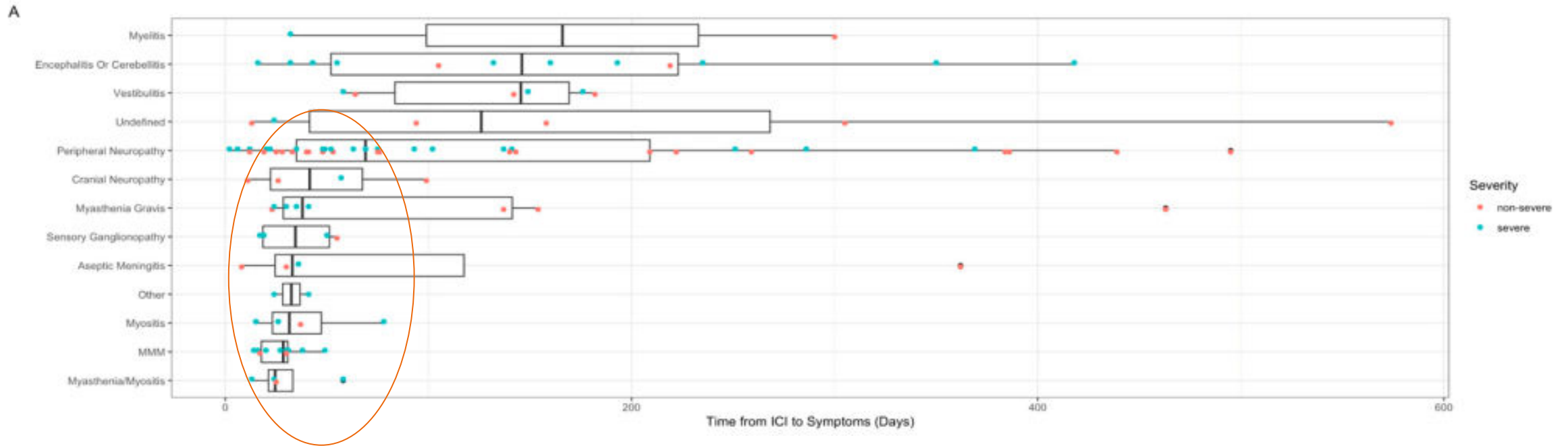
Evénements indésirables immunitaires neurologiques (n-irAEs)

- Relativement **rares** (3,8 à 12% selon les séries) mais souvent **graves (1 à 1,5%)**
- Peuvent toucher **le système nerveux périphérique (SNP)** et **central (SNC)** avec des présentations variées
- Les atteintes du SNP (myosites, neuropathies, myasthénies) sont **environ 3× plus fréquents que les complications SNC**



Délai de survenue

N-irAE du SNP : délai médian d'apparition rapide



Schroeder, B.; Prasad, P.; Gbadegesin, O.; Gupta, S.; Frazer, R.; Heaney, S.; Franks, H.; Blair, C.; Stuttard, M.; Barlow, C.; et al. Specialist Neurology Involvement and Impact in Immune Checkpoint Inhibitor-Related Neurotoxicity: Experience in a Unified Healthcare System. *Cancers* 2025, 17, 3935.

Les questions qui se posent?

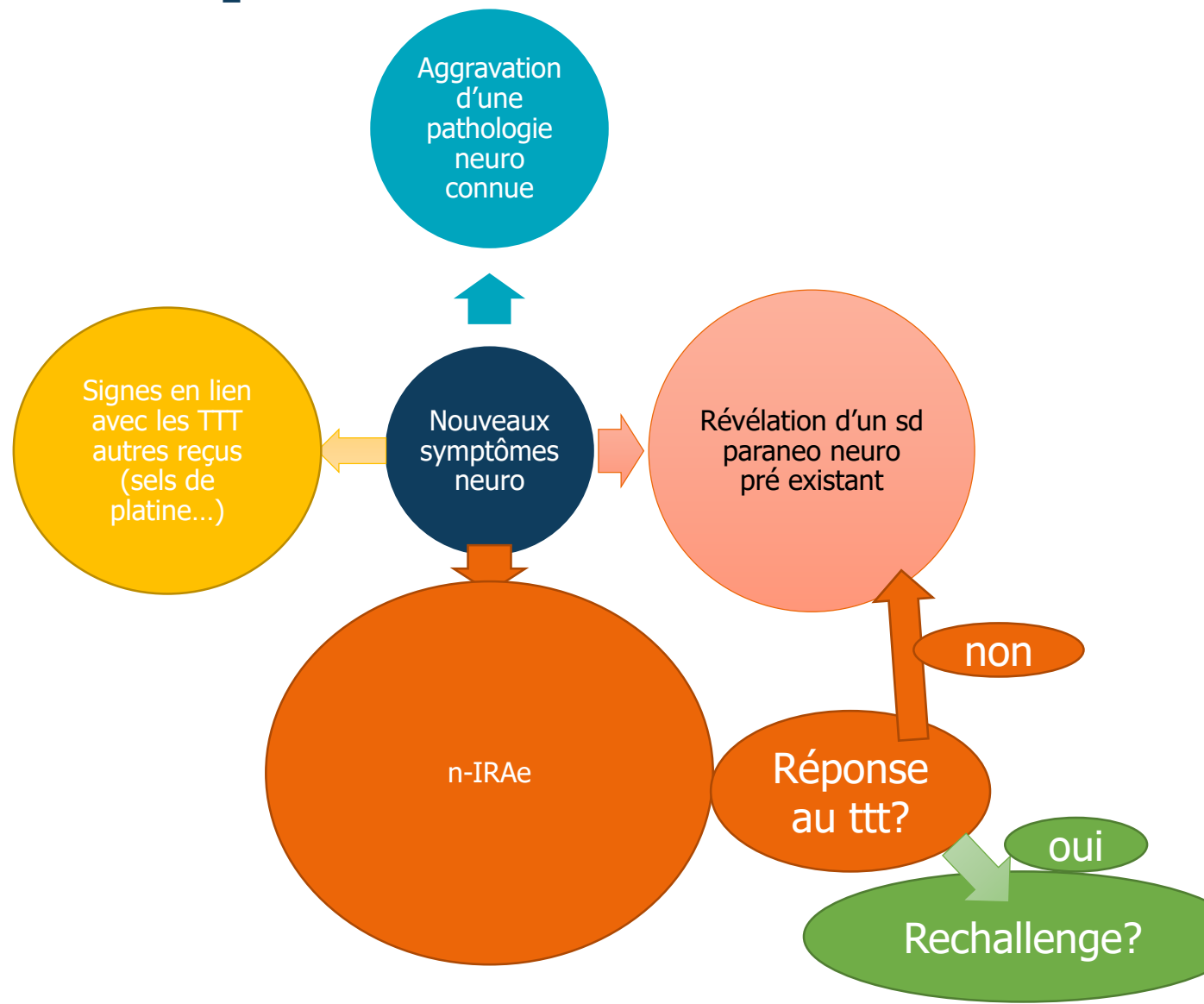
Quel est le mécanisme de la neurotoxicité ?

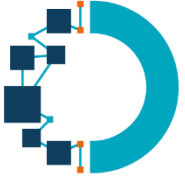
Quels sont les patients les plus à risque ? facteurs prédictifs cliniques et les biomarqueurs spécifiques des maladies neurologiques?

