

Cas clinico-biologique

Colloque du GEAI 2022

Chloé BOST

CHU de Toulouse, France

Histoire de la maladie

- Patient né en 1951, ayant fait des études d'ingénieur en céramique, débutées en 1970. Il a fréquenté l'école supérieure de céramique puis a passé une thèse en génie civil. Il a travaillé comme professeur en chimie et a effectué des recherches sur les nano-tubes et les nano-fibres, surtout de carbone
- Antécédents :
 - une maladie coéliquaue avec un déficit compensé en vitamine B12 depuis 2007
 - une fibrillation auriculaire réduite traitée par XARELTO 20, BISOPROLOL 2,5 mg
 - une hypoacousie bilatérale depuis 30 ans (surdité de transmission de l'oreille interne)
 - RGO traité par IPP

Présentation clinique

- Mai 2020 (69 ans): **dyspnée en rapport avec un épanchement pleural droit.**
- Scanner : met en évidence un épaissement nodulaire de la grande scissure.
- Juin 2020 : TEP : lésions hypermétaboliques pleurales droites diffuses.
- Pleuroscopie : prolifération épithéliale dont l'aspect morphologique conclut à un **mésothéliome malin biphasique.**

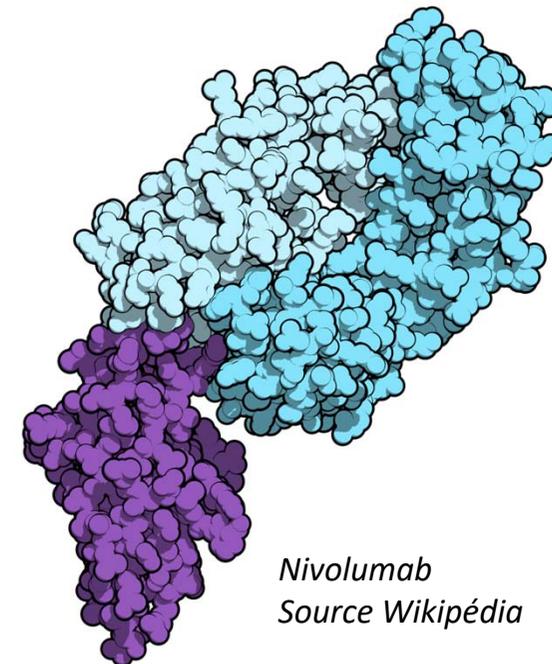
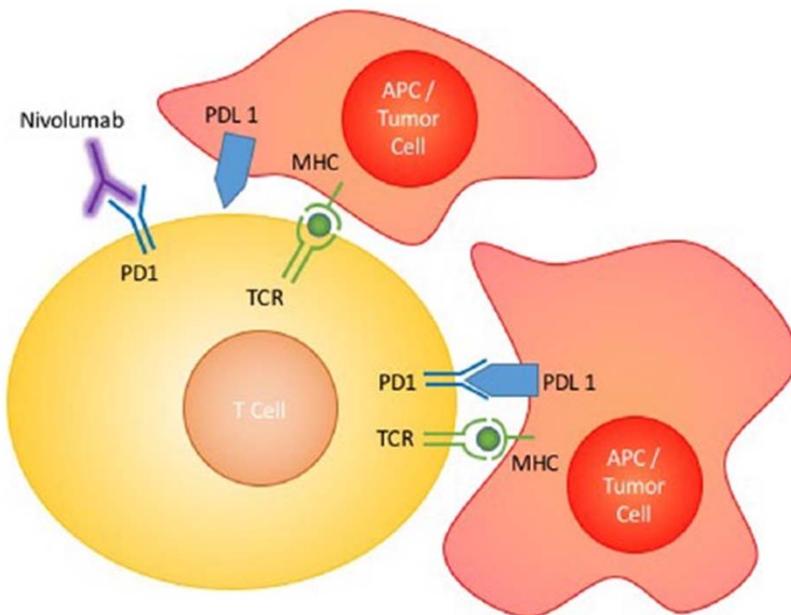


Scanner thoracique, reconstruction a

- 1, Poumon droit. 2, Crosse de l'aorte. 3, Poumon gauche. 4, Masse à base pleurale. 5, Épanchement pleural.

