

## Flou visuel chez une patiente souffrant d'une tumeur cérébrale

Ahmed Idbaih,  
Service de neurologie 2-Mazarin, Hôpital Universitaire La Pitié-Salpêtrière

# Madame P.

## Terrain

---

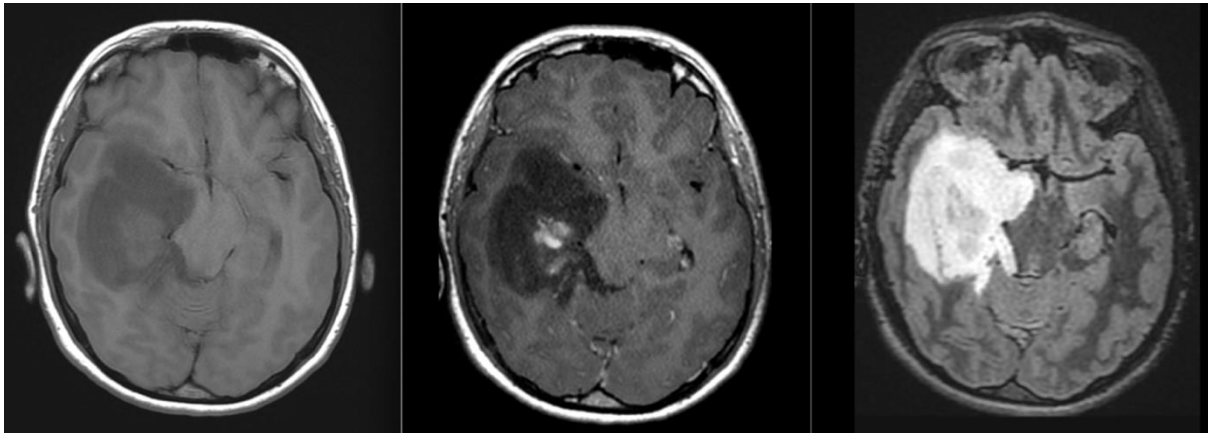
- ▶ 29 ans, Droitière
- ▶ Antécédents
  - ▶ Personnels : prééclampsie (G1P1)
  - ▶ Familiaux : aucun
  - ▶ Pas de facteur de risque particulier
- ▶ Vit en couple, caissière

# Madame P.

## Histoire de la maladie

---

- ▶ Février 2017 : épisodes de cacosmie récidivants
- ▶ Mars 2017 : céphalées inhabituelles rebelles
  - ▶ IRM cérébrale : lésion temporale interne droite

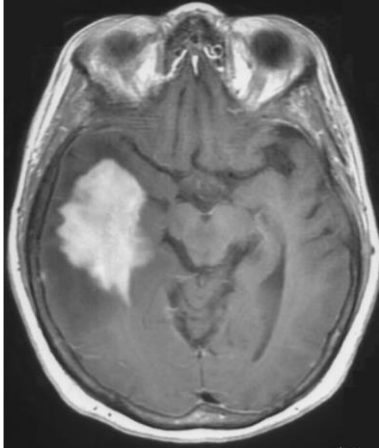


- ▶ Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

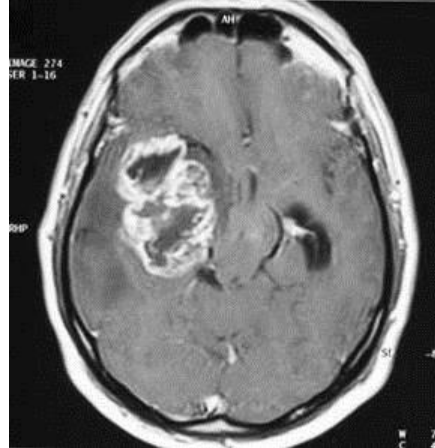
# Madame P.

## Histoire de la maladie

---



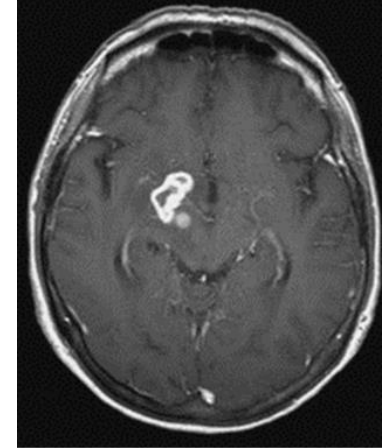
Lymphome  
cérébral primitif



Glioblastome



Métastase



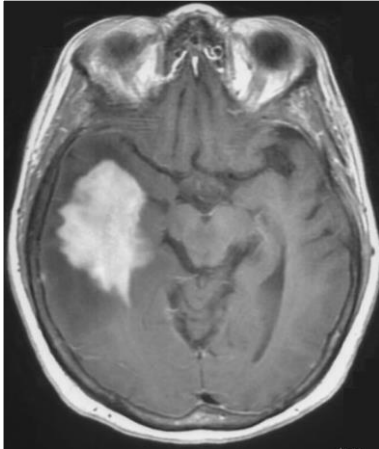
Abcès

- ▶ Quel bilan complémentaire demandez-vous ?

