

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude observationnelle prospective d'une cohorte de patients  
suivis en dermatologie pour un cancer cutané et sous inhibiteurs  
de checkpoints immunologiques : évaluation des effets  
indésirables neurologiques.**

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2020 à 18h  
au Pôle Formation  
par **Bruno LEMARCHANT**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame la Professeure *Hélène ZEPHIR***

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur *Sylvain DUBUCQUOI***

**Monsieur le Professeur *Laurent MORTIER***

**Monsieur le Docteur *François DUBOIS***

**Monsieur le Docteur *Julien LANNOY***

**Directeur de thèse :**

**Madame la Professeure *Hélène ZEPHIR***

---

## Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à l'auteurs.

# Table des matières

Glossaire .....	9
Résumé .....	11
<b>I. Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>A. Mécanisme d'action et indications courantes des inhibiteurs de checkpoints immunologiques .....</b>	<b>13</b>
1) Principe de l'immunité anti-tumorale .....	13
2) Les checkpoints immunologiques .....	14
3) Mécanisme d'action des Ac (anticorps) anti CTLA-4 .....	19
4) Mécanisme d'action des anti PD1 et anti PDL1 .....	20
5) Principales indications en cancérologie et hématologie .....	21
<b>B. Effets indésirables immunologiques .....</b>	<b>23</b>
1) Effets indésirables extra-neurologiques .....	23
2) Effets indésirables neurologiques .....	26
3) Mécanismes évoqués permettant d'expliquer la survenue d'effets indésirables dysimmuns .....	33
<b>C. Rationnel et problématique de l'étude .....</b>	<b>38</b>
<b>II. Matériel et méthode .....</b>	<b>40</b>
<b>A. Schéma de l'étude et population étudiée .....</b>	<b>40</b>
<b>B. Questionnaire à visée neurologique .....</b>	<b>41</b>
<b>C. Sélection des patients pour un entretien .....</b>	<b>41</b>
<b>D. Réalisation de l'entretien .....</b>	<b>42</b>
<b>E. Critères de jugement .....</b>	<b>43</b>
<b>F. Aspect réglementaire .....</b>	<b>43</b>

<b>III.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>44</b>
<b>A.</b>	<b>Description de la population étudiée .....</b>	<b>44</b>
<b>B.</b>	<b>Renseignement des questionnaires patients .....</b>	<b>49</b>
1)	Déroulement de la phase de renseignement des questionnaires .....	49
2)	Données issues des questionnaires .....	49
3)	Sélection des patients.....	54
<b>C.</b>	<b>Données des 38 patients sélectionnés pour la réalisation d'un entretien à visée neurologique.....</b>	<b>57</b>
<b>D.</b>	<b>Étude de la constance des réponses aux questionnaires neurologiques.....</b>	<b>59</b>
<b>IV.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>61</b>
<b>A.</b>	<b>Discussion générale.....</b>	<b>61</b>
<b>B.</b>	<b>Limites .....</b>	<b>64</b>
<b>C.</b>	<b>Perspectives.....</b>	<b>65</b>
<b>V.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>70</b>
<b>VI.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>71</b>
<b>VII.</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>86</b>

# Glossaire

**Ac** : Anticorps

**AMSAN** : Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy

**BRAF** : B isoform Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**CPA** : Cellule Présentatrice de l'Antigène

**CPK** : Créatine PhosphoKinase

**CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events

**CTLA-4** : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

**EEG** : Électroencéphalogramme

**EL** : Encéphalite Limbique

**ENMG** : Electroneuromyogramme

**FDA** : Food and Drug Administration

**HLA** : Human Leukocyte Antigen

**ICI** : Inhibiteurs de Checkpoint Immunologique

**ICI myosite** : Myosite liée à l'ICI

**ICI myasthénie** : Myasthénie liée à l'ICI

**ICI neuropathie** : Neuropathie liée à l'ICI

**irAE** : immune-related Adverse Event

**LCS** : Liquide Cérébro-Spinal

**NirAE** : Neurological immune-related Adverse Event

**NMDA** : N-méthyl-D-Aspartate

**PD1** : Programmed cell Death 1

**PDL 1/2** : Programmed cell Death 1/2

**PRES** : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

**PRN** : Polyradiculonévrite

**PRNA** : Polyradiculonévrite aiguë

**SGB** : Syndrome de Guillain-Barré

**STATs** : Signal transducer and activator of transcription

**TCR** : récepteur des cellules T

**Th1/17** : Lymphocyte T-helper 1/17

**Treg** : Lymphocytes T régulateurs

# Résumé

**Contexte** : Les inhibiteurs de checkpoints immunologiques ont permis une révolution thérapeutique dans la prise en charge de nombreux cancers et leurs indications sont croissantes. La toxicité de ces traitements se présente sous la forme de phénomènes dysimmuns variés et parfois sévères. Les complications neurologiques sont des phénomènes rares, subaigus et souvent bruyants, semblant avoir un profil de présentation bien distinct de celui des toxicités liées à la chimiothérapie anticancéreuse.

**Objectif** : (i) Évaluer la valeur d'un auto-questionnaire dans le dépistage des complications neurologiques liées aux inhibiteurs de checkpoints immunologiques. (ii) Vérifier si en dehors des complications subaiguës décrites dans la littérature, des complications neurologiques d'installation plus insidieuses existent.

**Méthode** : Les patients suivis en dermatologie dans le cadre de cancers cutanés et traités par inhibiteurs de checkpoints ont complété un auto-questionnaire de dépistage à visée neurologique. Des patients étaient sélectionnés pour la réalisation d'un entretien neurologique sur la base des données issues des questionnaires, comprenant un interrogatoire et un examen clinique dédiés.

**Résultats** : 149 patients ont répondu à au moins 1 questionnaire, avec un délai médian de 174 jours par rapport au début du traitement. Parmi eux, 38 ont été repérés pour avoir une consultation neurologique et aucun des patients consultés ne présentait de manifestation neurologique proprement dite et attribuable aux inhibiteurs de checkpoint. Une seule patiente a présenté un effet indésirable neurologique sur une

durée totale de 6 mois, et cette manifestation n'a pas été révélée par un auto-questionnaire.

**Conclusion :** Les complications neurologiques sont rares et imprévisibles. L'auto-questionnaire à visée neurologique n'a pas démontré son intérêt dans ce contexte. Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'une coopération rapprochée entre dermatologues/cancérologues et neurologues, ainsi que de la mise en place d'une stratégie de gestion du risque chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoints immunologiques.

# I. Introduction

## A. Mécanisme d'action et indications courantes des inhibiteurs de checkpoints immunologiques

### 1) Principe de l'immunité anti-tumorale

Le rôle du système immunitaire dans la lutte contre la prolifération de cellules tumorales est évoqué pour la première fois dans les années 50 par Burnet et Thomas, qui proposaient le concept d'immuno-surveillance comme mécanisme de contrôle et d'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire.<sup>1</sup> Cette hypothèse est confirmée par la suite par plusieurs observations parmi lesquelles : la hausse de l'incidence des processus néoplasiques chez les patients immunodéprimés,<sup>2</sup> la mise en évidence d'un pronostic plus favorable en cas d'infiltrat lymphocytaire significatif autour de certaines tumeurs<sup>3</sup> ou encore, l'efficacité de l'immunothérapie anticancéreuse dans le traitement de certaines néoplasies. Les études sur la souris ont démontré que des souris mutées, immunodéficientes, présentaient plus fréquemment des tumeurs que les souris immunocompétentes.<sup>4</sup>

Le processus cancéreux se caractérise donc notamment par la capacité des cellules néoplasiques à échapper au contrôle du système immunitaire. Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer ce processus parmi lesquels la perte d'expression d'antigènes qui constituaient des cibles de l'attaque membranaire, la perte d'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 qui ne peuvent plus alors présenter l'antigène aux lymphocytes TCD8 ou encore la production de cytokines immunosuppressives comme le TGF bêta.<sup>56</sup> On parle **d'immuno-subversion** pour qualifier le processus actif inhibant les propriétés anti-tumorales du

système immunitaire et **d'immuno-sélection** pour parler de la sélection passive de clones cellulaires non immunogènes.

De ces observations découle le concept **d'immuno-editing**, processus par lequel l'immunogénicité de la cellule tumorale est transformée, pour finalement échapper au contrôle du système immunitaire. Ce processus est divisé en trois parties (les 3 « E ») :

- **L'Élimination**, au cours de laquelle le système immunitaire parvient à éradiquer les cellules tumorales ;
- **L'Équilibre**, correspondant à une phase d'inhibition de la croissance des cellules tumorales sans que le système immunitaire ne parvienne à les éliminer et exerçant une pression de sélection aboutissant à l'émergence de clones non immunogènes ;
- **L'Échappement**, correspondant à la perte de contrôle de la croissance tumorale par le système immunitaire.<sup>6,7</sup>

Le système immunitaire apparaît donc comme une piste potentielle pour des thérapies anti-cancéreuses nouvelles. La découverte des inhibiteurs de checkpoints immunologiques, « *points de contrôle de l'immunité* », a permis le développement de l'immunothérapie anti-cancéreuse, obtenant des résultats prometteurs et dont les indications sont croissantes.

## 2) Les checkpoints immunologiques

Les lymphocytes T représentent les cellules de l'immunité cellulaire. Leur activation commence par la reconnaissance par le récepteur d'antigène des lymphocytes T (TCR) d'un peptide spécifique présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), situé sur une cellule présentatrice d'antigène (CPA). L'activation des lymphocytes T requiert la reconnaissance de molécules de co-

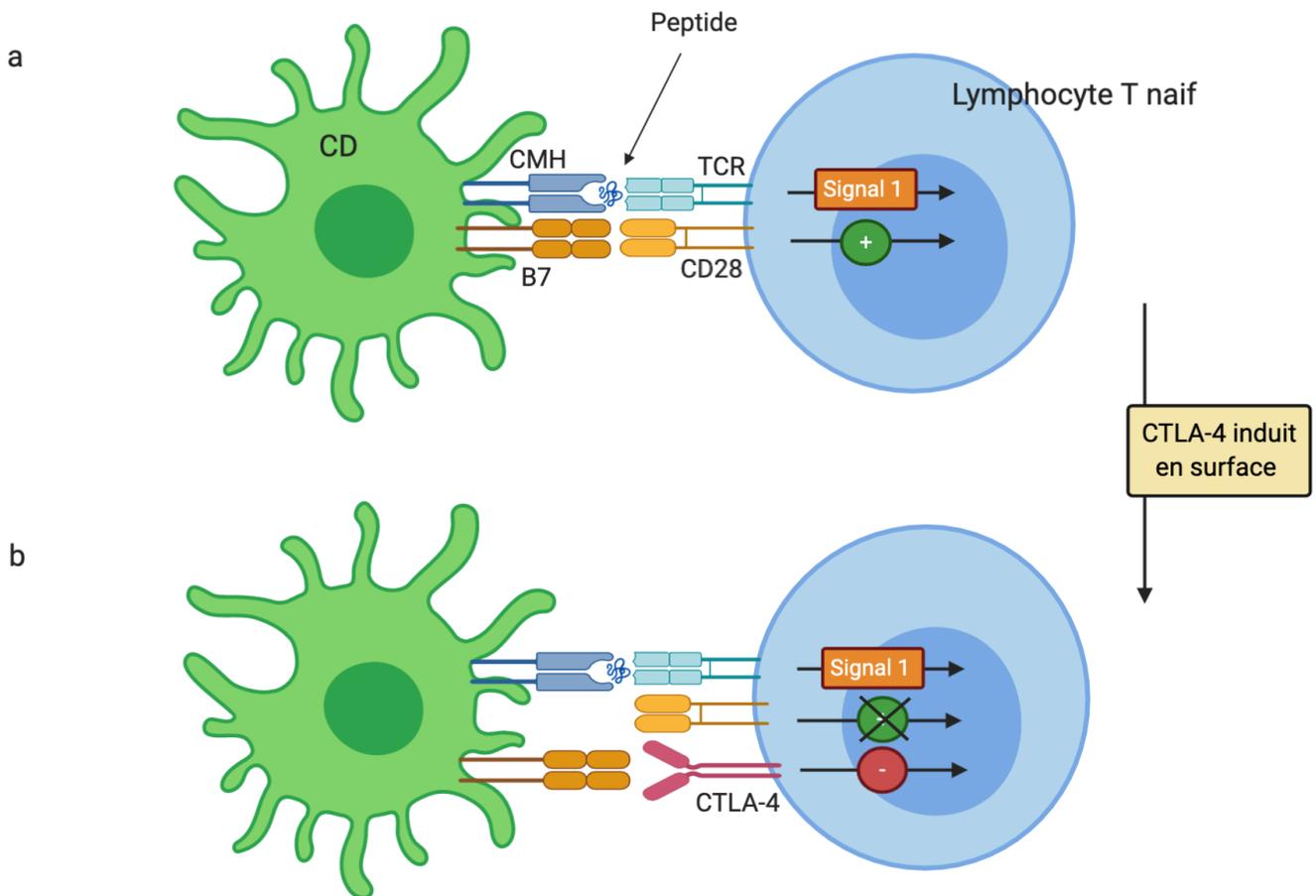
stimulation, en parallèle de la reconnaissance de l'antigène. Ainsi les molécules du récepteur B7 (constituées des ligands CD80 et CD86) situées sur la CPA reconnaissent le récepteur CD28 des lymphocytes T, entraînant l'activation et la transformation d'un lymphocyte T naïf en lymphocyte T activé.<sup>5</sup>

Les checkpoints immunologiques, ou « points de contrôle », sont des voies d'inhibition de l'activation des lymphocytes T ayant pour but de limiter l'amplitude de la réponse immunitaire et ainsi d'éviter l'apparition de processus auto-immuns.

L'activation lymphocytaire entraîne l'expression du récepteur CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) à la surface des lymphocytes T effecteurs. Il se lie au récepteur B7 avec une forte affinité, rentrant donc en compétition avec le CD28 et inhibe l'activation lymphocytaire. Ce récepteur est exprimé sur les lymphocytes T régulateurs (Treg) de manière constitutive, permettant leur action immunosuppressive. Leur action se déroule en particulier au sein des follicules lymphoïdes secondaires, lors de la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD4 par les APC.<sup>8</sup>

**Figure 1 :**

**Mécanisme d'action de la voie CTLA-4 (selon Pardoll et al)<sup>9</sup>**



**(a) La cellule dendritique (CD) présente un peptide antigénique au lymphocyte T naïf via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et le récepteur des lymphocytes T (TCR). Le signal de co-stimulation est permis par la liaison du récepteur B7 exprimé sur la cellule dendritique, avec CD28 présent sur le lymphocyte T. (b) Le signal d'activation du lymphocyte T naïf en lymphocyte T activé permet l'expression en surface de CTLA-4. CTLA-4 vient se lier au récepteur B7 avec une plus forte affinité que le CD28 et va freiner l'activation lymphocytaire.**

Le récepteur PD1 (Programmed cell death 1) est exprimé par de nombreuses cellules de l'immunité incluant lymphocytes T CD4 et CD8, cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes B et dans le contexte de cancer, à la surface de lymphocytes T infiltrant le processus néoplasique. L'expression de son ligand (PD-L1 et PD-L2) par la tumeur est considérée comme un des mécanismes d'échappement par la tumeur au système immunitaire.<sup>7</sup> L'expression du PD-L1 et PD-L2 à la surface de la cellule tumorale constitue un mécanisme de résistance à la réponse immunitaire.

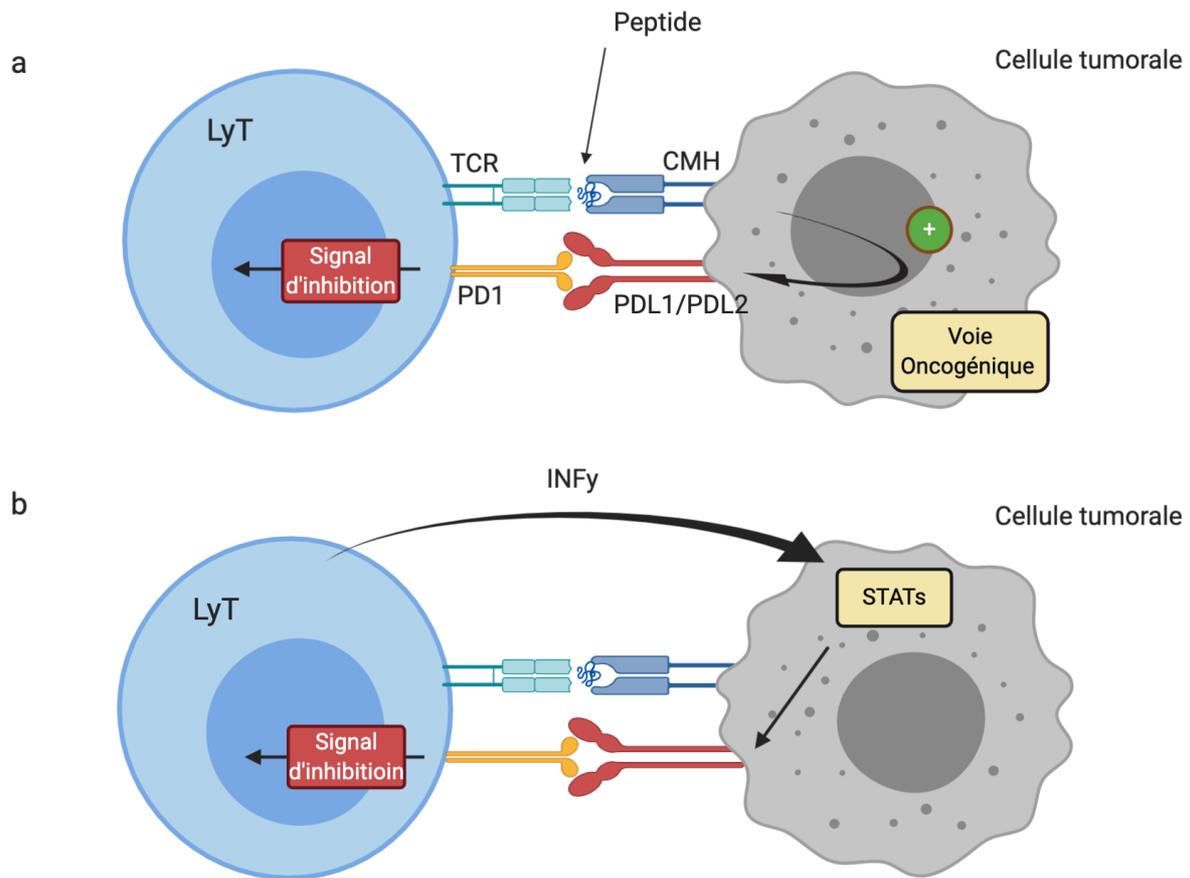
Elle peut être **induite** via des signaux inflammatoires comme l'interféron  $\gamma$ , qui vont provoquer l'induction de facteurs de transcription STATs (Signal transducer and activator of transcription).