Comment les effets indésirables neuro-immunologiques (N-irAE) et leur traitement influencent-ils l'évolution du cancer ?

Quels sont les risques pour les patients atteints d'une maladie neurologique auto-immune préexistante ?

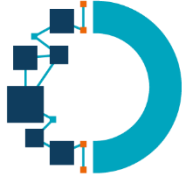
Quels sont les risques d'un retraitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) après un N-irAE ?





Facteurs prédisposants?

- Facteurs de risque identifiés : âge avancé, sexe masculin, utilisation de plusieurs inhibiteurs de checkpoint, et un *taux d'éosinophiles élevé(?)*
- anti-PD-1/PD-L1 : plus de myosites, myasthénies, GBS/neuropathies
- CTLA4 encéphalites/méningites et atteintes de nerfs crâniens



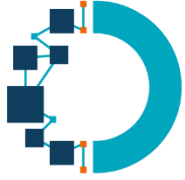
Ac Onconeuronaux = Facteurs prédisposants?

Des données contradictoires

- Présence d'Ac onconeuronaux avant ICI dans les SCLC : pas de corrélation claire avec n-irAE mais vigilance sur anti-Hu
- Dans la littérature multiples case report contradictoires : Difficultés à différencier exacerbations d'un syndrome paranéoplasique préexistant d'un authentique n-irAE...
- Les Sd ParaN post-ICI présentent un pronostic variable selon les auto-anticorps onconeuronaux associés. Parmi les 6 patients présentant un SPN préexistant associé à CV2/CRMP5, les symptômes du SPN se sont aggravés chez 5 d'entre eux (83 %)

L'existence d'un sd paraneo neuro n'est pas une CI à l'ICI mais le risque d'aggravation doit être expliqué au patient

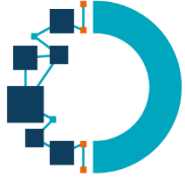
Rossi S et al (2025) Baseline neuronal antibodies in patients with small cell lung cancer are not necessarily associated with post-immune checkpoint inhibitors neurotoxicities. Front. Immunol. 16:1681765
Immune Checkpoint Inhibitors Trigger and Exacerbate Anti-CV2/CRMP5 Paraneoplastic Neurologic Syndromes Giulia Sofia Cereda et al Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2025;12:e200446.



n-irAEs du SNP

Myosites

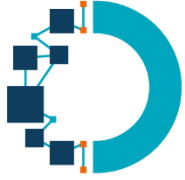
- Fréquentes et souvent sévères; peuvent associer atteintes oculaires/bulbaires et parfois myocardite
- Tableaux variés : DM, MNAI et SAS
- Description aussi de fasciites et myosites orbitaires
- Le diagnostic est évoqué devant des symptômes de myalgies, faiblesse proximale et/ou axiale, troubles de la déglutition
- Overlap possible avec myasthénie/myocardites : PEC spécifique



n-irAEs du SNP

Myosites

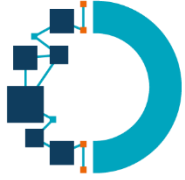
- Élévation constante des CPK (à comparer à la valeur de base pré ttt)
- Dot myosite++ (Si résultat positif, essayer de récupérer du sérum antérieur à l'immunothérapie pour rechercher une positivité préexistante)
- ENMG : syndrome myogène fréquent, faire recherche décrétement de principe
- PL ++ si composante neuropathique / pluriradiculaire ou centrale



n-irAEs du SNP

Myosites

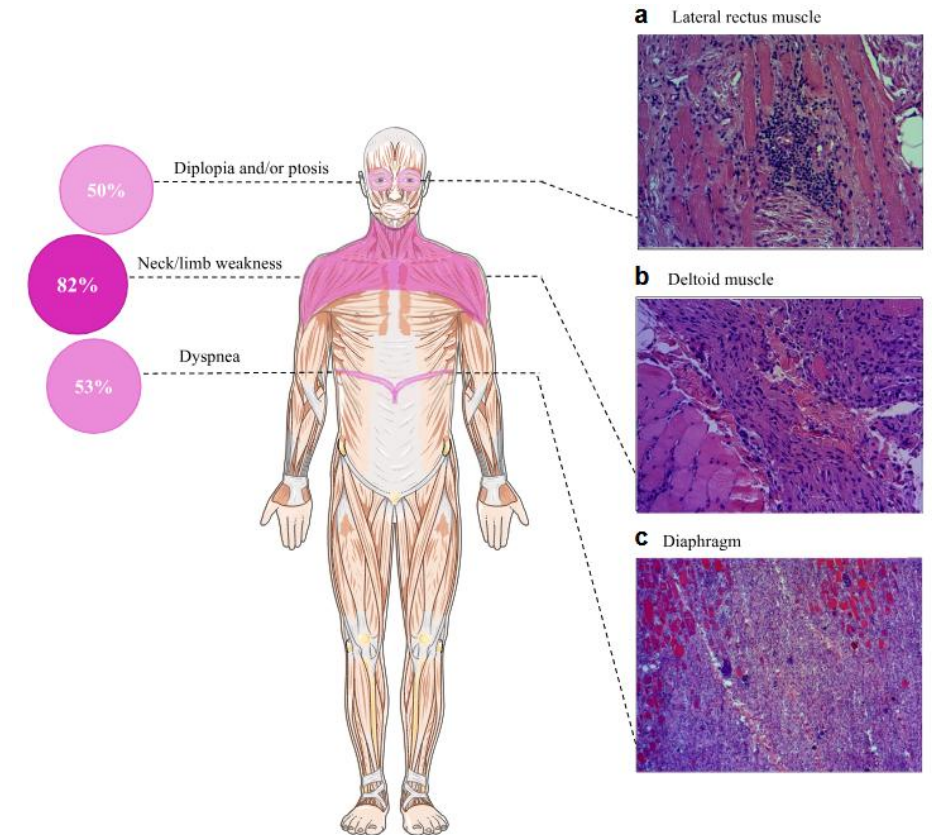
- IRM musculaire : caractère inflammatoire++, peut guider la biopsie si besoin
- Biopsie musculaire **si évolution atypique**. Ne doit pas retarder la PEC



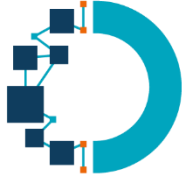
n-irAEs du SNP

Myosites

- Distribution atypique pour une IIM, présentation « pseudomyasthénique »
 - Oculo-bulbaire
 - Respiratoire
 - Proximale, MS++
 - Axiale



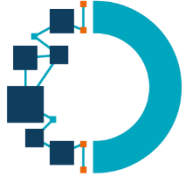
Features of myositis and myasthenia gravis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a multicentric, retrospective cohort study Lotta Plomp et al, The Lancet Regional Health – Europe 2025;50: 101192



n-irAEs du SNP

Syndromes myasthéniques

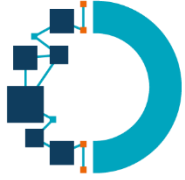
- Syndromes myasthéniques : rarement « vraies myasthénies »
 - Même en cas de présentation myasthénique, il n'y a pas nécessairement de décrétement
 - Rarement Ac anti-RACH positifs
 - Peu/Pas de réponse aux anticholinestérasiques
 - Par ex : Alghabban et al : série de 16 cas, 88% bulbaires 72% oculaires, 4 ventilés /16. 1 seul RACH+, 9/16 ENMG "positifs" mais pas de détail