# Madame P.

## Histoire de la maladie

---



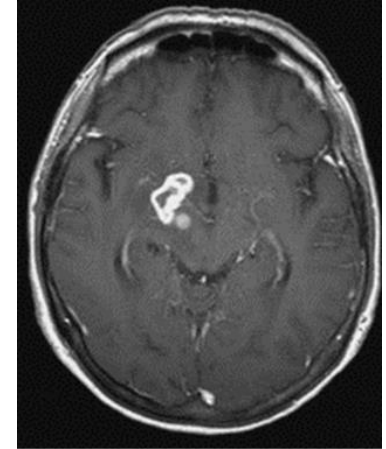
Lymphome  
cérébral primitif



Glioblastome



Métastase



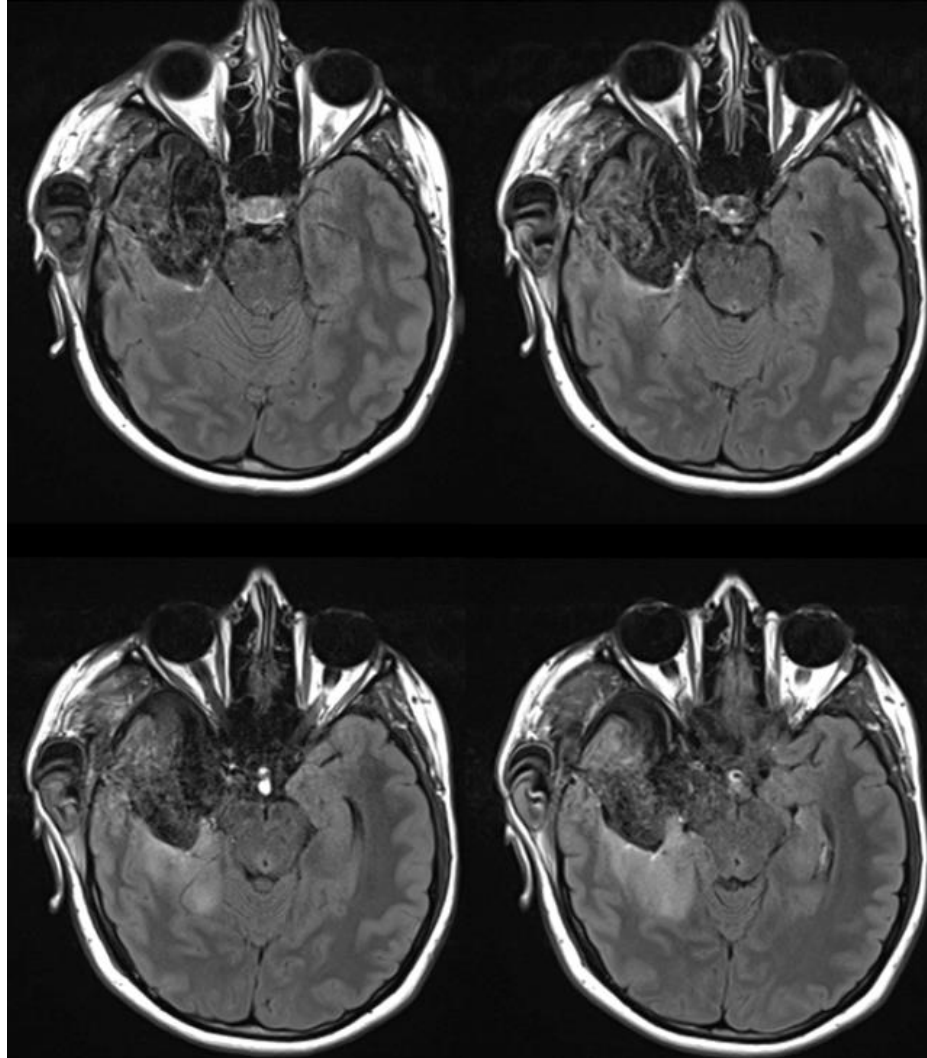
Abcès

- ▶ Quel bilan complémentaire demandez-vous ?
  - ▶ TDM TAP et Sérologie VIH négatifs
  - ▶ Chirurgie

# Madame P.

## Histoire de la maladie

---

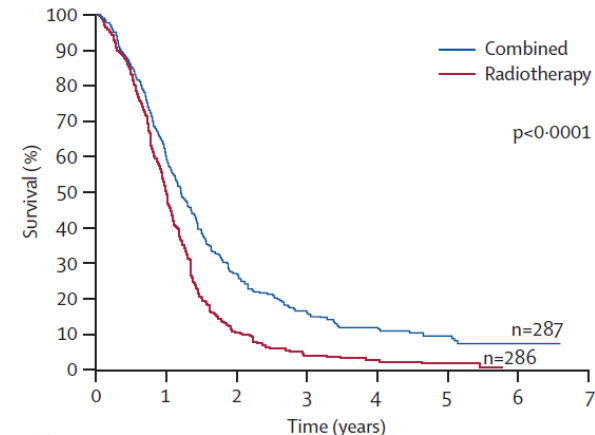
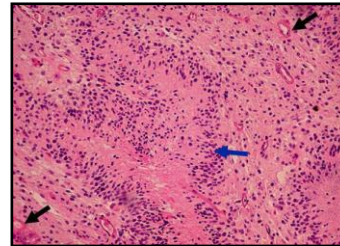


# Madame P.

## Diagnostic

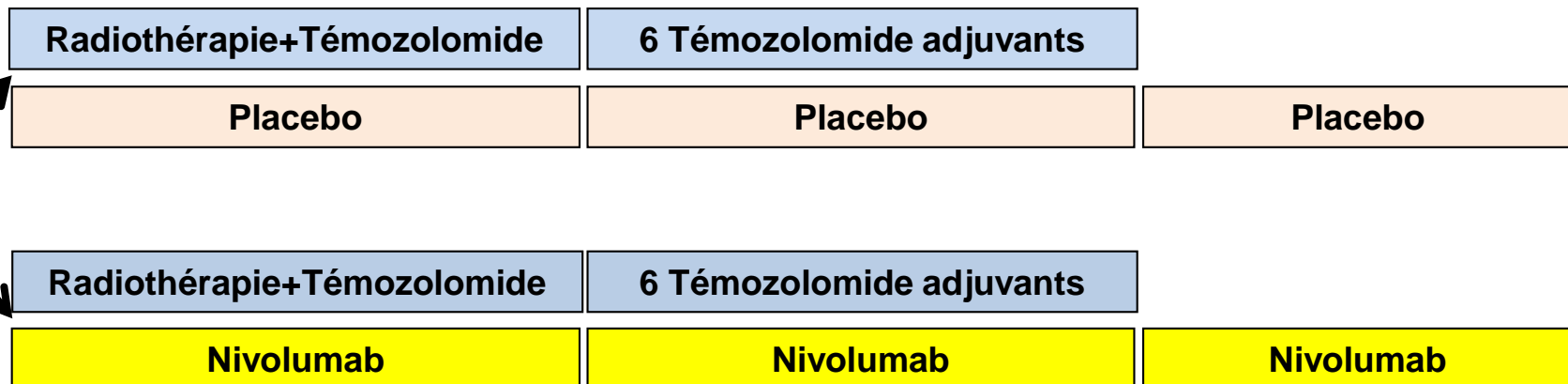
- ▶ Diagnostic histologique : Glioblastome

- ▶ Pronostic réservé
- ▶ Nécessité de nouveaux traitements



- ▶ Inclusion l'essai clinique CheckMate 548

- ▶ Phase III Randomisée Contrôlée contre Placebo
- ▶ Testant un Inhibiteur des Checkpoints Immunitaires : le Nivolumab (anti-PD1)