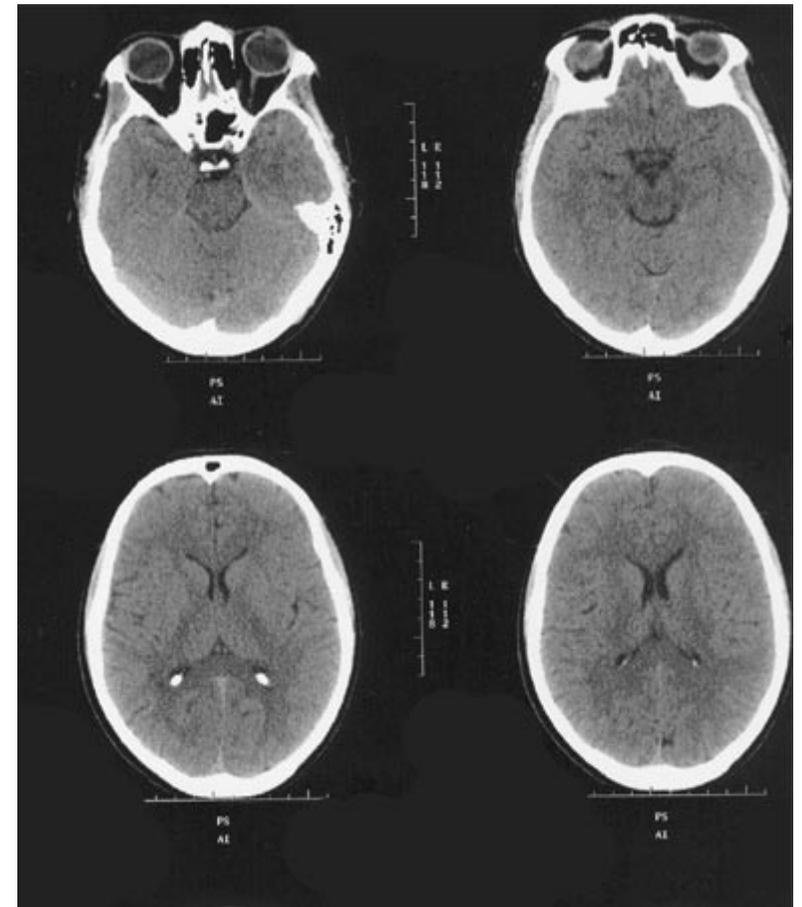
Essai clinique

- Août 2020 il est inclut dans une étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparant CARBOPLATINE - ALIMTA - AVASTIN à la même combinaison associée à une immunothérapie, **l'ATEZOLIZUMAB**.
- Randomisé bras sans immunothérapie
- Décembre 2020 : scanner est en faveur d'une reprise évolutive de son mésothéliome avec une majoration des épaissements pleuraux du côté droit



Nivolumab

- **NIVOLUMAB** tous les 15 jours, 6 injections (débuté en décembre 2020)
- Bonne tolérance, pas d'évolution scanographique – poursuite du TTT
- Juin 2021 : Depuis 1 an, syndrome anxio-dépressif dans les suites de l'annonce du mésothéliome et dans le contexte de pandémie mondiale. Switch traitement : arrêt de la VENLAFAXINE /XANAX -> CYMBALTA / LEXOMIL
- **Fin Juin 2021 : confusion, des troubles de l'équilibre sur un week-end, un tremblement, une voix moins assurée**
- Arrêt du Cymbalta (AD) qui est potentiellement en cause dans la dégradation neurologique
- Scanner cérébral : RAS



Bilan biologique

- Hémogramme : hémoglobine à 12.2 g/dl, 187 G/l de plaquettes, 3.23 G/l leucocytes
- Ionogramme sanguin : absence de trouble hydro-électrolytique, potassium à 3.3 mmol/l, sodium à 138 mmol/l
- Bilan rénal : créatinine à 49 μ mol/l, urée à 4.8 mmol/l, avec un débit de filtration glomérulaire à 105 ml/min,
- Bilan vitaminique : folates sériques à 469 ng/ml
- Bilan thyroïdien : TSH à 1.9 μ UI/ml
- CRP < à 0.6 mg/l

01 Juillet 2021 :

Absence de germes et de cellules malignes sur la ponction lombaire, absence de documentation microbiologique.