Myosite/Myocardite/Myasthénie

Triple M /IM3OS

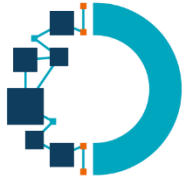
- Délai de survenue moyen : rapide (entre 1 et 6 perfusions d'ICI)
- Traitement :
 - Arrêt de l'ICI
 - Corticothérapie +/- IgIV ou PLEX
 - Immunosuppression rare, pour les formes très corticodépendantes
 - 3M -> proposition de PEC spécifique proposition **Abatacept/Ruxolitinib**



n-irAEs du SNP

Neuropathies périphériques

- Polyradiculonévrites aiguës type Guillain-Barré; souvent **réponse aux corticostéroïdes** ou immunomodulateurs
- PRNC
- Atteintes canalaire
- Atteinte multiple des Paires crâniennes



n-irAEs du SNP

Neuropathies périphériques

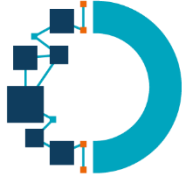
Table 1 – Clinical features of neurological immune-related adverse events involving the peripheral nervous system.

	Myositis	Peripheral neuropathy	Cranial neuropathy
Risk factors/observed associations	Anti-PD(L)1 [7,9] Older patients [17]	Anti-CTLA4 (alone or combined with anti-PD1) [9] Melanoma [7]	Combined anti-CTLA4 and anti-PD(L)1 [13]
Timing after first ICI dose	Within 2 months [9,15]	Usually within 3–4 months, but delayed presentation possible [9,53]	Usually within 3–4 months [13]
Clinical presentation	Myalgia may precede muscle weakness [7] Weakness predominant proximal (limb-girdle pattern) and axial (dropped head syndrome) [7,11,15] Frequent ocular and bulbar involvement [7,11,15] Ocular symptoms may fluctuate, while limb and axial weakness are continuous and they do not resolve with pyridostigmine (“pseudo-myasthenia”) [20] Respiratory muscle failure possible [7,15] Concomitant myocarditis in 25–40% [7,11,12,15]	More common Acute, non-length dependent sensorimotor polyneuropathy, with hyporeflexia and possible cranial nerve involvement [7,21] Less common Sensory neuronopathy, plexopathy, small-fibre neuropathy, multiple mononeuropathy [7,21]	Facial, vestibulocochlear, optic or abducens nerves palsies more frequent [13] Often bilateral [13] May be associated with peripheral neuropathy [7,21]
Laboratory work-up	Creatine kinase levels elevated in 70–100% [11,12,15] Myositis-specific antibodies usually absent; striational antibodies in 50–60% [11,15,54] Anti-AchR may be positive in the lack of clinical or electrical features of myasthenia gravis [11,12]	Anti-ganglioside antibodies usually negative [10] CSF usually shows albumin cytological dissociation, but mild lymphocytic pleocytosis can be associated in ~30% [7]	CSF often shows pleocytosis and/or elevated proteins level [13]

Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors: An update of clinical presentations, diagnosis, and management

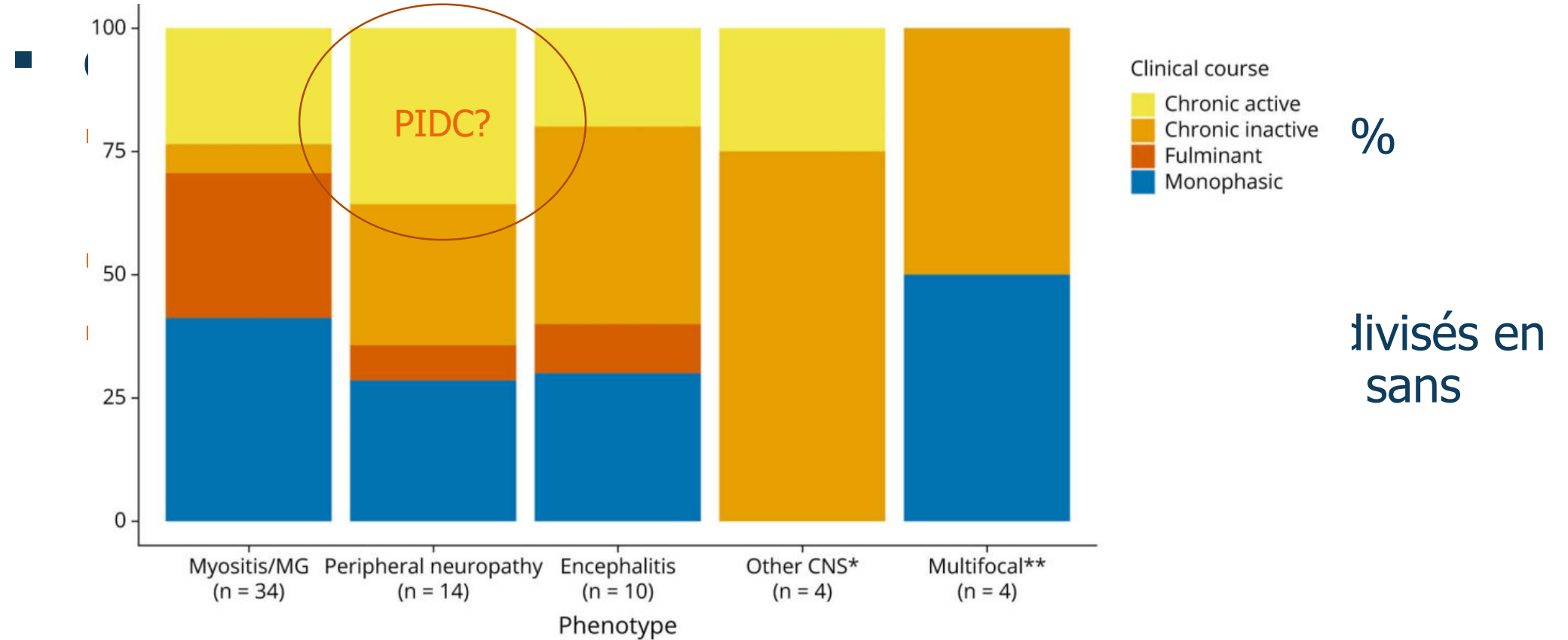
A. Farina et al

Revue Neurologique 179 (2023) 506–515



Existe-t-il des n-irAEs chroniques du SNP ?

Etude italienne multicentrique sur 66 patients

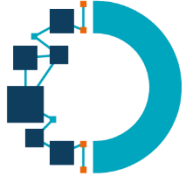




n-irAEs du SNP

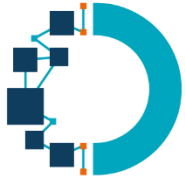
Neuropathies périphériques

- n-irAE = diagnostic d'exclusion?
- Causes alternatives à éliminer
 - Invasion directe du SN (métastases, méningite carcinomateuse)
 - Toxicités liées à des chimiothérapies et/ou radiothérapies antérieures (par exemple, une neuropathie sensitive au platine)
 - Troubles neuro-infectieux (immunodépression)
 - Troubles cérébrovasculaires (ischémiques et hémorragiques) dus à une coagulopathie
 - Troubles métaboliques (Insuff hépatique et rénale)



Comment bilanter ces atteintes du SNP

- **Rôle du neurologue** : aider au bilan, pathologie neurologique préexistante, adaptation thérapeutique ...
- ENMG
- Bio
- PL



Comment optimiser la PEC des n-irAE?