Elle peut être **innée** à la cellule, par l'expression de voies de signalisation cellulaires oncogéniques. La liaison de PD-L1 ou PD-L2 au récepteur PD1 entraîne une inhibition de la voie de signalisation conduisant à l'activation lymphocytaire T.

Ainsi, CTLA-4 agit à une phase précoce de la réponse immune, régulant l'activation lymphocytaire. PD1 agit à une phase plus tardive en entraînant un arrêt des propriétés effectrices des lymphocytes T.

**Figure 2 :**

**Mécanisme d'action de la voie PD-1/PD-L1 et PD-L2 (selon Pardoll et al)<sup>9</sup>.**



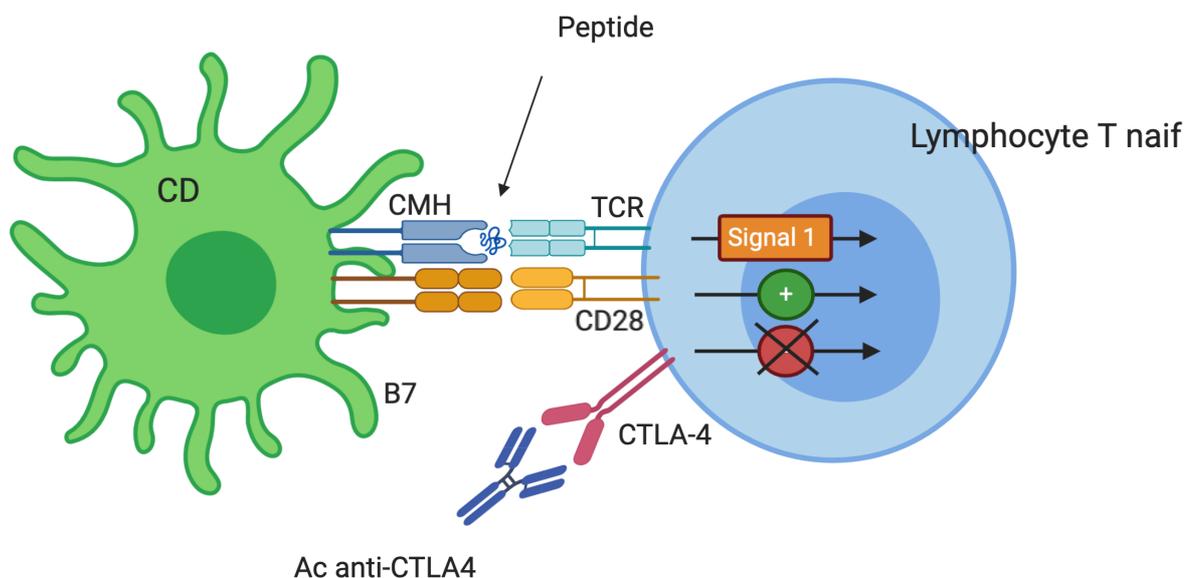
**(a) Le lymphocyte T reconnaît le peptide oncogène présenté par la cellule tumorale via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). La cellule tumorale va exprimer à sa surface PDL1/PDL2 via l'activation de voies de signalisation oncogéniques. La liaison de PD1 à son ligand PDL1 ou PDL2 va inhiber l'activation lymphocytaire. (b) Des signaux inflammatoires produits par la réponse immunitaire anti-tumorale comme l'interféron  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) vont induire PDL1/PDL2 à la surface de la cellule tumorale via l'activation des facteurs de transcription STATs.**

### 3) Mécanisme d'action des Ac (anticorps) anti CTLA-4

L'ipilimumab fut le premier ICI (Inhibiteur de checkpoint immunologique) à obtenir une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'un anticorps humanisé IgG1, qui agit en ciblant le récepteur CTLA-4 et ainsi empêche son interaction avec les ligands du récepteurs B7. Cette inhibition a pour effet de lever le frein exercé sur l'activation lymphocytaire T et donc de stimuler l'immunité anti-tumorale.

**Figure 3 :**

**Mode d'action des Ac anti-CTLA-4 (selon Buchbinder et al)<sup>10</sup>**



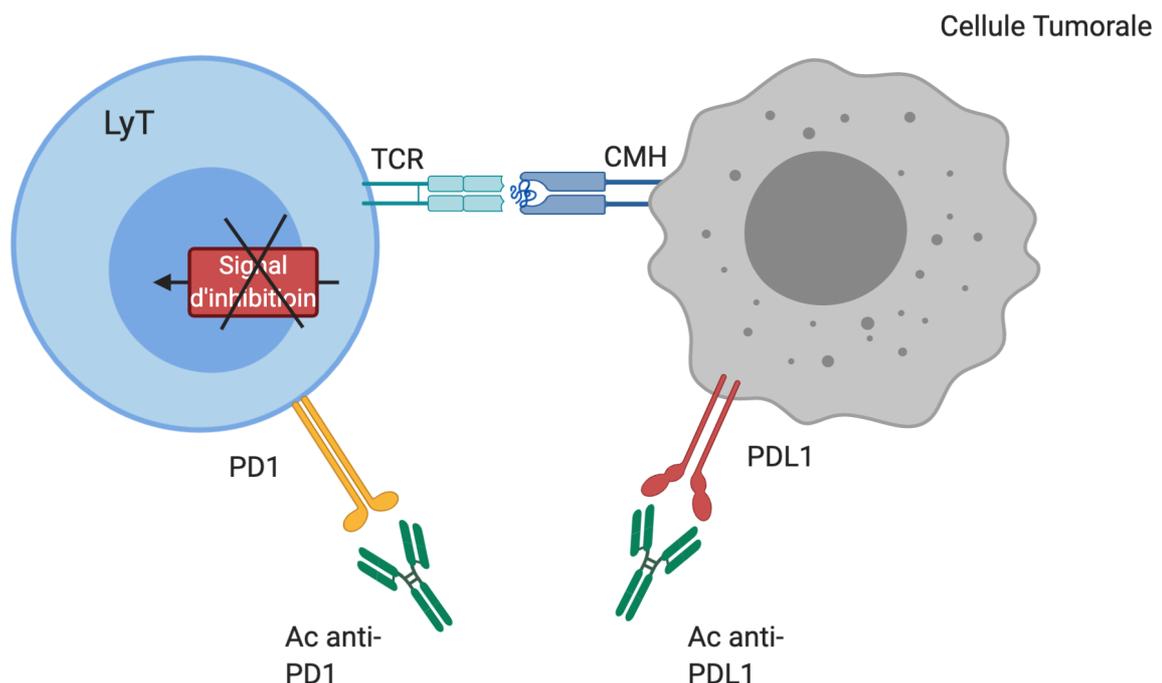
**La liaison de l'Ac anti CTLA-4 à va lever l'inhibition exercée par CTLA-4 sur l'activation lymphocytaire T.**

#### 4) Mécanisme d'action des anti PD1 et anti PDL1

La voie PD1/PDL1 a été exploitée dans un second temps, suite aux premiers succès de l'utilisation des anti-CTLA-4, avec l'apparition du pembrolizumab et du nivolumab. Il s'agit de 2 anticorps humanisés IgG4, dirigés contre le récepteur PD-1, empêchant ainsi son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 et permettant de restaurer l'immunité anti-tumorale. Plus tard sont apparues l'atézolizumab et l'avelumab, molécules dirigées cette fois-ci directement contre le ligand PD-L1.

**Figure 4 :**

**Mécanisme d'action des Ac anti PD-1 et anti PD-L1 (selon Ohaegbulam et al) <sup>11</sup>**



**L'inhibition de la voie PD1 par la fixation d'un Ac anti-PD1 ou anti PD-L1 sur son récepteur va permettre de lever le frein exercé sur l'activation lymphocytaire.**

## 5) Principales indications en cancérologie et hématologie

Le premier ICI à obtenir une autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration) est l'ipilimumab en 2011, pour le traitement des mélanomes métastatiques ou non résecables. Son administration est approuvée pour la dose de 3mg/kg IV, à raison d'une injection toute les 3 semaines.<sup>12,13</sup> Suite aux résultats prometteurs pour le traitement du mélanome de stade avancé, la FDA a autorisé l'utilisation de l'ipilimumab en association avec le nivolumab dans le traitement du carcinome rénal à cellule claire à un stade avancé.<sup>14</sup> Par la suite, cette même association était approuvée pour le traitement du cancer colorectal métastatique avec instabilité microsatellite.<sup>15</sup>

Le nivolumab est mis sur le marché à partir de 2014, initialement approuvé par la FDA pour le traitement des mélanomes métastatiques, dans les cas de progression sous traitement par ipilimumab +/- un inhibiteur de BRAF (B isoform Rapidly Accelerated Fibrosarcoma). Son efficacité a ensuite été rapidement démontrée en première ligne pour la prise en charge des mélanomes métastatiques ou non résecables, quel que soit le statut BRAF,<sup>16,17</sup> puis en adjuvant pour la prise en charge des mélanomes de stade III suivant une résection complète à partir de 2017.<sup>18</sup> De même, cette molécule a montré son efficacité dans plusieurs indications parmi lesquelles les carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules et non à petites cellules en 2015,<sup>19</sup> le cancer colorectal avec instabilité microsatellites à un stade avancé en 2017,<sup>20</sup> les carcinomes ORL à cellules squameuses en 2016,<sup>21</sup> et le carcinome hépatocellulaire à un stade avancé en 2017.<sup>22</sup> Le nivolumab est par ailleurs le premier inhibiteur de checkpoint immunologique à obtenir une autorisation de mise sur le marché en hématologie pour la prise en charge du lymphome de Hodgkin.<sup>23</sup>

Le pembrolizumab est apparu sur le marché concomitamment et comme alternative au nivolumab en 2014, pour la prise en charge des mélanomes non résecables ou métastatiques, initialement en cas d'échec du nivolumab +/- inhibiteur de BRAF, puis en tant que traitement de première ligne en 2015<sup>24-26</sup>. Il est indiqué en adjuvant depuis 2019, pour la prise en charge des mélanomes de stade III<sup>27</sup>. Il a vu ses indications s'étendre au carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules à un stade métastatique en 2015,<sup>28</sup> au lymphome de Hodgkin en 2017,<sup>29</sup> au carcinome urothélial en 2017<sup>30</sup> ou encore aux cancers de la sphère ORL en 2016.<sup>31</sup>

L'atezolizumab est un anticorps IgG1 dirigé contre le ligand de PD1. C'est le premier anticorps anti PD-L1 à obtenir une autorisation de mise sur le marché en 2017, initialement pour le traitement du carcinome urothélial métastatique<sup>32</sup> et pour le carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules.<sup>33</sup>

Deux autres anticorps IgG1 anti PD-L1, le durvalumab et l'avelumab sont apparus plus tard, l'avelumab initialement dans la prise en charge du carcinome urothélial métastatique et du carcinome à cellule de Merkel<sup>34,35</sup> et le durvalumab dans la prise en charge du carcinome urothélial métastatique et du carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules.<sup>36,37</sup>

L'action des anti-CTLA-4 et anti-PD1 agissant à différents niveaux de l'activation lymphocytaire, il est naturel d'avoir tenté d'utiliser ces deux traitements en association afin de potentialiser leur effet. La première tentative de bithérapie fut utilisée pour la prise en charge du mélanome métastatique, où l'association de l'ipilimumab et du nivolumab a montré des résultats significatifs en particulier sur la survie sans progression par rapport aux patients traités par monothérapie.<sup>38</sup>

A l'heure actuelle peu de données sont disponibles pour définir le timing adéquat d'arrêt de l'immunothérapie. La fin du traitement est donc consécutive à la survenue d'un effet indésirable grave, à la progression du cancer sous traitement, ou au décès.

## **B. Effets indésirables immunologiques**

### **1) Effets indésirables extra-neurologiques**

La prévalence des effets indésirables immunologiques (irAE) indépendamment du grade peut atteindre 88% des patients selon les études.<sup>39-43</sup> Ces chiffres varient selon la molécule utilisée. En effet, une méta-analyse ayant comparé les données de 36 essais cliniques de phases II et III a montré une prévalence des irAE supérieure avec l'ipilimumab comparativement aux anti-PD1 (86,8% et jusqu'à 75,1% respectivement). La molécule ayant montré le profil de sécurité le plus satisfaisant était l'atézolizumab (anti-PDL1), avec un risque d'irAE tous grades confondus de 66,4%. Le même constat est fait si l'on considère uniquement les complications graves (grade III et IV), avec un risque allant jusqu'à 28,6% pour l'ipilimumab et 15,1% pour l'atézolizumab.<sup>42</sup> La fréquence et la sévérité des irAE sont supérieures en cas d'association anti-CTLA-4 et anti-PD1.<sup>44,45</sup> Les atteintes les plus fréquentes sont dermatologiques, gastro-intestinales, hépatiques et endocrines. Certains irAE sont plus fréquents avec un type d'ICI que d'autres. Les hypophysites et colites sont plus fréquentes avec l'ipilimumab alors que hépatites, néphrites, pancréatites et pneumopathies interstitielles sont des complications plus classiques des anti-PD1.

#### ***Atteintes dermatologiques***

Les atteintes dermatologiques sont les plus fréquentes des irAE, avec près de 50% des patients atteints dans les études pivotales.<sup>46,47</sup> Les atteintes cutanées sont

souvent d'apparition plus précoce que les autres complications.<sup>48</sup> Elles consistent en l'apparition de rash maculo-papuleux, de vitiligo<sup>49</sup> et plus rarement de dermatose bulleuse,<sup>50</sup> de syndrome de Stevens-Johnson et de l'apparition ou aggravation de psoriasis préexistant.<sup>51</sup> La plupart des complications dermatologiques peuvent être traitées par une corticothérapie topique seule, mais dans de plus rares cas peuvent entraîner l'arrêt du traitement par ICI.<sup>50</sup>

### ***Atteintes endocrinologiques***

Elles sont constituées principalement par les atteintes thyroïdiennes, l'hypothyroïdie étant globalement plus fréquente que l'hyperthyroïdie, et les atteintes hypophysaires.<sup>52</sup> Les hypophysites sont nettement plus fréquentes sous traitement par anti-CTLA-4.<sup>53,54</sup> Ce diagnostic doit être évoqué devant un tableau associant nausée, fatigue, céphalées, hypotension orthostatique, perte de libido,<sup>55</sup> et doit être envisagée la réalisation d'une IRM cérébrale ainsi qu'un hypophysigramme. Plus rarement des cas d'insuffisances surrénaliennes primitives et de diabètes de type 1 ont été décrits sous ICI, parfois associés à des anticorps anti-GAD.<sup>54</sup>

### ***Atteintes gastro-intestinales***

Les colites inflammatoires sont des atteintes classiques parmi les irAE. Leur fréquence est notablement plus élevée sous ce traitement, avec une fréquence allant jusqu'à 30% et 10% en cas de forme de grade  $\geq$  III.<sup>39</sup> Le tableau est souvent similaire à celui retrouvé dans la maladie de Crohn, avec des formes parfois graves évoluant vers la perforation digestive ou la péritonite. La mise en place rapide d'une corticothérapie pleine dose est recommandée dès qu'un éventuel diagnostic différentiel est écarté, en

particulier la colite à *Clostridium difficile*. L'infliximab est proposé fréquemment en cas d'évolution insatisfaisante sous corticothérapie.<sup>56,57</sup>

### ***Atteintes hépatiques et pancréatiques***

La toxicité hépatique survient chez 5% des patients en moyenne en cas de traitement par anti-CTLA-4 ou anti-PD1.<sup>58</sup> Ce pourcentage peut atteindre 25% en cas d'association anti-CTLA-4 plus anti-PD1. Elle consiste le plus souvent en une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, plus souvent sous la forme d'une cytolyse que d'une cholestase. Dans ce contexte, la surveillance régulière du bilan hépatique est nécessaire. Quelques cas d'hépatites fulminantes ont été décrits.<sup>59</sup>

Une élévation asymptomatique des enzymes pancréatiques est fréquente chez les patients traités par ICI et n'implique pas de sanction thérapeutique particulière.<sup>54</sup> Le monitoring de la lipase et de l'amylase sanguine n'est donc pas recommandé. Les pancréatites induites par les ICI constituent des complications rares de ces traitements, survenant dans moins de 1% des cas.

### ***Atteintes plus rares***

Les atteintes cardiaques peuvent se présenter sous la forme de myocardites fulminantes, survenant dans moins de 1% des cas mais dont le taux de mortalité est particulièrement élevé, allant jusqu'à 40%.<sup>59,60</sup>

Les atteintes hématologiques surviennent dans moins de 1% des cas et sous la forme de neutropénie, thrombopénie ou hémophilie acquise.<sup>61,62</sup>

Des atteintes ophtalmologiques sont décrites sous la forme d'uvéïte, sclérite ou d'inflammation orbitaire. Elles surviennent dans 1% des cas sous anti-PD1 et moins de 1% sous anti-CTLA-4.<sup>63-65</sup>

Des polyarthralgies sont décrites dans environ 8 à 10% des cas. Des cas de polyarthrite rhumatoïde et de lupus systémique ont été décrits.<sup>66,67</sup>

Les atteintes rénales les plus fréquemment rapportées sont des néphrites tubulo-interstitielles<sup>68,69</sup>. Des cas plus rares de glomérulonéphrites et microangiopathies thrombotiques peuvent survenir.

