

# 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 épaississement 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.**

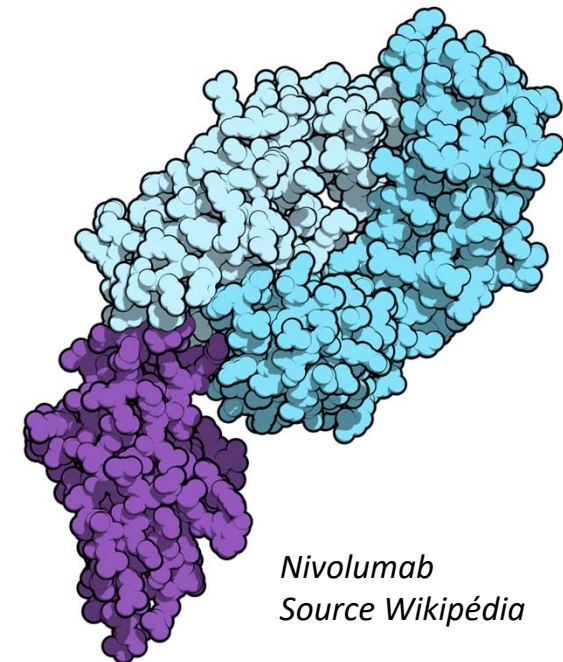
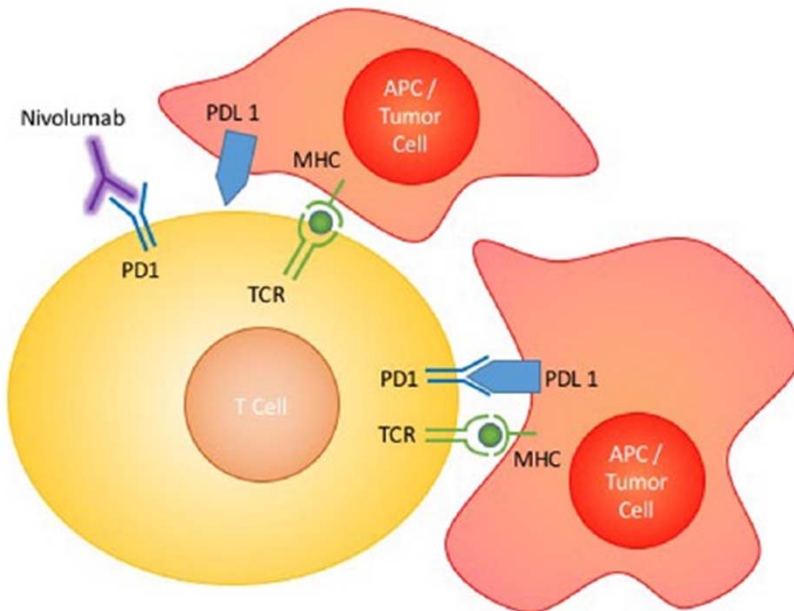