Appel à un ami

Quand appeler le neurologue?

- Si signes neuro avant ICI : faire bilan minimal de « baseline » +/- imagerie ou ENMG selon clinique. Eliminer sd paraNeo
- Si patho dysimmune préexistante : a discuter avec neuro du patient
- Si suspi tox type neuropathie/radiculite/myélite/encéphalite -> faire PL minimale avant d'appeler neuro 😊
- Bien préciser la chronologie des symptômes en regard des lignes de traitement!

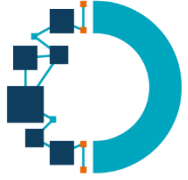
Suivi prévu

- Prévoir consultation
- Reprendre contact après résultat d'examen
- Aucun
- Toxicité neurologique immuno-induite



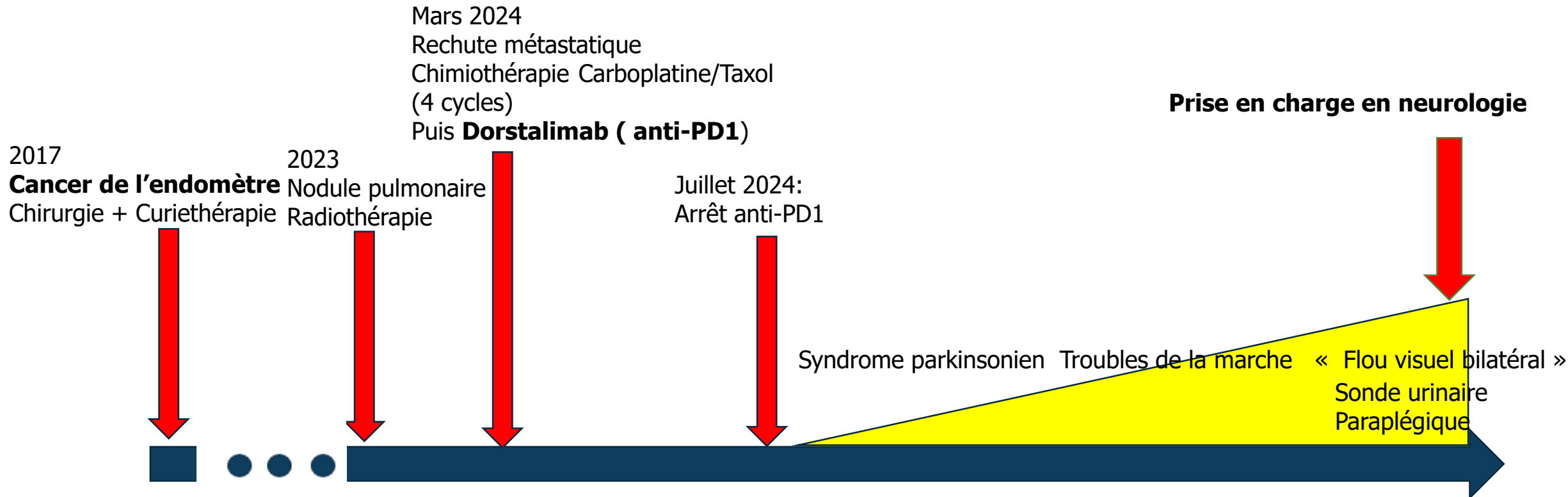
n-irAEs du Système nerveux central

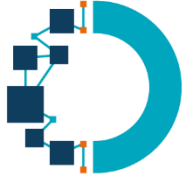
Autour d'un cas clinique



n-irAEs du Système nerveux central

Mme X. 84 ans





Ponction lombaire

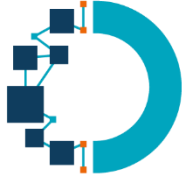
Un bilan « minimal »

Les points clés de la PL pour l'oncologue

Bien remplir ses tubes (notamment d'anapath!)
Garder du LCR de côté (rajout anticorps onco-neuronaux)

- éliminer **ENCEPHALITE INFECTIEUSE**
- éliminer **MENINGITE CARCINOMATEUSE**

- Biochimie : (protéines, glucose, lactates)
glycémie concomitante !!
- Bactériologie (+/- PCR listeria selon terrain)
- Virologie: (PCR HSV, VZV +/-enterovirus selon terrain)
- Anatomopathologie: 1 tube bien rempli > **30/40 gouttes** LCR
- Infectieux autres: *au cas par cas selon terrain (BK, cryptocoque, JC virus, arboviroses, etc.)*
- Onconeuronaux



Ponction lombaire

Un bilan « minimal »

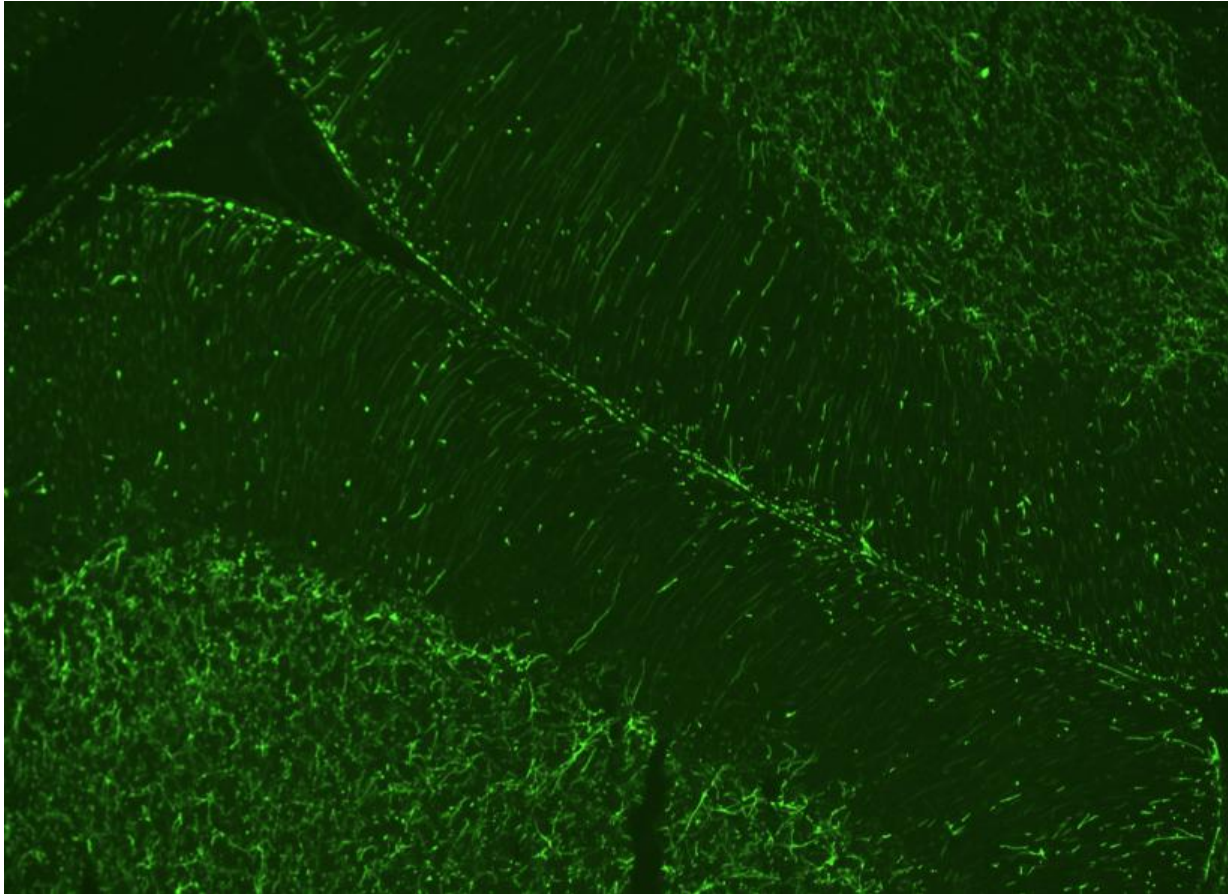
Intérêt de la PCR Multiplex « Méningite »