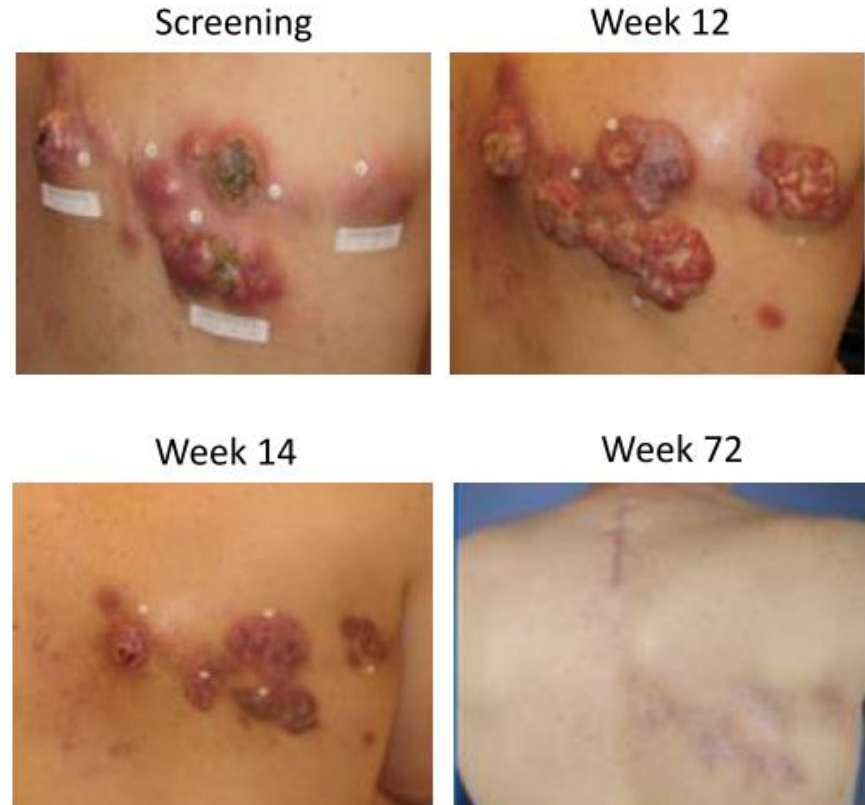
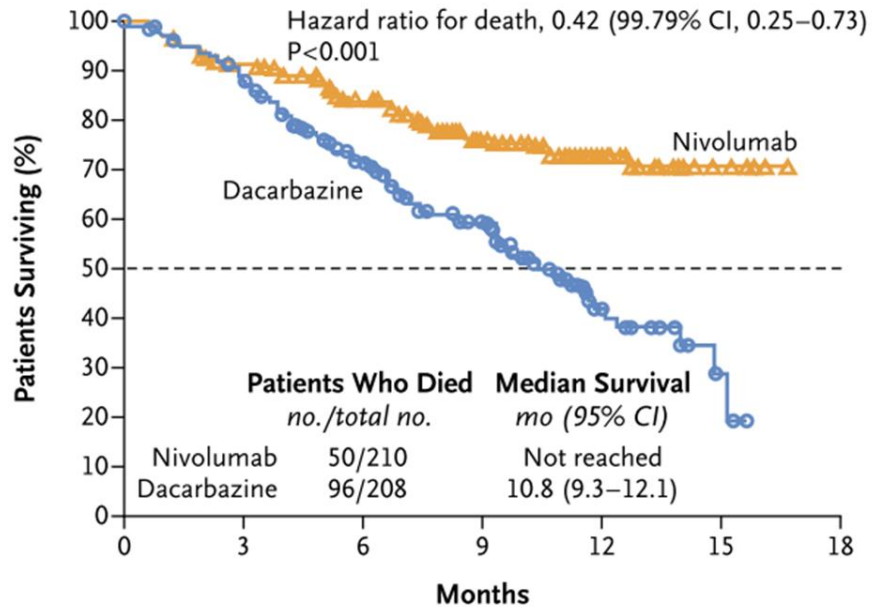
# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

## Cancers non neurologiques

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation



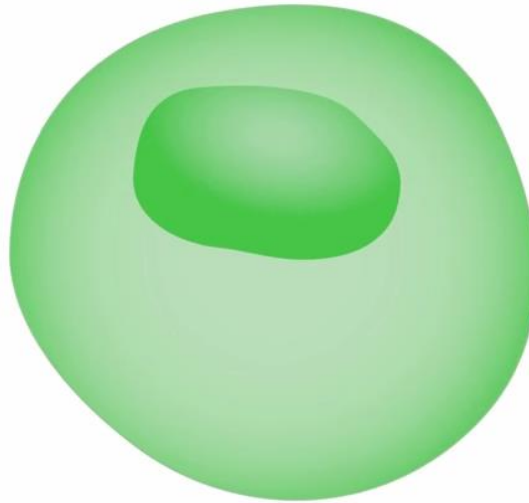


# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

## Mécanisme

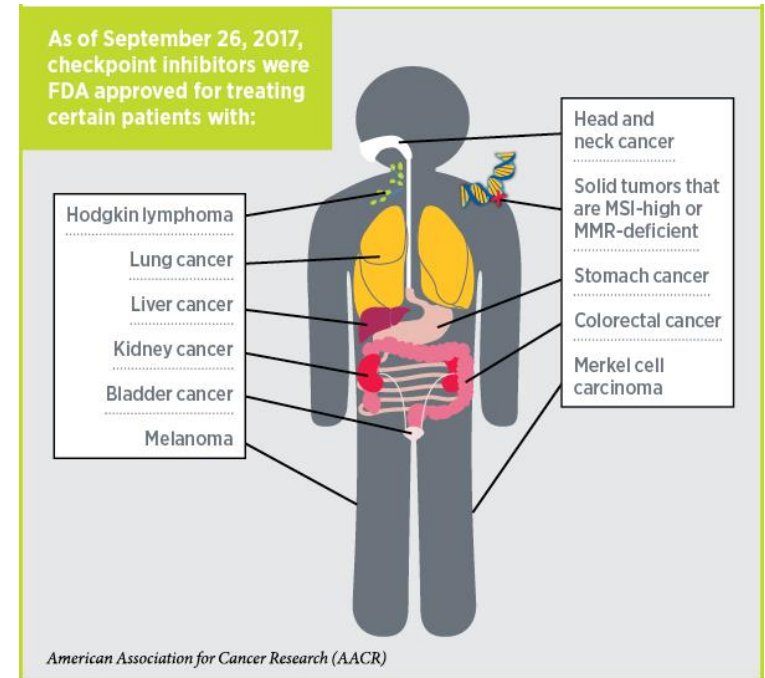
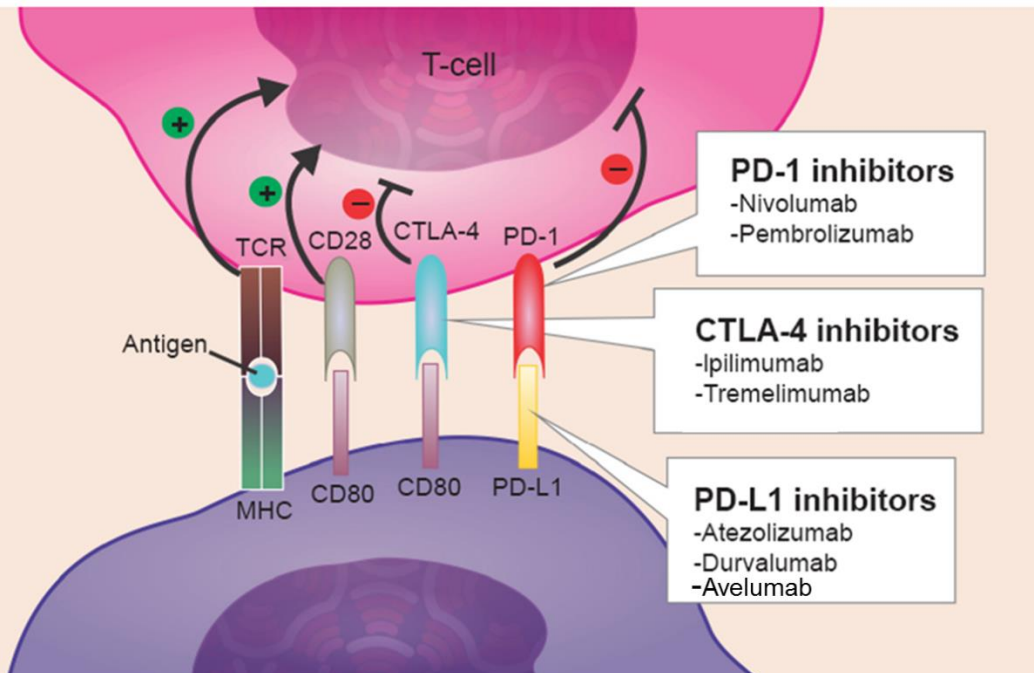
---