## Scanner thoracique, reconstruction a

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

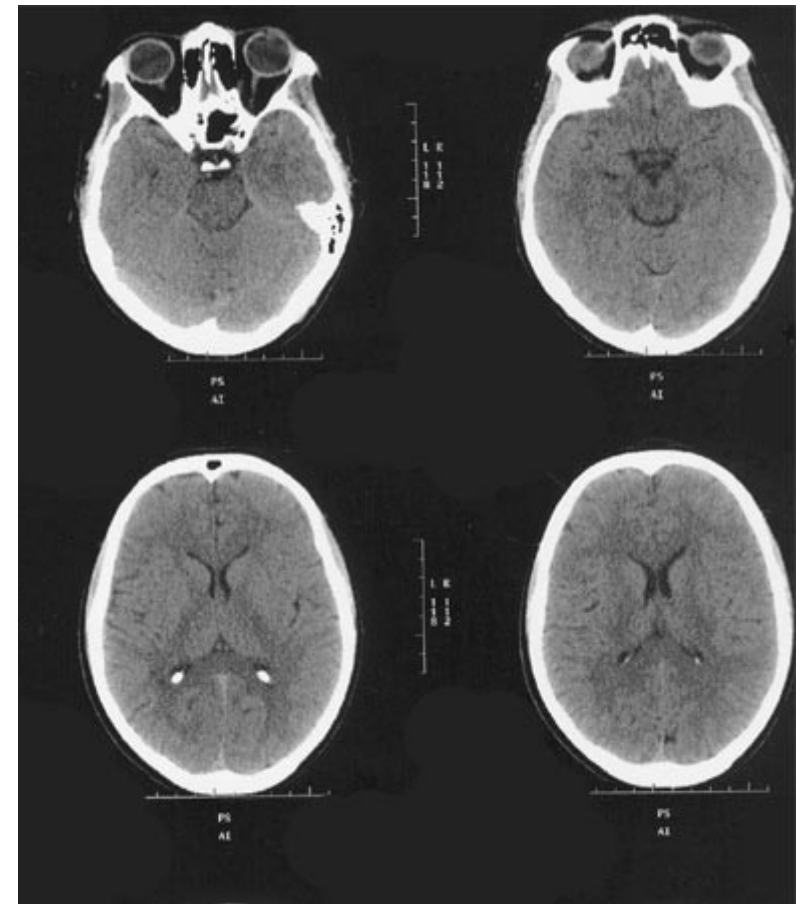
# Essai clinique

- 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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)

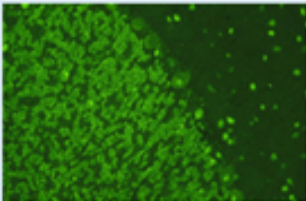
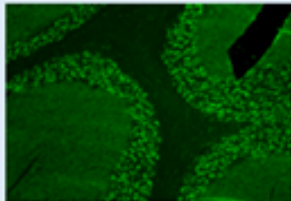
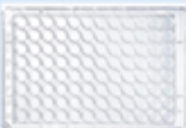
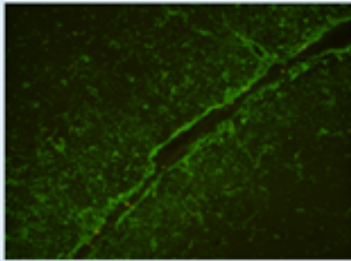

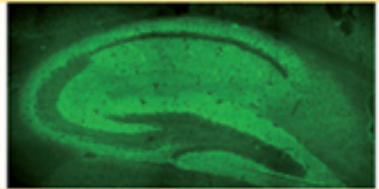
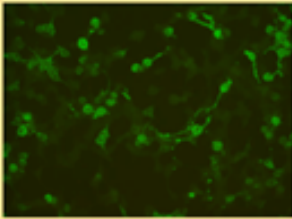
Tout le bilan auto-immun classique est négatif