Des pneumopathies interstitielles de tous types ont été décrites, essentiellement dans le cadre d'un traitement par anti-PD1 ou association anti-PD1 + anti-CTLA-4<sup>50</sup>. Les auteurs insistent sur la nécessité d'une enquête étiologique poussée afin d'éliminer un diagnostic différentiel, notamment infectieux (en particulier pneumocystose, influenzae).<sup>70</sup>

## **2) Effets indésirables neurologiques**

Les irAE neurologiques (NirAE) surviennent selon les études dans 0,8 à 7,7% des cas.<sup>19,26,71-80</sup> L'incidence des NirAE graves (grades III et IV) varie entre 0,4 et 1,2.<sup>75,81-83</sup> De même que pour les autres irAE, les complications neurologiques sont plus sévères et sont plus fréquentes dans le contexte d'une combinaison anti-CTLA-4 + anti-PD1 que dans le cadre d'une monothérapie.<sup>80,84</sup> Dans une étude monocentrique étudiant la survenue de NirAE sur 6 ans, 18% des patients avec un NirAE présentaient l'atteinte concomitante des systèmes nerveux périphérique et central (SNC).<sup>81</sup> On retrouve une prépondérance de complications périphériques ou centrales selon le type de cancer traité. Ainsi les complications centrales semblent plus fréquentes dans le contexte de carcinome broncho-pulmonaire que dans le mélanome où prédominent les complications neuromusculaires. Les atteintes du SNC sont souvent associées à un anticorps comparativement aux atteintes du SNP qui sont souvent séronégatives.<sup>85</sup>

### ***Atteinte du système nerveux central***

Les atteintes du SNC sont des complications rares des ICI, les atteintes les plus classiques étant les encéphalites auto-immunes et les méningoencéphalites. Vogrig *et al*, sur une cohorte rétrospective de 19 patients présentant des NirAE avec atteinte du SNC, ont proposé une classification en 3 patterns. Le pattern le plus fréquent était constitué des encéphalites limbiques (8/19 patients), suivi des méningoencéphalites et syndromes cérébelleux (4/19 patients chacun). Une dernière catégorie était composée de syndromes « atypiques », ne rentrant pas dans les 3 catégories précédentes.<sup>85</sup>

- *Encéphalites limbiques* : Les encéphalites limbiques (EL) représentent l'atteinte du SNC la plus fréquemment rapportée dans la littérature.<sup>80,85-87</sup> Le diagnostic est parfois difficile et repose sur un tableau clinique évocateur (altération de l'état de vigilance, céphalées, signes neurologiques focaux, épilepsie), sur les données de l'IRM cérébrale, de l'EEG et de la ponction lombaire (PL).<sup>82</sup> IRM cérébrale et PL permettront d'exclure un éventuel diagnostic différentiel, en particulier infectieux. L'IRM pourra mettre en évidence un hypersignal temporal interne. L'EEG pourra montrer des crises d'épilepsie, un ralentissement temporal ou d'autres patterns non spécifiques. Les données issues de l'analyse du liquide cérébro-spinal (LCS) sont souvent aspécifiques, montrant volontiers une pleiocytose lymphocytaire et/ou une hyperproteinorachie. La recherche d'anticorps (Ac) onconeuronaux est essentielle et devra être confirmée si possible par une analyse supplémentaire au sein d'un centre de référence, étant donné la présence de nombreux faux positifs avec les techniques commerciales.<sup>85</sup> De nombreux anticorps ont été mis en évidence associés aux ICI, en particuliers des Ac anti Ma2 dont 10 cas ont été rapportés dans la

littérature à ce jour.<sup>88-91</sup> Ces cas présentaient des caractéristiques cliniques similaires aux étiologies paranéoplasiques et dysimmunes. Vogrig *et al* rapportent 3 différences notables dans leur série de 6 patients : (i) en dehors d'un contexte de traitement par ICI, le diagnostic d'EL précède le plus souvent la découverte du cancer, qui est de plus généralement à un stade d'évolution limité. Inversement les EL induites par ICI surviennent dans un contexte de cancer métastatique connu. (ii) Les Ac anti Ma2 sont fréquemment associés à une tumeur testiculaire, non rapportée dans les séries de cas de patients sous ICI et avec des patients par conséquent plus âgés. (iii) Les caractéristiques radiologiques des EL à anti-Ma2 induites par ICI apparaissent différentes, avec l'absence de prise de contraste parenchymateuse en IRM, retrouvée dans 1/3 des cas classiquement. De nombreux autres Ac ont été mis en évidence, parmi lesquels plusieurs cas d'EL à anti-HU,<sup>92</sup> anti GAD65<sup>93</sup> et anti NMDA.<sup>94</sup> Le pronostic est variable, très sombre dans les cas d'encéphalites à anti-Ma2. Dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 33 patients, 5 patients présentant une EL étaient décédés et seulement 13/33 avaient présenté une récupération complète.<sup>95</sup> Dans la série de Vogrig *et al*, 3/6 patients présentant une EL à anti-Ma2 sont décédés directement en lien avec le NirAE.

- *Méningite/méningoencéphalite aseptique* : Des méningites aseptiques surviennent chez 0,1 à 0,2% des patients traités par ipilimumab.<sup>80,96</sup> La PL sera essentielle pour éliminer une étiologie infectieuse ainsi qu'une méningite carcinomateuse. L'IRM mettra éventuellement en évidence une prise de contraste méningée. L'évolution est le plus souvent favorable après interruption de l'ICI et instauration d'un traitement de première ligne. Des méningoencéphalites à Ac anti-GFAP ont été décrites, la prise de contraste

périvasculaire classiquement retrouvée dans cette entité peut parfois faire évoquer à tort une méningite carcinomateuse.<sup>86</sup>

- *Syndrome cérébelleux* : plusieurs cas de cérébellites ont été décrits dans la littérature.<sup>97</sup> Des cas rapportés étaient associés à des Ac anti HU.<sup>85,92,98</sup> Deux cas survenaient dans le cadre d'un lymphome de Hodgkin<sup>98</sup>. Le pronostic semble variable, très sombre dans le cas associé à des Ac anti-HU et d'évolution favorable après corticothérapie chez les 2 patients traités pour un lymphome de Hodgkin.
- *Autres atteintes plus rares du SNC* : D'autres atteintes centrales, plus exceptionnelles, ont été mises en évidence sous traitement par ICI. Des atteintes centrales démyélinisantes sont survenues sous nivolumab, dont le mode de survenue et l'aspect radiologiques étaient peu compatibles avec une sclérose en plaques, avec parfois un aspect pseudo-tumoral.<sup>99</sup> Plusieurs cas de PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) sont rapportés.<sup>83,100-102</sup> Les mécanismes permettant d'expliquer l'apparition de PRES sous ICI sont méconnus. Ils pourraient être en lien avec un effet hypertensif des ICI ou un état pro-inflammatoire à l'origine de troubles de la perméabilité capillaire. Les maladies auto-immunes sont fréquemment décrites en association avec le PRES.<sup>103</sup> Quelques cas de myélites sont rapportés, dont 1 cas associé à des Ac anti-AQP4 chez un patient traité par Nivolumab.<sup>104,105</sup>

### ***Atteintes du système nerveux périphérique***

Les atteintes du système nerveux périphérique les plus fréquemment associées aux ICI sont les myosites, les myasthénies et les neuropathies périphériques. Les données issues des études pivotales montrent une incidence plus élevée des myosites par

rapport aux neuropathies périphériques avec les anti-PD1. L'inverse est constaté avec l'ipilimumab où les neuropathies périphériques sont plus fréquentes.<sup>106,107</sup>

- *Myosites* : Les myosites associées aux ICI (ICI-myosite) présentent des caractéristiques particulières sur le plan phénotypique, constituant une entité à part parmi les autres myopathies inflammatoires. Elles se distinguent notamment par une atteinte axiale plus fréquente, souvent responsable d'une tête tombante. L'atteinte des ceintures est classique<sup>108,109</sup>. Les myalgies sont précoces et sont particulièrement présentes au niveau dorsal et cervical. L'atteinte oculaire, rare dans les autres formes de myosites, est classique avec les ICI-myosites. Elle est présente chez près de la moitié des patients lors de la présentation initiale,<sup>106,108</sup> sous la forme d'un ptosis ou d'une ophtalmoplégie. Des myosites orbitaires isolées sont plus rares mais ont aussi été décrites<sup>110</sup>. Les atteintes systémiques « typiques » rencontrées au cours des myosites telles que les atteintes cutanées ou pulmonaires interstitielles sont le plus souvent absentes.<sup>67</sup> La gravité de ces myosites repose en particulier sur leur atteinte cardiaque. Les myocardites sont présentes chez jusqu'à 32% des patients et sont d'autant plus dangereuses qu'elles peuvent être initialement asymptomatiques. Le diagnostic des myosites repose en premier lieu sur le dosage des CPK (Créatine PhosphoKinase), classiquement nettement élevées,<sup>108</sup> et les données de l'électromyogramme (EMG), qui peut être mis à défaut dans certains cas de myosites histologiquement prouvées. L'IRM des masses musculaires pourra mettre en évidence un œdème musculaire, parfois visualisé au niveau des muscles orbitaires. En cas de doute sur une éventuelle atteinte cardiaque, une échographie trans-thoracique et idéalement une IRM myocardique devront être effectuées. Le dosage des troponines-I est utile dans

ces situations car plus spécifique d'une atteinte cardiaque que la troponine-T. Le dosage des Ac associés aux myosites inflammatoires est le plus souvent négatif, avec de rares cas isolés associés à des Ac anti-SRP, anti-striatal et TIF1-gamma.<sup>109-114</sup> La biopsie musculaire, lorsqu'elle est réalisée, retrouve un pattern composé de fibres nécrotiques et un infiltrat inflammatoire.<sup>108</sup>

- *Myasthénies* : Il pourra s'agir d'une aggravation de myasthénie préexistante ou de l'apparition de novo d'un syndrome myasthénique.<sup>115,116</sup> Plusieurs éléments distinguent les myasthénies auto-immunes « classiques » idiopathiques de celles associées aux ICI (ICI-myasthénie). Les ICI-myasthénies sont souvent des formes sévères, de détérioration rapide. Elles touchent des patients plus âgés et majoritairement les hommes.<sup>115,106</sup> Les atteintes oculaires isolées sont globalement moins fréquentes, avec en revanche une plus grande fréquence des atteintes respiratoires, responsables d'une surmortalité allant jusqu'à 30% dans les séries de cas.<sup>117,118</sup> De manière remarquable, les ICI-myasthénies sont fréquemment associées à une myosite et/ou myocardite. Cette association était présente dans 1/3 des cas dans une étude portant sur une cohorte de 65 patients.<sup>115</sup> Cette association est retrouvée dans uniquement 0,9% des myasthénies idiopathiques. Les Ac anti-RACH sont retrouvés positifs dans 57 à 83% des cas, ce qui est inférieur aux chiffres retrouvés dans la myasthénie auto-immune.<sup>106,116,119</sup> De rares cas sont décrits avec des Ac anti-Musk et des cas de syndrome de Lambert-Eaton ont été rapportés.<sup>120,121</sup> Il faut souligner que plusieurs cas de myasthénies ont été décrits sur la base de données cliniques uniquement (ENMG et Ac négatifs) et parfois associés une hausse des CPK. Étant donné le caractère atypique pseudomyasthénique des ICI-myosites, il est probable que certaines myosites aient été diagnostiquées à tort comme ICI-

myasthénie. Sur le plan pronostic, il n'est pas retrouvé de franche différence entre les patients présentant une myasthénie de novo ou une aggravation d'une myasthénie préexistante. Le facteur principal influençant le pronostic est l'éventuelle association avec une ICI-myosite.<sup>115</sup>

- *Neuropathies périphériques* : Dubey *et al* dans une étude rétrospective portant sur 19 patients présentant une neuropathie secondaire à l'ICI (ICI-Neuropathie), rapportent comme phénotypes de neuropathies les plus fréquents des polyradiculonévrites (PRN) et des atteintes isolées de nerfs crâniens (1/3 des cas respectivement). Les autres phénotypes plus rares consistaient en des atteintes des petites fibres ou neuropathies dysautonomiques, des neuropathies sensitives, multinévrites, atteintes plexiques et neuropathies longues dépendantes.<sup>122</sup> Les atteintes de nerfs crâniens consistaient en des atteintes du nerf facial principalement. Les polyradiculonévrites consistent en des tableaux dits « Guillain-Barré like » avec la survenue de déficits sensitivo-moteurs subaigus, non longueur-dépendants et éventuellement associés à une atteinte respiratoire. La PL montre la classique dissociation albumino-cytologique et l'ENMG des éléments en faveur d'une atteinte démyélinisante. Les Ac anti-gangliosides sont le plus souvent négatifs. Des cas de syndrome de Miller Fisher et AMSAN (Acute motor and sensory axonal neuropathy) sont aussi décrits.<sup>73,79,123-125</sup> Deux cas de PRN révélées initialement par une neuropathie entérique ont été rapportés, ces cas étaient pris à tort initialement pour des colites auto-immunes. Les PRN de formes chroniques sont beaucoup plus rares et suivent le plus souvent une phase subaiguë.<sup>75,126</sup>

### **3) Mécanismes évoqués permettant d'expliquer la survenue d'effets indésirables dysimmuns**

La physiopathologie exacte des manifestations auto-immunes associées aux ICI n'est à ce jour pas connue. Ces mécanismes sont probablement multiples et pourraient différer selon le type de molécule utilisée. L'action des anti-CTLA-4 se déroule plus en amont de la réaction immunitaire au niveau des organes lymphoïdes secondaires, par rapport aux anti-PD1 qui se déroule au niveau des tissus périphériques. Les études expérimentales sur des souris dépourvues de l'expression de CTLA-4 (knockout) développaient des processus auto-immuns systémiques et rapidement létaux, tandis que les souris dépourvues de l'expression de PD1 présentaient des complications plus spécifiques d'organes et limitées, à type d'arthrites ou néphropathies pseudo-lupiques.<sup>127</sup> L'inhibition des checkpoints immunologiques va favoriser le basculement des lymphocytes T vers un profil pro-inflammatoire à prédominance Th1/Th17 (Lymphocyte T helper 1/17).<sup>128</sup> Ceci aura éventuellement comme conséquence un phénomène pathologique dépendant de **l'immunité cellulaire** via le développement de lymphocytes T auto-réactifs. En agissant particulièrement sur les lymphocytes T régulateurs et auxiliaires, ils pourraient avoir une action sur **l'immunité humorale** et la production d'Ac, expliquant dans certains cas la mise en évidence d'un Ac pathogène.<sup>129</sup> Un **phénomène de réactivité croisée** est évoqué dans certains cas. L'étude post-mortem de prélèvements biopsiques chez un patient décédé d'une myocardite a mis en évidence un infiltrat de lymphocytes T similaires à ceux présents au sein de la tumeur à l'origine de l'immunothérapie.<sup>60</sup> Ce phénomène de réactivité croisée pourrait survenir suite à la rencontre avec un agent infectieux, produisant une réponse immunologique aberrante. Cette réponse est suggérée dans l'encéphalite à anti-NMDA (N-méthyl-D-Aspartate), le récepteur NMDA étant présent à l'état

physiologique dans le mélanocyte et fortement muté dans le cas d'un mélanome.<sup>130</sup> Certains irAE surviendraient suite à l'exacerbation d'un **état pro-immunologique préexistant**. Il a été observé le déclenchement d'une maladie auto-immune comme le lupus ou le syndrome de Sjogren chez des patients présentant des Ac anti-nucléaires ou anti-SSA avant l'introduction de l'ICI.<sup>131</sup> Le passage d'un syndrome radiologiquement isolé vers une sclérose en plaques a été constaté après un traitement par Ipilimumab.<sup>132</sup> **Une toxicité directe des Ac utilisés** pourrait avoir une implication dans certains irAE. Des études anatomopathologiques ont mis en évidence une surexpression de CTLA-4 au niveau de la tige pituitaire. La fixation des Ac anti-CTLA-4 pourrait entraîner une inflammation médiée par le complément. Cette observation pourrait expliquer la fréquence plus élevée des hypophysites suite aux traitements par Ipilimumab.<sup>127</sup>

Il est évoqué un rôle important des **cytokines** dans la survenue d'irAE. De nombreuses cytokines ont été retrouvées à des taux élevés au cours de ces manifestations, en particulier l'IL-6, IL-17 et le TNF alpha.<sup>106,133</sup>

L'étendue du spectre des complications neurologiques des ICI comprend à la fois des entités nouvelles comme les myosites ou les encéphalites séronégatives mais aussi des atteintes neurologiques déjà bien décrites et semblant se révéler suite à l'introduction du traitement, avec en particulier des myasthénies à Ac anti-RACH ou des syndromes paranéoplasiques associés à un Ac onconeural. Il est difficile d'évoquer un mécanisme physiopathologique permettant d'expliquer l'ensemble des manifestations survenant sous ces traitements. Les checkpoints immunologiques constituent des carrefours de la réponse immunologique, dont le dérèglement est susceptible d'influer sur la réponse humorale autant que cellulaire.

Les syndromes paranéoplasiques sont des manifestations révélatrices d'une réponse immunitaire anti-tumorale.<sup>134</sup> Leur mécanisme physiopathologique n'est pas encore totalement élucidé. L'origine la plus probable est celle d'une activation du système immunitaire par des antigènes onco-neuronaux exprimés par les cellules tumorales. Parmi les cancers les plus pourvoyeurs de syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP), on retrouve le carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules, le cancer du sein ou les cancers de l'utérus et des ovaires.<sup>135</sup> La mise en évidence d'un Ac onconeural est fortement évocatrice de la présence d'un processus néoplasique. Inversement, on peut retrouver chez des patients présentant un carcinome pulmonaire à petites cellules jusqu'à 16% d'Ac anti-HU et jusqu'à 9% d'Ac anti-CV2, sans que leur présence ne soit associée à un syndrome neurologique.<sup>88</sup> La présence d'un SNP est associée à un meilleur pronostic sur le plan oncologique, de même que la présence d'Ac à un taux faible, en l'absence de manifestation neurologique. Leur survenue précède le plus souvent la découverte du cancer en cause, celui-ci étant maintenu à un stade infra-clinique par la réponse immunitaire anti-tumorale. Le pronostic des SNP est souvent sévère, en particulier concernant ceux associés à un Ac intracellulaire, nettement moins accessible à un traitement.

