



**JOURNÉE des JEUNES NEUROLOGUES
et de la RECHERCHE CLINIQUE**

**Le 28 janvier 2022
9h à 17h30**

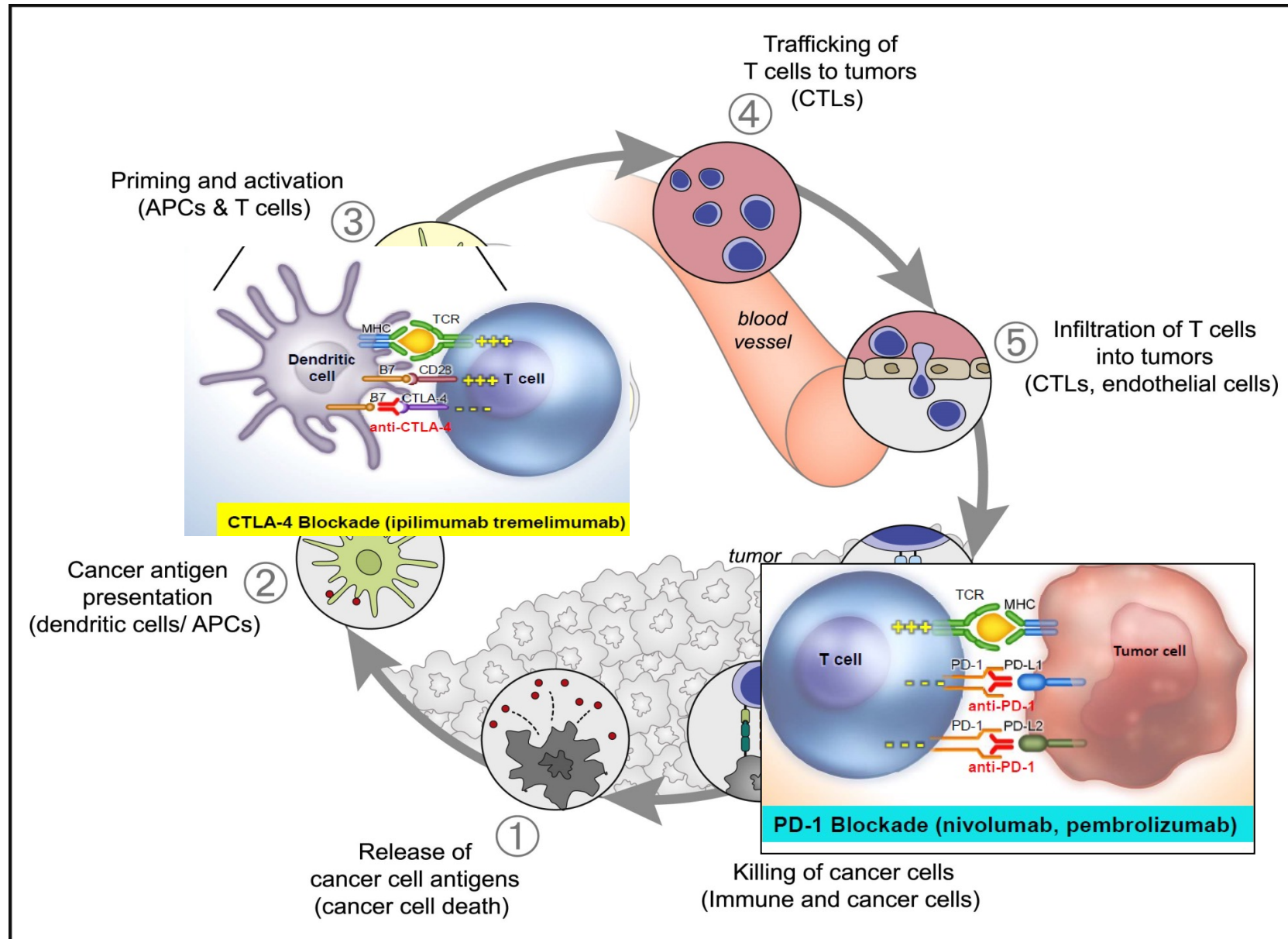


Organisée par

Complications neurologiques des inhibiteurs de checkpoints immunitaires

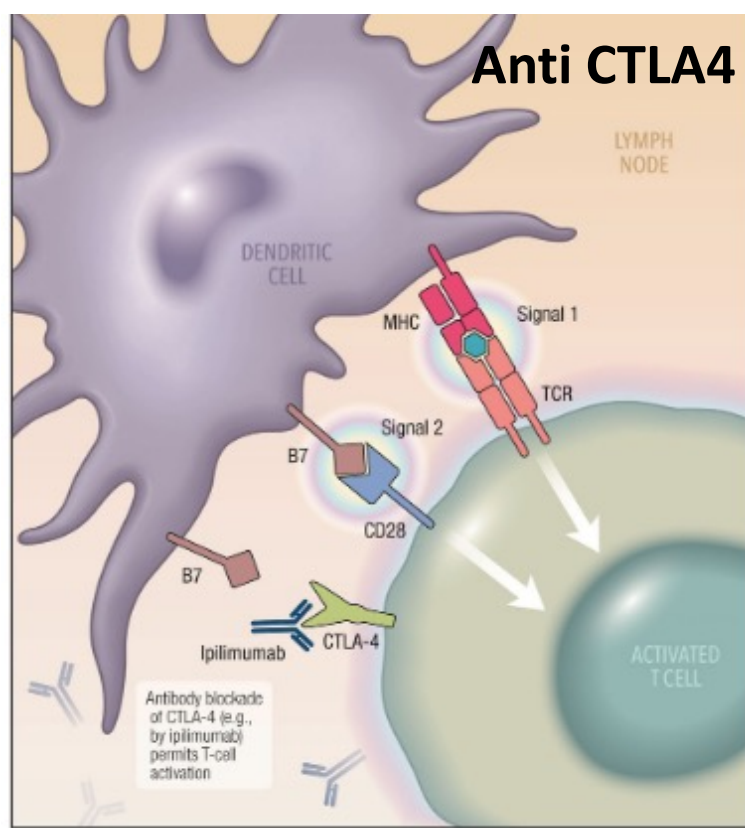
**Dr Stefania Cuzzubbo
Service de Neurologie
Hôpital Saint Louis, Paris**