# Anticorps anti neuronaux

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

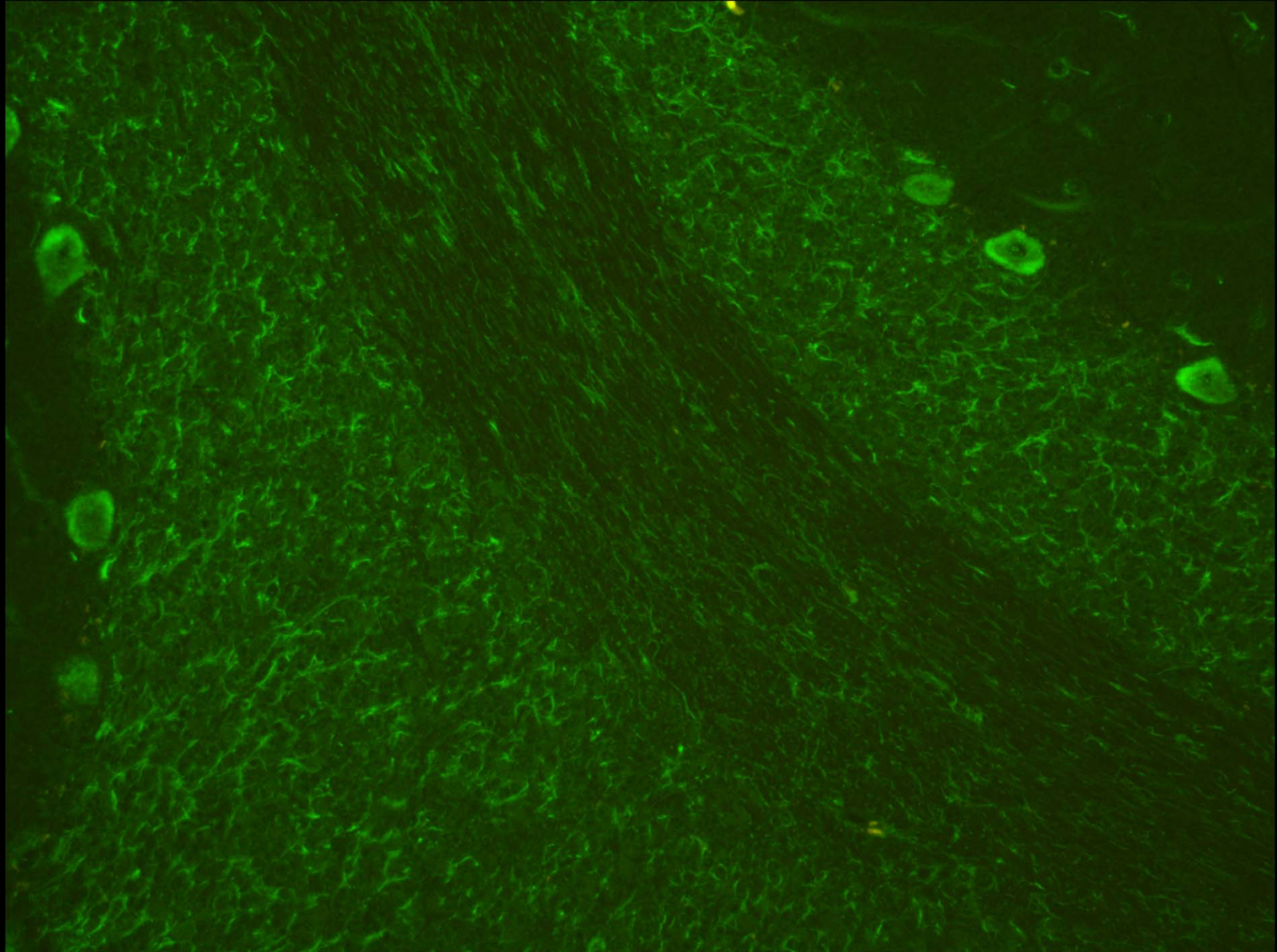
**Sur le plan neurologique** : Les réflexes ostéotendineux ne sont pas perçus. Léger syndrome extrapyramidal, une paraplégie complète au niveau des membres inférieurs ainsi qu'une parésie au niveau des membres supérieurs.