- ▶ Nivolumab : anticorps anti-PD1



# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

## Les molécules et les indications sans cesse croissantes



# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

## Dans les gliomes ?

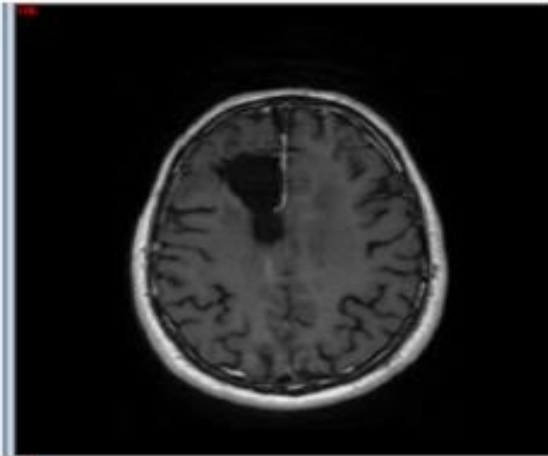
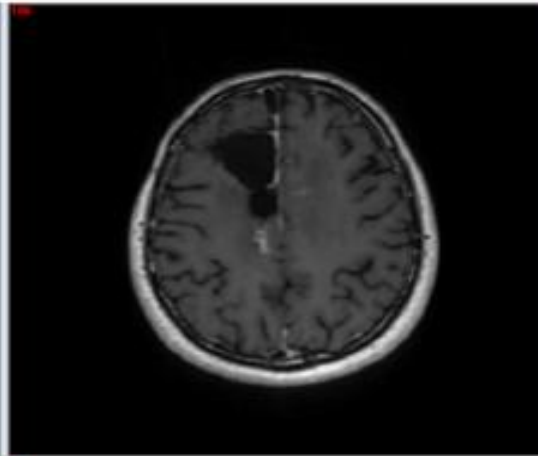
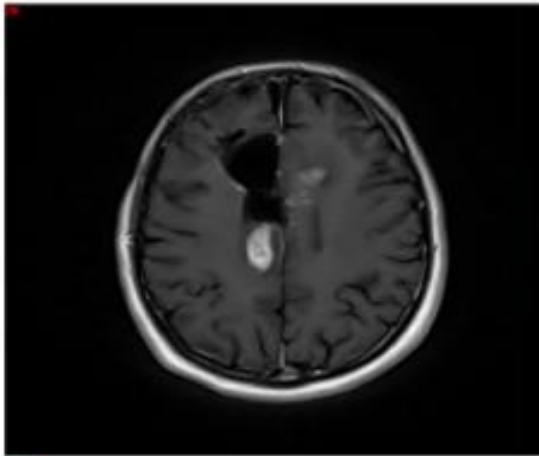
---

Baseline

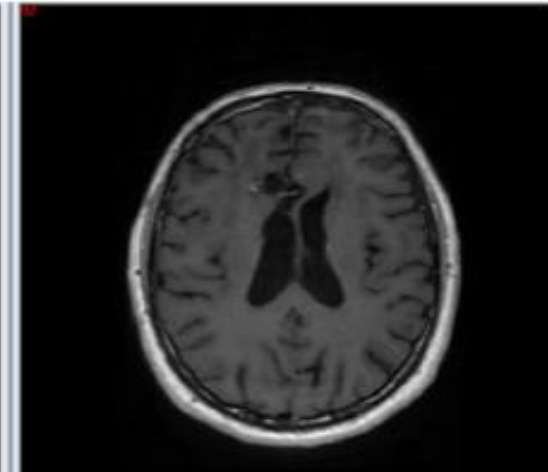
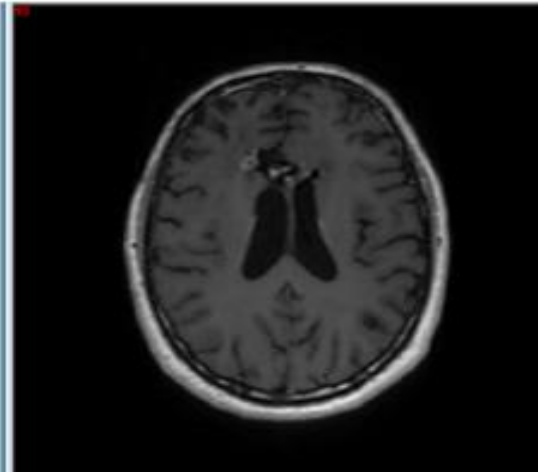
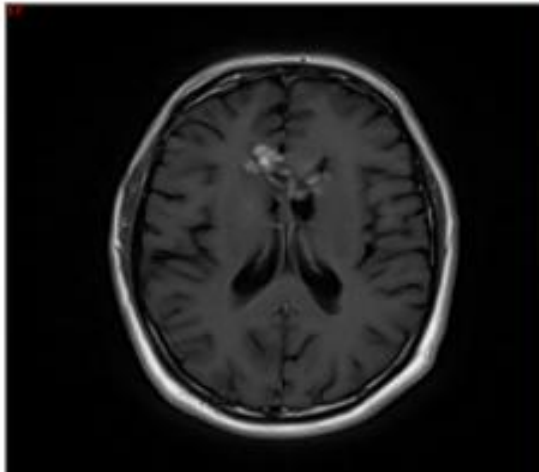
32 weeks

40 weeks

Lésion 1



Lésion 2

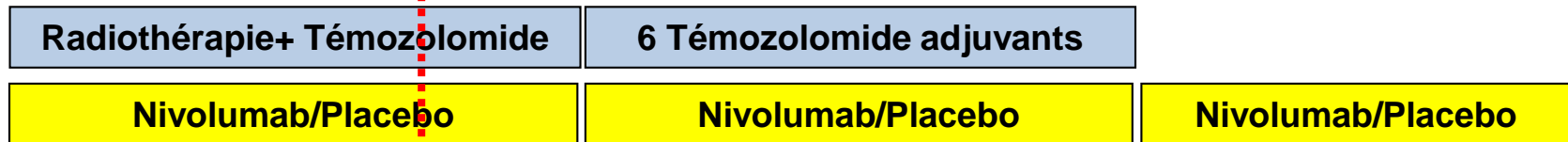


# Madame P.

## Evolution

---

- ▶ Juin 2017 : 3<sup>ème</sup> Perfusion Nivolumab/Placebo



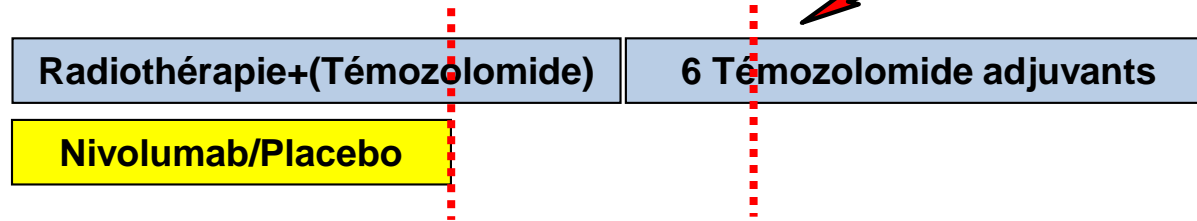
- ▶ Juin 2017 : Plaquettes à 2000; PNn à 400; Hb à 8.6
  - ▶ Diagnostic : Aplasie médullaire (Myélogramme, Anticorps anti-HPA)
    - ▶ Aplasie médullaire centrale dysimmunitaire potentiellement liée au Nivolumab
    - ▶ Cytotoxicité directe du Témzolomide
  - ▶ Prise en charge
    - ▶ Suspension du Témzolomide et du Nivolumab et Poursuite de la Radiothérapie
    - ▶ Levée d'aveugle : Nivolumab
    - ▶ Traitement par
      - Ciclosporine et Corticoïdes
      - Facteurs de croissance plaquettaires et leucocytaires