ICIs : une revolution dans le cancer

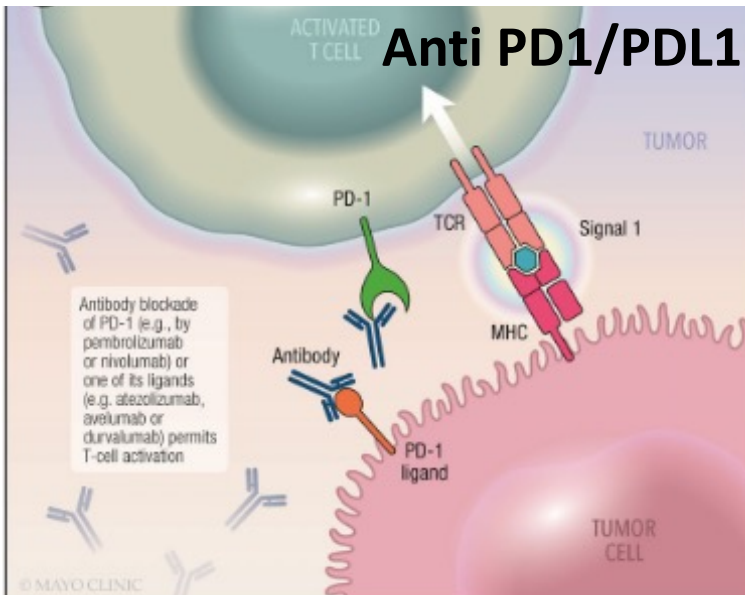


Physiopathologie des N-irAEs

Anti CTLA4

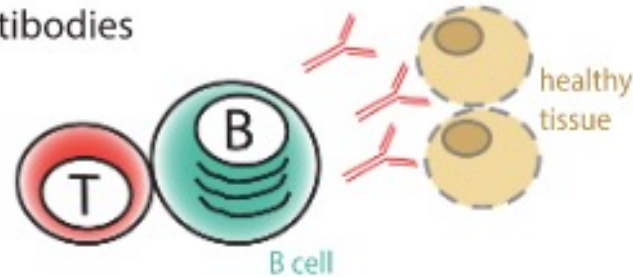


Anti PD1/PDL1



Pathophysiology of neurological irAE

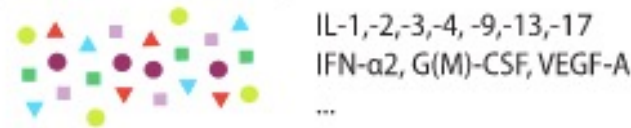
1. Elevated titers of autoreactive antibodies



2. Autoreactive cytotoxic T cells



3. Increased levels of pro-inflammatory cytokines and complement activation



Clinical manifestation

Peripheral nervous system:

- Polyradiculopathies
- Neuropathies
- Myasthenic syndromes
- Myopathies

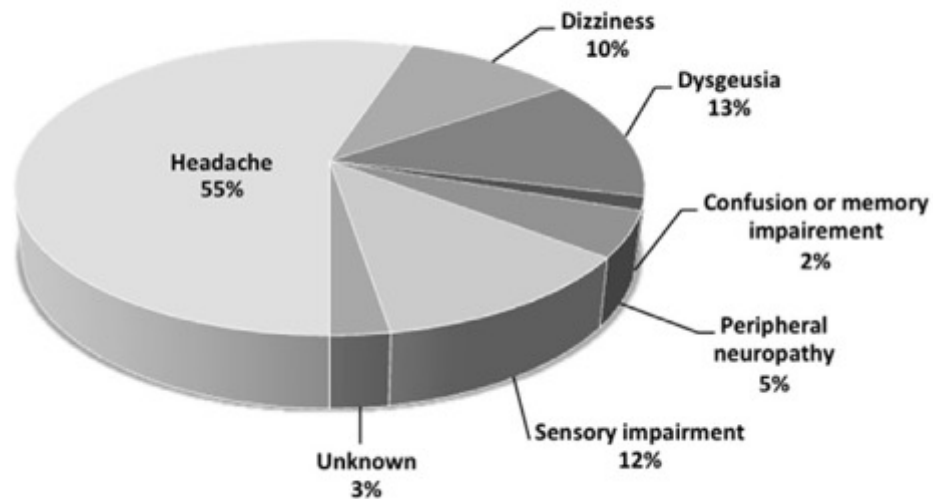
Central nervous system:

- Hypophysitis
- Aseptic meningitis
- Encephalitis (confusion, ataxia, headache, seizures)

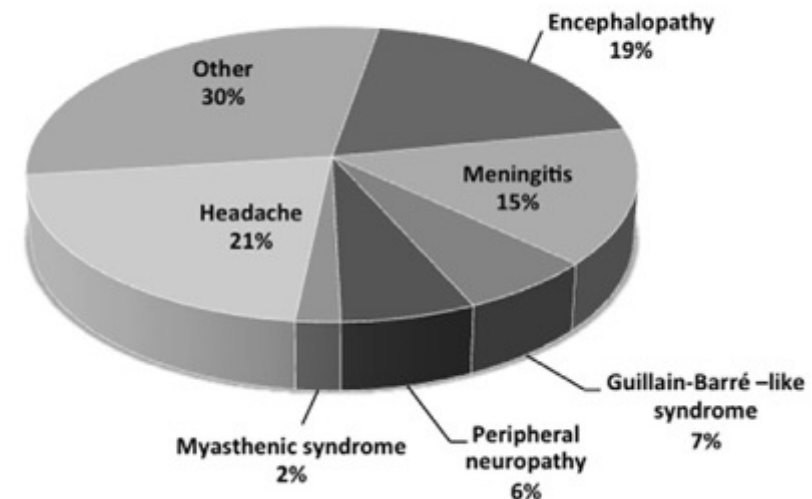
Incidence des N-ir-AES dans les essais cliniques - metanalysis

Class antibody	Drugs	Nber of pts	Incidence of any grade nAEs % (range of reported incidence)	Incidence of grade 3-4 nAEs % (range of reported incidence)
Anti-CTLA4	All	3672	3.8 (0-27.3)	0.7 (0-7.1)
	<i>Ipilimumab</i>	2734	3.0 (0-22.2)	0.8 (0-7.1)
	<i>Tremelimumab</i>	938	6.3 (0-27.3)	0.3 (0-3.5)
Anti-PD1	All	5076	6.1 (0-26.8)	0.4 (0-5.0)
	<i>Nivolumab</i>	2536	5.2 (0-23.5)	0.4 (0-5.0)
	<i>Pembrolizumab</i>	2333	6.3 (0-26.8)	0.2 (0-1.7)
	<i>Lambrolizumab</i>	135	21.5	0
	<i>Pidilizumab</i>	72	5.6	5.6
Anti-CTLA4 + anti-PD1	All	460	12.0 (10.2-18.9)	0.7 (0-2.1)