**Recherche d'anticorps anti neuronaux**

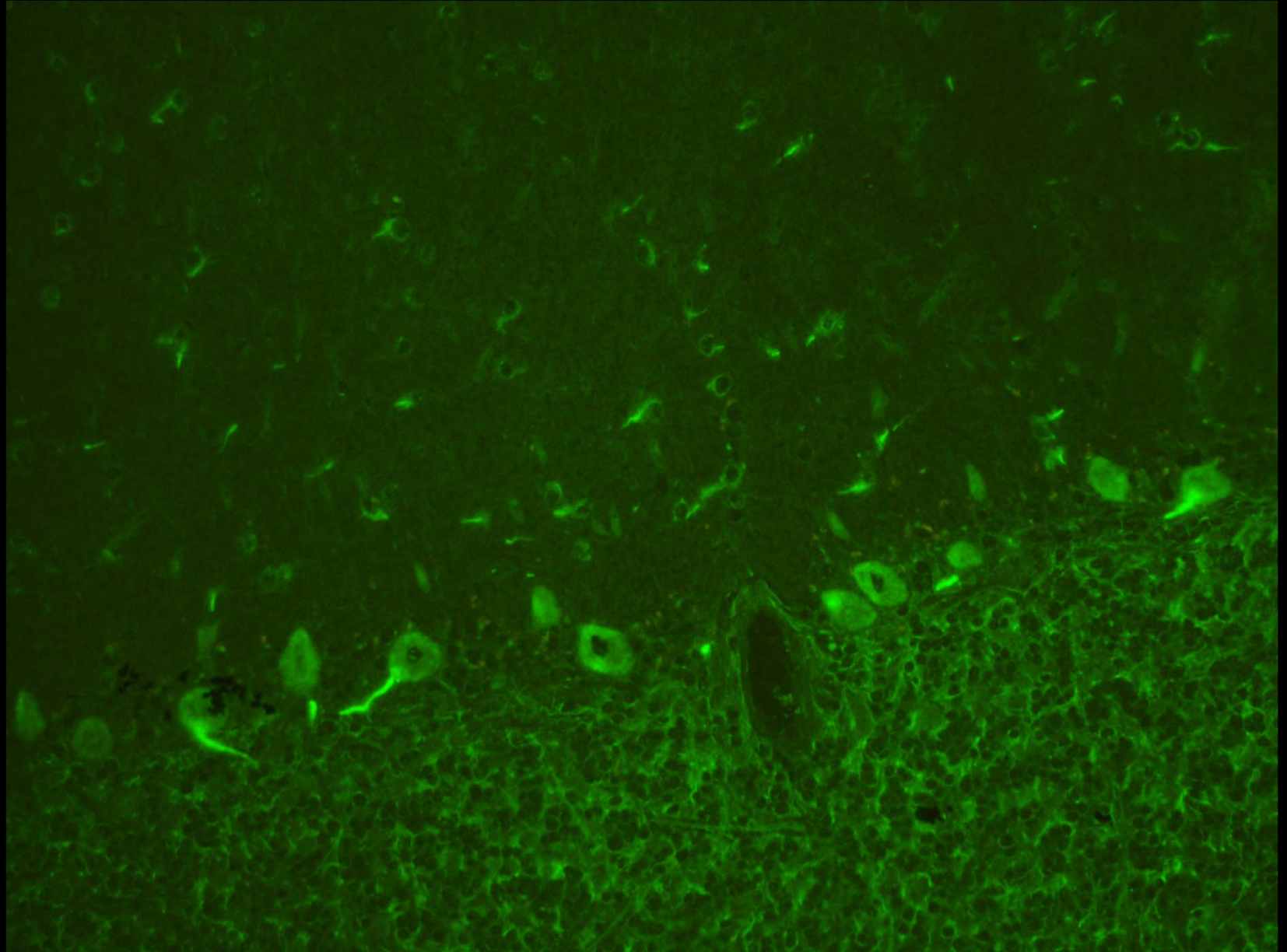
<p><b>SUSPICION D'ENCÉPHALITE <u>AUTOIMMUNE</u> À AC DIRIGÉS CONTRE DES ANTIGÈNES INTRACELLULAIRES</b></p> <p><b>Début aigu ou subaigu</b>  <b>Evolution rapide et sévère</b></p> <p><b>Contexte paranéoplasique possible</b>      Dégénérescence cérébelleuse      Encéphalite limbique      Neuropathie sensitive sévère subaiguë      Dysautonomie      Lambert-Eaton      Opsoclonus – Myoclonus, ...</p>	<p><b>SUSPICION DE <u>MENINGOENCEPHALOMYÉLITE</u> À ANTI-GFAP</b></p> <p><b>Début aigu ou subaigu</b>  <u>Méningoencéphalomyélite</u>      Œdème papillaire      Troubles cognitifs, ...</p>	<p><b>SUSPICION D'ENCÉPHALITE <u>AUTOIMMUNE</u> À AC DIRIGÉS CONTRE DES ANTIGÈNES MEMBRANAIRES</b></p> <p><b>Début aigu ou subaigu</b>      Troubles psychiatriques      Troubles cognitifs (Mnésiques +++)      Epilepsie réfractaire aux traitements habituels, ...</p>
<p><b>Ac anti-neuronaux intracellulaire dans le <b>sérum</b> = Ac onconeuronaux</b>      + formulaire de renseignements cliniques</p>	<p><b>Ac anti-GFAP dans <b>sérum</b> et LCR</b>      + formulaire de renseignements cliniques</p>	<p><b>Ac anti-neuronaux membranaires dans le <b>LCR et sérum</b> = Ac anti-neuropiles</b>      + formulaire de renseignements cliniques</p>