Indice de Barrière à 8 (VN <6,5)

Isoélectrofocalisation : profil oligoclonal (3-10 bandes)

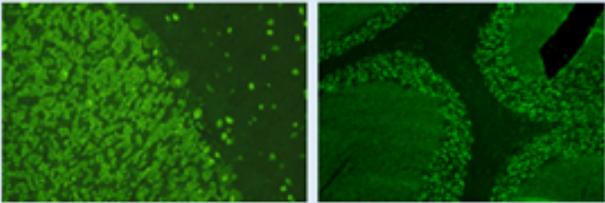
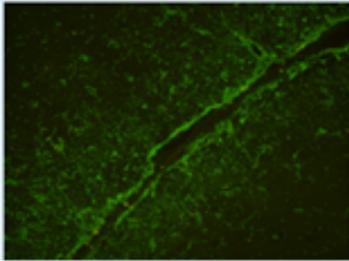
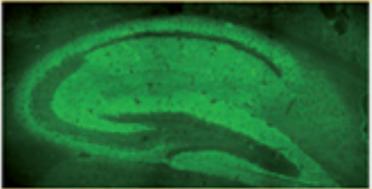
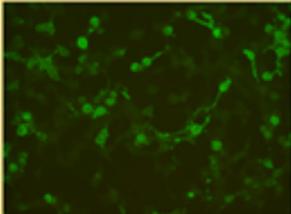
Tout le bilan auto-immun classique est négatif

Anticorps anti neuronaux

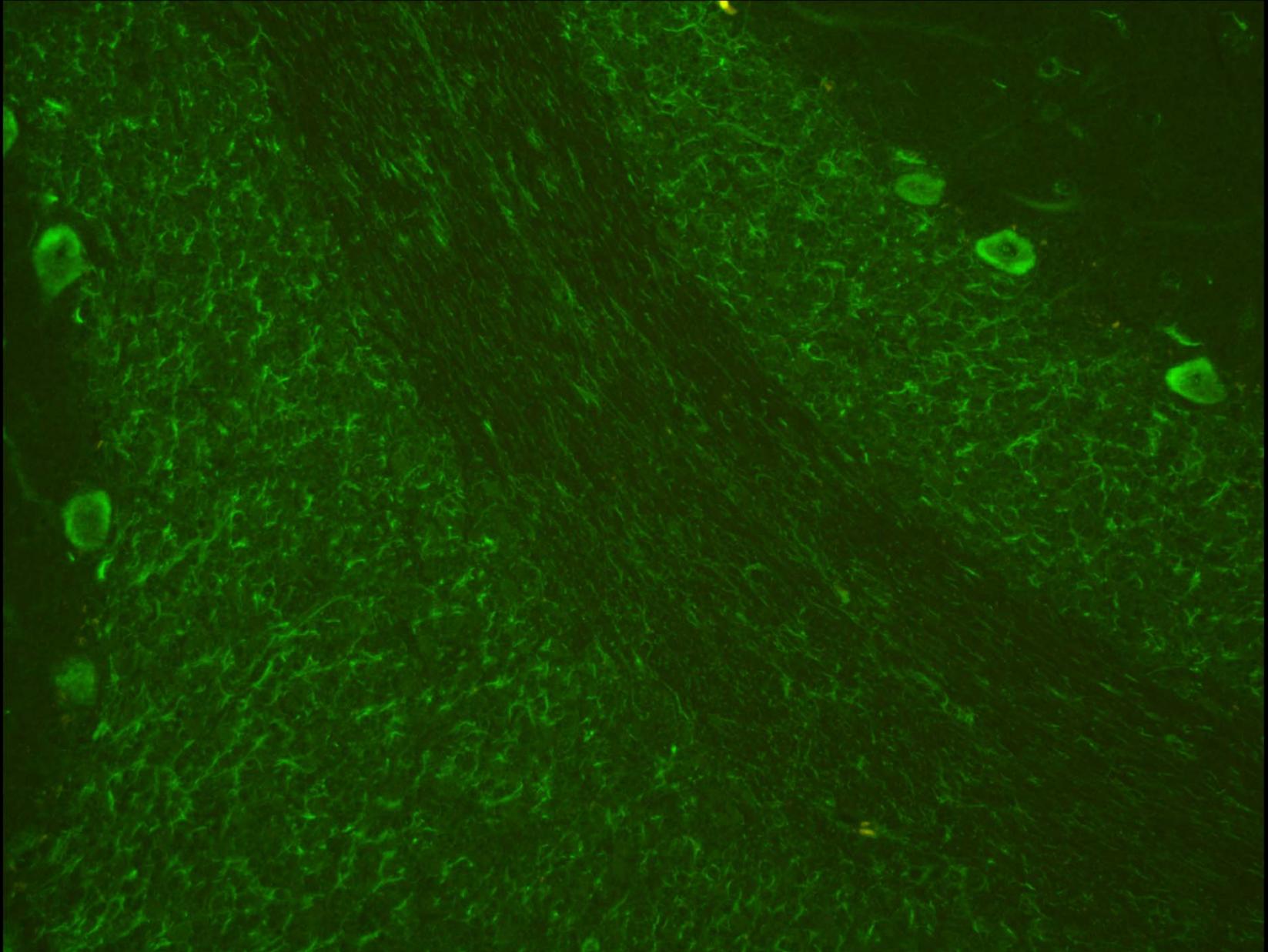
Sur le plan psycho-comportemental : Présence de persévérations verbales, anxiété ++ irritabilité

