

**PRISE EN CHARGE DU
SYNDROME DE NEUROTOXICITÉ
ASSOCIÉ AUX CELLULES
IMMUNITAIRES EFFECTRICES
INDUIT PAR LES ANTICORPS
BISPÉCIFIQUES**

Membres du sous-comité des pharmaciens dédiés aux guides et conseils (sous-comité GÉOQ) du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP) responsables de l'élaboration de ce guide:

Rédactrices principales

- Dominique Goulet, CHU de Québec – Université Laval
- Valérie Bonhomme, CISSS de santé de Laval

Réviseurs

- Mélanie Simard, présidente du sous-comité GÉOQ_CHU de Québec – Université Laval
- Philippe Bouchard, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal
- Amélie Chartier, Centre universitaire de santé McGill
- Valérie Crépeau, CISSS des Laurentides
- Annick Dufour, présidente du CEPSP_CISSS de la Montérégie-Centre
- Sophie Fortier, Centre universitaire de santé McGill
- François Lajoie, CISSS de Lanaudière
- Geneviève Langlois, CIUSSS de l'Estrie-CHUS
- Amélie L'Écuyer, CISSS de santé de Laval
- Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
- Mélanie Masse, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec
- Meggie Thuot, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Maxime Voisine, CISSS des Laurentides

Prise en charge du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

(SNCIE, en anglais : *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [ICANS]*) induit par les anticorps bispécifiques (*bispecific T-cell engagers [BiTEs]*)

Ce guide pratique a été préparé par un sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques du Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, en concertation avec le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ce guide ne se substitue pas au jugement clinique.

Rédaction : printemps 2024

Dans le texte, les acronymes en anglais *CRS* et *ICANS* ont été préférés aux acronymes en français *SLC* et *SNCIE* car, dans la pratique courante, ils sont plus fréquemment utilisés.

Définition et présentation

L'incidence du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (SNCIE, en anglais : *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [ICANS]*) rapportée lors de l'utilisation des anticorps monoclonaux bispécifiques (en anglais : *bispecific T-cell engagers [BiTEs]*) varie de 1 à 9%. La grande majorité des cas rapportés sont des grades 1 ou 2¹⁻⁵. Il s'agit d'un effet indésirable qui se manifeste plus rarement avec les *BiTEs* qu'avec la thérapie par cellules immunes effectrices (en anglais : *Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR-T cells)*). De plus, les *BiTEs* ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique plus récemment que les *CAR-T cells*, ce qui limite les données disponibles concernant leurs effets indésirables. C'est pourquoi la plupart des références consultées s'intéressent davantage au *ICANS* dans le contexte de l'utilisation des *CAR-T cells*.

La présentation d'un *ICANS* est variable et inclut différents niveaux d'atteinte d'état de conscience, de l'aphasie, des convulsions focales ou généralisées et de l'œdème cérébral.

Le *ICANS* débute généralement par une difficulté à trouver ses mots, de la dysphonie, de la dysphasie ou une aphasie d'expression, de la dysgraphie, de la confusion et une détérioration des capacités de la motricité fine et des capacités cognitives¹⁻⁶. Les symptômes peuvent inclure somnolence, céphalées, désorientation, convulsions et œdème cérébral¹⁻⁶. Certains patients pourraient développer une paralysie d'un nerf crânien ou des complications neurologiques telles que des désordres du mouvement s'apparentant à la maladie de Parkinson¹⁻⁶.

La survenue d'un *ICANS* se manifeste souvent de façon concomitante avec un syndrome de libération des cytokines (*SLC*, en anglais : *cytokine release syndrome [CRS]*)^{2,6}. Celui-ci semble être un facteur déclencheur ou un cofacteur du *ICANS*^{2,6}. Un *ICANS* peut également se manifester en l'absence d'un *CRS*, avant la présentation d'un *CRS* ou après la résolution d'un *CRS*^{2,6}. Le *ICANS* survient habituellement après la première ou la seconde dose d'augmentation graduelle du *BiTEs* ou après la première dose complète mais une apparition plus tardive demeure possible¹⁻⁵. La durée d'un épisode de *ICANS* est habituellement de 2 à 5 jours mais peut persister jusqu'à 3 semaines^{1-3,7}.

Le score ICE est un des critères permettant d'évaluer le grade du *ICANS* (voir tableau 1).