<p><b>IFI sur coupe de cervelet-cerveau de singe (Tissue Based Assay) (1498 / B40)</b></p>		<p><b>IFI sur coupe d'hippocampe de rat (Tissue Based Assay) (1498 / B40)</b></p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="273 826 577 1027">  </div> <div data-bbox="586 826 875 1027">  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div data-bbox="309 1050 560 1412"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-GAD</li> <li>Anti-Zic</li> <li>Anti-Tr (DNER)</li> <li>Anti-SOX1</li> <li>Anti-Ma2</li> <li>Anti-Ma1</li> <li>Anti-Amphiphysine</li> <li>Anti-CV2</li> <li>Anti-Ri</li> <li>Anti-Yo</li> <li>Anti-Hu (ANNA1)</li> </ul> </div> <div data-bbox="604 1109 851 1396"> <p><b>ET Identification par Dot onconeuronaux (G044 / HN300)</b></p> <p><b>+ /- ELISA anti-GAD (</b></p>  </div> </div>	<div style="text-align: center;">       <p><b>Envoi au centre de référence pour confirmation sur cellules transfectées</b></p> </div>	<div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">  </div> <p><b>Identification de cible par IFI sur cellules transfectées (Cell Based Assay) (G157/HN300)</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="1572 1177 1863 1396">  </div> <div data-bbox="1877 1189 2038 1380"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-NMDA-R</li> <li>Anti-LGI1</li> <li>Anti-CASPR2</li> <li>Anti-AMPA-R</li> <li>Anti-GABA-R</li> <li>Anti-DPPX</li> </ul> </div> </div>
<p><b>Pour autres Ac dépistés en IFI sur coupe de cervelet, cerveau ou hippocampe (anti-AK5, anti-IgION5, anti-mGluR1, ARGHAP26, ....) : envoi au centre de référence pour identification</b></p>		