Grade 1-2 N-irAEs



Grade 3-4 N-irAEs



Incidence des N-ir-AES dans la pratique clinique - analyse VigiBase 2008 - 2018

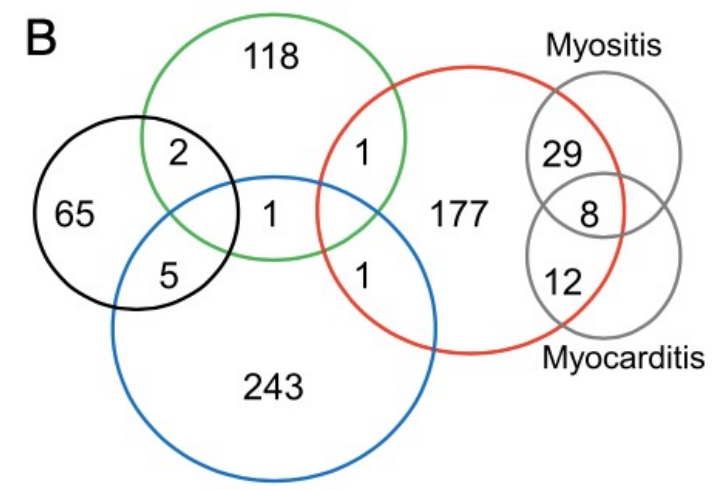
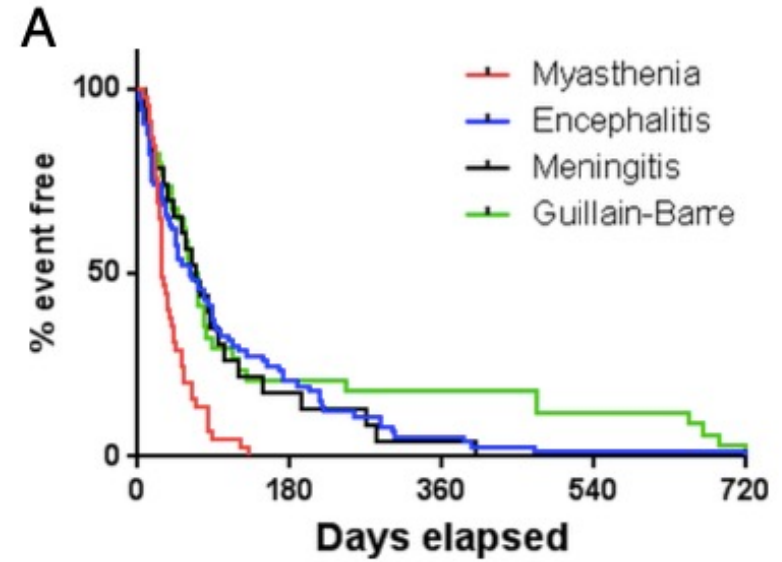
Table 2 Selected neurological adverse events (detected as signals) reported for ICIs versus the full database from VigiBase, from Jan 1, 2008, to September 28, 2018

Total number of ICSRs	Overall ICIs (n):			Full database (full; starting 2008 ^a ; N:14,627,365)	ROR and 95% CI [] anti-PD-1 or anti-PD-L1 vs anti-CTLA-4 monotherapy	ROR and 95% CI [] combination ICIs vs monotherapy	ROR and 95% CI [] ICIs vs full database
	MONO (N:43,960)	COMB (N:4693)					
	MONO-PD1 (N:34,401)	MONO-CTLA4 (N:9559)					
Number of ICSRs by Neuro-ADR subgroup							
Neuromuscular junction dysfunction	197 (0.57%)	14 (0.15%)	17 (0.36%)	4380 (0.03%)	3.9 [2.3–6.8]	0.8 [0.5–1.2]	16.5 [14.5–18.9]
Non-infectious encephalitis and/or myelitis	186 (0.54%)	21 (0.22%)	43 (0.92%)	7460 (0.05%)	2.5 [1.6–3.9]	2 [1.4–2.7]	10.4 [9.2–11.8]
Guillain-Barre syndrome	64 (0.19%)	37 (0.39%)	21 (0.45%)	7962 (0.05%)	0.48 [0.32–0.72]	2 [1.2–3.1]	4.7 [3.9–5.6]
Non-infectious meningitis	36 (0.10%)	20 (0.21%)	16 (0.34%)	6986 (0.04%)	0.5 [0.29–0.86]	2.7 [1.5–4.7]	3.1 [2.5–3.9]

Caractéristiques cliniques des des N-ir-AES dans la pratique clinique - analyse VigiBase 2008 - 2018

Total number	72
Drugs	
<i>Monotherapy with Anti PD-1/PD-L1</i>	36 (50.00)
- Nivolumab	23 (63.89)
- Pembrolizumab	9 (25.00)
- Atezolizumab	4 (11.11)
- Durvalumab	0 (0)
- Avelumab	0 (0)
<i>Monotherapy with Anti CTLA-4</i>	20 (27.78)
- Ipilimumab	20 (100)
<i>Combination therapy</i>	16 (22.22)
- Nivolumab + Ipilimumab	16 (100)
- Pembrolizumab + Ipilimumab	0 (0)
- Tremelimumab + Durvalumab	0 (0)

Time to irAE onset, days:	
Median, [IQR]	68 [27-134]
[min-max]	[8-400]
Data available	23 (31.51)
Death	6 (8.33)
Concurrent neurologic symptoms/syndromes	
Myasthenia gravis	0 (0)
Encephalitis/myelitis	5 (6.94)
Cerebral vasculitis	1 (1.39)

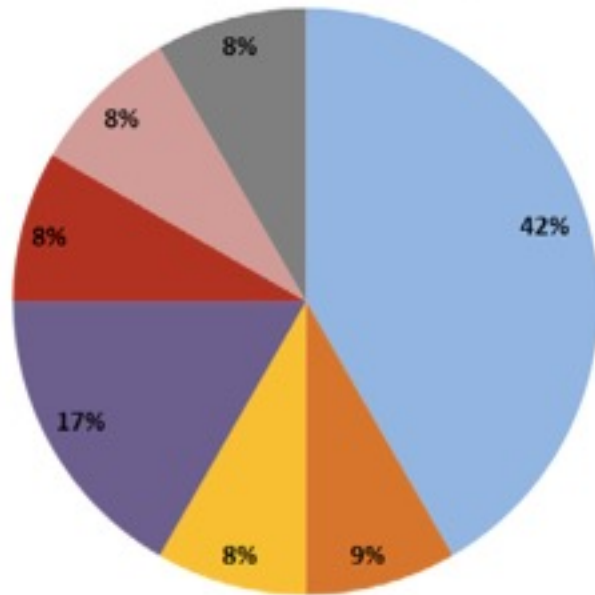


Incidence des N-ir-AES dans la pratique clinique Massachusetts General Hospital 2011 – 2017