Sur le plan neurologique : Les réflexes ostéotendineux ne sont pas perçus. Léger syndrome extrapyramidal, une paraplégie complète au niveau des membres inférieurs ainsi qu'une parésie au niveau des membres supérieurs.

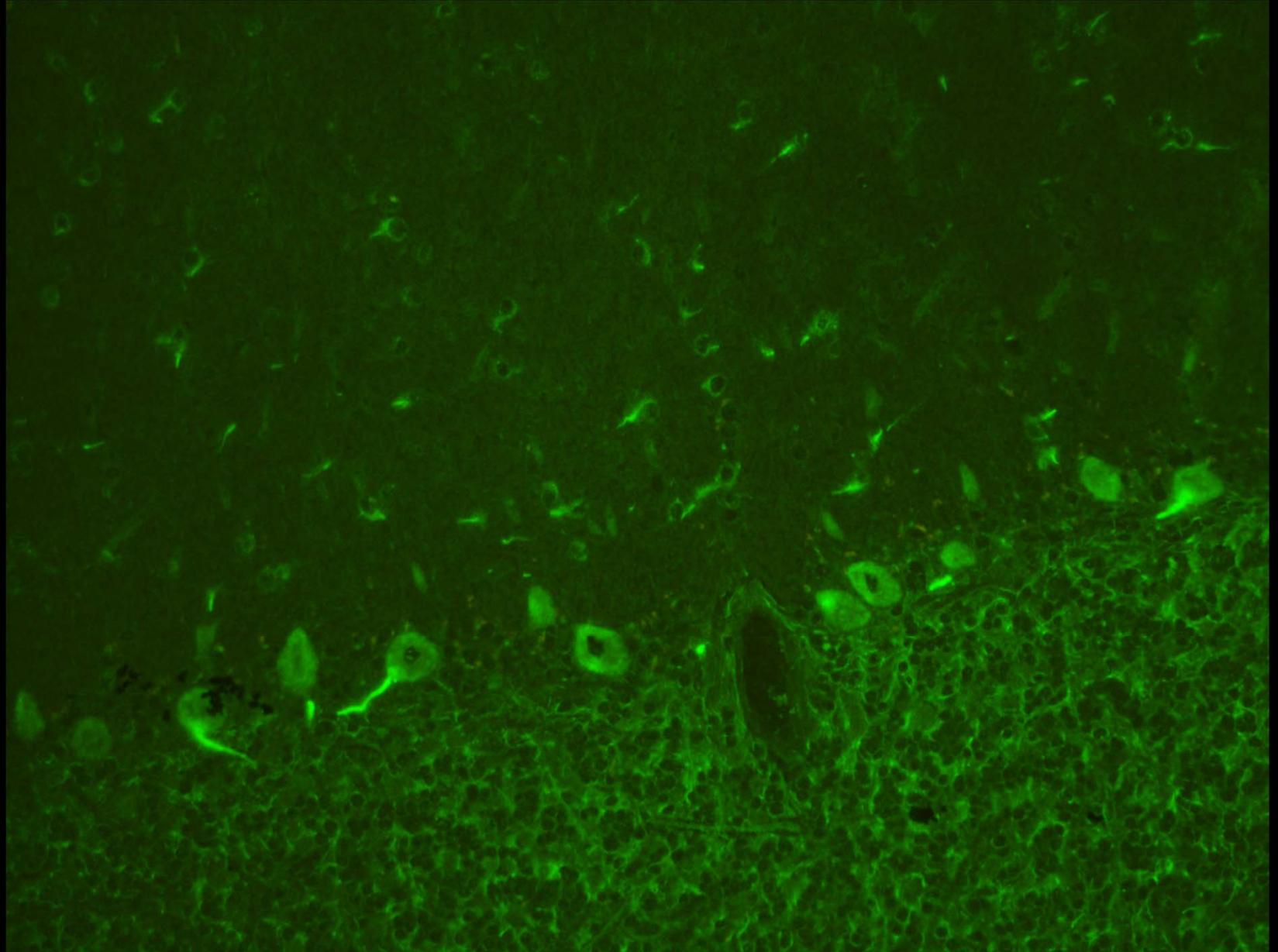
Recherche d'anticorps anti neuronaux

<p>SUSPICION D'ENCÉPHALITE <u>AUTOIMMUNE À AC</u> DIRIGÉS CONTRE DES ANTIGÈNES INTRACELLULAIRES</p> <p>Début aigu ou subaigu Evolution rapide et sévère</p> <p>Contexte paranéoplasique possible Dégénérescence cérébelleuse Encéphalite limbique Neuropathie sensitive sévère subaiguë Dysautonomie Lambert-Eaton Opsoclonus – Myoclonus, ...</p>	<p>SUSPICION DE <u>MENINGOENCEPHALOMYÉLITE À ANTI-GFAP</u></p> <p>Début aigu ou subaigu <u>Méningoencéphalomyélite</u> Œdème papillaire Troubles cognitifs, ...</p>	<p>SUSPICION D'ENCÉPHALITE <u>AUTOIMMUNE À AC</u> DIRIGÉS CONTRE DES ANTIGÈNES MEMBRANAIRES</p> <p>Début aigu ou subaigu Troubles psychiatriques Troubles cognitifs (Mnésiques +++) Epilepsie réfractaire aux traitements habituels, ...</p>