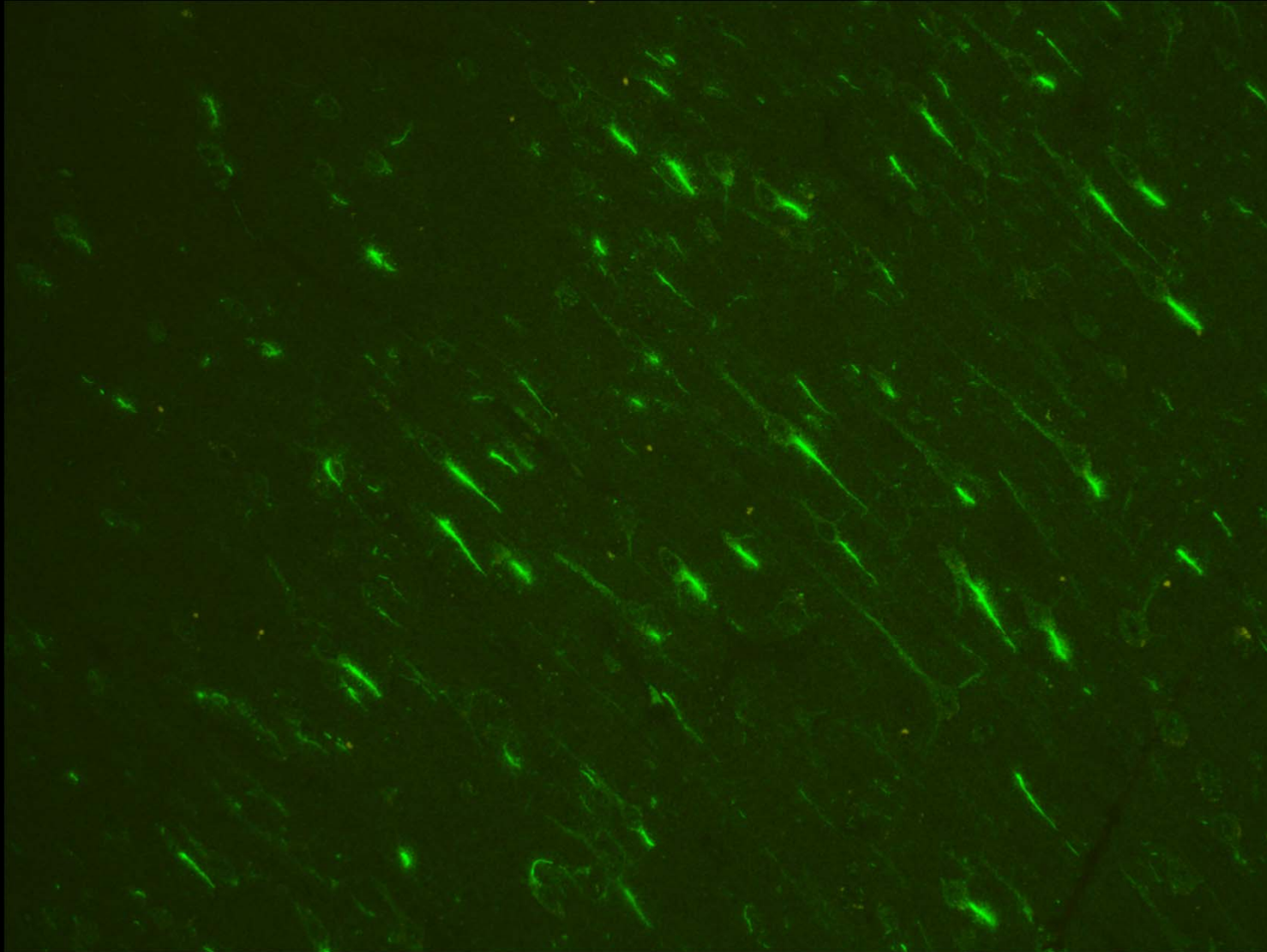
# IFI sur coupe de cervelet de singe



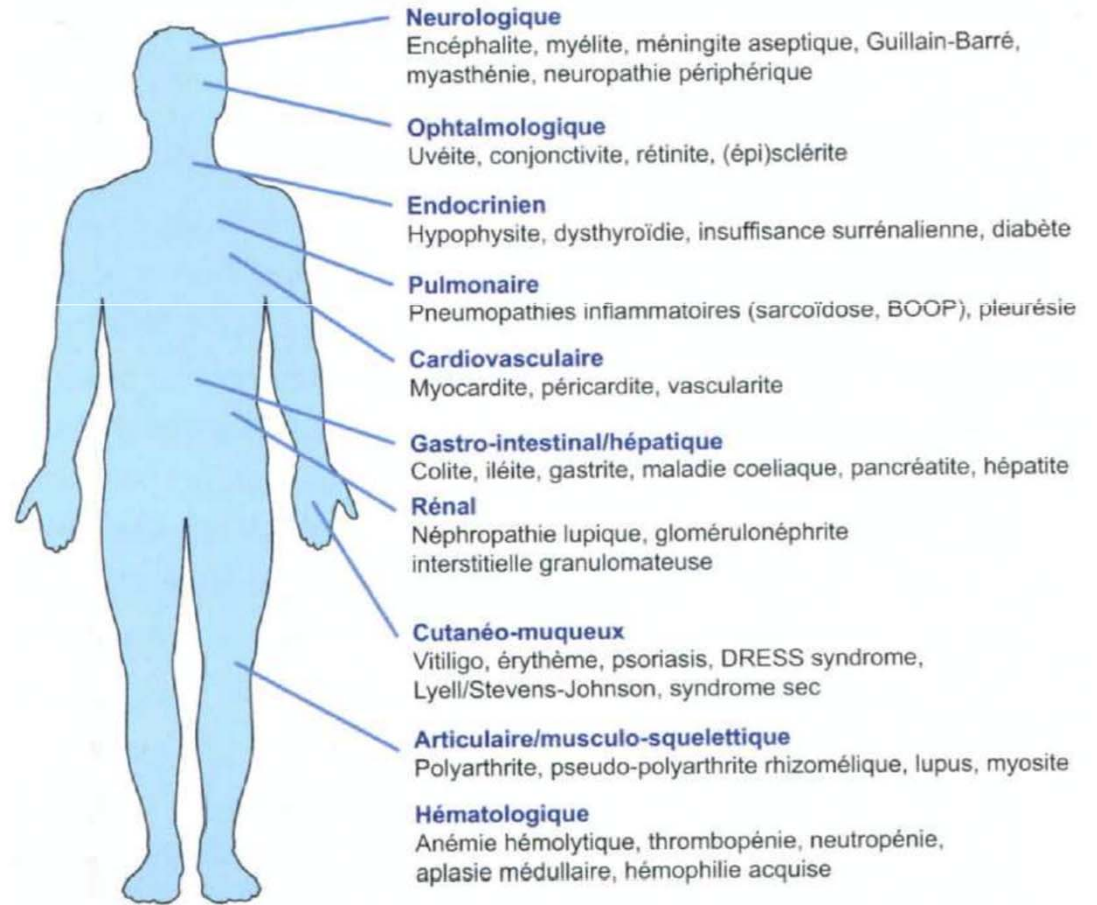