- Rapidité des résultats (« dans l'heure »)
- Très bonne spécificité
- Sensibilité satisfaisante (moins bonne pour certains germes: ex Listeria, HSV-1)

Bactéries	Virus	Levures
<i>Escherichia coli</i> K1	Cytomégalo virus (CMV)	Cryptococcus neoformans/gattii
<i>Haemophilus influenzae</i>	Entérovirus	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Virus Herpes simplex de type 1 (HSV-1)	
<i>Neisseria meningitidis</i>	Virus Herpes simplex de type 2 (HSV-2)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Herpès virus humain 6 (HHV-6)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Parechovirus humain	
	Virus varicelle-zoster (VZV)	

- Biochimie : 80 lymphocytes/mm³, prot= 1,5g/l
- Bactériologie : ED + cultures (-)
- Virologie: (PCR HSV, VZV +enterovirus (-))
- Anatomopathologie: pas de cellules anormales
- Immunologie: présence d'une synthèse intrathécale

Et... anticorps anti-neuronaux/neuropiles...

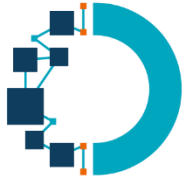


Marquage astrocytaire avec fluorescence de la pie-mère sur hippocampe de rat (IFI)


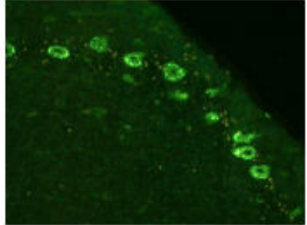
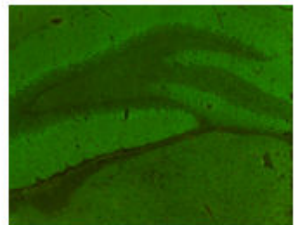

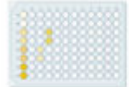


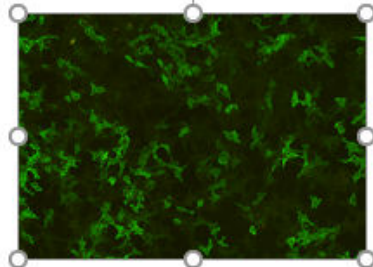


Encéphalite auto-immune à anti-GFAP +

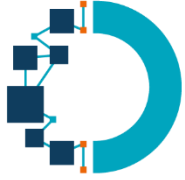
Avec l'amabilité du Dr RALAZAMAHLEO, laboratoire d'immunologie, Centre Hospitalo-Universitaire, Bordeaux



Anticorps anti-neuronaux/neuropiles

Comment recherche-t-on les anticorps neurologiques au laboratoire?	
	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Recherche d'anticorps anti-neuronaux intracellulaires Anti-HuD, Yo, Ri, CV2, Amphiphysine, Ma1, Ma2, Sox1, GAD65, GFAP...</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>Recherche d'anticorps anti-neuronaux membranaires Anti-NMDAR, -Caspr2, -Lgi1, -GABA_BR, -AMPA_R, DNER, IGLON5 ...</p> </div> </div>
Dépistage	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>IFI Coupe de cervelet de singe</p> <p> Les recherches sur tissus se font <u>exclusivement</u> sur LCR</p>  <p>Exemple d'aspect de type anti-Yo</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>IFI Coupe d'hippocampe et cervelet de rat</p>  <p>Exemple d'aspect de type anti-NMDAR</p> </div> </div>
Identification	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p> Immunodot sur sérum ou LCR: Anti-HuD, Yo, Ri, CV2, Amphiphysine, Ma1, Ma2, Sox1, GAD65</p> <p> Anti-GAD quantitatif : ELISA sur sérum ou LCR</p> <p> IFI sur cellules transfectées</p> <p> Les Immunoglobulines intraveineuses peuvent induire des résultats faussement positifs anti-GAD en ELISA</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>IFI sur cellules transfectées (CBA) sur sérum ou LCR: anti-Caspr2 et Lgi1, anti-Igln5</p> <p>IFI sur cellules transfectées sur LCR: anti-NMDAR, GABA_BR, AMPAR, Caspr2, Lgi1, DPPX</p>  </div> </div>

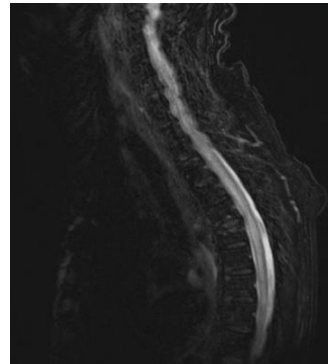
Selon « CCMR Encéphalites Auto-immunes Syndromes Nouvelle Aquitaine »



n-irAEs du Système nerveux central

Mme X. 84 ans

Prise en charge en neurologie



- ↑ IG IV 2g/kg
- Corticothérapie p.o
- Tocilizumab
- ↑ 10g SOLUMEDROL

Arrêt des anti-PD1

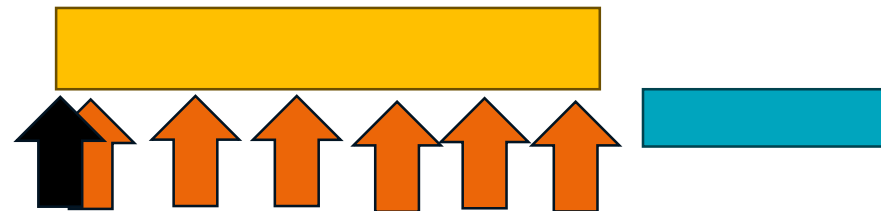
Syndrome parkinsonien Troubles de la marche « Flou visuel bilatéral »
Sonde urinaire
Paraplégique

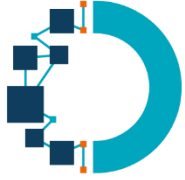
Déambulateur
Miction spontanée
Disparition du syndrome parkinsonien