# Madame P.

## Evolution

---

- ▶ Sept 2017

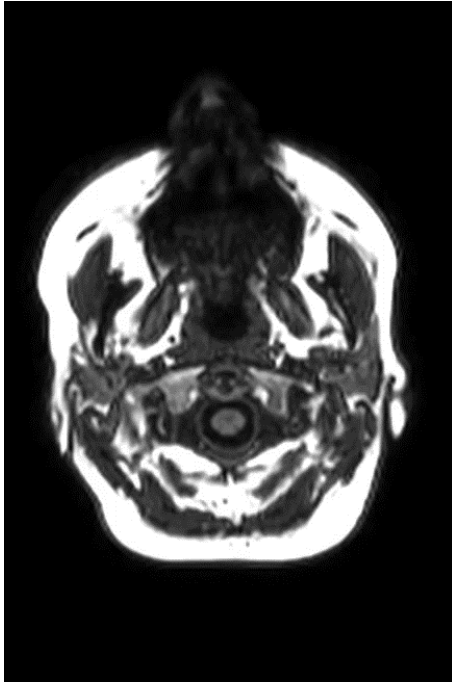


- ▶ Evolution hématologique et neurologique favorable
  - ▶ Traitement immunosuppresseur : Prednisone 5 mg /j, Ciclosporine 150mg/j
  - ▶ Traitement anti-tumoral : Temozolomide 2<sup>ème</sup> cycle
- ▶ Evolution clinique « flou visuel »
  - ▶ Examen ophtalmologique : Normal
  - ▶ Examen neurologique : Asymptomatique
- ▶ IRM cérébrale

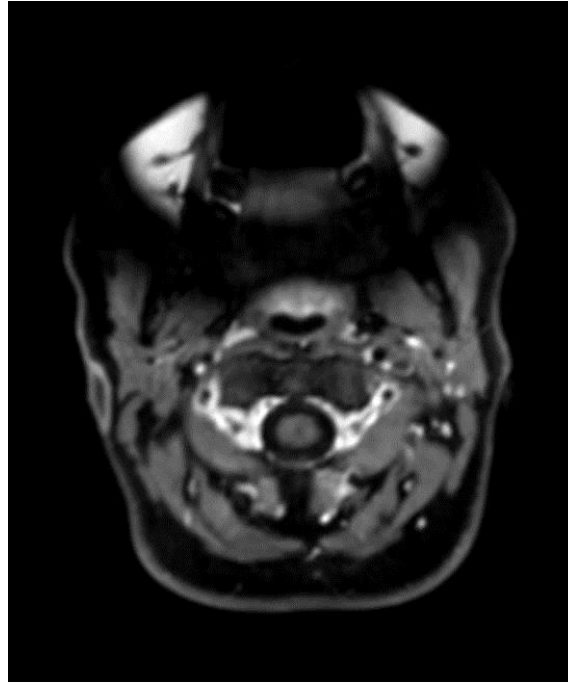
# Madame P. Evolution

---

T1



T1 + Gadolinium

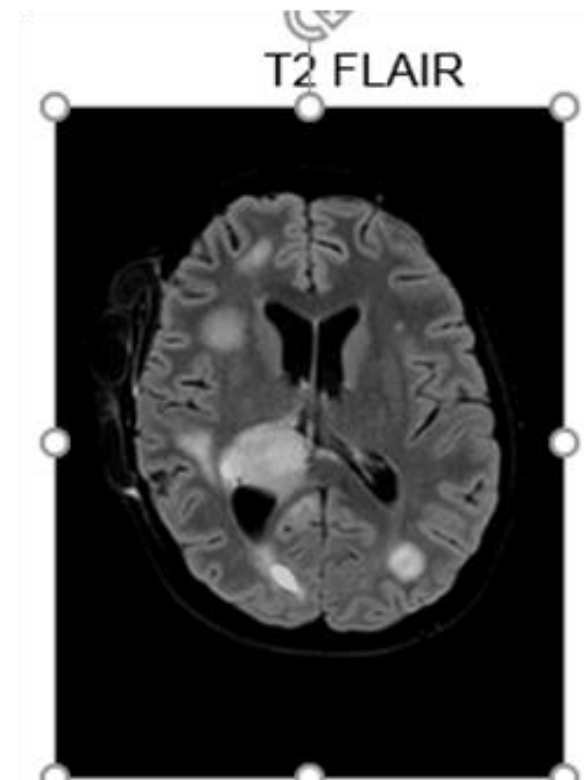
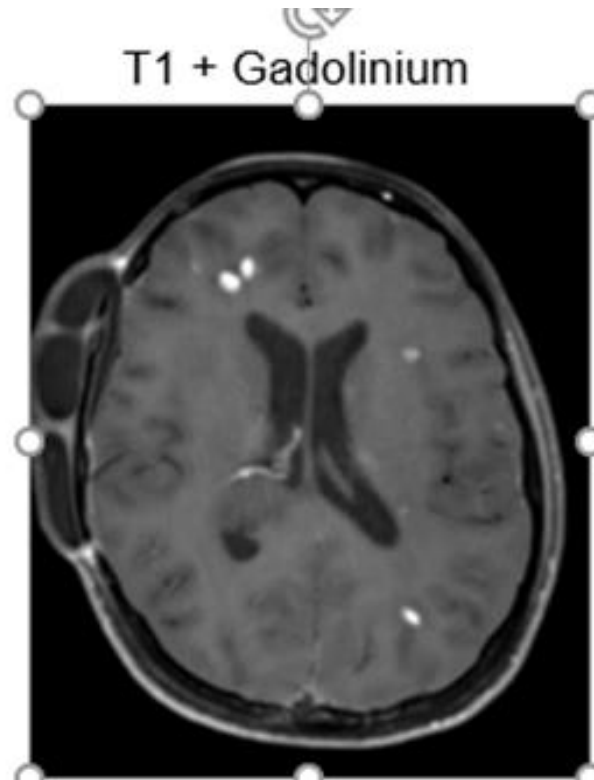
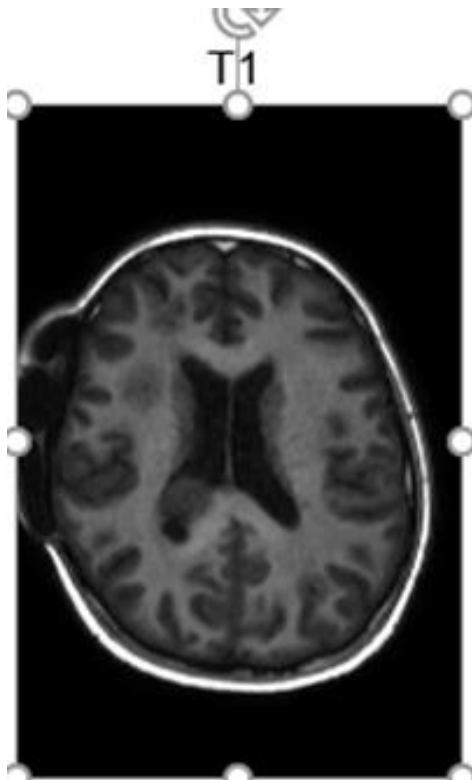


T2 FLAIR



# Madame P. Evolution

---



# Madame P. Evolution

---

- ▶ Quel bilan demandez-vous ?