Plusieurs cas de SNP sous ICI ont été décrits dans la littérature, en particulier chez des patients présentant des encéphalites limbiques.<sup>85</sup> Il est difficile de dire s'ils sont liés à la présence d'un Ac onconeural pré-existant, ou si ces Ac sont apparus dans les suites de l'introduction de l'ICI. Plusieurs particularités démarquent les SNP associés aux ICI des SNP classiques. Ils surviennent alors que le cancer est déjà diagnostiqué, contrairement aux SNP classiques où la découverte du SNP précède celui du cancer le plus souvent.<sup>134</sup> Il a été mis en évidence une surreprésentation des SNP associés à un Ac anti-Ma2 par rapport aux autres SNP et en dehors d'un contexte

de tumeur testiculaire, principal cancer pourvoyeur de ces syndromes. Dans la plus grande série de cas de NirAE associés à un Ac anti-Ma2, les patients présentaient majoritairement un cancer pulmonaire non à petites cellules (connu comme étant parfois à l'origine de ces atteintes, en dehors d'un contexte d'ICI). Les SNP classiques présentent la particularité de pouvoir s'autonomiser et parfois évoluer de manière indépendante du cancer responsable, parfois s'aggravant malgré la guérison du cancer en cause. Trop peu de données sont disponibles à ce jour pour savoir si les SNP secondaires aux ICI évoluent de la même manière. Ces atteintes semblent plus souvent nécessiter l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur de seconde ou troisième ligne que les autres NirAE, et leur pronostic est souvent sombre.<sup>85</sup>

L'élargissement des indications des ICI dans les cancers pulmonaires mais aussi prochainement dans les cancers gynécologiques va probablement entraîner une hausse en fréquence des SNP, en particulier ceux associés à des Ac anti-Ro et anti-Yo. Afin d'anticiper la survenue d'un SNP, certains auteurs recommandent le dosage des Ac onconeuronaux chez tous les patients avant l'introduction d'un traitement par ICI et la poursuite d'un monitoring étroit de leur index en cas de positivité, avec une attention particulière en cas de positivité des Ac anti-Ma2.<sup>88</sup>

#### **4) Principes généraux de prises en charge**

Plusieurs sociétés savantes ont publié des recommandations de prise en charge des irAE, parmi lesquelles l'ESMO (European Society for Medical Oncology), l'ASCO (American Society of Medical Oncology) et la STIC (Society for Immunotherapy of Cancer). La prise en charge repose sur la terminologie CTCAE (Common Terminology Criteria For Adverse Events), composée de grades allant de I correspondant à un irAE minime, à V correspondant au décès en lien avec l'irAE.<sup>136</sup> Cette terminologie permet

une standardisation de la prise en charge de ces complications, elle est consultable en **Annexe**. Les principes de la prise en charge sont globalement les mêmes pour l'ensemble des irAE, même s'ils peuvent varier selon les spécialités. Les irAE de grade I ne nécessiteront la plupart du temps pas d'arrêt de traitement et de prise en charge particulière sur le plan médicamenteux.<sup>127</sup> La surveillance sera en revanche rapprochée. Pour des grades supérieurs, la prise en charge consistera en l'interruption de l'ICI et l'introduction d'une corticothérapie plus ou moins associée à un traitement symptomatique. La corticothérapie sera administrée souvent per os en cas de d'irAE de grade II à la posologie de 1-2mg/kg et IV dans les complications de grades III et IV, à une posologie allant de 125mg à 1000mg.<sup>137</sup> Étant donné la demi-vie des ICI, un rebond précoce est possible. Il est donc recommandé la poursuite d'une corticothérapie sur une durée d'au moins 4 à 6 semaines.<sup>107</sup> La corticothérapie est indiquée y compris dans des atteintes pour lesquelles habituellement elle était proscrite hors contexte d'immunothérapie. C'est le cas en particulier du syndrome de Guillain-Barré, où son intérêt est de plus en plus démontré.<sup>96,106,122,138</sup> De même, de fortes doses de corticoïdes peuvent être nécessaires dans le contexte d'une ICI-myasthénie en cas d'association avec une myosite.<sup>115</sup> Un traitement de seconde ligne sera parfois nécessaire. Le recours aux Immunoglobulines intraveineuses (IVIg) ou aux échanges plasmatiques (PLEX) est fréquent dans les complications neurologiques graves, en particulier dans le traitement du syndrome de Guillain-Barré, des ICI-myasthénies, des myélites et encéphalites.<sup>138</sup> Un traitement immunosuppresseur non sélectif pourra être envisagé en deuxième ou troisième ligne. Ont été proposés le tocilizumab, le rituximab, le mycophénolates ou le méthotrexate, en particulier dans des cas d'ICI-myasthénies<sup>115</sup> et d'encéphalites.<sup>139</sup> Le tacrolimus a été proposé dans les neuropathies périphériques.<sup>106</sup> Les anti-CD20 ont été testés principalement dans

des cas d'EL.<sup>81,92</sup> Les anti-TNF alpha ont montré leur efficacité dans le traitement des colites liées aux ICI, avec des effets bénéfiques après uniquement 1 à 2 injections. Ils ont été proposés dans quelques cas de NirAE rapportés dans la littérature.<sup>75,87</sup> Un intérêt particulier est porté sur le natalizumab, un Ac anti-integrine, pour le traitement des NirAE touchant le SNC. En agissant spécifiquement sur le SNC, il pourrait être une solution pour la poursuite d'un traitement par ICI malgré un irAE neurologique central<sup>137,140</sup>. Enfin, il faut rappeler l'importance d'une prise en charge rééducative, en particulier dans le contexte des complications neurologiques.

### **C. Rationnel et problématique de l'étude**

Les effets indésirables neurologiques des inhibiteurs de checkpoints se présentent le plus souvent sous la forme d'effets indésirables subaigus, bruyants et survenant dans les premières semaines après le début du traitement par ICI. Leur profil évolutif semble bien se démarquer de celui de la toxicité liée à la chimiothérapie anticancéreuse conventionnelle. En effet, les neuropathies toxiques secondaires aux agents anticancéreux tels que les sels de platine ou les taxanes ont une toxicité le plus souvent dose-dépendantes et ont tendance à s'aggraver au fur et à mesure des cures.<sup>141</sup> Leur phénotype correspond le plus souvent à des neuropathies sensitives longueurs-dépendantes, même si d'autres phénotypes plus rares sont rencontrés comme des neuropathies des petites fibres ou des pseudo-Guillain-Barré.<sup>122,142</sup> Leurs effets indésirables peuvent parfois atteindre un maximum en terme d'intensité plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le mode d'apparition est le plus souvent chronique, même si certaines toxicités surviennent très rapidement suite à l'injection, comme dans le cas des neuropathies liées à l'oxaliplatine.<sup>141</sup>

**Tableau 1 : Tableau comparatif des toxicités de la chimiothérapie anticancéreuse et de l'immunothérapie : exemple de l'atteinte du système nerveux périphérique**

	<b>Chimiothérapie conventionnelle</b>	<b>Immunothérapie</b>
<b>Mode d'évolution</b>	Chronique ++	Subaigu
<b>Effet dose dépendant</b>	Oui	-
<b>Maximum des symptômes</b>	Parfois plusieurs mois	Une à quelques semaines
<b>Récupération à l'arrêt du traitement</b>	Médiocre	Variable
<b>Phénotype</b>	Longueur-dépendant ++	Variable

Les complications neurologiques des inhibiteurs de checkpoints adoptent-elles toutes ce profil subaigu, bruyant et imprévisible ? Ou au contraire, existe-t-il une autre forme de toxicité neurologique pour laquelle le mode d'apparition serait plus insidieux, ou peu bruyant et de profil évolutif plus semblable à celui de la chimiothérapie conventionnelle ? Ce profil de complications pourrait s'accompagner d'un risque de sous-diagnostic et/ou de sous-exploration comme déjà mis en évidence dans le cas de la chimiothérapie anti-cancéreuse.<sup>143</sup>

**Objectifs de l'étude :**

- L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur d'un auto-questionnaire dans le dépistage des complications neurologiques liées aux inhibiteurs de checkpoints immunologiques.
- L'objectif secondaire était de vérifier si en dehors des complications subaiguës décrites dans la littérature, des complications neurologiques d'installation plus insidieuses existent.

## **II. Matériel et méthode**

### **A. Schéma de l'étude et population étudiée**

Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique.

Nous avons choisi d'inclure les patients suivis en dermatologie pour des néoplasies cutanées et traités par inhibiteurs de checkpoints, entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 31 décembre 2019, au sein du service de dermatologie du CHRU de Lille. Notre choix s'est porté vers cette population étant donné la faible fréquence d'exposition antérieure à des chimiothérapies neurotoxiques chez ces patients, en comparaison avec d'autres néoplasies comme les lymphomes hodgkiniens ou les carcinomes bronchiques à petites cellules.

#### ***Les critères d'inclusion étaient :***

- Patients  $\geq$  18 ans
- Présentant une néoplasie cutanée
- Traités par un inhibiteur de checkpoint immunologique (initiation ou traitement en cours)
- Hospitalisés en HDJ de dermatologie du 1<sup>er</sup> juillet au 31 décembre 2020

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

Il s'agissait d'une étude exploratoire sans calcul du nombre de patients. Le nombre de 150 patients à évaluer de façon successive était retenu de façon arbitraire, compte tenu de la fréquence des complications neurologiques survenant chez 2 à 6% des patients selon les études. La file active des patients reçus en HDJ de dermatologie pour le traitement de leur cancer cutané par ICI, permettait l'étude.

## **B. Questionnaire à visée neurologique**

Le questionnaire à visée neurologique distribué aux patients est consultable en annexe. Il ne s'agissait pas d'un questionnaire validé scientifiquement. Il a été conçu de manière à étayer un large spectre de plaintes neurologiques pouvant correspondre à un point d'appel clinique neurologique central, périphérique ou neuromusculaire. Il était divisé en 4 parties :

- Une première partie interrogeant la douleur et les troubles sensitifs,
- Une deuxième partie interrogeant les capacités motrices fonctionnelles,
- Une troisième partie interrogeant les capacités de déambulation et d'autonomie,
- Une dernière partie interrogeant des symptômes visuels, oculomoteurs, cognitifs, sphinctériens, bulbaires, digestifs.

Ces questionnaires étaient systématiquement distribués aux patients traités par ICI, par le personnel soignant du service de dermatologie (Infirmier(e)s ou Internes) au cours de leurs séjour en HDJ. Les patients remplissaient le questionnaire au cours du séjour et le rendaient avant leur départ. Un nouveau questionnaire identique était remis de la même manière aux patients lors de leurs venues suivantes, permettant un suivi prospectif. Les questionnaires étaient collectés dans un espace dédié au sein du service de dermatologie et récupérés toutes les 1 à 2 semaines environ pour analyse.

## **C. Sélection des patients pour un entretien**

Les patients inclus dans l'étude et ayant répondu positivement à l'un des items du questionnaire retenaient notre attention. Pour chaque patient inclus, le dossier médical était consulté afin de recueillir les données d'intérêt (antécédents médico-chirurgicaux, présence d'une ou plusieurs métastases et sa/ses localisation(s),

traitement avant l'immunothérapie si ICI en 2<sup>nd</sup> ligne, association thérapeutique, antécédent d'effet secondaire immunologique, traitement par radiothérapie cérébrale, antécédent de chimiothérapie neurotoxique).

Parmi eux, étaient écartés les patients n'ayant répondu positivement qu'à un symptôme isolé ou présent de manière légère parmi : signes fonctionnels urinaires, troubles du transit, plainte mnésique, difficulté de concentration, céphalées légères isolées et douleurs musculaires légères isolées. Ces derniers étaient écartés étant donné leur caractère très peu spécifique et/ou leur forte prévalence dans la population générale soit 17 à 23% pour la migraine<sup>144</sup> et 24 à 43% pour les céphalées de tensions.<sup>145</sup>

Pour les autres patients ayant répondu à des plaintes plurielles ou une plainte d'intensité cliniquement significative, le dossier médical était consulté de manière plus approfondie. Si des éléments du dossier permettaient d'expliquer de façon évidente la plainte rapportée sur le questionnaire, sans qu'il y ait un doute quant à un lien avec l'ICI, le patient était écarté.

Les patients dont les plaintes rapportées ne correspondaient pas aux précédentes catégories étaient sélectionnés pour la réalisation d'un entretien à visée neurologique. L'analyse des auto-questionnaires et des dossiers médicaux, ainsi que la décision de sélection des patients pour la réalisation d'un entretien était effectuée par la même personne (BL).

## **D. Réalisation de l'entretien**

Chaque patient sélectionné n'était pas averti d'avance de son entretien futur mais était reçu en entretien à l'occasion d'une venue programmée en hôpital de jour de dermatologie. L'entretien consistait en la réalisation d'un interrogatoire basé sur les

plaintes rapportées dans le questionnaire, puis d'un interrogatoire plus général à la recherche d'éléments faisant évoquer une symptomatologie neurologique. Un examen neurologique était réalisé de manière systématique, général puis orienté par l'interrogatoire (BL). Si besoin, des examens complémentaires biologiques et radiologiques, ou électrophysiologiques, pouvaient être demandés.

## **E. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la fréquence des effets secondaires neurologiques imputables à un traitement par inhibiteur de checkpoint, mis en évidence à l'occasion de l'entretien à visée neurologique déclenché par l'auto-questionnaire révélant une plainte d'allure neurologique.

Le critère de jugement secondaire était la fréquence des complications dysimmunes extraneurologiques rapportées dans le dossier médical.

## **F. Aspect réglementaire**

L'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) au début de l'été 2019.

Les patients étaient informés au préalable de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche et de la possibilité de s'y opposer.

### III. Résultats

#### A. Description de la population étudiée

Au total, 149 patients ont été inclus dans cette étude. Un patient a été exclu car avait interrompu son traitement par ICI avant le renseignement de l'auto-questionnaire.

Le **tableau 2** détaille les caractéristiques générales de la population. La majorité des patients de cette cohorte présentaient un mélanome (92,6%). La majorité des patients présentaient des métastases à distance, c'est-à-dire extra-ganglionnaires (87,9%). Les localisations cérébrales et méningées représentent respectivement 18,8% (n = 28) et 2,1% (n = 3) des cas. Parmi les patients avec une épilepsie (n = 6), 2 souffraient d'une épilepsie symptomatique d'une métastase cérébrale secondaire à un mélanome. Un total de 17 patients (11,4% de la population incluse) avait bénéficié d'une radiothérapie cérébrale dans le cadre du traitement d'une métastase cérébrale. Aucun patient ayant une métastase méningée n'avait reçu de radiothérapie cérébrale. Les traitements par inhibiteurs de checkpoints immunologiques ainsi que les effets secondaires immunologiques en rapport sont présentés dans le **tableau 2**. Parmi les patients traités en première ligne par un ICI, 17 (16,5%) bénéficiaient d'un traitement dans le cadre d'un protocole en néo-adjuvant, c'est-à-dire pour le traitement d'un mélanome de stade III (mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires). Leur grade de sévérité est déterminé selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria For Adverse Events) v5.0 du *National Cancer Institute* : **Grade 1** = Léger, asymptomatique ou presque / **Grade 2** = modéré / **Grade 3** = sévère / **Grade 4** = menaçant le pronostic vital / **Grade 5** = Décès en rapport avec l'effet indésirable.

**Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population étudiée**

Caractéristiques générales	Tous les patients	111 patients non sélectionnés pour un entretien	38 patients sélectionnés pour un entretien
<b>Age médian (année)</b>	64 [21 - 88]	63 [21 - 88]	66 [24 - 80]
<b>Genre</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Femmes	71 (47,7)	53 (47,7)	18 (47,4)
Hommes	78 (52,3)	58 (52,3)	20 (52,6)
<b>Indication</b>			
<b>Néoplasies (n = 150)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Mélanomes	138 (92,6)	108 (97,2)	30 (78,9)
Carcinomes épidermoïdes	6 (4,0)	4 (3,6)	2 (5,2)
Carcinomes de Meckel	5 (3,3)	0	5 (13,1)
Carcinomes Trichoblastiques	1 (0,6)	1 (0,9)	0 (0)
Epithéliomatoses	1 (0,6)	1 (0,9)	1 (2,6)
<b>Métastases à distance (n patients)</b>	<b>131 (87,9)</b>	<b>98 (88,3)</b>	<b>33 (86,8)</b>
Osseuse	32 (24,4)	22 (22,4)	10 (30,1)
Cutanée	31 (23,4)	26 (26,5)	5 (15,1)
Hépatique	29 (21,1)	21 (21,4)	8 (24,2)
Pulmonaire	29 (21,1)	21 (21,4)	8 (24,2)
Cérébrale	28 (18,8)	18 (18,3)	10 (30,1)
Sous-cutanée	25 (16,8)	20 (20,4)	5 (15,1)
Péritonéale	9 (6,0)	6 (6,1)	3 (9,1)
Musculaire	7 (4,7)	5 (5,1)	2 (6,1)
Surrénalienne	6 (4,0)	4 (4,1)	2 (6,1)
Splénique	5 (3,6)	3 (3,1)	2 (6,1)
Méningée	3 (2,1)	2 (2,0)	1 (3,0)
Digestive	3 (2,1)	1 (1,0)	2 (6,1)
<b>Inhibiteur de checkpoint utilisé</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Monothérapie anti PD1</b>	<b>134 (89,9)</b>	<b>102 (91,9)</b>	<b>32 (84,2)</b>
Pembrolizumab	71 (53,0)	59 (57,8)	12 (37,5)
Nivolumab	60 (44,8)	43 (42,2)	17 (53,1)
Cemiplimab	3 (2,2)	0	3 (9,4)
<b>Monothérapie anti PDL1</b>	<b>7 (4,7)</b>	<b>3 (2,7)</b>	<b>4 (10,5)</b>
Avelumab	3 (42,9)	0	3 (75,0)
Atezolizumab	4 (57,1)	3 (100)	1 (25,0)

## Tableau 2 suite :

<b>Bithérapie anti-PD1 + anti-CTLA-4</b>	<b>8 (5,4)</b>	<b>7 (6,3)</b>	<b>1 (2,6)</b>
Nivolumab + Ipilimumab	8 (100)	7 (100)	1 (100)
<b>Place dans la prise en charge thérapeutique</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Traitement de 1ère ligne</b>	<b>103 (69,1)</b>	<b>78 (70,2)</b>	<b>25 (65,7)</b>
<b>Traitement seul</b>	96 (93,2)	73 (93,5)	23 (92,0)
<b>Traitement en association</b>	7 (6,8)	5 (6,4)	2 (8,0)
ICI + Cobimetinib	3 (42,9)	2 (40,0)	1 (50)
ICI + Lenvatinib	2 (28,8)	1 (20,0)	1 (50)
ICI + Interferon	2 (28,8)	2 (40,0)	0
<b>Traitement adjuvant</b>	17 (16,5)	14 (17,9)	3 (12,0)
<b>Traitement de 2nd ligne</b>	<b>46 (30,9)</b>	<b>33 (30)</b>	<b>13 (34,2)</b>
<b>Traitement antérieur</b>			
Trametinib (anti MEK) + Dabrafenib (anti BRAF)	17 (37,0)	14 (42,4)	3 (23,1)
Interferon	10 (21,7)	6 (18,2)	4 (30,8)
Interferon + Dacarbazine	10 (21,7)	10 (30,3)	0
Chimiothérapie à base de sels de platine	8 (17,4)	3 (9,1)	5 (38,5)
Verumafenib (anti BRAF) + Cobimetinib (anti MEK)	6 (13,0)	5 (15,2)	1 (7,7)
Encobrafenib (anti BRAF) + Benimetinib (anti MEK)	1 (2,2)	0	1 (7,7)
<b>Traitement seul</b>	36 (78,3)	28 (85)	8 (61,5)
<b>Traitement en association</b>	11 (23,9)	5 (15,2)	6 (46,1)
ICI + Trametinib + Dabrafenib	5 (45,4)	2 (40,0)	3 (50)
ICI + Imiquimob +/- Interferon	4 (36,4)	2 (40,0)	2 (33,3)
ICI + Cobimetinib	2 (18,2)	1 (20,0)	1 (16,7)
<b>Autres</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Traitement par radiothérapie cérébrale</b>	17 (11,4)	12 (10,8)	5 (13,1)
<b>Effets secondaires dysimmuns</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Nombre de patients atteints</b>	<b>61 (40,9)</b>	<b>47 (42,3)</b>	<b>14 (36,8)</b>
<b>Sévérité</b>			
Grade 1	36 (59,0)	28 (59,6)	8 (57,1)
Grade 2	15 (24,6)	14 (29,8)	1 (7,1)
Grade 3	9 (14,8)	7 (14,9)	2 (14,3)
Grade 4	0	0	0
<b>Délais entre l'introduction de l'ICI et l'apparition de l'irAE (médiane en mois [ min ; max ])</b>	4 [ 2 - 24 ]	4 [ 2 - 24 ]	4 [ 2 - 18 ]