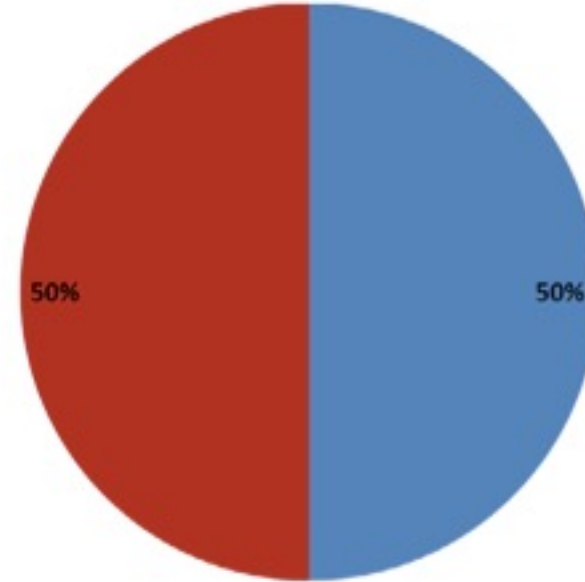
grade 3-4 N-irAEs = **1.5%** (28/1834 pts)

A

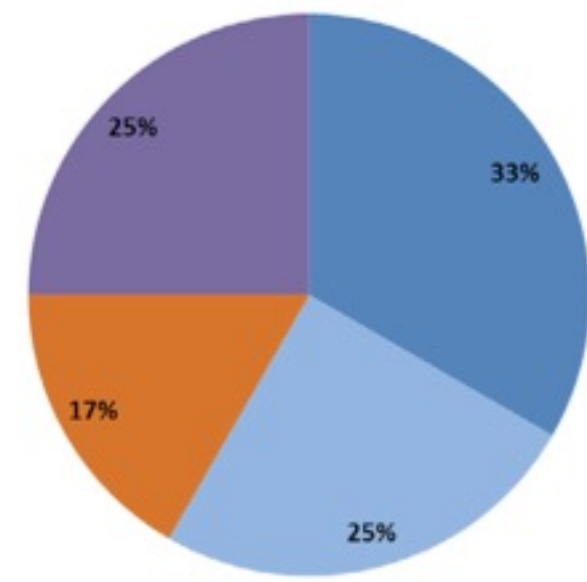
PD1 and CTLA4 combination (n=12)



CTLA4 (n=4)



PD1/PDL1 (n=12)



- Neuropathy
- Myositis
- Myasthenia
- Myositis + Myasthenia
- CNS irAEs + Neuropathy
- CNS irAEs + Myositis/Myasthenia
- Neuropathy + Myositis/Myasthenia

- CNS irAEs
- CNS irAEs + Neuropathy

- CNS irAEs
- Myositis
- Neuropathy
- Myositis + Myasthenia

Cas clinique

Madame D, 31 ans

- Melanoma SSM du membre inferieur droit
(Breslow 3,1 mm, ulcéré, Clark IV, BRAF V600E)
 - Progression ganglionnaire inguinale + apparition de 2 nodules intermusculaires cuisse droite
- ➔ Ipilimumab + Nivolumab

Cas clinique

Madame D, 31 ans

Ipi – Nivo
C1

Service de
Neurologie

J0

J1

J4

J18

J23

J24

Asthénie grade 2

Fièvre (39°C)

CPK = 1763
ASAT = 89
ALAT = 52

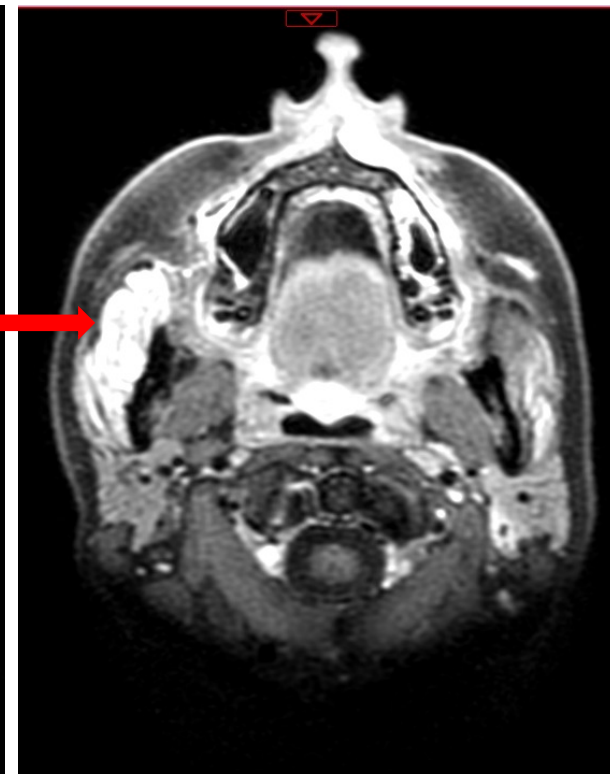
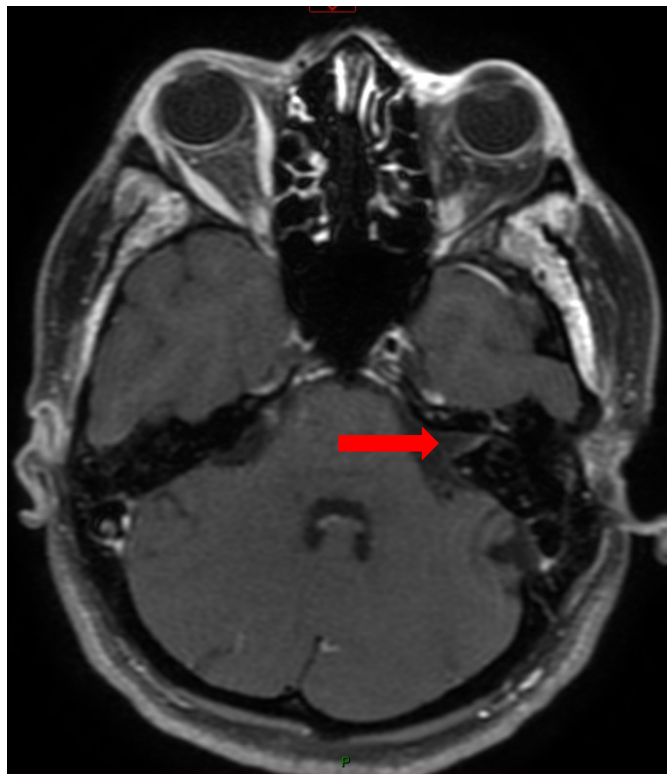
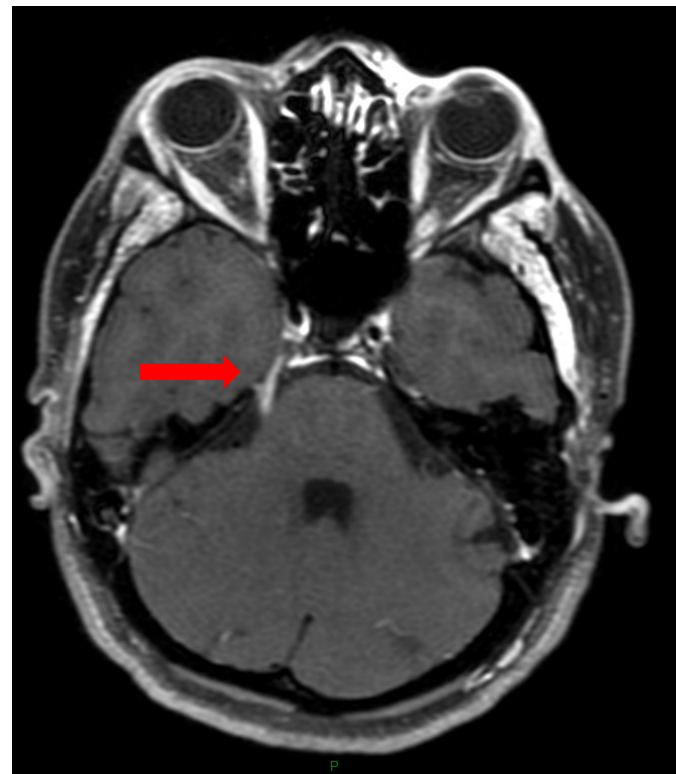
TSH = 0.06
T3 = 5.6
T4 = 35.0