# Madame P.

## Evolution

---

- ▶ Quel bilan demandez-vous ?
  - ▶ Bilan sanguin : Normal
  - ▶ Analyse du LCR
    - ▶ Protéinorachie 1,0 g/l, 14 éléments
    - ▶ Pas de synthèse intrathécale d'immunoglobulines
    - ▶ Pas de cellules tumorales
    - ▶ IL-10 : indétectable ; IL-6 : 98 pg/ml
    - ▶ Bilan infectieux : PCR virales : négative, Recherche de BK : négative, Bilan fongique : négatif
    - ▶ Anticorps anti-AQP4 et anti-MOG négatifs
  - ▶ Bilan ophtalmologique : FO normal
  - ▶ Bilan auto-immunité négatif
  - ▶ IRM médullaire : normale

# Madame P. Evolution

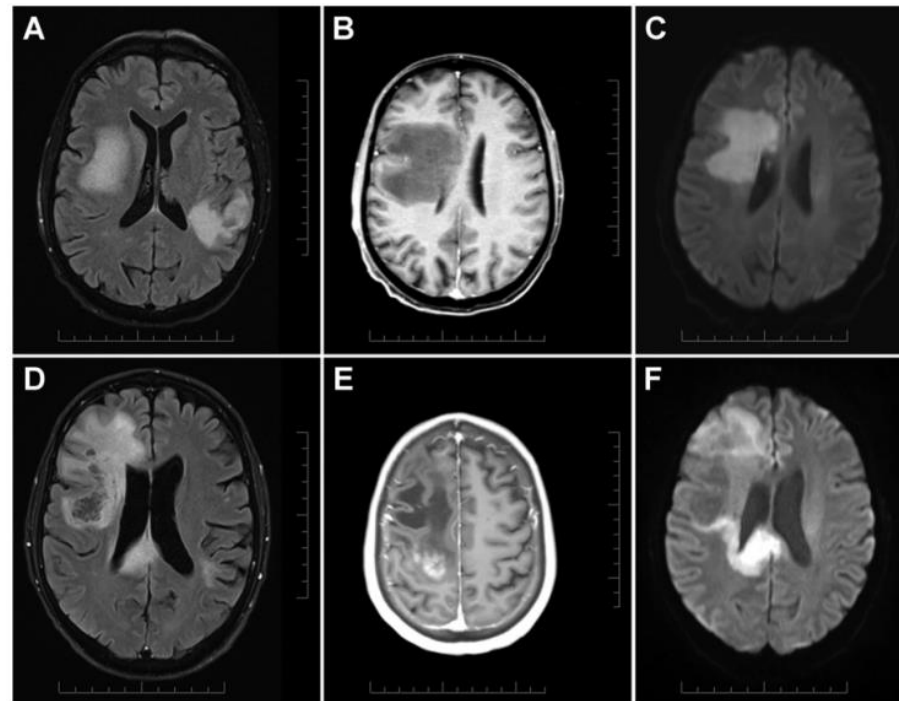
Cancer Immunology Miniatures

Cancer  
Immunology  
Research

## Subacute CNS Demyelination after Treatment with Nivolumab for Melanoma

Catherine Maurice<sup>1</sup>, Raphael Schneider<sup>2</sup>, Tim-Rasmus Kiehl<sup>3,4</sup>, Prashant Bavi<sup>3,5</sup>, Michael H.A. Roehrl<sup>3,4,5</sup>, Warren P. Mason<sup>6</sup>, and David Hogg<sup>6</sup>

- ▶ Lésions cérébrales multiples inflammatoires monophasiques
- ▶ Reliées au Nivolumab
- ▶ Traitements
  - ▶ Méthylprednisolone
  - ▶ Relai prednisolone