<p>Ac anti-neuronaux intracellulaire dans le sérum = <u>Ac onconeuronaux</u> + formulaire de renseignements cliniques</p>	<p>Ac anti-GFAP dans sérum et LCR + formulaire de renseignements cliniques</p>	<p>Ac anti-neuronaux membranaires dans le LCR et sérum = <u>Ac anti-neuropiles</u> + formulaire de renseignements cliniques</p>
<p>IFI sur coupe de cervelet-cerveau de singe (Tissue Based Assay) (1498 / B40)</p>		<p>IFI sur coupe d'hippocampe de rat (Tissue Based Assay) (1498 / B40)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> <p> Anti-GAD Anti-Zic Anti-Tr (DNER) Anti-SOX1 Anti-Ma2 Anti-Ma1 Anti-Amphiphysine Anti-CV2 Anti-Ri Anti-Yo Anti-Hu (ANNA1) </p> <p>ET Identification par Dot onconeuronaux (G044 / HN300)</p> <p>+ /- ELISA anti-GAD (</p>	  <p>Envoi au centre de référence pour confirmation sur cellules transfectées</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>Identification de cible par IFI sur cellules transfectées (Cell Based Assay) (G157/HN300)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div> Anti-NMDA-R Anti-LGI1 Anti-CASPR2 Anti-AMPA-R Anti-GABA-R Anti-DPPX </div> </div>
<p>Pour autres <u>Ac</u> dépistés en IFI sur coupe de cervelet, cerveau ou hippocampe (anti-AK5, anti-IgION5, anti-mGluR1, ARGHAP26,) : envoi au centre de référence pour identification</p>		