**Tableau 2 suite :**

**Type d'effet secondaire**

<b><i>Dermatologique</i></b>	<b>20 (32,8)</b>	<b>10 (9,0)</b>	<b>10 (71,4)</b>
Prurit	5 (25,0)	3 (30,0)	2 (20,0)
Vitiligo	5 (25,0)	3 (30,0)	2 (20,0)
Dermatose bulleuse	3 (15,0)	1 (10,0)	2 (20,0)
Rash érythémateux	3 (15,0)	3 (30,0)	0
Aggravation d'un eczéma	3 (15,0)	0	3 (30,0)
Aggravation d'un Psoriasis	1 (5,0)	0	1 (10,0)
<b><i>Endocrinologiques</i></b>	<b>20 (32,8)</b>	<b>16 (14,4)</b>	<b>4 (28,6)</b>
Hypothyroïdie	11 (55,0)	11 (23)	0
Hyperthyroïdie	6 (30,0)	3 (6)	3 (75,0)
Hypocorticisme	3 (15,0)	2 (4)	1 (25,0)
<b><i>HGE</i></b>	<b>10 (16,4)</b>	<b>9 (81,1)</b>	<b>1 (7,1)</b>
Hépatite auto-immune	8 (80)	8 (88,9)	0
Colites	2 (20)	1 (11,1)	1 (100)
<b><i>Neurologique</i></b>	<b>1 (3,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (7,1)</b>
Polyradiculonévrite aiguë	1 (100,0)	0	1 (100)
<b><i>Pneumologique</i></b>	<b>2 (3,2)</b>	<b>0</b>	<b>2 (14,2)</b>
Pneumopathie interstitielle	2 (100)	0	2(100)
<b><i>Rhumatologique</i></b>	<b>1 (1,64)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>0</b>
Polyarthrite inflammatoire	1 (100)	1 (100)	0
<b><i>Manifestions biologiques</i></b>	<b>3 (3,8)</b>	<b>3 (2,7)</b>	<b>0</b>
Rhabdomyolyse	1 (33,3)	1 (33,3)	0
Lymphopénie	2 (66,7)	2 (66,7)	0
<b>≥ 2 irEA cumulés chez un même patient</b>	<b>11 (18)</b>	<b>8 (17)</b>	<b>3 (7,6)</b>
<b>Autres antécédents avec possible répercussion neurologique</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Diabète</b>	36 (24)	28 (25)	9 (23,7)
<b>Accident vasculaire cérébral</b>	28 (18,8)	19 (17)	9 (23,7)
<b>Epilepsie</b>	6 (4,0)	5 (4)	1 (2,6)
<b>Intoxication éthylique</b>	4 (2,7)	4 (4)	0

**ICI : Inhibiteur de checkpoint immunologique ; irAE : immune-related Adverse Event ; HGE : Hépto-gastro-entérologie ; Anti-PD1 : Anti-Programmed cell Death 1 ; CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4.**

La majorité des patients présentait des effets secondaires immunologiques de grade 1 ou 2 (83,6%). Aucun patient n'a présenté d'effets secondaires de grade 4 ou plus. Les effets secondaires immunologiques les plus fréquents étaient dermatologiques et endocriniens (32,8% chacun). Les effets secondaires neurologiques n'étaient trouvés que chez 1 seul patient, soit 0,6% de la population totale incluse, ou 1,6% des patients ayant présenté un irAE.

Le diagnostic de rhabdomyolyse était défini par des taux de CPK > 1000 UI/L. La lymphopénie était définie par un taux de lymphocytes total inférieur à 800/mm<sup>3</sup>. Le diagnostic d'hépatite était posé devant une élévation des enzymes hépatiques en l'absence d'autre explication. La sévérité de l'hépatite était déterminée selon la terminologie de la classification CTCAE telle que décrite dans le **tableau 3**.

**Tableau 3 : Classification des hépatites selon la Terminologie CTCAE.**

Grade	1	2	3	4	5
<b>ASAT/ALAT</b>	< 3N	= 3-5 N	= 5-20N	> 20N	Décès en lien avec l'hépatite
<b>Bilirubine totale</b>	< 1,5N	= 1,5-3N	= 3-10N	> 10N	

**ASAL = Aspartate amino-transférase / ALAT = Alanine amino-transférase / N = normale physiologique.**

Parmi les patients ayant présenté un effet secondaire immunologique, 18% ont présenté des effets indésirables immunologiques sur au moins 2 systèmes. La patiente ayant présenté des effets indésirables neurologiques avait présenté une autre complication dysimmune, à type de dermatose bulleuse, de grade III.

## **B. Renseignement des questionnaires patients**

### **1) Déroulement de la phase de renseignement des questionnaires**

Les 149 patients inclus dans l'étude ont répondu à un total de 229 questionnaires. Les patients répondaient à 1 à 6 questionnaires chacun. Le premier questionnaire était renseigné après un délai médian de près de 25 semaines [0 - 434] suite à l'introduction du traitement par ICI. Le délai médian entre le renseignement des différents questionnaires était de près d'un mois. Le détail des données concernant la fréquence et le nombre de questionnaires remplis est renseigné dans le **tableau 4**, ainsi que dans la **figure 5**.

### **2) Données issues des questionnaires**

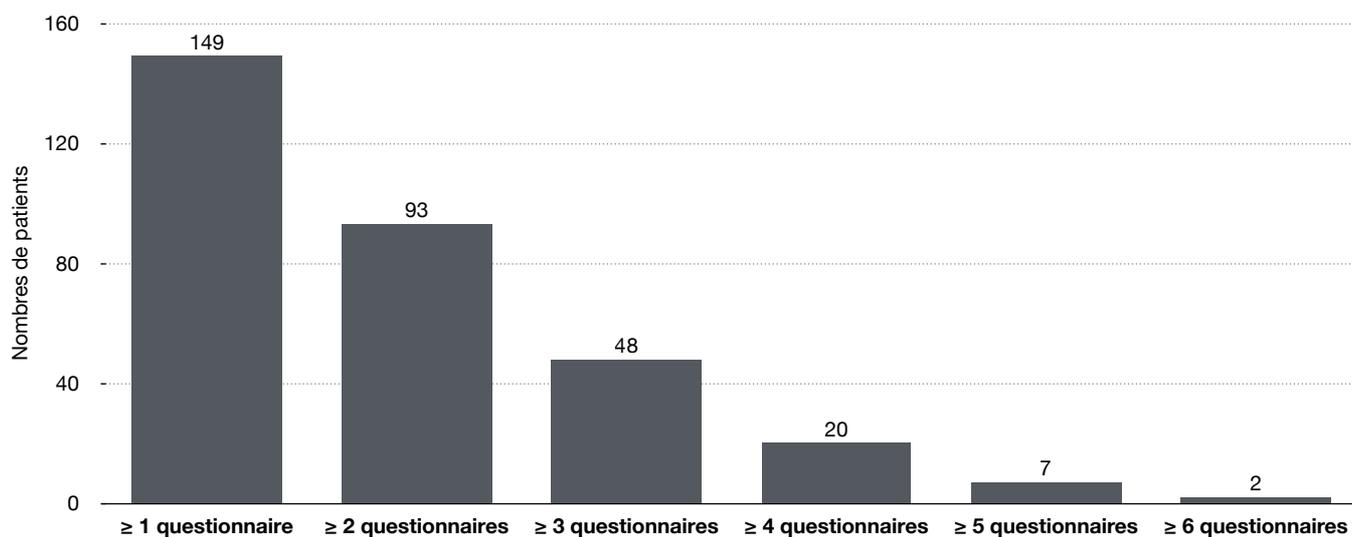
Le **tableau 5** rapporte les différentes données issues des questionnaires. La majorité des patients présentait des symptômes fluctuants et légers à modérés. Les douleurs neuropathiques étaient légères à modérées dans 64,5% des cas. Des douleurs musculaires sont retrouvées chez un tiers des patients et étaient légères à modérées dans 80,3% des cas. Des céphalées sont rapportées dans 20,8% des cas, dont la majorité (74,1%) sont légères à modérées. Une perte de force dans un ou plusieurs membres était retrouvée dans 26,2% des patients et était légère à modérée dans 56,4% des cas. Des troubles de l'équilibre et vertiges sont retrouvés dans 14,1 et 8,7% des cas respectivement et étaient légers à modérés dans 90,5 et 77% des cas.

**Tableau 4 : Renseignements des questionnaires patients**

Renseignements des questionnaires patients	
<b>Nombre total de questionnaires remplis</b>	<b>229</b>
<b>Délai médian entre l'introduction du traitement par ICI et le 1er questionnaire (jours [ min - max ])</b>	<b>174 [0 - 1860]</b>
<b>Délai médian entre les différents questionnaires</b>	
Entre le premier et le 2nd questionnaire (jours [ min - max ])	28,5 [14 - 116]
Entre le 2nd et le 3ème questionnaire (jours [ min - max ])	29 [14 - 64]
Entre le 3ème et le 4ème questionnaire (jours [ min - max ])	24,5 [13 - 44]

**ICI : Inhibiteur de checkpoint immunologique**

**Figure 5 : Nombres de questionnaires remplis par patient**



**Tableau 5 : Manifestations sensibles et motrices ressenties par les patients et rapportées dans les questionnaires**

Sensibilité / douleur	149 Patients inclus dans l'étude n (%)	111 patients non sélectionnés pour un entretien n (%)	38 patients sélectionnés pour un entretien n (%)
<b>Paresthésies</b>	<b>31 (20,8)</b>	<b>9 (8,1)</b>	<b>22 (57,9)</b>
<i><u>Intensité</u></i>			
Légère	11 (35,5)	4 (44,4)	7 (31,8)
Modérée	9 (29,0)	0	9 (40,9)
Sévère	5 (16,1)	1 (11,1)	4 (18,2)
Non renseignée	6 (19,4)	4 (44,4)	2 (9,1)
<b><i><u>Fluctuantes</u></i></b>	<b>13 (41,9)</b>	<b>9 (100)</b>	<b>4 (18,2)</b>
<b>Douleurs neuropathiques</b>	<b>18 (12,0)</b>	<b>4 (4)</b>	<b>14 (0,38)</b>
<i><u>Intensité</u></i>			
Légère	6 (33,3)	1 (25)	5 (35,7)
Modérée	6 (33,3)	1 (25)	5 (35,7)
Sévère	4 (22,2)	0	4 (28,6)
Non renseignée	2 (11,1)	2 (50)	0
<b>Douleurs musculaires</b>	<b>51 (34,2)</b>	<b>28 (25,2)</b>	<b>23 (61,5)</b>
<i><u>Intensité</u></i>			
Légère	19 (37,2)	14 (50)	5 (21,7)
Modérée	22 (43,1)	9 (32,1)	13 (56,5)
Sévère	6 (11,7)	1 (3,6)	5 (21,7)
Non renseignée	4 (7,8)	4 (14,2)	0
<b>Céphalées</b>	<b>31 (20,8)</b>	<b>20 (18,0)</b>	<b>11 (28,9)</b>
<i><u>Intensité</u></i>			
Légère	13 (41,9)	7 (35,0)	6 (54,5)
Modérée	10 (32,2)	7 (35,0)	3 (27,2)
Sévère	1 (3,2)	0	1 (9,1)
Non renseignée	7 (22,5)	8 (40,0)	1 (9,1)

**Tableau 5 suite :**

<b>Motricité</b>			
<b>Perte de force dans un membre</b>	<b>39 (26,2)</b>	<b>15 (13,5)</b>	<b>24 (63,2)</b>
<i><u>Intensité</u></i>			
Légère	9 (23,1)	3 (20,0)	6 (25,0)
Modérée	13 (33,3)	2 (13,3)	11 (45,8)
Sévère	8 (20,5)	1 (6,6)	7 (29,2)
Non renseignée	9 (23,1)	9 (60,0)	0
<i><u>Localisation</u></i>			
1 membre isolé	10 (25,6)	7 (46,6)	3 (12,5)
2 membres homolatéraux	5 (12,8)	1 (6,6)	4 (16,7)
2 membres supérieurs	7 (17,9)	1 (6,6)	6 (25,0)
2 membres inférieurs	12 (30,8)	2 (13,3)	10 (4,2)
4 membres	5 (12,8)	4 (26,6)	1 (4,2)
<b>Difficulté à la réalisation des mouvements fins</b>	<b>14 (9,4)</b>	<b>3 (2,7)</b>	<b>11 (28,9)</b>
<b>Déambulation</b>			
<b>Limitation à la marche</b>	<b>35 (22,8)</b>	<b>10 (9,0)</b>	<b>25 (69,2)</b>
<b>Trouble de l'équilibre</b>	<b>21 (14,1)</b>	<b>4 (3,6)</b>	<b>17 (48,7)</b>
<i><u>Intensité</u></i>			
Légère	13 (61,9)	4 (100)	12 (70,6)
Modérée	6 (28,6)	0	6 (35,3)
Sévère	1 (4,8)	0	1 (5,9)
Non renseignée	3 (14,3)	3 (75,0)	0
<b>Vertiges</b>	<b>13 (8,7)</b>	<b>3 (2,7)</b>	<b>11 (28,9)</b>
<i><u>Intensité</u></i>			
Légère	6 (46,2)	0	6 (54,5)

**Tableau 5 suite :**

Modérée	4 (30,8)	1 (33,3)	3 (27,3)
Sévère	1 (7,7)	0	1 (9,1)
Non renseignée	2 (15,4)	1 (33,3)	1 (9,1)
<b>Autres</b>			
<b>Tremblement inhabituel</b>	7 (4,7)	2 (18,0)	5 (13,1)
<b>Diplopie ou vision floue</b>	11 (7,4)	2 (18,0)	9 (23,7)
<b>Ptosis</b>	5 (3,35)	1 (0,9)	4 (10,5)
<b>Troubles de déglutition</b>	8 (5,4)	0	8 (21,1)
<b>Troubles du transit</b>	15 (10,1)	4 (3,6)	11 (28,9)
<b>Signes fonctionnels urinaires</b>	17 (11,4)	8 (7,2)	9 (23,7)
<b>Dysarthrie</b>	6 (4,0)	0	6 (15,8)
<b>Plainte mnésique</b>	30 (20,1)	15 (13,5)	15 (39,5)
<b>Difficulté attentionnelle</b>	13 (8,7)	7 (6,3)	6 (15,8)

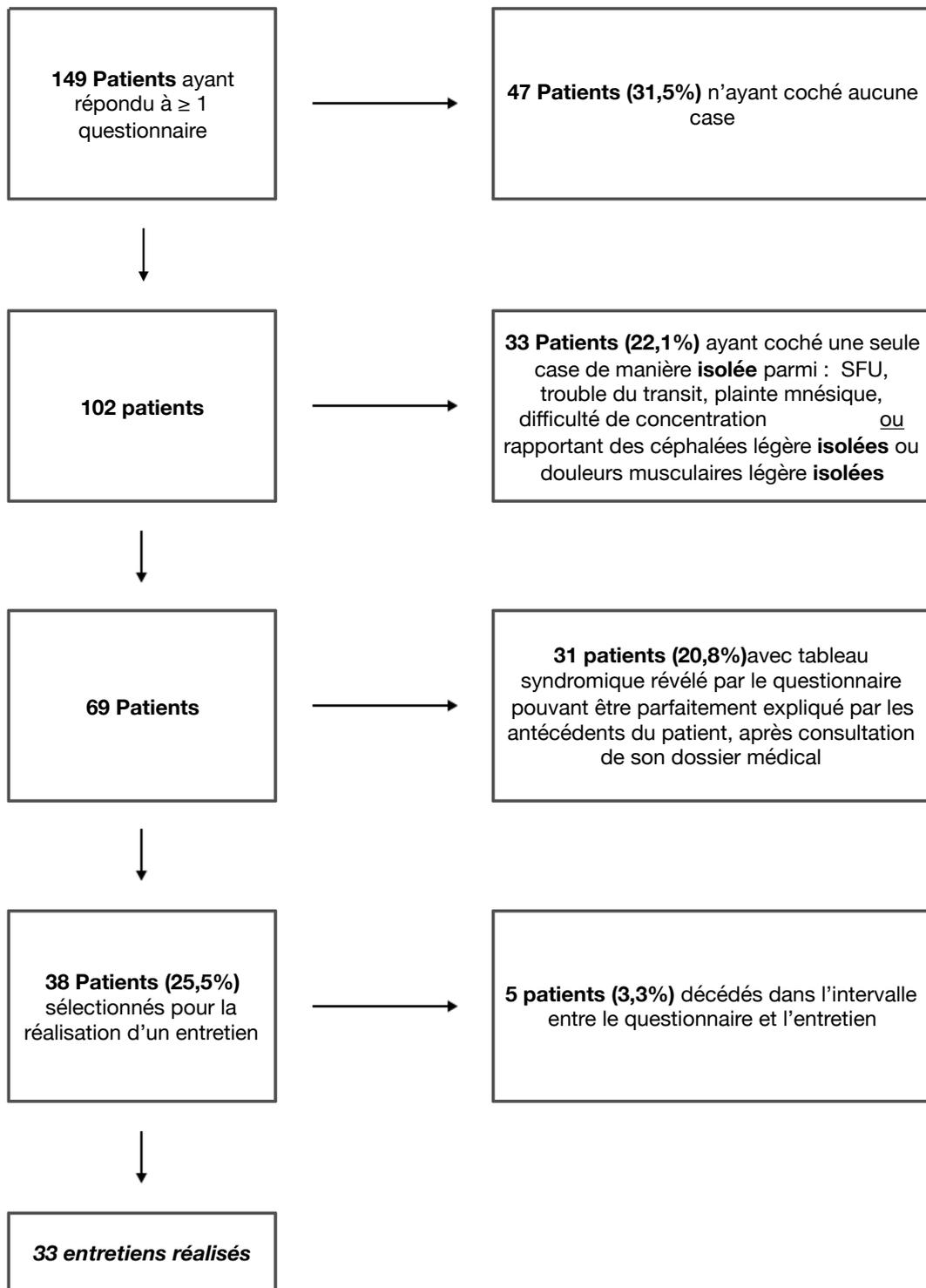
### 3) Sélection des patients

La **figure 6** montre le processus de sélection des patients à voir en entretien selon l'algorithme défini dans la partie **Méthodologie**. Au total, 47 patients (31,5%) n'avaient coché aucune case sur le questionnaire à visée neurologique, ce qui était interprété comme une absence de plainte. Sur les 2/3 des patients restant, 33 patients (22,1%) présentaient 1 symptôme isolé. Un autre tiers présentait un tableau syndromique expliqué par les antécédents médicaux.