Tableau 1 : Score ICE (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*)^{1-2,8}

Paramètre		Score
Orientation	Année, mois, ville, hôpital	4 points
Désignation	Nommer 3 objets (p. ex. pointer une horloge, un crayon, un bouton)	3 points
Suivre des ordres simples (à 2 niveaux)	p. ex. « fermez les yeux et tirez la langue »	1 point
Écriture	Capacité à écrire une phrase complète (à répétition)	1 point
Attention	Compter à rebours de 100 à 0, par dizaine	1 point

Si le patient ne peut pas être réveillé et est incapable de subir l'évaluation pour déterminer son score ICE = 0 point.

Tableau 2 : Classification de l'*American Society for transplantation and Cellular Therapy (ASTC)* 2019 pour un *ICANS*^{1-2,8}

Paramètre	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Score ICE	7-9	3-6	0-2*	0*
Diminution du niveau de conscience**	Le patient se réveille spontanément.	Le patient se réveille au son de la voix.	Le patient se réveille uniquement sous l'effet d'un stimulus tactile.	Le patient ne réagit pas ou réagit uniquement aux stimuli tactiles vigoureux ou répétés. Stupeur ou coma.
Convulsions	Aucune	Aucune	Toute crise convulsive clinique, focale ou généralisée, cessant rapidement ou crise non convulsive à l'EEG cessant à la suite d'une intervention.	Crise convulsive prolongée mettant la vie du patient en danger (> 5 minutes) ou convulsions cliniques ou électriques répétitives non entrecoupées d'un retour à la normale.
Déficit moteur	Aucun	Aucun	Aucun	Faiblesse motrice focale profonde comme l'hémi-parésie ou la paraparésie
Augmentation de la pression intracrânienne	Aucune	Aucune	Œdème focal/local à la neuroimagerie	Augmentation de la pression intracrânienne/

Ce guide pratique a été préparé par un sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques du Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, en concertation avec le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ce guide ne se substitue pas au jugement clinique.

				œdème cérébral, avec signes/symptômes tels que œdème cérébral diffus à la neuroimagerie, posture de décérébration ou de décortication, paralysie du nerf crânien VI, œdème papillaire ou triade de Cushing
--	--	--	--	--

La prise en charge est déterminée par le symptôme le plus sévère qui n'est pas attribuable à une autre cause.

EEG : électroencéphalogramme

* Un patient avec un score ICE de 0 peut être classifié comme grade 3 si éveillé avec aphasie globale.

** Diminution de l'état de conscience non attribuable à une autre cause (p.ex. médicament sédatif).

1. Prévention du *ICANS* et surveillance générale

La prévention du *CRS* fait office de prévention aussi pour le *ICANS* étant donné leur fréquente association (voir le guide de prise en charge du *CRS* sur le site du GEOQ)⁶.

Une évaluation fréquente des signes et symptômes de *ICANS* est requise⁶.

1.1. Hospitalisation vs ambulatoire

Une hospitalisation peut être recommandée durant la période de l'augmentation progressive de la dose du *BiTE* jusqu'à ce que la dose thérapeutique de traitement soit atteinte³. Au congé, l'utilisateur doit être avisé de surveiller les signes et symptômes de *ICANS*⁶. En absence de *ICANS*, les doses suivantes peuvent généralement être administrées en ambulatoire avec une surveillance standard⁶.

Certains *BiTEs* peuvent être administrés d'emblée en ambulatoire chez des patients sélectionnés³. Le patient doit être avisé de demeurer à proximité du centre hospitalier, de surveiller les signes et symptômes de *ICANS* et de contacter l'équipe traitante s'ils se présentent^{3,6}. La structure organisationnelle doit permettre une prise en charge très rapide du *ICANS*¹⁻³.

1.2. Monitoring

Le rapport du consensus de l'*European Myeloma Network* sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables durant le traitement du myélome multiple avec les *BiTEs* ou *CAR-T cells* fournit les recommandations suivantes concernant la surveillance générale en l'absence de *ICANS*:

- Évaluation neurologique (état mental, céphalées, mouvements anormaux) aux 8h (ou plus fréquemment si des changements surviennent)⁶
 - Le patient suivi en ambulatoire doit être avisé de surveiller et de rapporter rapidement les symptômes de toxicité neurologique (céphalées, altération du niveau de vigilance, problème au niveau de l'orientation, autonomie, langage, mouvements anormaux [tremblements, myoclonie])⁶.

Les autres références consultées ne fournissent que peu de détails sur la surveillance générale recommandée (p.ex. paramètres de suivi, fréquence, durée), en l'absence de *ICANS*.