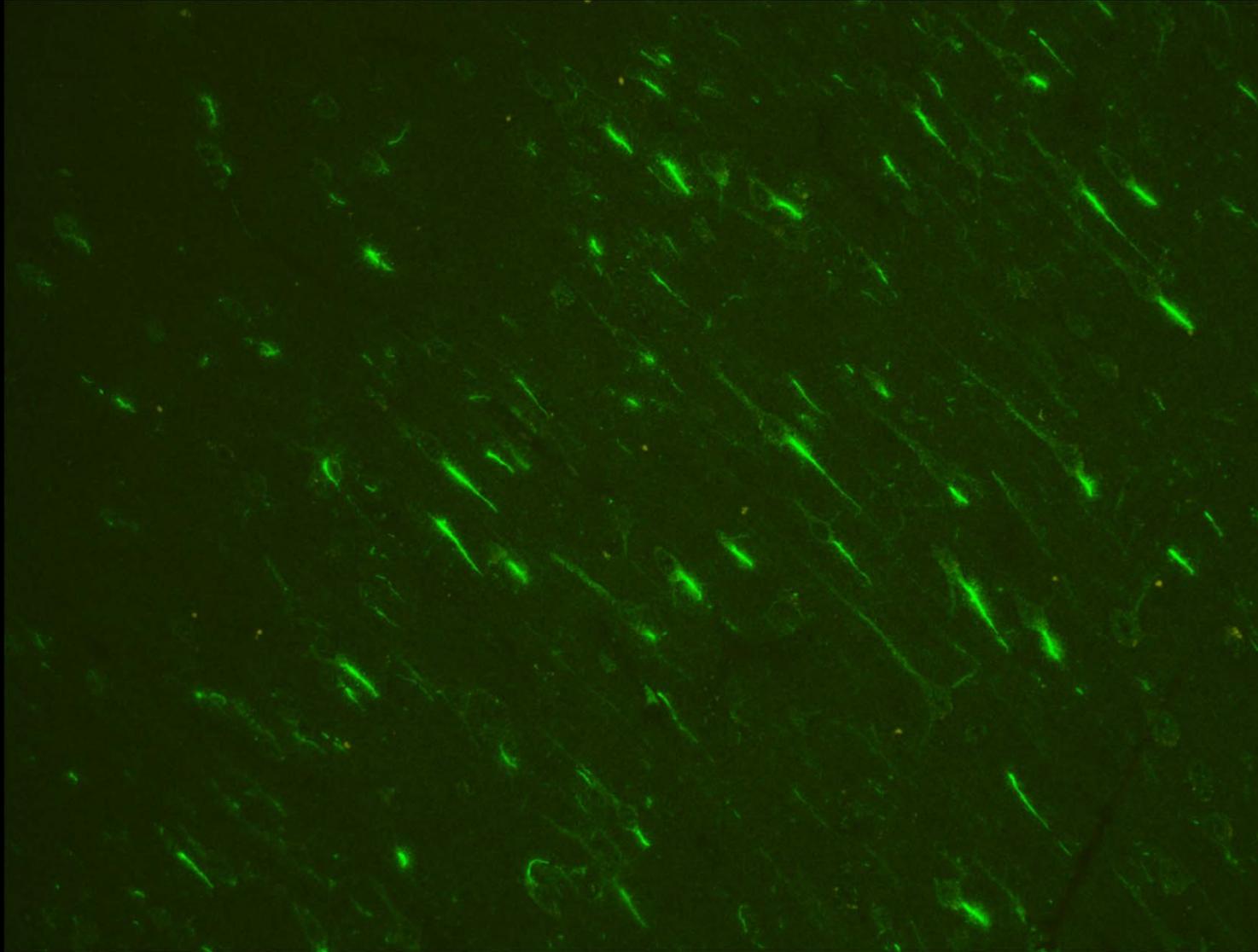
IFI sur coupe de cervelet de singe



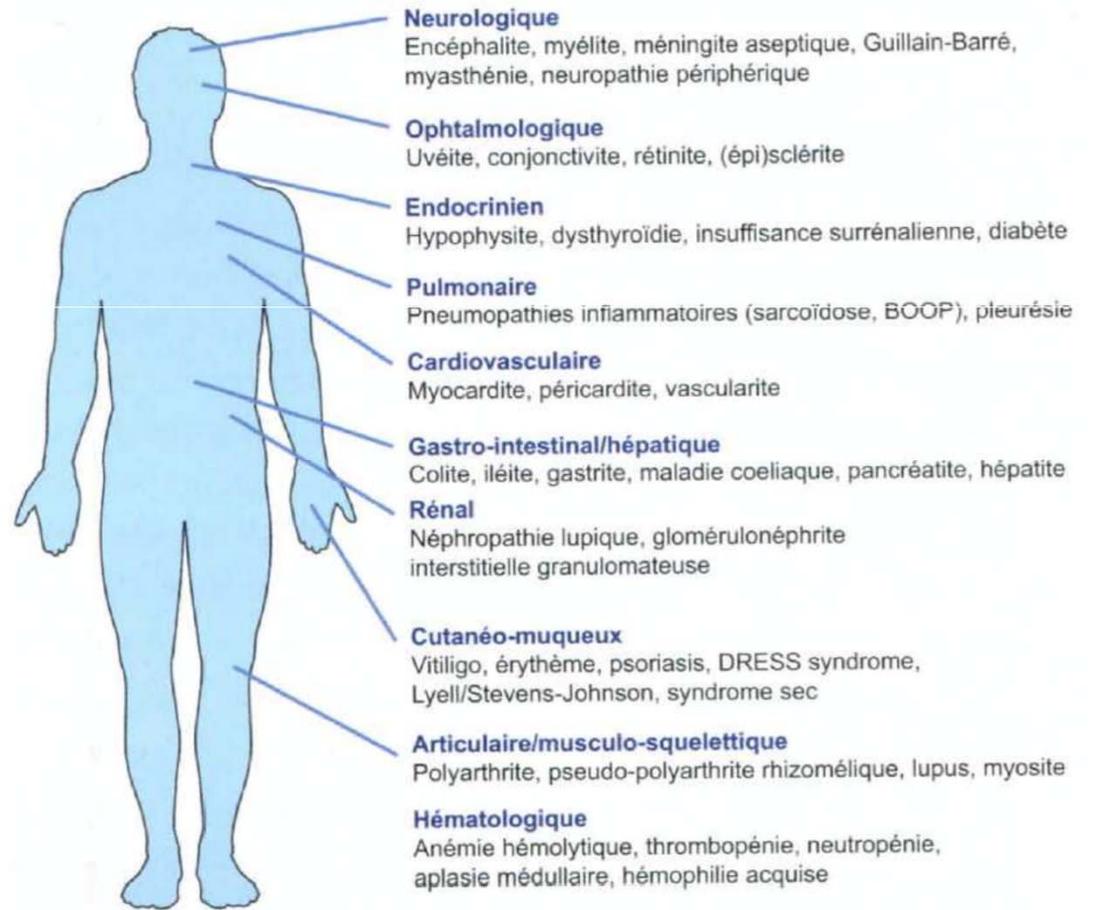