F, 60 ans, Mélanome, Nivo

# Madame P. Evolution

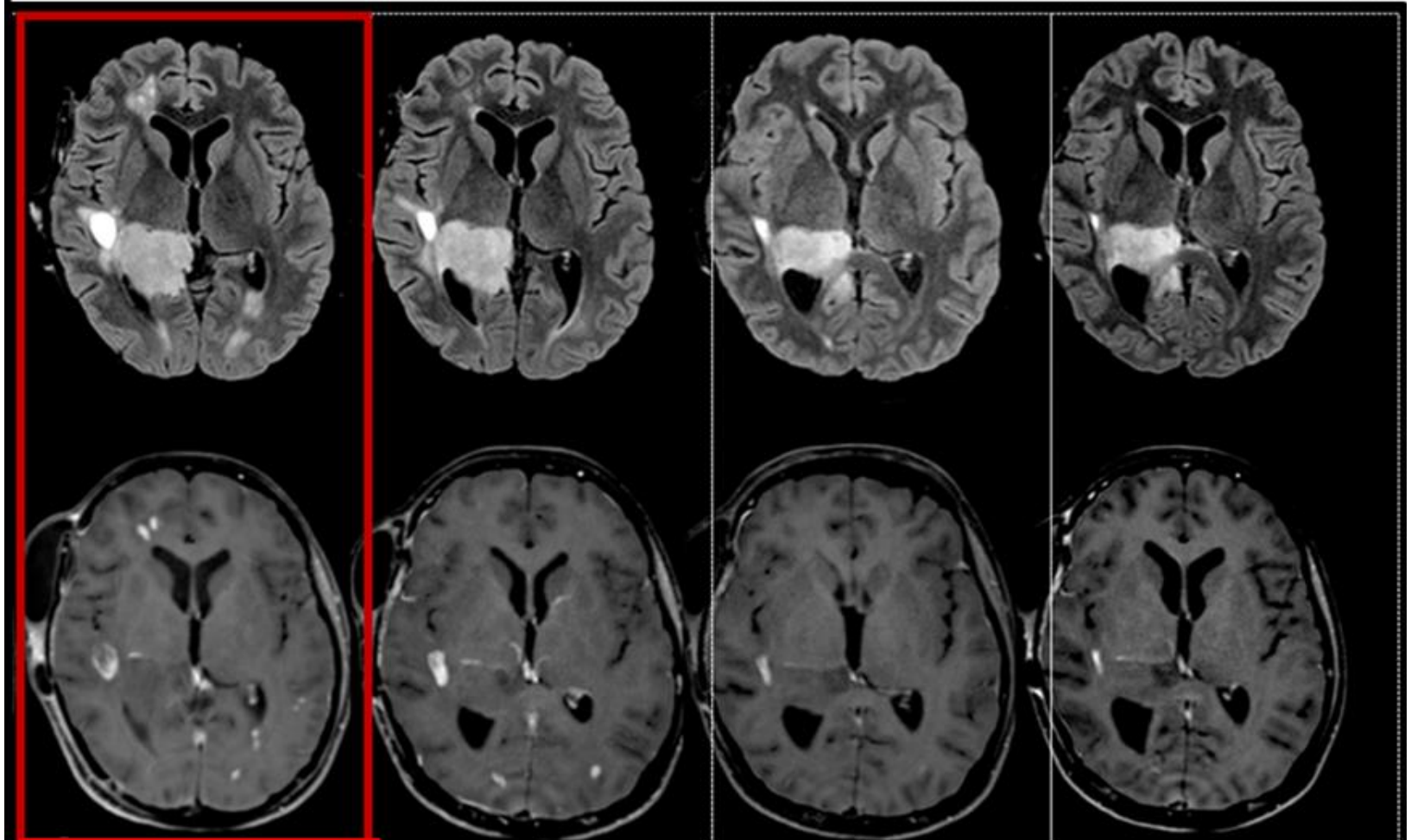
---

Sept

Oct

Nov

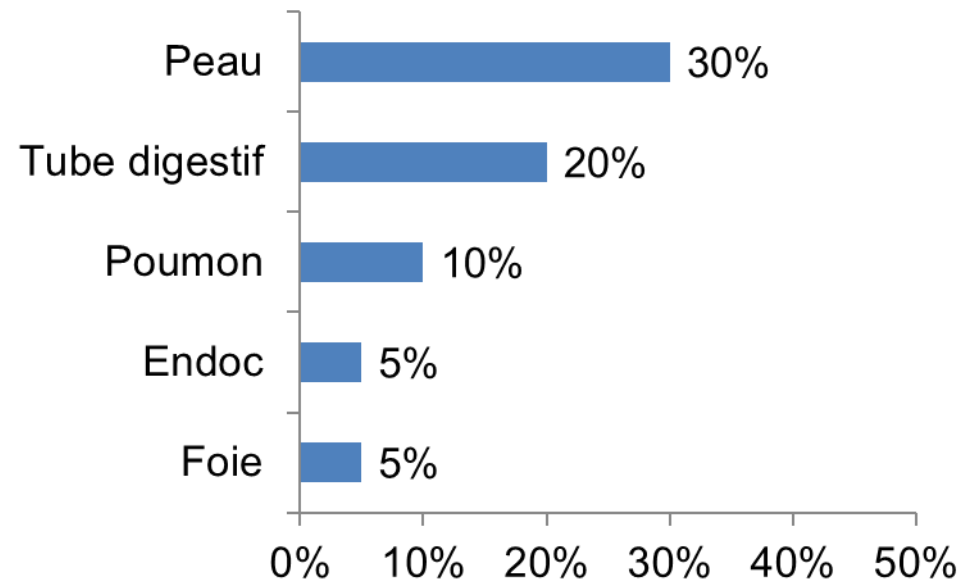
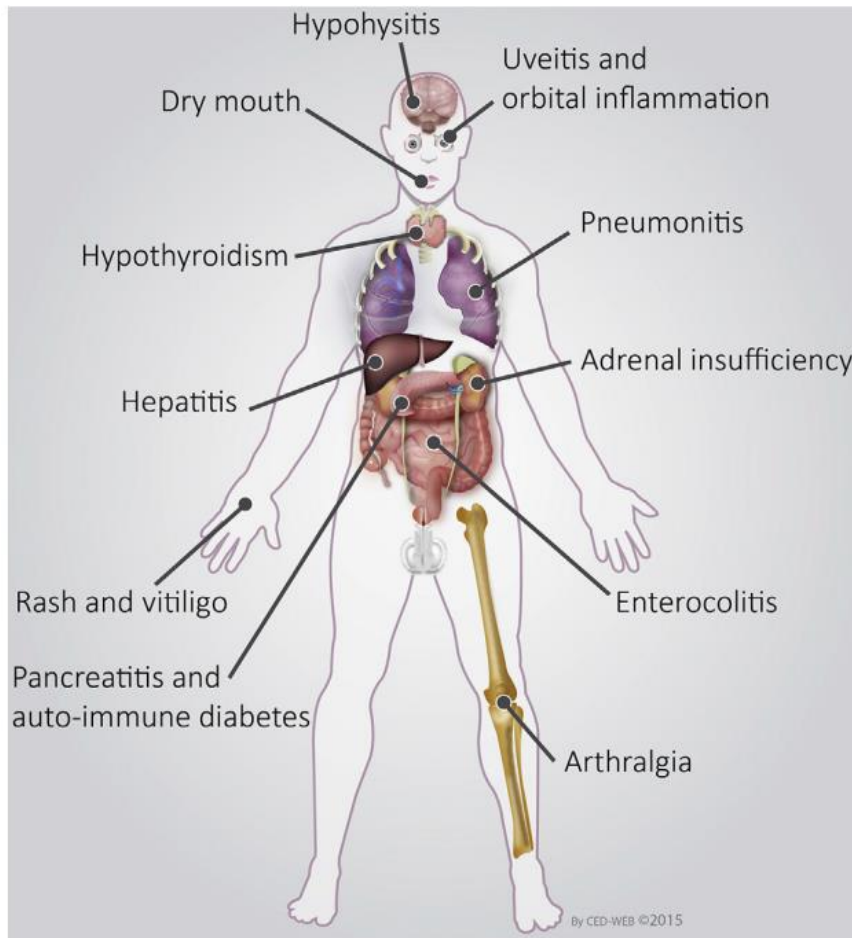
Déc



# Complications des Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

## Les effets indésirables



# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

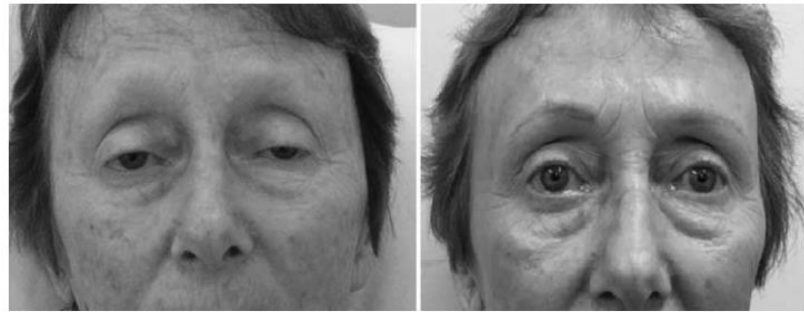
## Les effets indésirables immunitaires neurologiques