PFP gauche
Hypoacousie gauche
Hypoesthésie hémiface droite
(V.I et V.II)
Hypoesthésie jambe gauche

Hypoesthésie intermittente des territoires V.I et V.II droits
Œdème unilatéral de l'hémiface gauche fluctuant
Hypoesthésie et sensation de faiblesse du MIG
Courbatures musculaires diffuses

Cas clinique

Madame D, 31 ans



Cas clinique

Madame D, 31 ans

ENMG : présence de 2 blocs de conduction (SPE et SPI droit), atteinte radiculaire C5 bilatérale, pas de syndrome myogène.

EMG compatible avec une polyradiculonévrite débutante.

LCR : 8 éléments ; protéinorachie = 0,53 g/L.

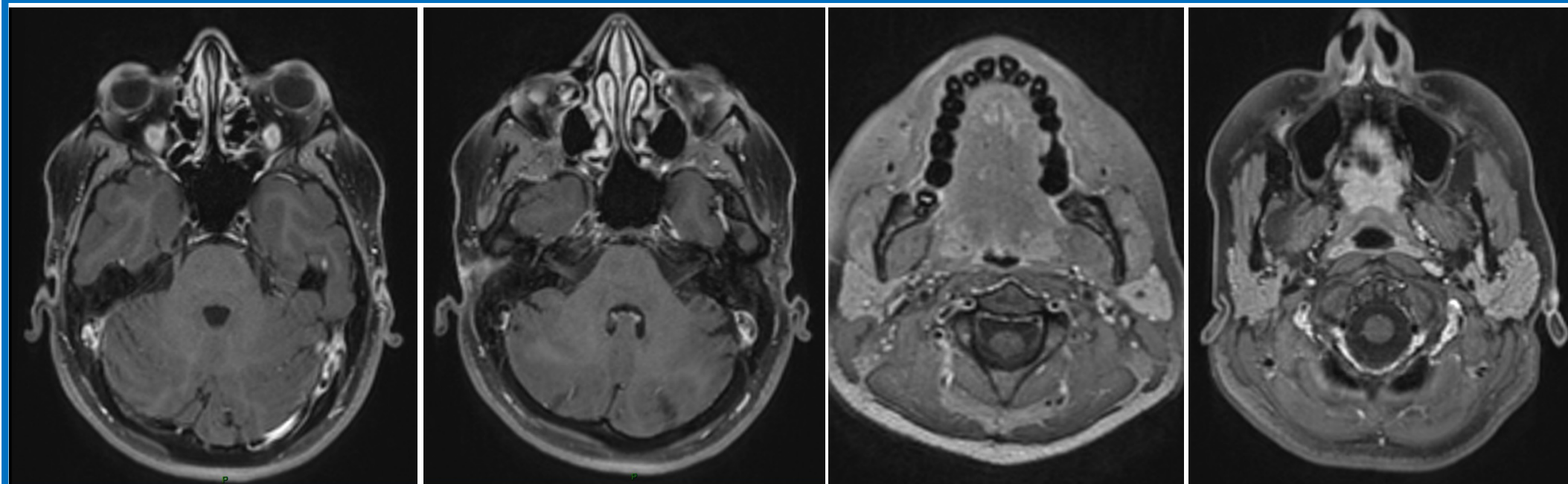
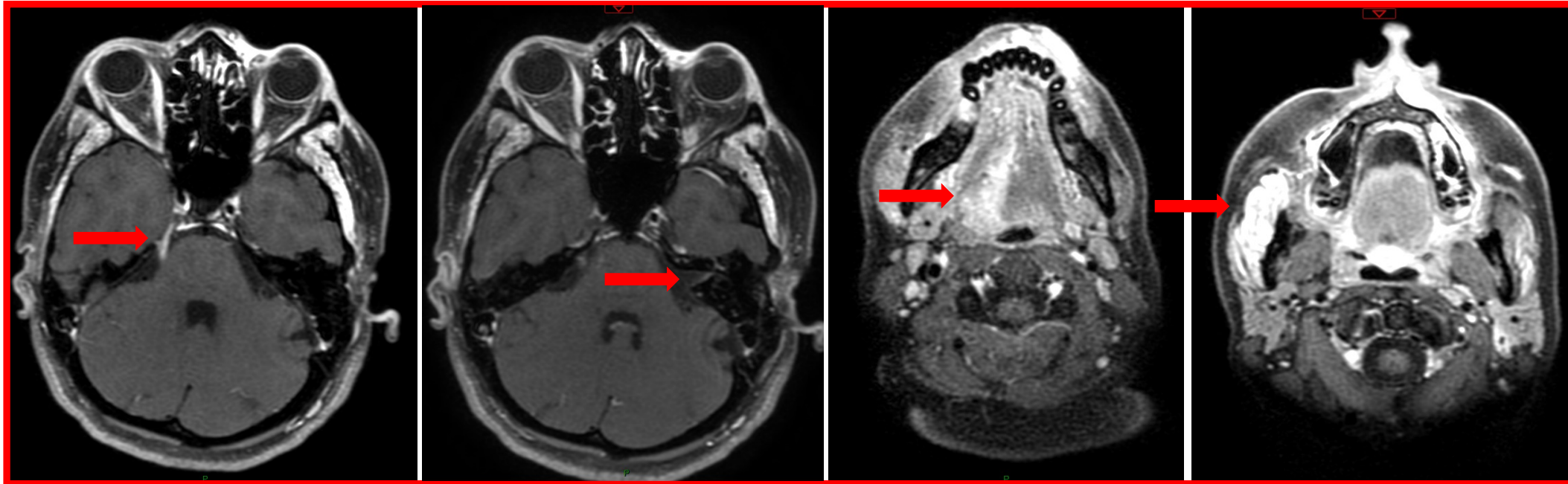
Reste négatif (en particulier, virus, Lyme, anapath, Ac anti-neuronaux)