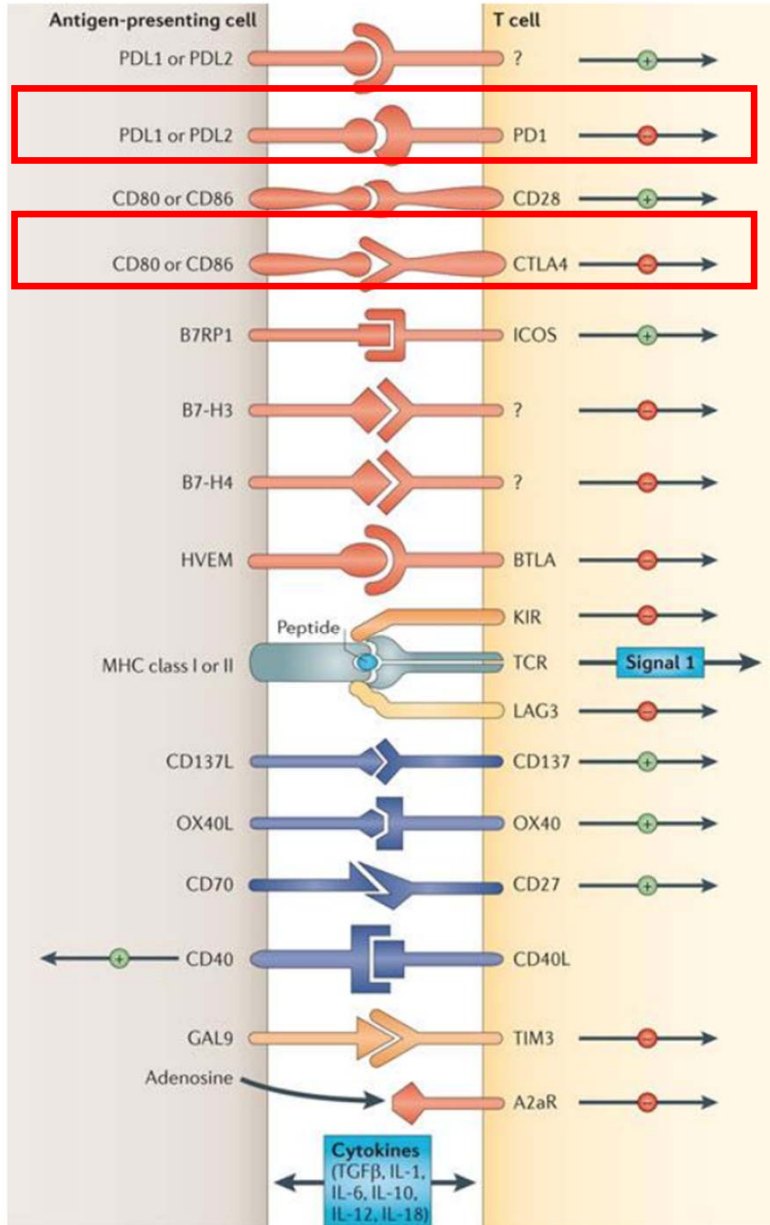
# IFI sur coupe de cervelet de singe