---

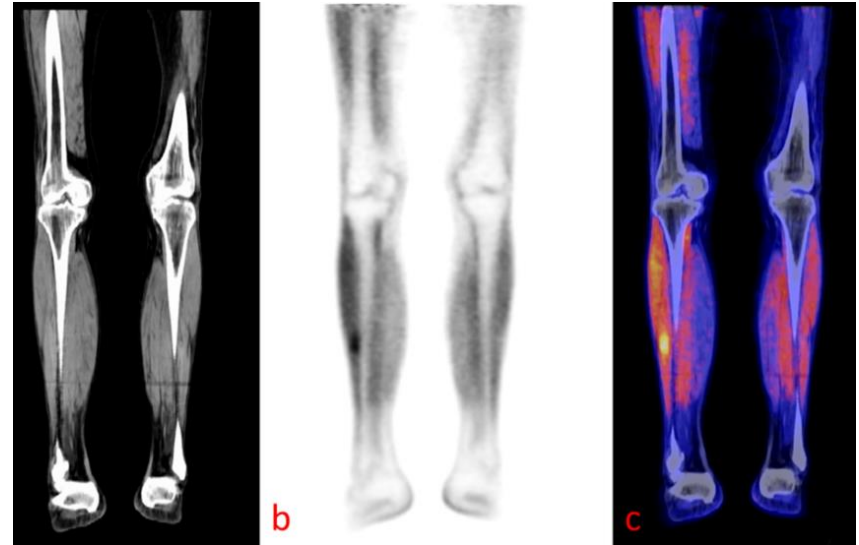
- ▶ Effets indésirables sous estimés
  - ▶ ~ 10% : modéré
  - ▶ ~ 1% : sévère
  
- ▶ Spectre large
  - ▶ SNC
    - ▶ Encéphalite
    - ▶ Méningite aseptique
    - ▶ Myélite
  - ▶ SNP
    - ▶ Polyneuropathie démyélinisante A/S/C
    - ▶ Atteinte des nerfs crâniens
    - ▶ Syndrome myasthénique
    - ▶ Myosite
  
- ▶ Date survenue : quelques jours à plusieurs mois

# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

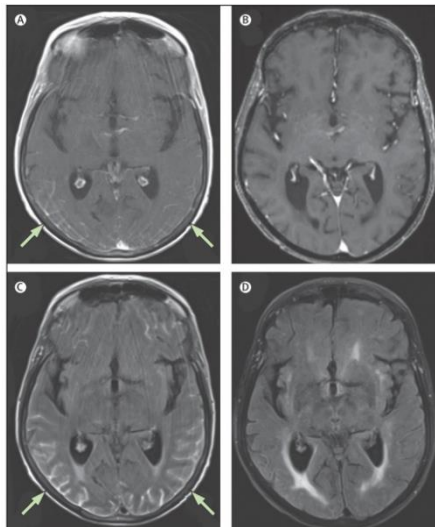
## Les effets indésirables neurologiques



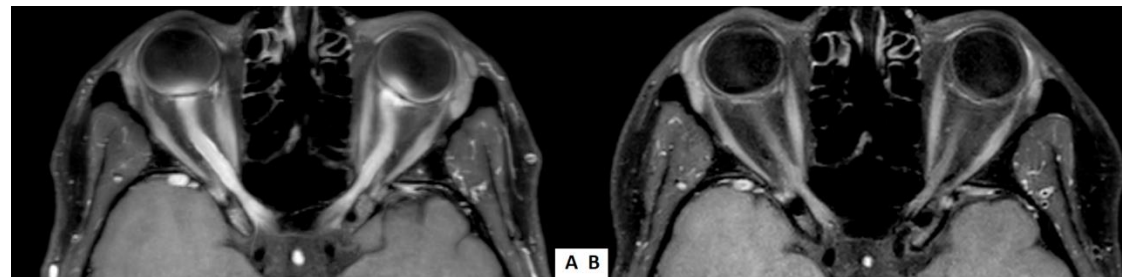
F, 86 ans, Mél, Pembro  
**Myasthénie**



F, 56 ans, Mél, Pembro  
**Myosite**



F, 82 ans, K Dig, Pembro,  
**Méningoencéphalite**



F, 27 ans, K rein, Ipi  
**Névrite optique**

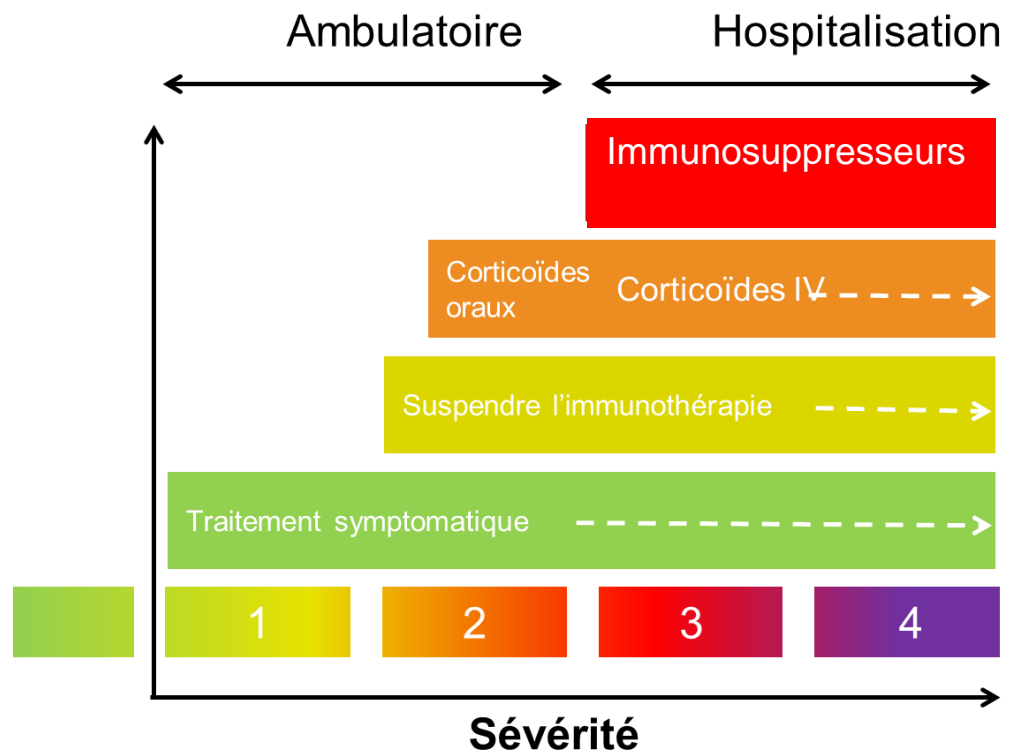
# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

## Démarche Diagnostique et Thérapeutique

### ▶ Démarche diagnostique

- ▶ Ecarter une cause infectieuse
- ▶ Ecarter un syndrome paranéoplasique
- ▶ Ecarter une progression tumorale ou des métastases
- ▶ Retenir le diagnostic dysimmunitaire lié à aux Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires
  - ▶ A auto-anticorps
  - ▶ Sans auto-anticorps

### ▶ Prise en charge





# Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

## Conclusion

---

- ▶ Les effets indésirables multiples et polymorphes
  - ▶ SNP
  - ▶ SNC
- ▶ Les pronostics fonctionnel et vital liés à la rapidité diagnostique et thérapeutique
- ▶ Les effets indésirables neurologiques d'origine immunologique seront de plus en plus fréquents
  - ▶ Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires
  - ▶ Immunothérapies anti-tumorales
    - ▶ Vaccins peptidiques
    - ▶ Virus oncolytiques
    - ▶ Immunothérapies cellulaires (cellules dendritiques, CAR-T cells, NK)

# Merci

- ▶ Dr Di-Stefano AL
- ▶ Dr Jabeur W
- ▶ Dr Psimaras D