07/ 2024

03/2025

01/2026

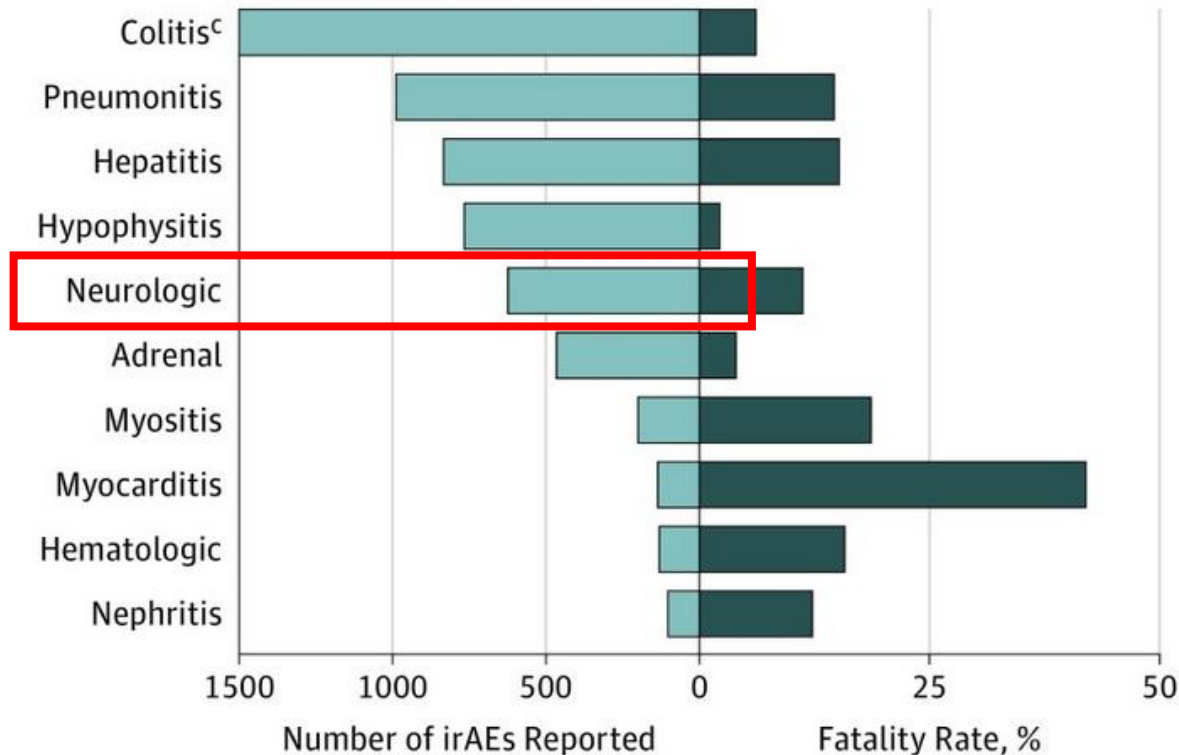




n-irAEs du Système nerveux central

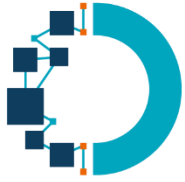
Est-ce grave?

C Cases and fatality rates



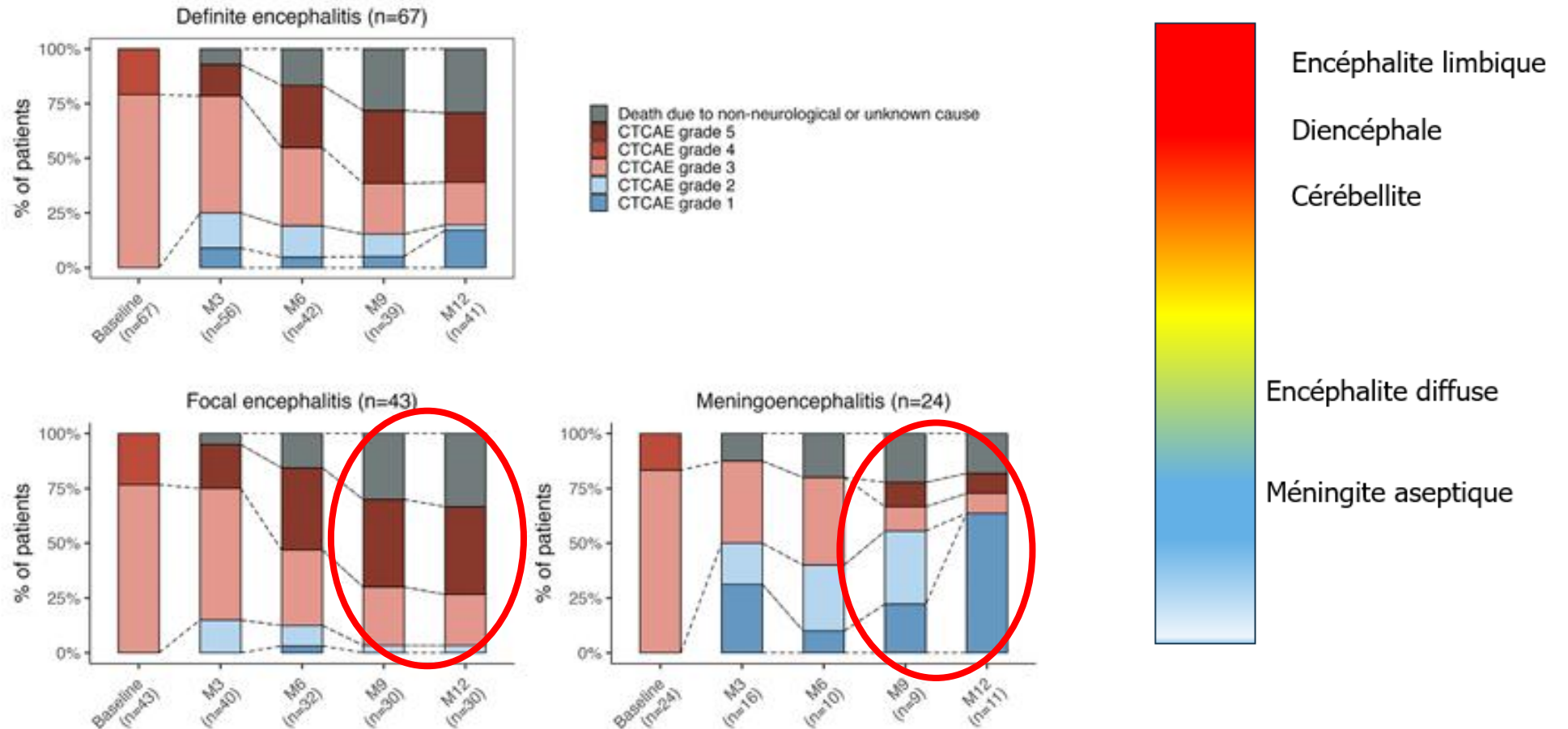
- ✓ 4,5% des décès sont liés à des atteintes du SNC
- ✓ soit 1/3 des décès parmi ceux liés à des causes neurologiques
- ✓ 2/3 des décès étant liés aux atteintes du SNP