→ Diagnostique : méningo-radiculite immuno-médiée (+ thyroïdite) = irAEs

→ introduction d'une corticothérapie 1 mg/Kg

→ Evolution favorable : A M1 persistance uniquement de dysesthésies dans le territoire V1 gauche et de douleurs neuropathiques dans les 2 membres inférieurs

Cas clinique (Madame D, 31 ans)



**1 mois après
le début de la
corticothérapie**

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique

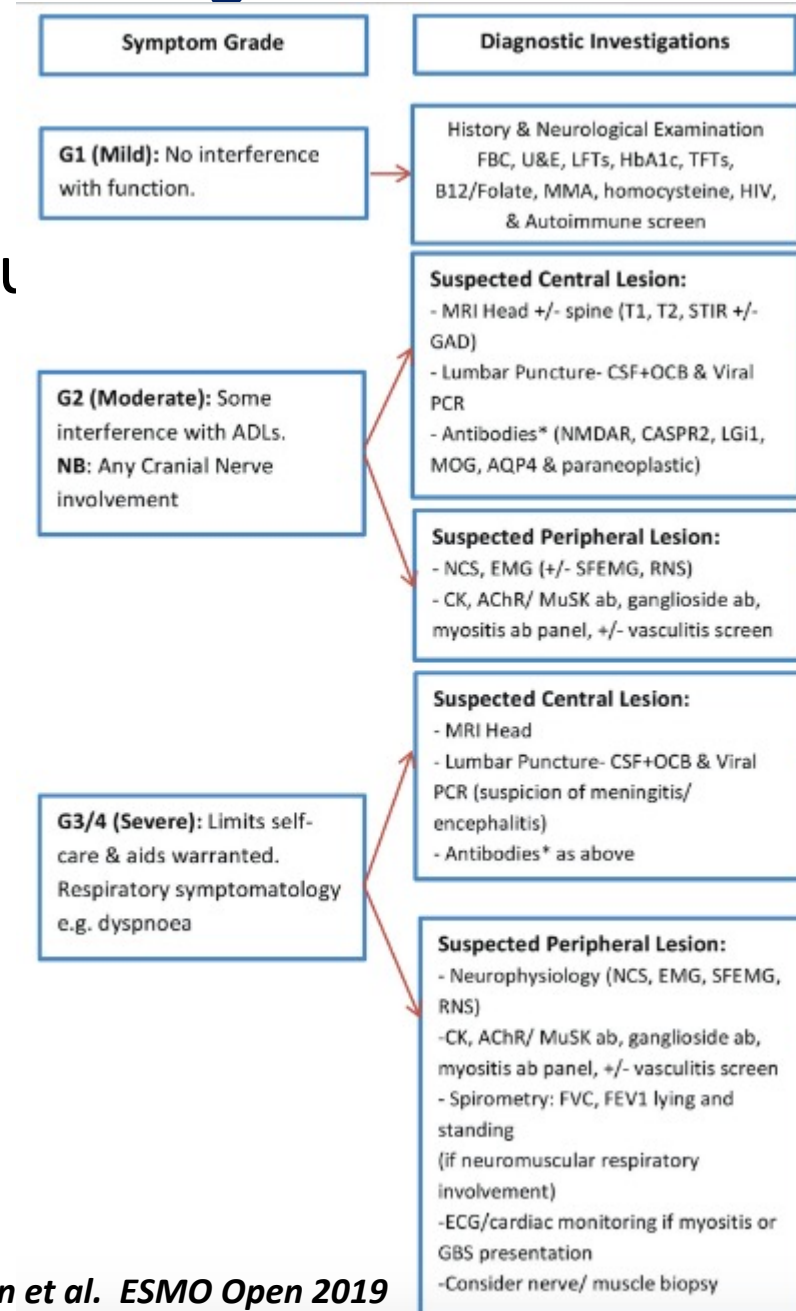
1. Diagnostic
2. Lien avec les ICIs ?
3. Traitement
4. Durée du traitement
5. Reintroduction des ICIs possible ?

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique

1. Diagnostic → comme pour toutes pathologies neurologiques (examen clinique + IRM, ENMG, PL, ...)
2. Lien avec les ICIs ?
3. Traitement
4. Durée du traitement
5. Reintroduction des ICIs possible ?