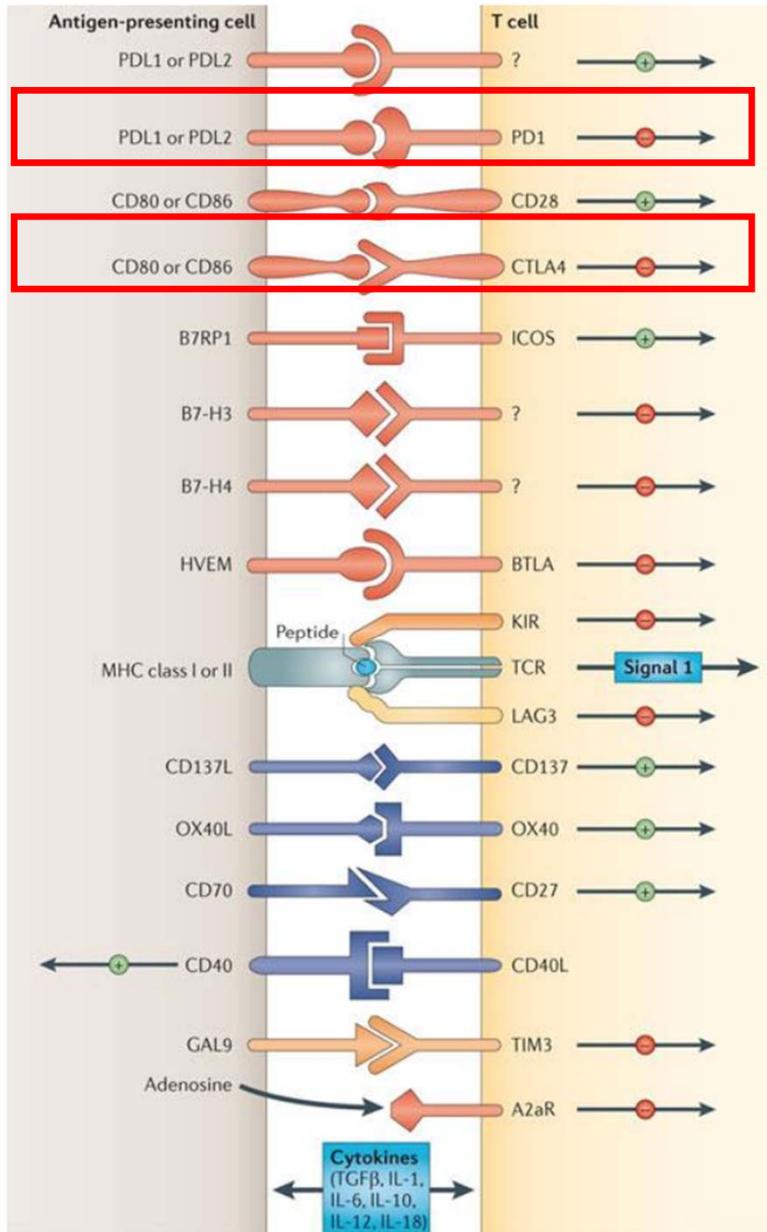
IFI sur coupe de cervelet de singe