Parmi les 31 patients récusés de l'entretien sur la base de leur dossier médical, 6 patients présentaient un tableau expliqué par un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (n = 5) ou hémorragique (n = 1) ; 5 patients présentaient un diabète compliqué d'une neuropathie diabétique connue ; 4 patients présentaient des symptômes en lien avec une chirurgie de résection tumorale ou curage ganglionnaire dans le cadre de leur néoplasie ; 3 patients présentaient un tableau en rapport avec une métastase cérébrale connue ; 2 patients présentaient des symptômes en rapports avec une lombo-sciatique connue et non carcinomateuse ; 2 patients présentaient des symptômes en rapport avec un syndrome du canal carpien connu ; 2 patients présentaient des symptômes en rapports avec une neurotoxicité connue d'un traitement ancien par chimiothérapie anticancéreuse ; 2 patients présentaient des symptômes en lien avec des séquelles de traumatismes anciens ; 1 patient présentait un ptosis sénile ancien, connu ; 1 patient présentait des symptômes en lien avec un syndrome du canal lombaire connu ; 1 patient présentait des symptômes en rapport avec une DMLA sévère ; 1 patiente présentait des symptômes en rapport avec des vertiges d'origine ORL connus ; 1 patiente présentait des symptômes en rapport avec un macroadénome hypophysaire avec envahissement du sinus caverneux.

Parmi les 38 patients sélectionnés pour la réalisation d'un entretien, 5 sont décédés avant la réalisation de l'entretien. Le délai médian entre le renseignement du questionnaire d'intérêt et le décès était de 71 jours [31 ; 211]. Deux patients sont décédés d'une progression tumorale rapide. Un patient est décédé suite à un état de mal réfractaire, dans un contexte d'épilepsie connue, secondaire d'une métastase cérébrale connue. Une patiente est décédée d'une décompensation oedémato-ascitique dans un tableau de probable accident vasculaire cérébral, non exploré dans un contexte de limitation de soins et sans rapport sur le plan chronologique avec les symptômes rapportés sur l'auto-questionnaire. Un patient est décédé de troubles métaboliques avec coagulopathie. Ces mêmes patients avaient été sélectionnés pour la réalisation d'un entretien devant la présence de troubles sensitivo-moteurs des 2 membres inférieurs associés à des troubles de l'équilibre et +/- des troubles du transit chez 3 patients. Un patient présentait une symptomatologie floride composée de trouble de l'équilibre, perte de force dans les 4 membres, essoufflement et trouble du transit. Un dernier patient présentait l'association de douleurs musculaires, trouble de l'équilibre et vertiges associée à une notion de diplopie. Dans tous les cas, ces symptômes ne pouvaient pas être expliqués par la simple consultation de leur dossier médical et un entretien neurologique était nécessaire pour vérifier l'absence d'explication neurologique à leur plainte.

**Figure 6 : Algorithme décisionnel de sélection des patients pour un entretien**



## **C. Données des 38 patients sélectionnés pour la réalisation d'un entretien à visée neurologique**

Les caractéristiques des 38 patients sélectionnés pour un entretien sont rapportées dans les *tableaux 2 et 5*.

Parmi les 33 patients ayant bénéficié d'un entretien, aucun n'a retenu finalement d'attention particulière sur le plan neurologique. Le délai médian entre le renseignement du premier questionnaire d'intérêt chez un patient et la réalisation de l'entretien neurologique était de 50 jours (min = 0 ; max = 202). Parmi eux : cinq patients présentaient une perte de force en lien avec des rhumatismes ostéo-articulaires. Deux patients présentaient une faiblesse globale dans un contexte de déconditionnement à l'effort. Cinq patients n'ont présenté aucun élément à l'interrogatoire et à l'examen permettant d'évoquer une problématique neurologique. Trois patients présentaient des douleurs et troubles sensitifs secondaires à une chirurgie de résection tumorale ou curage ganglionnaire. Trois patients présentaient une diplopie finalement ancienne, associée à des paresthésies en lien avec un diabète en rupture de traitement. Trois patients signalaient une perte de force globale et des troubles de l'équilibre dans un contexte d'altération de l'état général, sans élément en faveur d'une atteinte neurologique associée. Deux patients présentaient une symptomatologie en lien avec un syndrome du canal carpien méconnu. Un patient présentait des douleurs et une faiblesse motrice en lien avec une algodystrophie. Un patient avait répondu de manière inappropriée au questionnaire étant donné un problème de compréhension non en rapport avec des troubles cognitifs ou une barrière de la langue. Un patient présentait une diplopie secondaire à un accident de la voie publique ancien. Un patient présentait un déficit neurologique en rapport avec un antécédent infarctus cérébral non rapporté dans le dossier médical. Un patient

rapportait des douleurs neuropathiques et paresthésies finalement en lien avec des lésions multiples des membres inférieurs dans un contexte de carcinomes épidermoïdes ulcérés. Un patient présentait un syndrome des jambes sans repos. Un patient présentait un tremblement d'attitude ancien et modéré. Une patiente présentait une dysphagie secondaire à une xérostomie radio-induite. Un patient présentait une plainte visuelle monoculaire ancienne, sans argument pour une étiologie neurologique. Une patiente fut reçue en entretien car elle rapportait sur ses questionnaires des troubles sensitifs et des douleurs des 4 membres, finalement en lien avec un début de dermatose bulleuse auto-immune secondaire à son traitement par nivolumab. Ces symptômes survenaient suite à la 3<sup>ème</sup> cure, soit environ 6 semaines suivant l'introduction du traitement. L'examen neurologique était normal lors de l'entretien. La survenue de cette dermatose bulleuse avait entraîné la suspension du traitement suite à cette 3<sup>ème</sup> cure. Elle était hospitalisée en urgence 4 semaines plus tard, soit 10 semaines suite à l'introduction du traitement, devant un tableau de troubles de la marche, paresthésies et déficit sensitivomoteurs des 4 membres associés à une aréflexie complète. L'EMG retrouvait un tableau évocateur de polyradiculonévrite aiguë devant l'association d'une neuropathie sensitivomotrice à prédominance motrice non longueur-dépendante, associée à des blocs de conduction. La ponction lombaire n'était pas réalisée, la patiente étant traitée par anticoagulant pour une fibrillation atriale et le tableau clinique et électro-physiologique étant très en faveur du diagnostic de PRNA (Polyradiculonévrite aiguë). La prise en charge a consisté en la réalisation d'une cure d'immunoglobulines à la posologie de 2g/kg répartie sur 5 jours. L'évolution est marquée à 4 mois ; une amélioration significative mais incomplète avec la persistance d'un déficit moteur prédominant en distalité avec un déficit des releveurs

coté à 4/5 de manière bilatérale, des troubles de la réalisation des gestes fins, une limitation de la marche d'origine surtout ataxique, la patiente utilisant une canne.

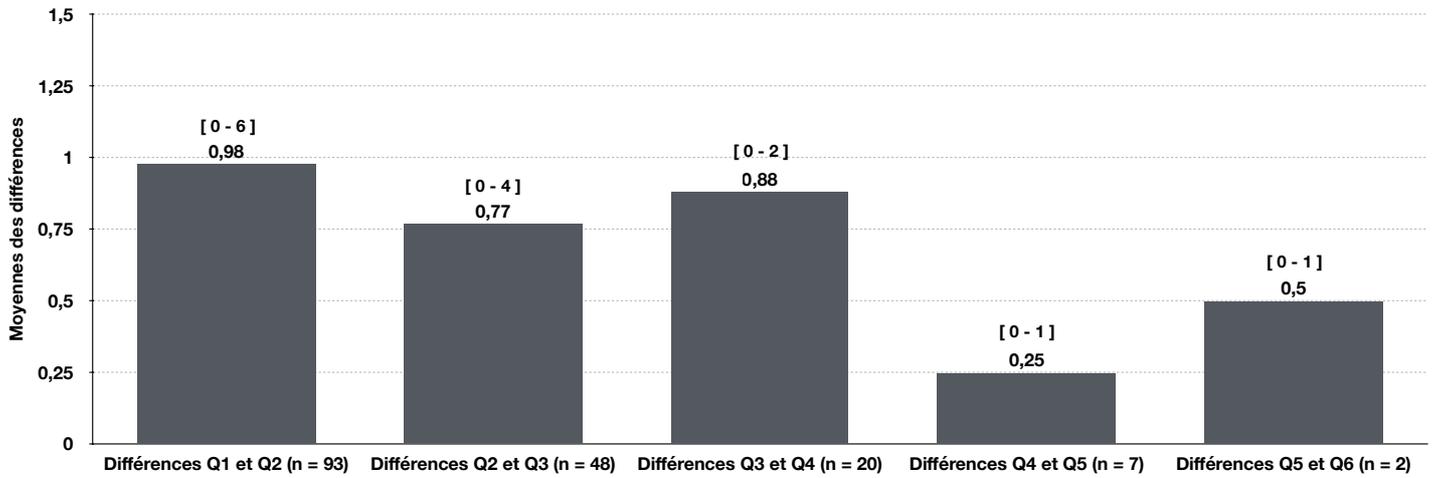
Il faut préciser que le cas précédent était révélé par une symptomatologie bruyante, avait amené à la réalisation d'une consultation neurologique en urgence et n'a pas été révélé via les questionnaires à visée neurologiques.

## **D. Étude de la constance des réponses aux questionnaires neurologiques**

La **figure 7** montre les moyennes du nombre de réponses différentes retrouvées entre les questionnaires consécutifs complétés par un même patient, chez les patients ayant répondu à plus de 1 questionnaire et indépendamment de l'appauvrissement ou de l'enrichissement des symptômes. La moyenne reste à moins d'1 différence de manière constante, que ce soit entre les questionnaires 1 et 2 ( n = 93 patients ), 2 et 3 ( n = 48 patients ), 3 et 4 ( n = 20 patients ), 4 et 5 ( n = 7 patients ), ou 5 et 6 ( n = 2 patients).

La **figure 8** rapporte ces mêmes données, cette fois en étudiant exclusivement les données des patients ayant été sélectionnés pour la réalisation d'un entretien à visée neurologique. On constate une variabilité restant modérée mais sensiblement plus élevée que pour l'ensemble des patients ayant répondu à plus de 1 questionnaire.

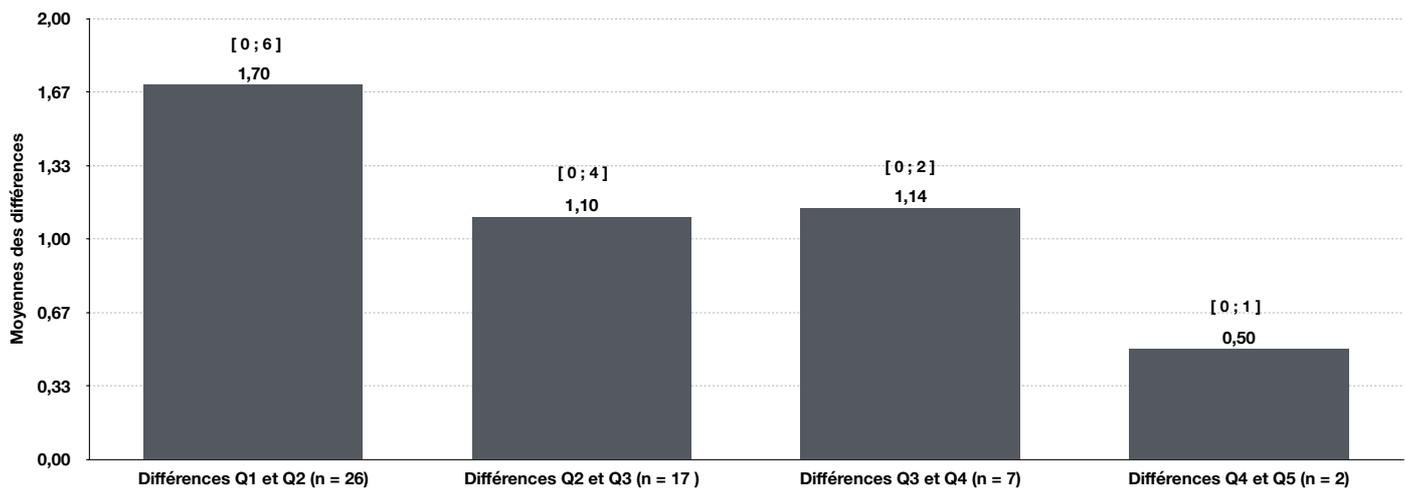
**Figure 7 : Moyenne des différences entre les questionnaires chez les patients ayant répondu à > 1 questionnaire.**



**Q1 à 7 : Questionnaires 1 à 7**

**Figure 8 :**

**Moyenne des différences entre les questionnaires chez les patients ayant répondu à > 1 questionnaire et sélectionnés pour un entretien neurologique.**



**Q1 à 7 : Questionnaires 1 à 7**

## IV. Discussion

### A. Discussion générale

Cette étude prospective a permis de tirer les conclusions suivantes : (i) Les complications neurologiques des ICI sont rares et imprévisibles. (ii) Il n'est pas retrouvé d'argument en faveur de l'existence de complications neurologiques spécifiques, autres que les complications dysimmunes, subaiguës et rares. (iii) Un auto-questionnaire large à visée neurologique n'a pas permis de mettre en évidence de complication dysimmunitaire neurologique s'installant insidieusement. (iv) Les complications dysimmunes extra-neurologiques sont plus fréquentes. (v) Les plaintes myalgiques constituaient la plainte la plus fréquente relevée par l'auto-questionnaire. Cette étude a mis en évidence la rareté des complications neurologiques des ICI (0,6% dans notre étude). Ce pourcentage semble inférieur à celui retrouvé dans les séries de cas et est expliqué en partie par un biais lié au recrutement des patients. Si la moitié étaient recrutés en début de traitement, l'autre moitié était interrogés entre 6 mois et 6 ans de traitement. Les complications dysimmunes neurologiques apparaissent le plus souvent dans les semaines suivant l'initiation du traitement.<sup>80,81,106</sup>

Il n'est pas retrouvé d'argument en faveur de l'existence de complications neurologiques spécifiques, autres que les complications dysimmunes, subaiguës et rares. La seule patiente ayant présenté une complication neurologique souffrait d'une PRNA dont l'apparition n'avait pas été détectée par l'auto-questionnaire, ni lors de l'entretien à visée neurologique. Ce cas illustre le caractère imprévisible de la survenue des complications NirAE.

L'utilisation d'un questionnaire large n'a pas permis de détecter de complication neurologique dysimmunitaire subaiguë ou de complication neurologique plus

chronique. Aucun des patients rencontrés en entretien n'a présenté de plaintes pouvant être mises en rapport avec leur traitement par ICI. Les plaintes rapportées sur les questionnaires révélaient des étiologies diverses, rhumatologiques, ophtalmologiques, toxiques, dégénératives et dont l'identification était effectuée à l'occasion de l'entretien ou de la lecture simple du dossier médical.

Les complications extra-neurologiques étaient plus fréquentes dans notre étude que les complications neurologiques. La répartition en termes de fréquence des différents irAE retrouvés était similaire à celle retrouvée dans la littérature, avec une majorité de complications dermatologiques, endocriniennes et digestives. Les effets indésirables immunologiques étaient rapportés dans 40,9% des cas, la plupart du temps pour des grades de sévérité modérés (grade 1 à 2) et sans qu'il soit retrouvé d'irAE de grade IV. De la même manière que pour les complications neurologiques, la moitié des patients étaient traités depuis plus de 6 mois à l'inclusion dans l'étude ce qui induit un biais de sélection de patients indemnes de complications graves et pouvant entraîner l'arrêt de l'ICI.

La valeur pronostique de la survenue d'un irAE reste à préciser. Si l'apparition d'un irAE implique parfois l'interruption de l'ICI de manière précoce, l'irAE pourrait être associé à une meilleure réponse au traitement sur le plan oncologique, même si les données de la littérature sont discordantes.<sup>146,147</sup> Il a été mis en évidence une association entre la survenue d'un vitiligo et une meilleure réponse au traitement dans le cadre du mélanome métastatique.<sup>148</sup>

La cooccurrence de plusieurs irAE, retrouvée chez près 1 patient sur 5 avec une complication dysimmune dans notre étude, est un phénomène rapporté dans la littérature<sup>81,149</sup>. Un antécédent d'irAE chez un patient suspect de complication dysimmune constitue un argument supplémentaire en faveur de l'imputabilité de l'ICI,

en plus du délai depuis l'introduction du traitement. La cooccurrence de plusieurs irAE pourrait être associée à une surmortalité dans le cadre de certaines atteintes, notamment dans la myasthénie.<sup>117</sup>

Dans notre étude, plus d'un tiers des patients présentaient des myalgies. Les myalgies constituent avec les arthralgies les symptômes rhumatologiques les plus fréquents. Une revue de l'ensemble des études pivotales ayant validé l'indication des ICI en oncologie retrouvait une prévalence des myalgies variant de 2 à 21%, sur 12 essais cliniques rapportant ce symptôme.<sup>150</sup> Les myalgies isolées sont inconstamment rapportées dans les essais cliniques (12 sur 33 essais dans l'étude précédemment citée). Il est d'autant plus difficile d'en estimer une prévalence précise étant donné l'importance des facteurs confondants et diagnostics différentiels, en particulier rhumatologiques. Pour les mêmes raisons, attribuer ces myalgies à l'ICI est compliqué. Elles peuvent être malgré tout à l'origine d'un arrêt prématuré du traitement dans certains cas.<sup>151</sup> Les véritables myosites avec augmentation de CPK sont nettement plus rares, rapportées dans 0,4 à 0,6% des cas.<sup>152</sup>

Nous avons choisi de ne pas recevoir en entretien les patients rapportant uniquement des céphalées isolées et légères à modérées, étant donné la forte prévalence de ce symptôme dans la population générale. Des céphalées étaient rapportées dans 20% des cas. Ce chiffre dans notre étude reste cependant semblable en termes de prévalence par rapport aux céphalées de tension et migraine retrouvées dans la population générale.<sup>144,145</sup>

A notre connaissance, aucune étude rapportée dans la littérature n'avait utilisé de questionnaire pour le dépistage des irAE sur un mode prospectif, comme nous l'avons effectué pour ce travail. La majorité des patients a répondu à plusieurs questionnaires, permettant un suivi prospectif au cours de cette étude. Le délai médian

de réponses entre les différents questionnaires était d'un peu moins d'un mois, pour des traitements administrés toutes les 2 à 4 semaines. On retrouvait malgré tout une variabilité notable en termes de délais, en lien avec le renseignement des questionnaires parfois inconstant. Ceci était expliqué parfois par un oubli de remise du questionnaire au patient ou un refus de renseignement du questionnaire par le patient lui-même. L'étude des moyennes du nombre de différences entre les questionnaires renseignés par un même patient montre la globale constance de la réponse des patients entre les différents questionnaires. Les différences étaient sensiblement plus importantes parmi les 38 patients sélectionnés. Ce résultat était attendu, les patients n'ayant coché aucune ou très peu de cases sur leurs questionnaires ne faisant pas partie de ce groupe.