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique

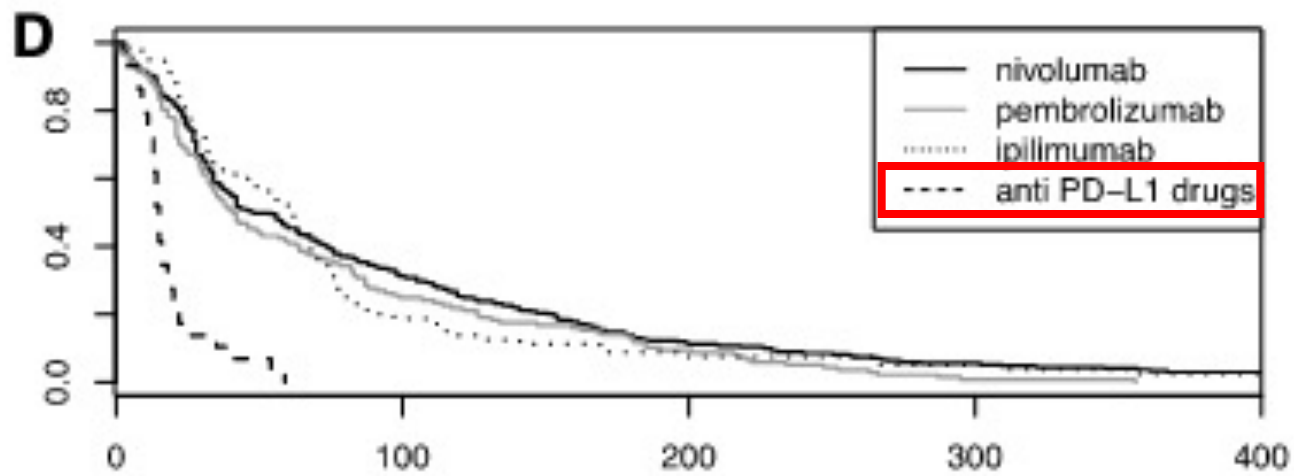
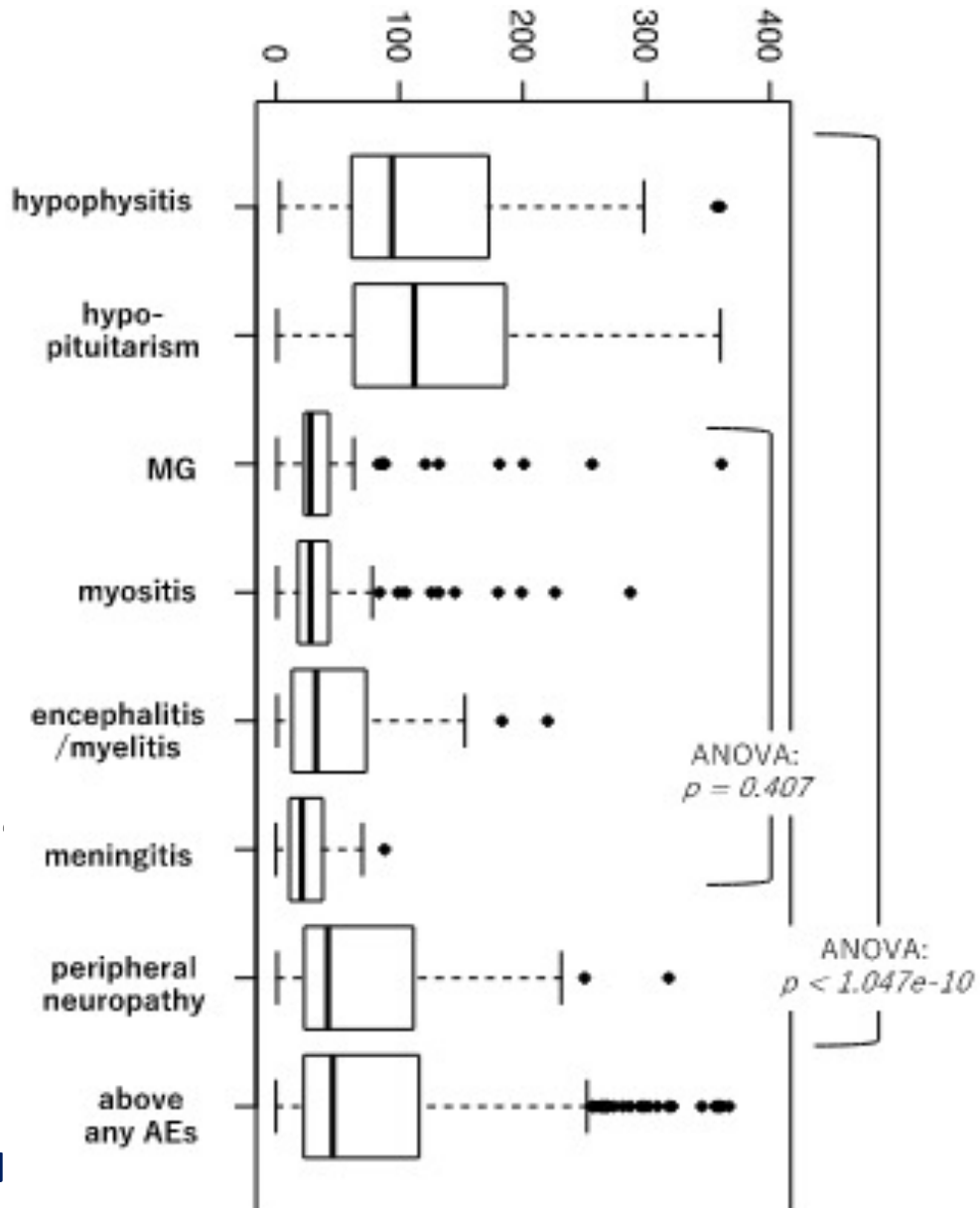
1. Diagnostic → comme pour toutes pathologies neu (examen clinique + IRM, ENMG, PL, ...)
2. Lien avec les ICIs ?
3. Traitement
4. Durée du traitement
5. Reintroduction des ICIs possible ?



Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique

1. Diagnostic
2. Lien avec les ICIs ? → diagnostic différentiel (tumoral, infectieux, paranéoplasique, ...), timing
3. Traitement
4. Durée du traitement
5. Reintroduction des ICIs possible ?

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique



le ?