D'après Daniel Y. Wang, 2018, JAMA

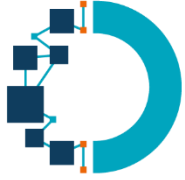


n-irAEs du Système nerveux central

Un pronostic hétérogène en fonction de la présentation clinique



A. Farina et al, The Lancet; 2024



n-irAEs du Système nerveux central

Un pronostic lié aux types d'anticorps

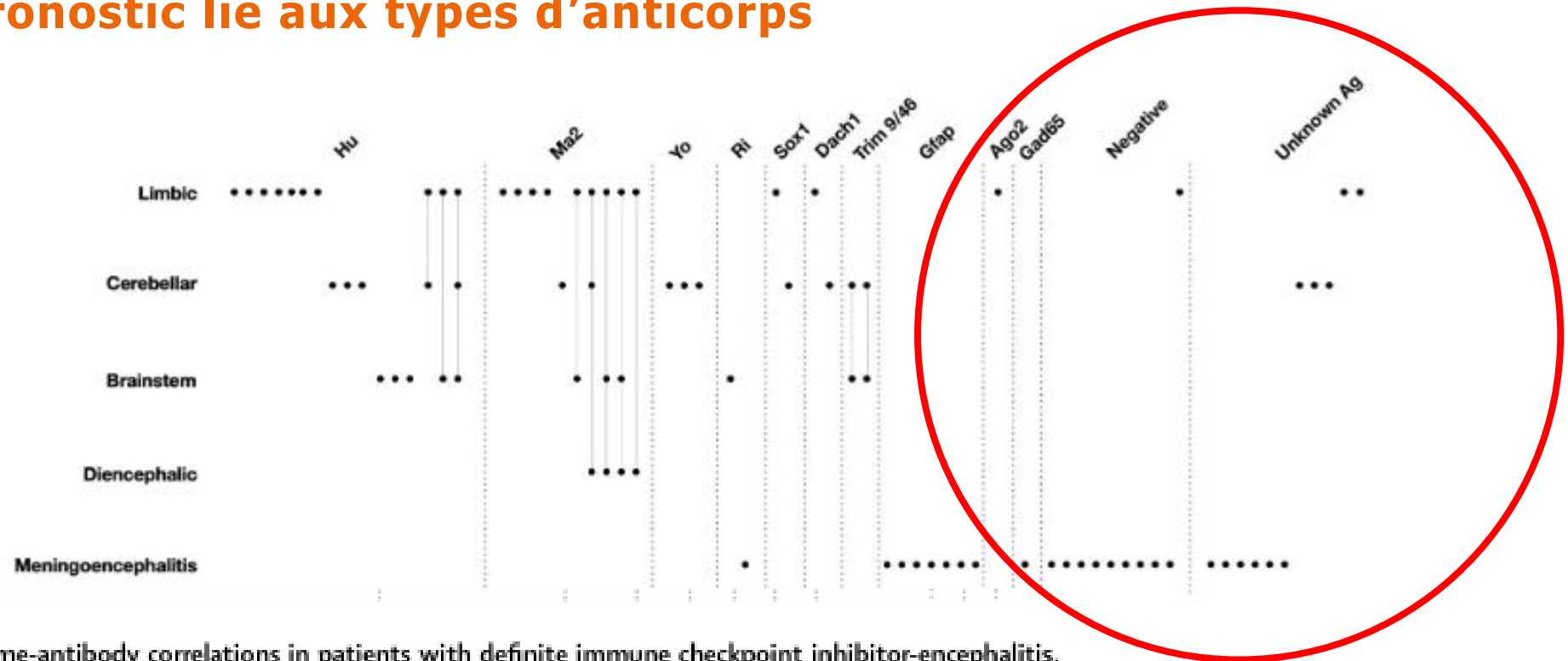
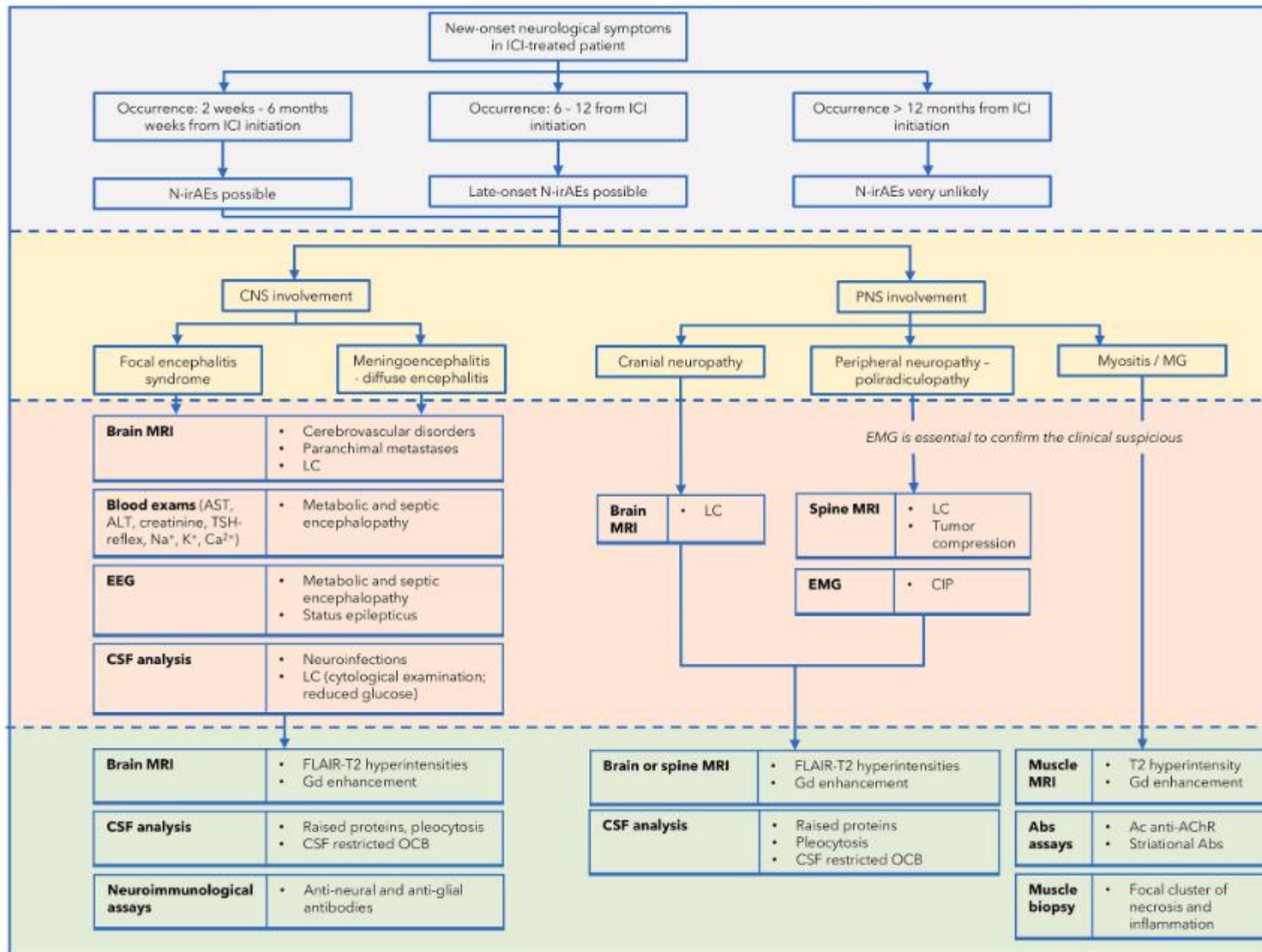
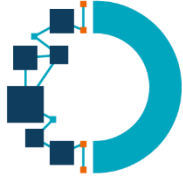


Fig. 2: Syndrome-antibody correlations in patients with definite immune checkpoint inhibitor-encephalitis.