## **B. Limites**

(i) Nous avons inclus à la fois des patients en initiation de traitement et des patients traités par ICI depuis plus de 6 mois, ce qui peut rendre plus difficile l'interprétation des résultats (ii). La distribution et le recueil des questionnaires étaient variables, dans les conditions de soins. Il n'y avait pas d'assistant de recherche clinique s'assurant de la distribution systématique des questionnaires et de leur rendu systématique. (iii) Un seul observateur neurologique (BL) analysait les questionnaires et s'occupait de mener les entretiens, avec des difficultés logistiques. Il était compliqué d'homogénéiser les délais entre le recueil du questionnaire, son analyse, la décision de l'entretien et l'entretien. (iv) Un certain nombre de patients n'ont reçu qu'un seul questionnaire (n = 56), limitant le caractère prospectif du suivi. Nous avons laissé le temps de l'étude aboutissant à un nombre variable de questionnaires rendu par patient en fonction de son entrée dans l'étude. (v) Le questionnaire utilisé pour la réalisation

de cette étude était un questionnaire non validé scientifiquement. Ses caractéristiques en termes de spécificité et sensibilité ou variabilité inter-observateurs sont donc inconnues. Il avait été élaboré pour être largement sensible à une plainte neurologique au sens large, couvrant des interrogations sur les pathologies centrales, périphériques et musculaires.

## C. Perspectives

L'utilisation croissante en cancérologie des inhibiteurs de checkpoints va automatiquement entraîner une hausse de la prévalence des complications dysimmunes, celles-ci étant potentiellement graves, voire mortelles dans certains cas. Dans le mélanome ou encore dans le cancer pulmonaire, les ICI sont désormais indiqués en adjuvant<sup>153</sup> et néo-adjuvant<sup>154</sup> respectivement, chez des patients donc éventuellement pauci ou asymptomatiques et chez qui une stratégie de gestion du risque semble d'autant plus indispensable.

L'étendue et la complexité des complications dysimmunitaires en lien avec les traitements par ICI mettent en évidence la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire des patients concernés. La coopération entre dermatologues/oncologues et neurologues est fondamentale à plusieurs moments de la prise en charge d'un patient traité par ICI :

**(i) Avant l'introduction du traitement**, en cas d'antécédent de maladie neurologique auto-immune préexistante. Il s'agira de discuter la balance bénéfice/risque selon le degré d'activité de la maladie auto-immune sous-jacente, l'existence d'éventuelles alternatives thérapeutiques efficaces sur le plan oncologique. La prévalence des maladies auto-immunes étant d'environ 10% dans les pays industrialisés,<sup>155</sup> cette situation est amenée à devenir de

plus en plus fréquente dans le futur. Les données de la littérature ont montré que les ICI pouvaient être utilisés de manière sécurisée chez la plupart des patients présentant une maladie auto-immune.<sup>156-158</sup> L'impact des traitements immunosuppresseurs sur la réponse au traitement par ICI est plus débattu. Il semble que les patients traités par corticoïdes de manière précoce ou avant l'initiation de l'ICI montrent une moins bonne réponse au traitement. Certains auteurs ou groupes de travail recommandent un switch vers un traitement immunosuppresseur plus sélectif dans son mécanisme d'action.<sup>156</sup> Plusieurs cas de patients traités par ICI dans un contexte de maladie neurologique auto-immune ou inflammatoire sont rapportés dans la littérature, parmi lesquels des patients souffrant de sclérose en plaques,<sup>159</sup> myasthénie, polyradiculonévrite chronique.<sup>160</sup> Aucune maladie neurologique n'est une contre-indication en soi à un traitement par ICI, même s'il impliquera une surveillance rapprochée sur le plan clinique et/ou radiologique.

Il n'a pas encore été à ce jour mis en évidence de biomarqueurs fiables permettant de prédire la survenue d'un irAE. Il est suggéré dans la littérature une influence du microbiote pour le développement de colite auto-immune, voire d'autre irAE.<sup>161</sup> Sur la numération formule sanguine, un taux d'éosinophile > 240 G/L serait prédictif de complication endocrinologique et un rapport neutrophile/lymphocytes > 2,8 prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement.<sup>162</sup> Aucune corrélation avec le statut HLA n'a été mise en évidence.<sup>163</sup>

**(ii) Pendant la durée du traitement** et en particulier lors des premières semaines/mois suite à la première injection, le caractère imprévisible de la survenue des complications neurologiques dysimmunes implique la possibilité

d'un lien rapide avec le service de neurologie en cas de doute sur un éventuel irAE.

La combinaison de plusieurs thérapies anticancéreuses en association avec les ICI rend d'autant plus nécessaire une discussion pluridisciplinaire afin de poser le diagnostic, étant donné l'intrication de complications de mécanismes différents. C'est l'exemple de l'association de chimiothérapie et ICI dans le cas du cancer du poumon.<sup>164</sup>

En cas de complications neurologiques dysimmunes avérées, la discussion portera sur la nécessité ou non d'un arrêt de l'ICI en cours, selon la sévérité de l'irAE.

**(iii) Après l'arrêt du traitement,** la poursuite d'une surveillance est nécessaire.

Plusieurs cas de complications dysimmunes retardées ont en effet été décrits dans la littérature. Couey *et al* propose le concept de « DIRE » (Delayed Immune Related Event) pour décrire ces cas retardés avec un cut-off proposé à 90 jours suivant l'arrêt de l'immunothérapie. Parmi les 18 cas rapportés dans cette étude, 50% survenaient après  $\leq 4$  doses de traitement par ICI et pour un délai de 3 à 28 mois suivant l'arrêt du traitement.<sup>165</sup> Ces cas peuvent être expliqués par l'occupation persistante des récepteur PD1 à plusieurs semaines, voire mois suivant l'arrêt du traitement malgré la demi-vie de seulement 12-20 jours des anti PD1. L'accent est mis sur la nécessité du renseignement de la date d'arrêt du traitement en plus de la date d'introduction dans les essais cliniques et case reports.

En cas d'arrêt de l'ICI en lien avec la survenue d'un irAE neurologique, la question se posera éventuellement de la réintroduction du traitement une fois l'irAE résolu. Plusieurs études rétrospectives ont étudié la survenue d'irAE chez

des patients ayant précédemment interrompu un ICI en raison d'irAE sous une autre molécule. Ces patients ont présenté un nouvel épisode d'irAE dans 49 à 55% des cas.<sup>166-168</sup> Il s'agissait de récurrence du précédent irAE ou d'un tout nouvel évènement (exemple : hépatite après hypophysite). Le plus souvent ces manifestations étaient faciles à prendre en charge et l'introduction d'une corticothérapie non systématique. Il existe cependant des cas d'irAE sévères et parfois fatals. La décision d'une réintroduction d'un ICI différent dépendra de la sévérité de l'irAE et de la présence d'éventuelles séquelles. Les complications cardiologiques et neurologiques type SGB et encéphalites constituent fréquemment selon les auteurs une contre-indication définitive à un traitement par ICI. Dans la série de Pollack *et al*, les patients ayant présenté des complications plus « spécifiques » d'un ICI (« ipilimumab like » = colite et hypophysique ; « Anti PD1 like » = hépatite, néphrite, pneumopathie et pancréatite) avaient tendance à présenter moins de récurrence suite à la réintroduction d'un ICI de mécanisme différent (Anti-PD1 si anti-CTLA-4 auparavant).<sup>169</sup> Seront pris en compte aussi des éléments du dossier du patient tels que la réponse initiale à l'ICI, l'existence d'une alternative thérapeutique, ainsi que l'avis du patient lui-même. Les conditions de réintroduction seront à discuter : un changement de molécule est-il préférable ? Quelles doivent être les modalités d'administration en termes de dose ou intervalle ? L'association avec une corticothérapie est-elle préférable ? En cas de nécessité d'une corticothérapie, le seuil de 10mg sera probablement à ne pas dépasser, la présence d'une corticothérapie à des doses plus élevées à l'initiation du traitement étant associée à une moins bonne survie.<sup>170</sup> Quelques cas de patients ayant bénéficié d'une réintroduction réussie de traitement suite à la

survenue d'un irAE neurologiques sont rapportés dans la littérature, notamment 1 myasthénie,<sup>171</sup> 2 myosites,<sup>172</sup> 5 méningites aseptiques<sup>75</sup> et un syndrome de Guillain Barré. <sup>173</sup> Ces patients nécessiteront une surveillance clinique rapprochée et une éducation particulière ainsi que leurs proches afin de dépister au plus vite d'éventuels signes d'alertes.

## V. Conclusion

Les complications neurologiques des ICI sont des phénomènes rares, survenant le plus souvent de manière subaiguë et bruyante. Nous n'avons pas retrouvé d'argument en faveur de complications plus insidieuses et de mécanismes différents. Dans ce contexte, l'auto-questionnaire neurologique utilisé n'a pas démontré d'intérêt pratique étant donné le caractère imprévisible de ces complications. Étant donné la sévérité potentielle des NirAE, une collaboration pluridisciplinaire et l'élaboration de stratégies de gestion du risque semblent primordiales afin d'assurer une prise en charge optimale de ces manifestations, dont la prévalence sera vraisemblablement croissante à l'avenir.

## VI. Bibliographie

1. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. mai 2007;121(1):1-14.
2. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of Cancer in Patients with Primary Immunodeficiencies. *ANTICANCER RESEARCH*. 2008;7.
3. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol*. mars 2014;25(3):611-8.
4. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
5. Abbas AK, Lichtman AH. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Elsevier; 2005. 36 p.
6. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-Checkpoints : the new anti-cancer immunotherapies. *Bulletin du Cancer*. juin 2013;100(6):601-10.
7. Granier C, Soumelis V, Mandavit M, Gibault L, Belazzoug R, de Guillebon E, et al. Les « immune checkpoints », comment ça marche. *Annales de Pathologie*. févr 2017;37(1):18-28.
8. Caux C. Immunothérapie : les checkpoints. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. sept 2016;8(5):387-98.
9. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 22 mars 2012;12(4):252-64.
10. Buchbinder E, Hodi FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *J Clin Invest*. 1 sept 2015;125(9):3377-83.
11. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med*. janv 2015;21(1):24-33.
12. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *JCO*. 9 févr 2015;33(17):1889-94.
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 19 août 2010;363(8):711-23.

14. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol*. 1 déc 2017;35(34):3851-8.
15. Morse MA, Overman MJ, Hartman L, Khoukaz T, Brucher E, Lenz H-J, et al. Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019;24(11):1453-61.
16. Long-Term Follow-up of Phase I Nivolumab Trial - The ASCO Post [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://ascopost.com/issues/july-10-2014/long-term-follow-up-of-phase-i-nivolumab-trial/>
17. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 1 avr 2014;32(10):1020-30.
18. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 09 2017;377(19):1824-35.
19. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):883-95.
20. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 1 sept 2017;18(9):1182-91.
21. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1856-67.
22. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet*. 24 juin 2017;389(10088):2492-502.
23. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):311-9.
24. Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JCO*. 7 mars 2016;34(13):1510-7.

25. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.
26. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 1 août 2015;16(8):908-18.
27. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 10 mai 2018;378(19):1789-801.
28. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2018-28.
29. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 1 juill 2017;35(19):2125-32.
30. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-92.
31. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol.* 10 2016;34(32):3838-45.
32. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 07 2017;389(10064):67-76.
33. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 21 2017;389(10066):255-65.
34. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2016;17(10):1374-85.
35. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):51-64.

36. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;377(20):1919-29.
37. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 10 2016;34(26):3119-25.
38. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
39. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* févr 2016;54:139-48.
40. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2443-54.
41. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology.* sept 2019;16(9):563-80.
42. Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ [Internet].* 8 nov 2018 [cité 10 août 2020];363. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222274/>
43. de Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res.* avr 2017;5(4):312-8.
44. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2006-17.
45. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 5 oct 2017;377(14):1345-56.
46. Thapa B, Roopkumar J, Kim AS, Gervaso L, Patil PD, Calabrese C, et al. Incidence and clinical pattern of immune related adverse effects (irAE) due to immune checkpoint inhibitors (ICI). *JCO.* 20 mai 2019;37(15\_suppl):e14151-e14151.
47. Patel AB, Pacha O. Skin Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Adv Exp Med Biol.* 2018;995:117-29.

48. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2691-7.
49. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. juin 2018;19(3):345-61.
50. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, Busam K, Cunningham J, Page DB, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(5):383-9.
51. Sibaud V, Boulinguez S, Pagès C, Riffaud L, Lamant L, Chira C, et al. [Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors]. *Ann Dermatol Venereol*. mai 2018;145(5):313-30.
52. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 févr 2018;4(2):173-82.
53. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. avr 2014;21(2):371-81.
54. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M, Castanon E. Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1 and PD-L1) in Cancer. *Drug Saf*. févr 2019;42(2):281-94.
55. Di Dalmazi G, Ippolito S, Lupi I, Caturegli P. Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors: a 10-year assessment. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(6):381-98.
56. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, Ma J, Bassett RL, Abdel-Wahab N, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer*. 11 2018;6(1):103.
57. Nassri AB, Muenyi V, AlKhasawneh A, Ribeiro BDS, Scolapio JS, Malespin M, et al. Ipilimumab and Nivolumab induced steroid-refractory colitis treated with infliximab: A case report. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 21 janv 2019;10(1):29-34.
58. Martin ED, Michot J-M, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hepatology*. 1 juin 2018;68(6):1181-90.
59. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 01 2018;4(12):1721-8.

60. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 3 nov 2016;375(18):1749-55.
61. Comito RR, Badu LA, Forcello N. Nivolumab-induced aplastic anemia: A case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract*. janv 2019;25(1):221-5.
62. Atwal D, Joshi KP, Ravilla R, Mahmoud F. Pembrolizumab-Induced Pancytopenia: A Case Report. *Perm J [Internet]*. 7 juill 2017 [cité 11 août 2020];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5528855/>
63. Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK, Sobrin L, Lobo A-M. Ipilimumab-induced Ocular and Orbital Inflammation--A Case Series and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(2):140-6.
64. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018;38(6):1063-78.
65. Fang T, Maberley DA, Etminan M. Ocular adverse events with immune checkpoint inhibitors. *J Curr Ophthalmol*. 11 juin 2019;31(3):319-22.
66. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. oct 2017;76(10):1747-50.
67. Melissaropoulos K, Klavdianou K, Filippopoulou A, Kalofonou F, Kalofonos H, Daoussis D. Rheumatic Manifestations in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 11 mai 2020;21(9).
68. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. *Am J Kidney Dis*. août 2016;68(2):287-91.
69. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralton KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-47.
70. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
71. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study-MedSci.cn [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: [http://www.medsci.cn/sci/show\\_paper.asp?id=da09511a6c952040](http://www.medsci.cn/sci/show_paper.asp?id=da09511a6c952040)
72. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):717-26.

73. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210-25.
74. Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Naddaf E, Staff NP, et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol*. 01 2017;74(10):1216-22.
75. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *European Journal of Cancer*. mars 2017;73:1-8.
76. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. déc 2015;26(12):2375-91.
77. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. mars 2016;44:51-60.
78. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation | NEJM [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1412082>
79. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro-oncology*. avr 2014;16(4):589-93.
80. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors: Current Opinion in Neurology. déc 2017;30(6):659-68.
81. Dubey D, David WS, Reynolds KL, Chute DF, Clement NF, Cohen JV, et al. Severe neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors: growing spectrum. *Ann Neurol*. 22 févr 2020;ana.25708.
82. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist*. juin 2017;22(6):709-18.
83. Mancone S, Lycan T, Ahmed T, Topaloglu U, Dothard A, Petty WJ, et al. Severe neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: a single-center review. *J Neurol*. juill 2018;265(7):1636-42.
84. Zhang B, Wu Q, Zhou YL, Guo X, Ge J, Fu J. Immune-related adverse events from combination immunotherapy in cancer patients: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. oct 2018;63:292-8.
85. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Marchal C, et al. Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(7):772-8.

86. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto A-L, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* nov 2019;6(6):e604.
87. Möhn N, Beutel G, Gutzmer R, Ivanyi P, Satzger I, Skripu T. Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy—Review of the Literature and Future Outlook. *JCM.* 24 oct 2019;8(11):1777.
88. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto A-L, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* nov 2019;6(6):e604.
89. Kopecký J, Kubeček O, Geryk T, Slováčková B, Hoffmann P, Žiaran M, et al. Nivolumab induced encephalopathy in a man with metastatic renal cell cancer: a case report. *J Med Case Rep.* 15 sept 2018;12(1):262.
90. Shibaki R, Murakami S, Oki K, Ohe Y. Nivolumab-induced autoimmune encephalitis in an anti-neuronal autoantibody-positive patient. *Jpn J Clin Oncol.* 01 2019;49(8):793-4.
91. Leempoel J, Ruysen A, Kessler R, Van Pesch V, Gille M. Anti-Ma2/Ta paraneoplastic rhombencephalitis in a patient with lung cancer responsive to anti-PD1 therapy. *Acta Neurol Belg.* 1 avr 2020;120(2):451-2.
92. Papadopoulos KP, Romero RS, Gonzalez G, Dix JE, Lowy I, Fury M. Anti-Hu-Associated Autoimmune Limbic Encephalitis in a Patient with PD-1 Inhibitor-Responsive Myxoid Chondrosarcoma. *The Oncol.* janv 2018;23(1):118-20.
93. Burke M, Hardesty M, Downs W. A case of severe encephalitis while on PD-1 immunotherapy for recurrent clear cell ovarian cancer. *Gynecologic Oncology Reports.* mai 2018;24:51-3.
94. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, Dalmau JO, de Ávila ALR, Le DT, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol.* 1 août 2016;73(8):928-33.
95. Galmiche S, Lheure C, Kramkimel N, Franck N, Boitier F, Dupin N, et al. Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma: a monocentric retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet].* déc 2019 [cité 3 mars 2020];33(12). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15756>
96. Astaras C, de Micheli R, Moura B, Hundsberger T, Hottinger AF. Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* janv 2018;18(1):3.
97. Naito T, Osaki M, Ubano M, Kanzaki M, Uesaka Y. Acute cerebellitis after administration of nivolumab and ipilimumab for small cell lung cancer. *Neurol Sci.* 2018;39(10):1791-3.