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la prat

1. Diagnostic
2. Lien avec les ICIs ?
3. Traitement
4. Durée du traitement
5. Reintroduction des ICIs possible ?

Symptom Grade	Diagnostic Investigations	Management
G1 (Mild): No interference with function.	History & Neurological Examination FBC, U&E, LFTs, HbA1c, TFTs, B12/Folate, MMA, homocysteine, HIV, & Autoimmune screen	Low Threshold to hold ICPI & monitor symptoms for progression
G2 (Moderate): Some interference with ADLs. NB: Any Cranial Nerve involvement	Suspected Central Lesion: - MRI Head +/- spine (T1, T2, STIR +/- GAD) - Lumbar Puncture- CSF+OCB & Viral PCR - Antibodies* (NMDAR, CASPR2, LGI1, MOG, AQP4 & paraneoplastic)	- Withhold ICPI - Initial Observation OR 0.5-1mg/kg Prednisolone - Specialist neurology input - Empiric Antibacterial & Antivirals (Meningitis/Encephalitis)
	Suspected Peripheral Lesion: - NCS, EMG (+/- SFEMG, RNS) - CK, AChR/ MuSK ab, ganglioside ab, myositis ab panel, +/- vasculitis screen	- Withhold ICPI - Initial Observation OR 0.5-1mg/kg Prednisolone - Specialist neurology input
G3/4 (Severe): Limits self-care & aids warranted. Respiratory symptomatology e.g. dyspnoea	Suspected Central Lesion: - MRI Head - Lumbar Puncture- CSF+OCB & Viral PCR (suspicion of meningitis/ encephalitis) - Antibodies* as above	- Admit Patient - Permanently discontinue ICPI - IV Methylprednisolone 2mg/kg - Specialist Neurology Input - Empiric Antibacterial & Antivirals (CSF lymphocytosis or pyrexia)
	Suspected Peripheral Lesion: - Neurophysiology (NCS, EMG, SFEMG, RNS) - CK, AChR/ MuSK ab, ganglioside ab, myositis ab panel, +/- vasculitis screen - Spirometry: FVC, FEV1 lying and standing (if neuromuscular respiratory involvement) - ECG/cardiac monitoring if myositis or GBS presentation - Consider nerve/ muscle biopsy	- Admit patient and consider need for ICU admission - Permanently discontinue ICPI & - IV Methylprednisolone 2mg/kg - Specialist Neurology Input - IVIG/ Plasmapheresis

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique

1. Diagnostic
2. Lien avec les ICIs ?
3. Traitement
4. Durée du traitement
5. Reintroduction des ICIs possible ?

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique

1. Diagnostic
2. Lien avec les ICIs ?
3. Traitement
4. **Durée du traitement → pas de consensus**
5. Reintroduction des ICIs possible ?

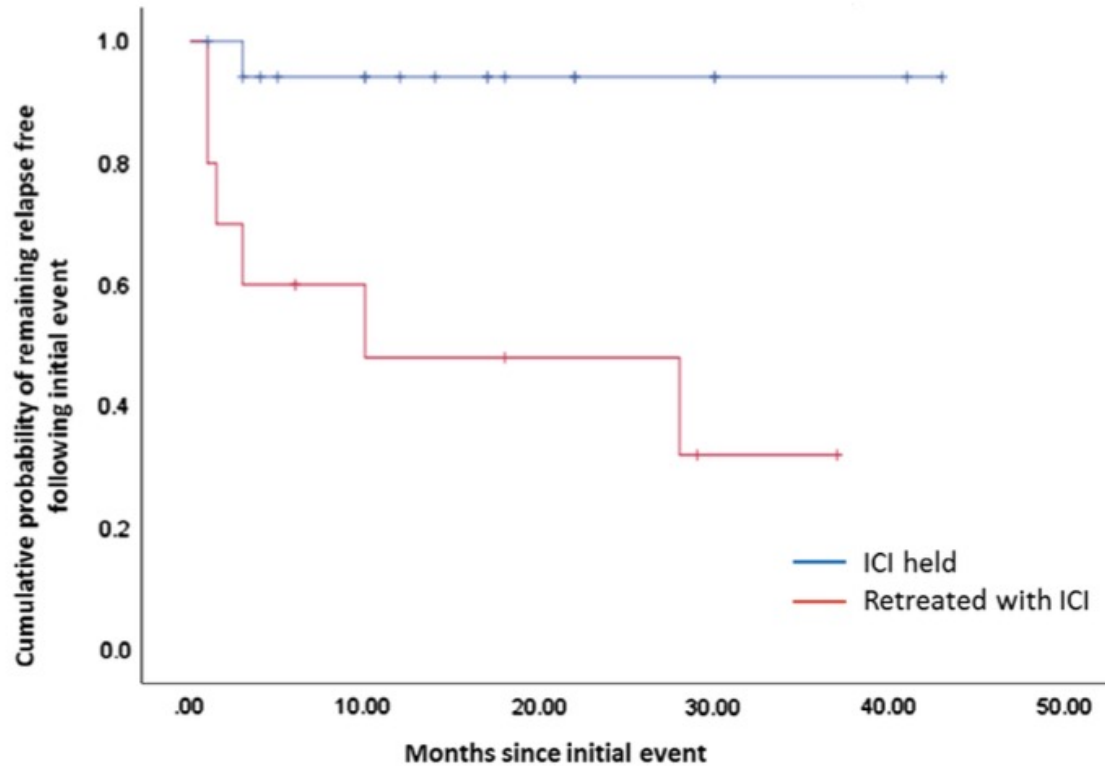
Selon réponse clinique :

- Si évolution favorable → réduction progressive des corticoïdes sur 4-6 semaines
- Si récurrence N-irAE → re-augmenter la dose de corticoïdes et prolonger la durée totale - - - éventuellement ajouter un immunosuppresseur (mycophenolate mofetil, rituximab...)
- Si association avec irAEs non neurologiques → corticothérapie souvent plus prolongée et évaluation d'autres traitements (infiximab)

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique

1. Diagnostic
2. Lien avec les ICIs ?
3. Traitement
4. Durée du traitement
5. Reintroduction des ICIs possible ? → à discuter cas par cas

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique



**10 patients with grade 2-4 N-irAE
ICI rechallange**

«Three of the 5 patients who relapsed within 6 months of the initial irAE-N either did not receive immunosuppressive therapy for management of the initial event (n = 2) or received a short course of oral prednisone (less than 2 weeks)»

5. Reintroduction des ICIs possible ? → à discuter cas par cas

Les questions des oncologues pour les neurologues dans la pratique clinique

Série de 7 patients avec ir meningitis

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Delay of resumption of ICI after meningitis (days)	373	54	24	118	4 (No ICI discontinuation)	126	19
ICI regimen at the rechallenge	Ipilimumab 1 mg/kg +nivolumab 3 mg/kg	Ipilimumab 1 mg/kg +nivolumab 3 mg/kg	Spartalizumab 400 mg	Nivolumab 3 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg	Spartalizumab 400 mg +ribociclib 600 mg/day	Nivolumab 3 mg/kg
Steroid treatment at the time of ICI resumption*	0.5 mg/kg/day	0	0	0	0	0	0
Meningitis recurrence	No	No	No	No	No	No	No
Other irAEs occurrence at rechallenge with ICIs	No	No	Interstitial lung disease (grade 3)	No	No	No	No

5. Reintroduction des ICIs possible ? → à discuter cas par cas



JOURNÉE des JEUNES NEUROLOGUES
et de la RECHERCHE CLINIQUE

Le 28 janvier 2022
9h à 17h30



Organisée par



Merci pour votre attention

J2N - 28 Janvier 2022



stefania.cuzzubbo@aphp.fr