- L'absence d'anticorps n'ELIMINE pas le diagnostic d'encéphalite immuno-induite
- Le fait d'avoir un anticorps associé à un syndrome neurologique paranéoplasique :
 - ❖ multiple par 5 le risque de décès
 - ❖ divise par 20 la réponse aux traitements des n-IRAES





Algorithme de traitement

REVUE NEUROLOGIQUE 179 (2023) 506-515

511

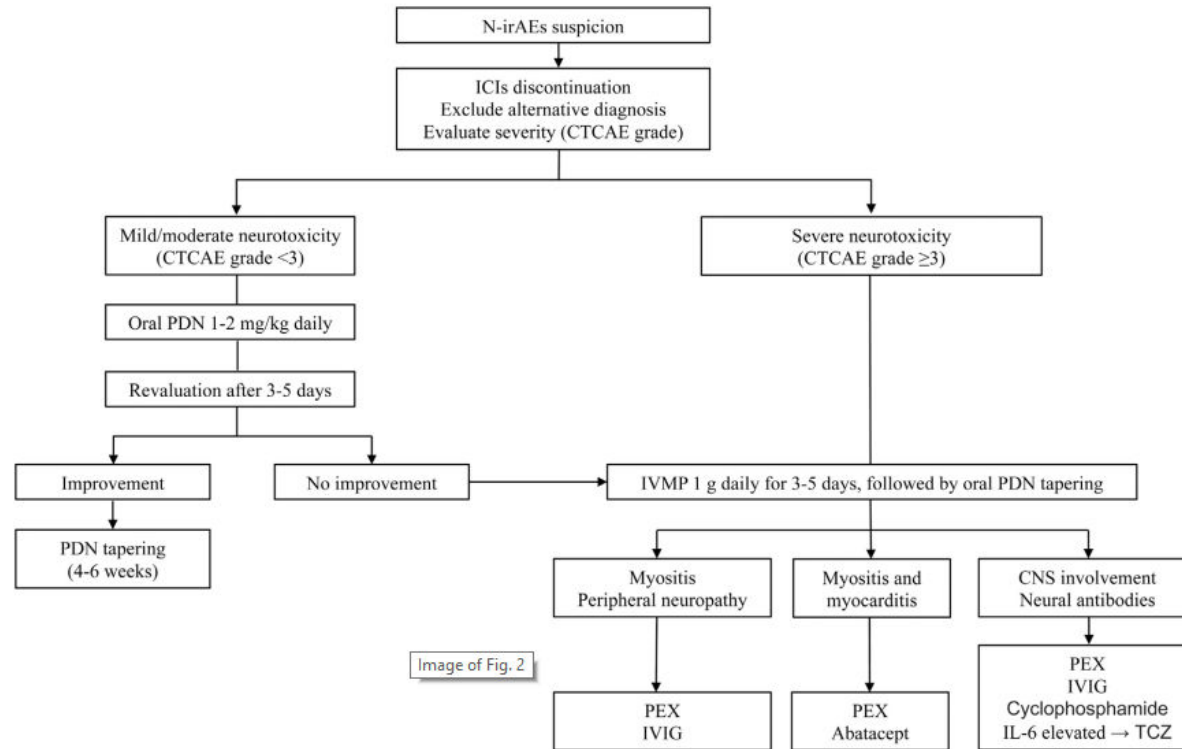
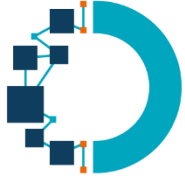


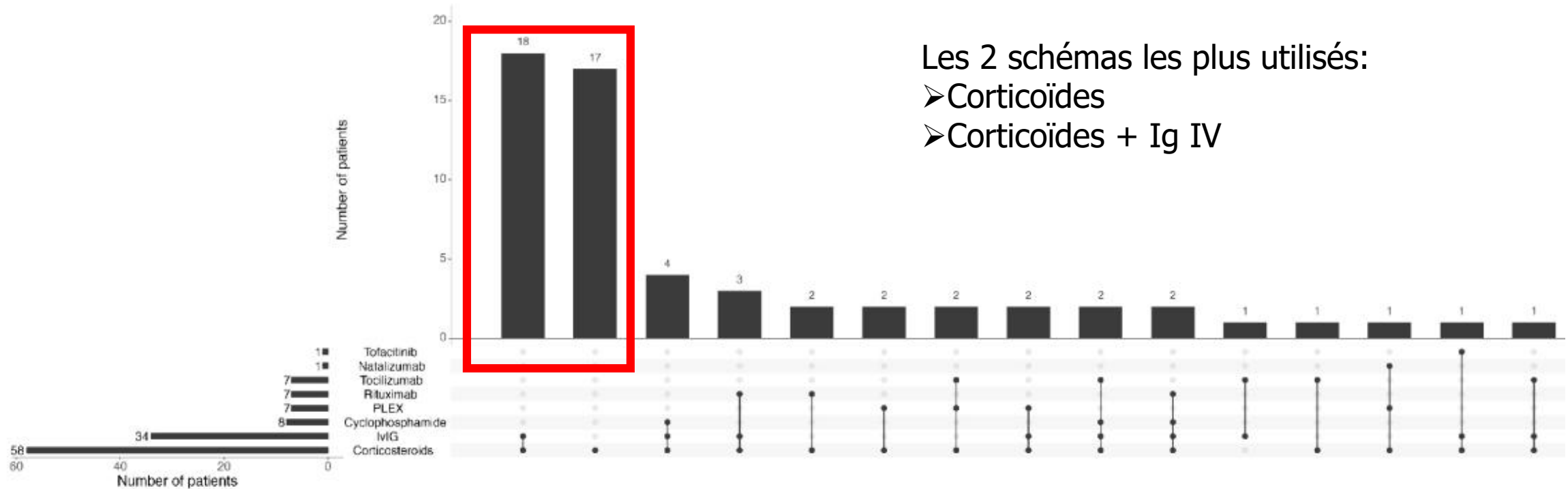
Fig. 2 – Proposed algorithm for the management of neurological immune-related adverse events. CNS: central nervous system; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; ICIs: immune checkpoint inhibitors; IVIG: intravenous immunoglobulins; IVMP: intravenous methylprednisolone; N-irAEs: neurological immune-related adverse events; PDN: prednisone; PEX: plasma exchange; TCZ: tocilizumab.

Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors: An update of clinical presentations, diagnosis, and management
A. Farina et al
Revue Neurologique 179 (2023) 506-515



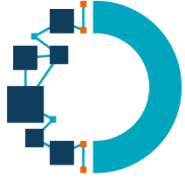
Traitement des n-IRAES du SNC

En pratique courante



Traitement des encéphalites auto-immune défini induites par les ICI

Selon Farina et al; 2025, The Lancet.



Organisation au CHU de Bordeaux

- Avis téléphonique/connectés intra-CHU et mail via 3c et RCP dédiée
- Consultation dédiée « *nouveaux ttt du cancer et tox neuro* » (4-5 créneaux/mois) pour avis
 - Si doute sur sd paraN/patho neuro préexistante
 - Gestion décroissance des cortico sur n-irAE avéré
 - Pré CAR-T
 - Toxicité du SNC et encéphalite auto-immune: **Avis complémentaire via RCP locale « E.A.S.Y »**

