

FACE À L'IMMUNOTHÉRAPIE, IL N'Y A PAS QUE LE MÉLANOME QUI VACILLE !

Gaël GALLI^{1,2}, Pierre-Antoine LIMOUZIN⁴, Juliette PROLA¹, Victor HEMAR¹, Didier BRONNIMANN¹, Claire RIVOISY¹, Anne CONTIS¹, Hélène CHAUSSADE¹, Nahema ISSA¹, Fanny DUVAL⁴, Cécile CONTIN-BORDES⁶, Emilie GERARD⁵, Fabrice BONNET^{1,3}

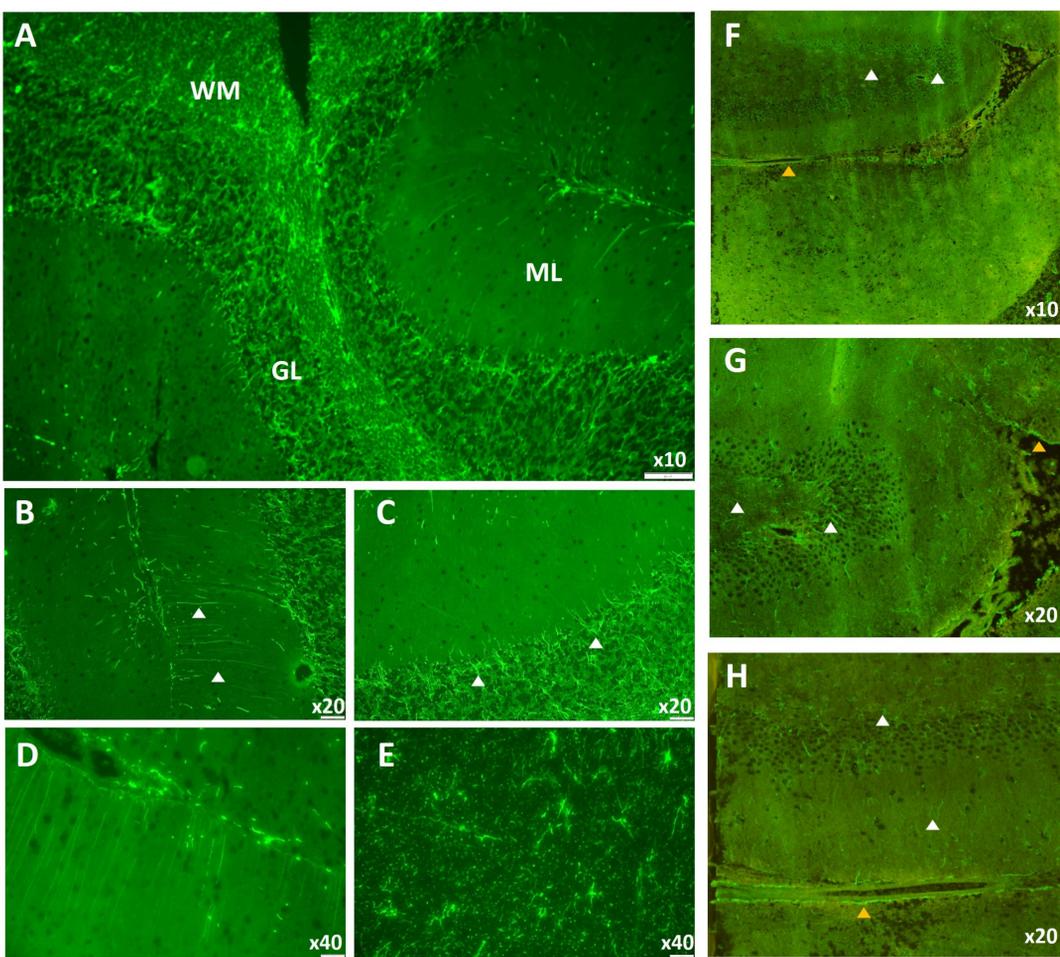
- 1. Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses, CHU de Bordeaux, Hôpital Saint André, Bordeaux, France.
- 2. Univ. Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, F-33000 Bordeaux, France.
- 3. Univ. Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health, U1219, F-33000 Bordeaux, France.
- 4. Service de Neurologie, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France.
- 5. Service de Dermatologie, CHU de Bordeaux, Hôpital Saint André, Bordeaux, France.
- 6. Service d'Immunologie, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France.

Introduction

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge oncologique, en particulier celle des patients atteints de mélanome métastatique. La levée des systèmes inhibiteurs du système immunitaire est toutefois responsable d'effets indésirables immunomédiés (1 à 5% d'effets indésirables sévères rapportés dans les essais pivots (1)), au premier rang desquels la colite immunoinduite ou l'hypophysite. Les effets indésirables neurologiques immunomédiés, bien que plus rares, sont responsables d'une morbidité importante, en particulier les méningo-encéphalites, qui sont rarement associées au développement d'auto-anticorps spécifiques des encéphalites auto-immunes.