Voici un résumé de la pratique locale de différents centres hospitaliers au Québec à cet égard (en date de février 2024).

- Évaluation neurologique et score ICE aux 8h et prn ^{9,10*,11*,12*}
- Évaluation neurologique et score ICE aux 4 h et prn sauf la nuit ¹³

*Recommandations formulées dans le cadre de l'utilisation des *CAR-T cells*

2. Prise en charge

Tableau 3 : Prise en charge :

Grade	Prise en charge
Tous	<u>Labos et examens :</u> • Évaluation neurologique (incluant le score ICE au moins aux 8 heures [ou plus souvent selon le jugement clinique ou en présence d'un <i>ICANS</i> (au moins aux 4 heures)]) • Consultation en neurologie et évaluation supplémentaire pouvant inclure : fond d'œil, IRM cérébral, ponction lombaire, EEG ⁶ <u>Traitement de support</u> • Si problème de déglutition : administrer la médication par voie IV, adapter l'alimentation (texture molle, alimentation par tube ou parentérale...) ⁶ • Éviter les médicaments causant une dépression respiratoire • Considérer l'ajout d'anticonvulsivant non sédatif (p. ex : levetiracetam) en prophylaxie des convulsions ^{1-3,6} • Traiter l'agitation si besoin (considérer l'effet sédatif des médicaments dans l'évaluation des symptômes neurologiques) ⁶ <u>Si CRS concomitant/traitement par un anticytokine (voir guide de prise en charge du CRS sur le site du GEOQ):</u> • Prévoir des corticostéroïdes pour le <i>ICANS</i> si approprié selon le grade. • Si anticytokine indiqué : ○ De par son poids moléculaire, le tocilizumab présente une pénétration au SNC moins bonne que l'anakinra ou le siltuximab, ce qui expliquerait l'efficacité moindre du tocilizumab pour le traitement du <i>ICANS</i> ¹⁴. ○ Bien que seule la monographie d'epcoritamab le recommande spécifiquement, en présence d'un <i>ICANS</i>, il est préférable d'opter pour un agent autre que le tocilizumab comme l'anakinra (100 mg SC die ou BID jusqu'à résolution) ou le siltuximab (11 mg/kg X 1 dose) (recommandation basée sur un consensus d'experts) ³.
1	Si CRS concomitant : voir ci-haut (section tous grades) Suspendre l'administration du <i>BiTE</i> jusqu'à résolution du <i>ICANS</i> ¹⁻³ <u>Traitement de support additionnel :</u> • L'observation seule peut être envisagée ¹⁻²⁻⁶

Ce guide pratique a été préparé par un sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques du Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, en concertation avec le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ce guide ne se substitue pas au jugement clinique.

	<u>Traitement par un corticostéroïde :</u> • Dexaméthasone 10 mg IV ¹⁵ ○ Si les symptômes neurologiques ont un impact sur la sécurité du patient. ○ Si dysphasie seule, l'observation sans corticostéroïdes peut être envisagée ¹⁵
2	Si CRS concomitant : voir ci-haut (section tous grades) Suspendre l'administration du <i>BiTE</i> jusqu'à résolution du <i>ICANS</i> ^{1-3,5} <u>Traitement par un corticostéroïde:</u> • Dexaméthasone 10 mg IV q 6 à 12 heures jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 puis sevrer sur 48 heures ^{1,2}. ○ Augmenter la dose de corticostéroïdes si pas de réponse après 24h (ex : dexaméthasone 20 mg IV q 6 heures)⁶.
3	Si CRS concomitant : voir ci-haut (section tous grades) Premier épisode : Suspendre l'administration du <i>BiTE</i> jusqu'à résolution du <i>ICANS</i> ^{1-3,5} Deuxième épisode : cesser définitivement le <i>BiTE</i> ^{1-3,5}. Considérer une admission aux soins intensifs ⁶ <u>Traitement par un corticostéroïde :</u> • Dexaméthasone 10 mg IV q 6 heures ^{1-3,6} jusqu'à résolution des symptômes à grade ≤ 1 puis sevrer ^{1,2} ○ Si pas d'amélioration après 24 heures : augmenter dexaméthasone à 20 mg IV q 6 heures ⁶ ou changer pour méthylprednisolone 2 mg/kg die ou 1 à 2 g IV die ^{3,6,15} ○ L'ajout d'anakinra peut être considéré ⁶
4	Si CRS concomitant : voir ci-haut (section tous grades) Cesser définitivement l'administration du <i>BiTE</i> ^{1-3,5} Admission aux soins intensifs (considérer une ventilation mécanique, évaluer la pression intracrânienne)⁶ <u>Traitement par un corticostéroïde :</u> • Dexaméthasone 20 mg IV q 6 heures ^{1-3,6,15} jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ¹⁵ puis sevrer¹⁻². ○ Si réfractaire : Méthylprednisolone 1-2 g IV die ^{1-3,15} ▪ Malgré le peu de données probantes, l'ajout d'autres traitements pourrait être considéré tel que recommandé pour le traitement du <i>ICANS</i> secondaire aux <i>CAR-T cells</i> si la réponse est sous-optimale aux corticostéroïdes à très haute dose (ex :

anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamide, ATG, etc.)¹⁶

3. Prophylaxie anti-infectieuse

Lors de l'initiation d'un corticostéroïde, une prophylaxie antivirale, antibiotique et/ou antifongique pourrait être instaurée selon le jugement clinique et les facteurs de risques inhérents au patient.

4. Suivi et retraitement

Grade	Action
1	Le <i>ICANS</i> doit être résolu avant d'administrer la prochaine dose du <i>BiTE</i>¹⁻³. Se référer à la monographie du produit pour déterminer la dose à administrer selon le temps écoulé depuis la dernière dose (besoin de reprendre l'augmentation progressive à évaluer)¹⁻⁵.
2	Suspendre l'administration du <i>BiTE</i> jusqu'à résolution de l'<i>ICANS</i>, et, lors de reprise, surveillance étroite X 48h^{1,2}. Se référer à la monographie du produit pour déterminer la dose à administrer selon le temps écoulé depuis la dernière dose (besoin de reprendre l'augmentation progressive à évaluer)¹⁻⁵.
3	- Premier épisode, suspendre l'administration du <i>BiTE</i> jusqu'à résolution de l'<i>ICANS</i> et, lors de reprise, surveillance étroite x 48 heures^{1-3,5} - Deuxième épisode : suspendre définitivement^{1-3,5} Se référer à la monographie du produit pour déterminer la dose à administrer selon le temps écoulé depuis la dernière dose (besoin de reprendre l'augmentation progressive à évaluer)¹⁻⁵.
4	Cesser définitivement le <i>BiTE</i> ^{1-3,5} .

5. Références :

1. Janssen Inc. Monographie du teclistamab (Tecvayli). Toronto, Ontario. Juillet 2023.
2. Pfizer Canada. Monographie de l'elranatamab (Elrexio). Kirkland, Québec. Décembre 2023.
3. Corporation Abbvie. Monographie de l'epcoritamab (Epkinly). Saint-Laurent, Québec. Octobre 2023
4. Hoffmann-La Roche Limitée. Monographie du glofitamab (Columvi). Mississauga, Ontario. Mars 2023.
5. Genentech Inc. Monographie du mosunetuzumab (Lunsumio). South San Francisco (CA). Décembre 2022.
6. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA et coll. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 2023;24(6):e255-e269.
7. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky Ret coll. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*. 2023;29(9):2259-2267.

Ce guide pratique a été préparé par un sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques du Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, en concertation avec le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ce guide ne se substitue pas au jugement clinique.

8. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et coll. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-38.
9. Anticorps bispécifiques (BiTE – bispecific T-cell engager). Département de pharmacie du Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. Règle d'utilisation des médicaments. Rédigé le : Novembre 2023.
10. Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Toxicity Assessment and Management Algorithm Day 0-30. MUHC Immune Effector Cell Program. Version: 2023/04/23.
11. Gestion des toxicités liées à l'administration de cellules immunes effectrices. Politiques et procédures. Programme de greffe de cellules souches hématopoïétiques et thérapie cellulaire. Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal. Date : 2023-01-30.
12. Algorithme suggéré pour la prise en charge de l'Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS). CHU de Québec Version Nov 2023
13. Teclistamab et soins infirmiers. Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre. Direction des soins infirmiers – Qualité et évolution de la pratique. Présenté 2 et 3 novembre 2023.
14. Hay KA. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy. *Br J Haematol* 2018;183(3):364-374
15. mSMART Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy. Management of Teclistamab Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Cell Associated Neurotoxicity Syndrome (slc). V.1.2023. https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/63f6c236a578cd1d5a097c65/1677115959910/mSMART+Teclistamab+guideline_V1_2023_rev.pdf
16. Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M et coll. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3978-3992.