IFI sur coupe de cerveau de singe



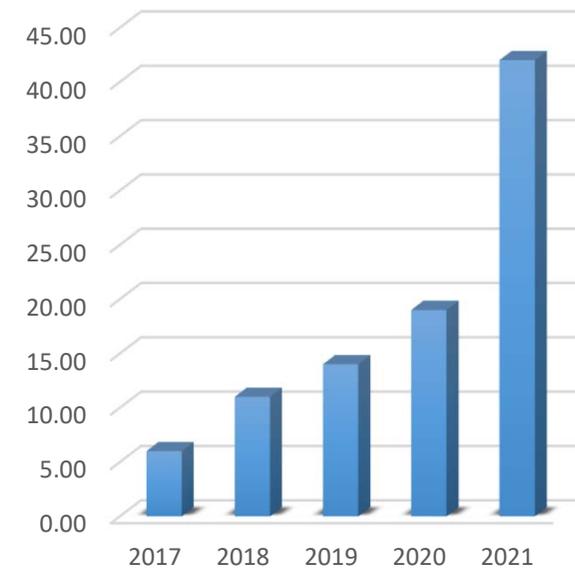
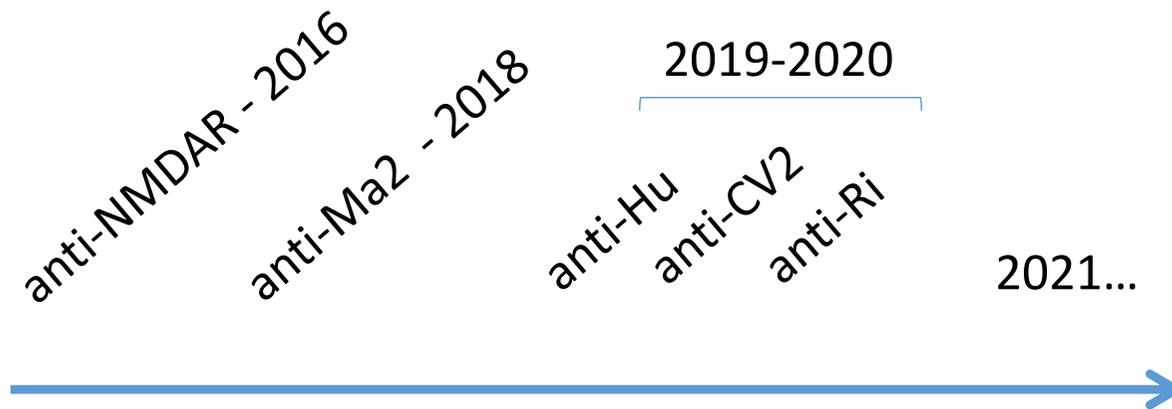
EAI post anti-PD1



PARDOLL DM, The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature Reviews Cancer, Avril 2012

EAI post anti-PD1

- Données de la littérature :
- 90% des neurotoxicités se développent dans les 6 premiers cycles de traitement (voir 4 premiers après changement d'ICI)
- Myasthénie, encéphalite auto-immune, Guillain-Barré ...



Prise en charge

- Cure de corticoïdes puis de TOCILIZUMAB afin de prendre en charge cette encéphalite
- La prise en charge de l'encéphalite n'a pas permis une amélioration
- Le traitement spécifique du mésothéliome est stoppé et l'encéphalite considérée réfractaire, une prise en charge palliative exclusive est donc actée.
- Décédé le 17/02/2022 après arrêt des traitements, une antalgie par PCA de morphine associé à une anxiolyse



Merci de votre attention !