Observation

Une patiente de 48 ans était traitée par pembrolizumab en thérapie néoadjuvante d'un mélanome avec extension ganglionnaire inguinale droite. Après la 4^{ème} cure, elle développait un syndrome cérébelleux avec des tremblements d'action fins des extrémités prédominants aux membres supérieurs, des vertiges non positionnels, une dysmétrie à l'épreuve doigt-nez majorée à gauche, une ataxie ainsi qu'une diplopie. La ponction lombaire mettait en évidence une protéinorachie à 0.78 g/l avec méningite lymphocytaire aseptique (45 éléments, 96% de lymphocytes), une synthèse intrathécale et une lymphocytose méningée constituée de lymphocytes T CD4⁺, T CD8⁺ et B polytypiques. L'IRM cérébrale était normale mais la TEP cérébrale, effectuée à distance, montrait un hypométabolisme cérébelleux compatible avec une cérébellite et le fond d'œil une papillite bilatérale. La recherche d'anti-onconeuronaux dans le LCR révélait un anti-GFAP, confirmant le diagnostic d'astrocytopathie auto-immune à anti-GFAP à tropisme cérébelleux (2).



La figure 1 illustre les caractéristiques de l'immunofluorescence indirecte (IFI) anti-GFAP du LCR du patient sur cervelet de singe (A-E) et hippocampe de rat (F-H). Sur le cervelet de singe, les corps des astrocytes sont visibles dans la substance blanche et la couche granulaire, tandis qu'un marquage radial spécifique de Bergmann est observé dans la couche moléculaire. Sur l'hippocampe de rat, la pie-mère ainsi que les corps des astrocytes sont marqués. Les tests par Cell Based Assay (CBA) réalisés au centre de référence de Lyon ont confirmé la présence d'IgG anti-GFAP positives.

L'arrêt de l'immunothérapie, une corticothérapie forte dose et 3 cures d'immunoglobulines polyvalentes à dose immunomodulatrice (2g/kg/cure) permettaient la régression des symptômes cliniques et la disparition de la méningite et une diminution de la synthèse intrathécale à la ponction lombaire de contrôle (figure 2), avec une patiente en rémission oncologique et neurologique complète à un an.

Plus récemment, nous avons identifié une 2^{ème} patiente de 85 ans avec astrocytopathie auto-immune à anti-GFAP post anti-PD1 se présentant par un syndrome parkinsonien asymétrique, un œdème papillaire bilatéral et une pan-myélite inflammatoire (Figure 3), également améliorée par la corticothérapie et les immunoglobulines polyvalentes.

Figure 1. Immunofluorescence du marquage GFAP du LCR du patient sur cervelet de singe (A à E) et hippocampe de rat (F à H), au moment du diagnostic. WM : substance blanche, GL : couche granulaire, ML : couche moléculaire. B, flèches montrant le motif radial de Bergmann sur la ML. C, flèches indiquant les corps des astrocytes. F-H, flèche orange montrant le marquage de la pie-mère et flèche blanche les corps des astrocytes.

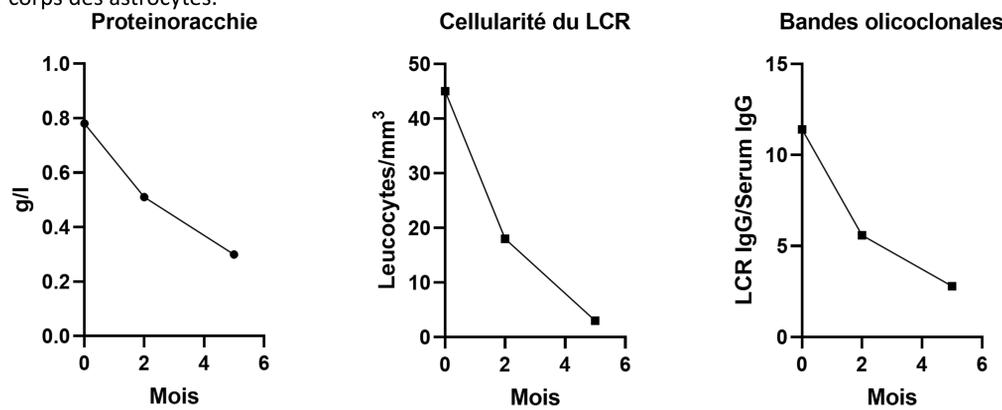


Figure 2. Réponse au traitement. Evolution de la protéinorachie, de la cellularité du LCR et des bandes oligoclonales entre 0 et 5 mois de traitement par corticothérapie et immunoglobulines.



Figure 3. Myélite à anti-GFAP post-traitement par immunothérapie. IRM en coupe sagittale, séquence T2 Dixon.

Conclusion

De nombreux autoanticorps ont été décrits ces dernières années comme responsables d'encéphalites auto-immunes. Les anti-GFAP, anticorps de description récente (2), sont responsables de méningo-encéphalites avec atteinte cérébelleuse ou médullaire mais n'ont, jusqu'à présent, que peu été associés aux effets secondaires neurologiques de l'immunothérapie. Nous rapportons ici 2 des premiers cas français d'astrocytopathie avec développement d'anticorps anti-GFAP secondaires à un traitement par immunothérapie. Avec l'extension progressive des indications de l'immunothérapie à des stades de plus en plus précoces notamment dans le mélanome, la reconnaissance précoce des toxicités immunomédiées, notamment neurologiques, est essentielle pour initier rapidement le traitement et ainsi prévenir l'apparition de séquelles.

Références bibliographiques : (1) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372(26):2521-2532 (2) Gravier-Dumonceau A, Ameli R, Rogemond V, Ruiz A, Joubert B, Muñoz-Castrillo S, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity: A French Cohort Study. Neurology. 8 févr 2022;98(6):e653-68.