# IFI sur coupe de cerveau de singe



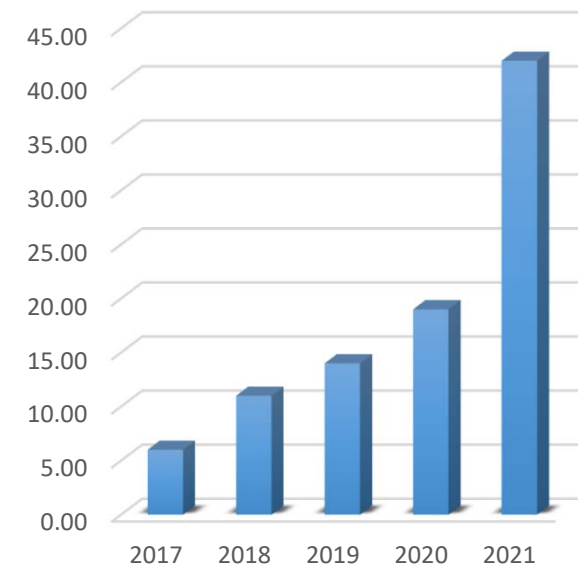
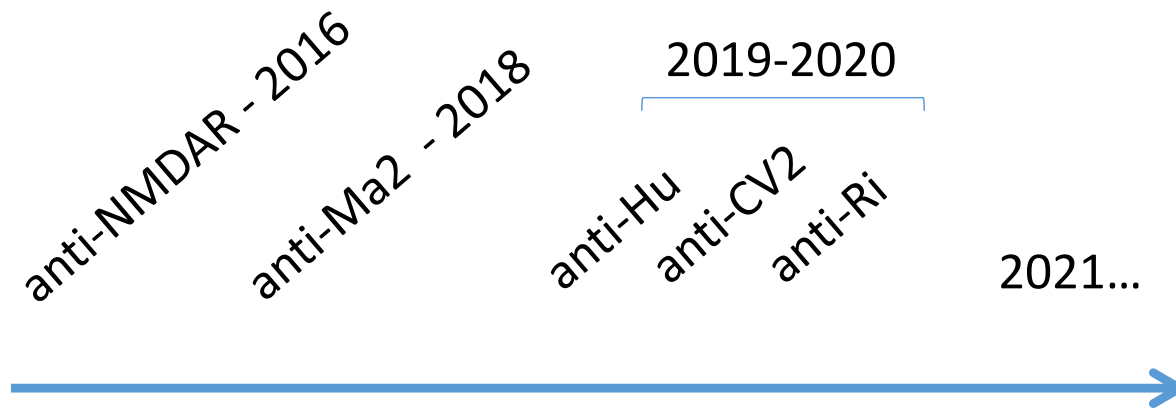
# EAI post anti-PD1



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 !**