98. Zurko J, Mehta A. Association of Immune-Mediated Cerebellitis With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 1 févr 2018;2(1):74-7.
99. Zafar Z, Vogler C, Hudali T, Bhattarai M. Nivolumab-Associated Acute Demyelinating Encephalitis: A Case Report and Literature Review. *Clin Med Res*. juin 2019;17(1-2):29-33.
100. Maur M, Tomasello C, Frassoldati A, Dieci MV, Barbieri E, Conte P. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome During Ipilimumab Therapy for Malignant Melanoma. *JCO*. 27 déc 2011;30(6):e76-8.
101. LaPorte J, Solh M, Ouanounou S. Posterior reversible encephalopathy syndrome following pembrolizumab therapy for relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Oncol Pharm Pract*. janv 2017;23(1):71-4.
102. Hussein HM, Dornfeld B, Schneider DJ. Nivolumab-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurol Clin Pract*. oct 2017;7(5):455-6.
103. I K, I A, Ym Y, Aw A-A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Rheumatic Autoimmune Disease. *Eur J Case Rep Intern Med*. 26 juin 2018;5(6):000866-000866.
104. Januel E, Perol L, Arrivé L, Alamowitch S, Fain O, Mekinian A, et al. Anti-PD1-R checkpoint inhibitor related severe relapsing myelitis. *Acta Neurol Belg*. 13 juill 2020;
105. Narumi Y, Yoshida R, Minami Y, Yamamoto Y, Takeguchi S, Kano K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder secondary to treatment with anti-PD-1 antibody nivolumab: the first report. *BMC Cancer*. déc 2018;18(1):95.
106. Psimaras D, Velasco R, Birzu C, Tamburin S, Lustberg M, Bruna J, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst [Internet]*. oct 2019 [cité 3 mars 2020];24(S2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jns.12339>
107. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 juill 2019;5(7):1008-19.
108. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 04 2018;91(10):e985-94.
109. Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, Kamada S, Noda T, Onda A, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun*. 2019;100:105-13.
110. Vermeulen L, Depuydt CE, Weckx P, Bechter O, Van Damme P, Thal DR, et al. Myositis as a neuromuscular complication of immune checkpoint inhibitors. *Acta Neurol Belg [Internet]*. 29 janv 2020 [cité 3 mars 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13760-020-01282-w>

111. Moreira A, Loquai C, Pföhler C, Kähler KC, Knauss S, Heppt MV, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer*. janv 2019;106:12-23.
112. Kosche C, Stout M, Sosman J, Lukas RV, Choi JN. Dermatomyositis in a patient undergoing nivolumab therapy for metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Melanoma Research*. sept 2019;1.
113. Vermeulen L, Depuydt CE, Weckx P, Bechter O, Van Damme P, Thal DR, et al. Myositis as a neuromuscular complication of immune checkpoint inhibitors. *Acta Neurol Belg [Internet]*. 29 janv 2020 [cité 3 mars 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13760-020-01282-w>
114. Osaki M, Tachikawa R, Ohira J, Hara S, Tomii K. Anti-transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$  antibody-positive dermatomyositis induced by nivolumab for lung adenocarcinoma: A case report. *Invest New Drugs*. 10 juill 2020;
115. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, Rodgers TE, Lin H, Suarez-Almazor ME, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunotherapy Cancer*. déc 2019;7(1):319.
116. Becquart O, Lacotte J, Malissart P, Nadal J, Lesage C, Guillot B, et al. Myasthenia Gravis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: *Journal of Immunotherapy*. oct 2019;42(8):309-12.
117. Huang Y-T, Chen Y-P, Lin W-C, Su W-C, Sun Y-T. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis. *Front Neurol [Internet]*. 2020 [cité 13 août 2020];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00634/full>
118. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017;82:128-36.
119. Valenti-Azcarate R, Esparragosa Vazquez I, Toledano Illan C, Idoate Gastearena MA, Gállego Pérez-Larraya J. Nivolumab and Ipilimumab-induced myositis and myocarditis mimicking a myasthenia gravis presentation. *Neuromuscular Disorders*. janv 2020;30(1):67-9.
120. Guidon AC. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, Botulism, and Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myasthenia Gravis. *Continuum (Minneap Minn)*. déc 2019;25(6):1785-806.
121. Nakatani Y, Tanaka N, Enami T, Minami S, Okazaki T, Komuta K. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Caused by Nivolumab in a Patient with Squamous Cell Lung Cancer. *Case Rep Neurol*. déc 2018;10(3):346-52.
122. Dubey D, David WS, Amato AA, Reynolds KL, Clement NF, Chute DF, et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology*. 10 sept 2019;93(11):e1093-103.

123. Manousakis G, Koch J, Sommerville RB, El-Dokla A, Harms MB, Al-Lozi MT, et al. Multifocal radiculoneuropathy during ipilimumab treatment of melanoma. *Muscle Nerve*. sept 2013;48(3):440-4.
124. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol*. août 2013;13(4):278-80.
125. Schneiderbauer R, Schneiderbauer M, Wick W, Enk AH, Haenssle HA, Hassel JC. PD-1 Antibody-induced Guillain-Barré Syndrome in a Patient with Metastatic Melanoma. *Acta Derm Venereol*. 10 2017;97(3):395-6.
126. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Franques J, Cantais E, Richard M-A, Grob J-J. A severe case of ipilimumab-induced guillain-barré syndrome revealed by an occlusive enteric neuropathy: a differential diagnosis for ipilimumab-induced colitis. *J Immunother*. janv 2013;36(1):77-8.
127. Postow M, Wolchok J. Special considerations and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. :37.
128. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 01 2019;17(3):255-89.
129. Pauken KE, Dougan M, Rose NR, Lichtman AH, Sharpe AH. Adverse Events Following Cancer Immunotherapy: Obstacles and Opportunities. *Trends Immunol*. 2019;40(6):511-23.
130. Vilariño N, Bruna J, Kalofonou F, Anastopoulou GG, Argyriou AA. Immune-Driven Pathogenesis of Neurotoxicity after Exposure of Cancer Patients to Immune Checkpoint Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2020;21(16):5774.
131. Brugués AO, Sibaud V, Herbault-Barrés B, Betrian S, Korakis I, Bataille CD, et al. Sicca Syndrome Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Optimal Management Still Pending. *The Oncologist*. 2020;25(2):e391-5.
132. Gerdes LA, Held K, Beltrán E, Berking C, Prinz JC, Junker A, et al. CTLA4 as Immunological Checkpoint in the Development of Multiple Sclerosis: CTLA4 and MS. *Ann Neurol*. août 2016;80(2):294-300.
133. Yoshino K, Nakayama T, Ito A, Sato E, Kitano S. Severe colitis after PD-1 blockade with nivolumab in advanced melanoma patients: potential role of Th1-dominant immune response in immune-related adverse events: two case reports. *BMC Cancer* [Internet]. 29 oct 2019 [cité 14 août 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819390/>
134. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 16 oct 2003;349(16):1543-54.
135. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2019;16(9):535-48.

136. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)
137. Martins F, Sykietis GP, Maillard M, Fraga M, Ribí C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *The Lancet Oncology*. janv 2019;20(1):e54-64.
138. Anderson D, Beecher G, Nathoo N, Smylie M, McCombe JA, Walker J, et al. Proposed diagnostic and treatment paradigm for high-grade neurological complications of immune checkpoint inhibitors. *Neuro-Oncology Practice*. 20 sept 2019;6(5):340-5.
139. 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.
140. Hottinger AF, de Micheli R, Guido V, Karampera A, Hagmann P, Du Pasquier R. Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor–induced limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. mars 2018;5(2):e439.
141. Staff NP, Cavaletti G, Islam B, Lustberg M, Psimaras D, Tamburin S. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24 Suppl 2:S26-39.
142. Pappa E, Berzero G, Herlin B, Ricard D, Tafani C, Devic P, et al. Guillain-Barré Syndrome During Platinum-Based Chemotherapy: A Case Series and Review of the Literature. *Oncologist*. 2020;25(1):e194-7.
143. Cavaletti G, Alberti P, Marmioli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: an underdiagnosed clinical entity? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;e553-560.
144. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 23 juill 2002;59(2):232-7.
145. Les céphalées en 30 leçons | Elsevier Masson [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/les-cephalees-en-30-lecons-9782294739538.html>
146. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* [Internet]. 15 nov 2019 [cité 14 juill 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858629/>
147. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, et al. Autoimmunity Correlates With Tumor Regression in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti–Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4. *J Clin Oncol*. 1 sept 2005;23(25):6043-53.

148. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* janv 2016;152(1):45-51.
149. Nowosielski M, Di Pauli F, Iglseider S, Wagner M, Hoellweger N, Nguyen VA, et al. Encephalomyeloneuritis and arthritis after treatment with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* juill 2020;7(4).
150. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1751-63.
151. Ornstein MC, Calabrese C, Wood LS, Kirchner E, Profusek P, Allman KD, et al. Myalgia and Arthralgia Immune-related Adverse Events (irAEs) in Patients With Genitourinary Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Clinical Genitourinary Cancer.* 1 juin 2019;17(3):177-82.
152. Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford).* 01 2019;58(Suppl 7):vii40-8.
153. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *New England Journal of Medicine.* 10 nov 2016;375(19):1845-55.
154. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 24 mai 2018;378(21):1976-86.
155. Cofer CF des E en R. Item 116 : Maladies auto-immunes. :11.
156. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* juill 2017;28:iv119-42.
157. Danlos F-X, Voisin A-L, Dyevre V, Michot J-M, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *European Journal of Cancer.* mars 2018;91:21-9.
158. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos F-X, Routier E, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology.* 2019;71(12):2100-11.
159. Garcia CR, Jayswal R, Adams V, Anthony LB, Villano JL. Multiple sclerosis outcomes after cancer immunotherapy. *Clin Transl Oncol.* oct 2019;21(10):1336-42.

160. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Annals of Oncology*. févr 2017;28(2):368-76.
161. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun*. 2 févr 2016;7:10391.
162. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, Ishitsuka Y, Okiyama N, Watanabe R, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn J Clin Oncol*. 1 mai 2019;49(5):431-7.
163. Nakamura Y. Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Tumor Response and Adverse Events. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:119.
164. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-37.
165. Couey MA, Bell RB, Patel AA, Romba MC, Crittenden MR, Curti BD, et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunotherapy Cancer*. déc 2019;7(1):165.
166. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Annals of Oncology*. févr 2017;28(2):368-76.
167. Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, van Voorthuysen M, Panora E, Halpenny D, et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *JCO*. 20 mai 2017;35(15\_suppl):9012-9012.
168. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 6 juin 2019;
169. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, 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*. 01 2018;29(1):250-5.
170. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 01 2018;36(28):2872-8.

171. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* 01 2017;28(2):368-76.
172. Delyon J, Brunet-Possenti F, Leonard-Louis S, Arangalage D, Baudet M, Baroudjian B, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge in patients with immune-related myositis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):e129.
173. Gravbrot N, Scherer K, Sundararajan S. Safe Transition to Pembrolizumab following Ipilimumab-Induced Guillain-Barré Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Oncological Medicine.* 22 nov 2019;2019:1-5.

# VII. Annexes

## Annexe 1 : Classification CTCAE des effets indésirables

### Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Publish Date: November 27, 2017

#### Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

#### SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA<sup>1</sup> hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

#### CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

#### Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

**Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

**Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.

**Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL\*\*.

**Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

**Grade 5** Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs.

Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

#### Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

#### Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

#### Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

#### Activities of Daily Living (ADL)

\*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

\*\*Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

<sup>1</sup> CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<https://www.meddra.org/>).

## Annexe 2 : Questionnaire de dépistage à visée neurologique

### QUESTIONNAIRE Neurologique :

Etiquette Patient

Date : ... / ... / ...

#### 1- Concernant votre sensibilité, vos douleurs

- Présentez-vous des fourmillements/engourdissements dans un ou plusieurs bras/jambes ?

oui  non

Si oui : Permanents ?

oui  non

Fluctuants au cours de la journée ?  oui  non

Au coucher ?  oui  non

Invalidant ?  oui  non

Si oui : Localisation = Membres supérieurs ?  oui  non

Membres inférieurs ?  oui  non

Intensité =  Légère  Modérée  Sévère

- Le contact des draps sur vos jambes est-il douloureux ?  oui  non

- Sous la douche, distinguez-vous bien l'eau chaude de l'eau froide sur vos mains/pieds ?

oui  non

- A la marche, la sensation sous vos pieds est-elle normale ?  oui  non

Si non : Est-elle semblable à une marche sur du coton ?  oui  non

Est-elle douloureuse ?  oui  non

Eprenez-vous un manque de sensation ?  oui  non

- Présentez-vous des douleurs inhabituelles à types de brûlures, décharges électriques, chaleurs ?  oui  non

Si oui : Intensité =  Légère  Modérée  Sévère

- Présentez-vous des douleurs musculaires/crampes ?  oui  non

Si oui : Intensité =  Légère  Modérée  Sévère

- Présentez-vous des maux de tête ***inhabituels*** ?  oui  non

Si oui : Intensité =  Légère  Modérée  Sévère

#### 2- Concernant vos capacités motrices

- Présentez-vous une perte de force dans un ou plusieurs bras / jambes ?  oui  non

Si oui :  Bras droit

Bras gauche

Jambe droite

Jambe gauche

Si oui : Intensité =  Légère  Modérée  Sévère

- Présentez-vous des difficultés à réaliser des mouvements fins tel que :

Boutonner une chemise ?  oui  non

Pincer une feuille ?  oui  non

Faire ses lacets ?  oui  non

Utiliser des couverts ?  oui  non

#### 3- Concernant vos déplacements

- Votre marche est-elle limitée ?  oui  non

Combien de temps pouvez marcher à votre rythme, sans vous arrêter ? : ..... minutes.

- Si oui : Vos jambes et/ou pieds sont faibles ?  oui  non  
 Vous avez des troubles de l'équilibre ?  oui  non  
 Vous êtes rapidement essoufflé ?  oui  non  
 Vos articulations sont douloureuses ?  oui  non  
 Autre(s) raison ? : ....

- Présentez-vous des troubles de l'équilibres ?  oui  non  
 Si oui :  Léger = pas de retentissement dans la vie quotidienne  
 Modéré = empêche la réalisation de certaines activité  
 Sévère = compromet votre autonomie dans la vie quotidienne
- Présentez-vous des épisodes de vertiges (avoir l'impression que l'environnement tourne autour de soi ou que l'on tourne dans l'environnement) ?  oui  non  
 Si oui :  Léger = pas de retentissement dans la vie quotidienne  
 Modéré = empêche la réalisation de certaines activité  
 Sévère = compromet votre autonomie dans la vie quotidienne

#### 4- Autres

- Présentez-vous un tremblement inhabituel ?  oui  non
- Présentez-vous des troubles de la vision à type de vue double ou floue ?  oui  non
- Présentez-vous une paupière qui tombe ?  oui  non
- Présentez-vous des difficultés à avaler aliments/traitements ?  oui  non  
 Si oui : Vous éprouvez une sensation de blocage ?  oui  non  
 Vous avalez les aliments de travers ?  oui  non
- Présentez-vous des troubles du transits à types de constipations ou diarrhées ?  oui  non
- Présentez-vous des troubles urinaires ?  oui  non  
 Si oui : Présentez vous des fuites urinaires ?  oui  non  
 Eprenez-vous le besoin de pousser pour uriner ?  oui  non
- Présentez-vous des difficultés à articuler ou trouver vos mots ?  oui  non
- Eprenez-vous des difficultés de concentration sur des tâches de la vie courante ?  
 oui  non
- Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien ?  oui  non
- Oubliez-vous des rendez-vous importants ou perdez-vous des affaires plus souvent qu'à l'habitude ?  oui  non

#### 5- Avez-vous une plainte qui n'a pas été abordée ? Souhaiteriez-vous rencontrer un Neurologue à ce propos ? oui non

Rapportez la/les plainte(s) en question ci-dessous :

---



---



---

*Vos données médicales recueillies lors de consultation ou d'hospitalisation peuvent être utilisées, sauf opposition de votre part, à des fins de recherche médicale. Dans ce cadre, elles pourront être transmises à d'autres organismes de recherche. Conformément à la loi informatique et libertés du 06 Janvier 1978, modifiée, vous pouvez obtenir communication de ces données en contactant notre secrétariat*

**AUTEUR : Nom :** LEMARCHANT

**Prénom :** Bruno

**Date de soutenance :** 16 Octobre 2020

**Titre de la thèse :** Étude observationnelle prospective d'une cohorte de patients suivis en dermatologie pour un cancer cutané et sous inhibiteurs de checkpoints immunologiques : évaluation des effets indésirables neurologiques.

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Neurologie

**DES + spécialité :** DES de Neurologie

**Mots-clés :** Neurologie, Immunothérapie, Anti-PD1, anti-CTLA-4

**Contexte :** Les inhibiteurs de checkpoints immunologiques ont permis une révolution thérapeutique dans la prise en charge de nombreux cancers et leurs indications sont croissantes. La toxicité de ces traitements se présente sous la forme de phénomènes dysimmuns variés et parfois sévères. Les complications neurologiques sont des phénomènes rares, subaigus et souvent bruyants, semblant avoir un profil de présentation bien distinct de celui des toxicités liées à la chimiothérapie anticancéreuse.

**Objectif :** (i) Évaluer la valeur d'un auto-questionnaire dans le dépistage des complications neurologiques liées aux inhibiteurs de checkpoints immunologiques. (ii) Vérifier si en dehors des complications subaiguës décrites dans la littérature, des complications neurologiques d'installation plus insidieuses existent.

**Méthode :** Les patients suivis en dermatologie dans le cadre de cancers cutanés et traités par inhibiteurs de checkpoint ont complété un auto-questionnaire de dépistage à visée neurologique. Des patients étaient sélectionnés pour la réalisation d'un entretien neurologique sur la base des données issues des questionnaires, comprenant un interrogatoire et un examen clinique dédiés.

**Résultats :** 149 patients ont répondu à au moins 1 questionnaire, avec un délai médian de 174 jours par rapport au début du traitement. Parmi eux, 38 ont été repérés pour avoir une consultation neurologique et aucun des patients consultés ne présentait de manifestation neurologique proprement dite et attribuable aux inhibiteurs de checkpoint. Une seule patiente a présenté un effet indésirable neurologique sur une durée totale de 6 mois, et cette manifestation n'a pas été révélée par un auto-questionnaire.

**Conclusion :** Les complications neurologiques sont rares et imprévisibles. L'auto-questionnaire à visée neurologique n'a pas démontré son intérêt dans ce contexte. Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'une coopération rapprochée entre dermatologues/cancérologues et neurologues, ainsi que de la mise en place d'une stratégie de gestion du risque chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoints immunologiques.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur Hélène ZEPHIR

**Assesseurs :** Professeur Laurent MORTIER, Professeur Sylvain DUBUCQUOI, Docteur François DUBOIS, Docteur Julien LANNON

**Directeur de thèse :** Professeur Hélène ZEPHIR